

Diagnóstico preciso, temprano e intervención temprana en parálisis cerebral

Avances en diagnóstico y tratamiento

Iona Novak, PhD; Cathy Morgan, PhD; Lars Adde, PhD; James Blackman, PhD; Roslyn N. Boyd, PhD; Janice Brunstrom-Hernandez, MD; Giovanni Cioni, MD; Diane Damiano, PhD; Johanna Darrah, PhD; Ann-Christin Eliasson, PhD; Linda S. de Vries, PhD; Christa Einspieler, PhD; Michael Fahey, PhD; Darcy Fehlings, PhD; Donna M. Ferriero, MD; Linda Fetters, PhD; Simona Fiori, PhD; Hans Forsberg, PhD; Andrew M. Gordon, PhD; Susan Greaves, PhD; Andrea Guzzetta, PhD; Mijna Hadders-Algra, PhD; Regina Harbourne, PhD; Angelina Kakooza-Mwesige, PhD; Petra Karlsson, PhD;

Lena Krumlinde-Sundholm, PhD; Beatrice Latal, MD; Alison Loughran-Fowlds, PhD; Nathalie Maitre, PhD; Sarah McIntyre, PhD; Garey Noritz, MD; Lindsay Pennington, PhD; Domenico M. Romeo, PhD; Roberta Shepherd, PhD; Alicia J. Spittle, PhD; Marelle Thornton, DipEd; Jane Valentine, MRCP; Karen Walker, PhD; Robert White, MBA; Nadia Badawi, PhD

IMPORTANCIA Parálisis cerebral es la discapacidad física más común en la infancia y ocurre en 1 cada 500 nacidos vivos. Históricamente, el diagnóstico fue hecho entre los 12 y 24 meses pero actualmente puede ser hecho antes de los seis meses de edad corregida.

OBJETIVOS Revisar sistemáticamente la mejor evidencia disponible para el diagnóstico preciso, temprano de parálisis cerebral y resumir la mejor evidencia disponible acerca de intervención temprana parálisis cerebral-específica que debería seguir al diagnóstico temprano para optimizar la neuroplasticidad y la función.

REVISIÓN DE LA EVIDENCIA Este estudio buscó sistemáticamente en la literatura acerca del diagnóstico temprano de parálisis cerebral en MEDLINE (1956-2016), EMBASE (1980-2016), CINAHL (1983-2016), y la Biblioteca Cochrane (1988-2016) y por búsqueda manual. Los términos de búsqueda incluyeron *parálisis cerebral, diagnóstico, detección, predicción, identificación, validez predictiva, precisión, sensibilidad y especificidad*. El estudio incluyó revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, criterios de precisión diagnóstica, y guías clínicas basadas en la evidencia. Los hallazgos son reportados según la definición PRISMA, y las recomendaciones son reportadas según el instrumento Evaluación de Guías, Investigación y evaluación (AGREE) II.

HALLAZGOS

Seis revisiones sistemáticas y dos guías clínicas basadas en la evidencia cumplieron con los criterios de inclusión. Todos los artículos incluidos tuvieron alta puntuación metodológica del Examen de Calidad de estudios de Precisión diagnóstica (QUADAS). En infantes, los signos clínicos y síntomas de parálisis cerebral surgen y evolucionan antes de los dos años de edad; por lo tanto, una combinación de herramientas estandarizadas debería ser utilizada para predecir el riesgo junto con la historia clínica. Antes de los 5 meses de edad corregida, las herramientas más predictivas para detectar riesgo son la RMN al término (86-89 % de sensibilidad), la Evaluación Cualitativa de Movimientos Generales de Prechtl (98% de sensibilidad), y el Examen neurológico Infantil de Hammersmith (90% de sensibilidad). Después de los 5 meses de edad corregida, las herramientas más predictivas para detectar riesgo son RMN (86%-89%) (donde son seguras y factibles), el Examen neurológico Infantil de Hammersmith (90% de sensibilidad), y la Evaluación del Desarrollo de niños pequeños (índice 83%). La topografía y severidad de la parálisis cerebral son más difíciles de determinar en la infancia, y la RMN y el Examen neurológico Infantil de Hammersmith pueden ser útiles para asistir en las decisiones clínicas. En países de alto ingreso, 2 cada 3 individuos con parálisis cerebral caminarán, 3 cada 4 hablarán, y 1 cada 2 tendrán inteligencia normal.

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA

El diagnóstico temprano comienza con la historia médica e incluye emplear neuroimágenes, evaluaciones estandarizadas neurológicas y motoras que indiquen la congruencia de hallazgos anormales indicativos de parálisis cerebral. Los clínicos deberían comprender la importancia de promover la derivación para la intervención temprana específica para optimizar la plasticidad motora y cognitiva del infante, prevenir complicaciones secundarias, y favorecer el bienestar del cuidador.

Según un reporte del 2007, "Parálisis cerebral es un grupo de desórdenes permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, causantes de limitación de la actividad, que son atribuidas a alteraciones no-progresivas ocurridas en el cerebro fetal en desarrollo o en el infantil (1-p9). Parálisis cerebral es un diagnóstico clínico basado en una combinación de signos clínicos y neurológicos. El diagnóstico se produce típicamente entre las edades de 12 a 24 meses (2-4). Existen 4 tipos motores que pueden aparecer y cambiar durante los primeros dos años de vida: 1) espasticidad (85%-91%); disquinesia (4%-7%), incluyendo distonía y atetosis; 3) ataxia (4%-6%); y 4) hipotonía (2%), que no está clasificada en todos los países (2). Disquinesia, ataxia e hipotonía usualmente afectan los 4 miembros, mientras que la espasticidad es caracterizada topográficamente como 1) unilateral (hemiplejía) (38%) y 2) bilateral, incluyendo diplejía (siendo los miembros inferiores más afectados que los superiores) (37%) y cuadriplejía (los 4 miembros y el tronco afectados) (24%) (2). Son comunes y discapacitantes las comorbilidades y limitaciones funcionales, incluyendo dolor crónico (75%), epilepsia (35%), discapacidad intelectual (49%), problemas musculoesqueléticos (ej. Luxación de cadera) (28%), trastornos de conducta (26%), alteraciones del sueño (23%), ceguera funcional (11%), y déficit auditivo (4%) (5).

Parálisis cerebral es la discapacidad física más común de la infancia, con una prevalencia de 2.1 casos por 1000 en países de altos ingresos (6). La prevalencia está descendiendo en Australia y Europa (7,8). Las tasas exactas en países de ingresos bajos o medios son menos certeras (9) pero parece ser superior, con peor impedimento físico, debido a mayor carga de enfermedad infecciosa y diferencias en el cuidado prenatal y perinatal (10). El paso causal completo para parálisis cerebral no es claro en aproximadamente el 80% de los casos, pero los factores de riesgo son identificables con frecuencia a partir de la historia de la concepción, embarazo, nacimiento, y el período postneonatal (11). El paso causal completo es un complejo entramado entre varios factores de riesgo cruzando diversos períodos (11), incluyendo nueva evidencia que sugiere que el 14% de los casos tienen un componente genético (12-14). El diagnóstico temprano no debe excluir investigación etiológica específica posterior, y la identificación de una etiología específica no impide que los individuos tengan también parálisis cerebral. Los avances de la genética parece que pronto ayudarán en el proceso diagnóstico.

Nuestro objetivo primario fue revisar sistemáticamente la mejor evidencia disponible para el diagnóstico temprano y preciso, de parálisis cerebral. Nuestro objetivo secundario fue resumir la mejor evidencia disponible acerca de la intervención temprana específica para parálisis cerebral que debería seguir al diagnóstico temprano para optimizar la neuroplasticidad y la función.

Métodos

Condujimos una revisión sistemática para desarrollar una guía clínica práctica internacional según el Manual de Desarrollo de Guías de la OMS (15) y el Instituto de Estándares Médicos (16). Seguimos las recomendaciones de reporte delineadas en el instrumento AGREE II (17) y la recomendación PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) (18). Buscamos sistemáticamente en MEDLINE (1956-2016), EMBASE (1980-2016), CINAHL (1983-2016) y la Biblioteca Cochrane (1988- 2016) y buscamos manualmente utilizando los siguientes términos: *parálisis cerebral*, *diagnóstico*, *detección*, *predicción*, *identificación*, *validez predictiva*, *precisión*, *sensibilidad*, y *especificidad*. Incluimos revisiones sistemáticas con o sin

meta-análisis, precisión de criterios diagnósticos, y guías clínicas basadas en la evidencia. La calidad fue sopesada con la lista de puntuación metodológica QUADAS para la precisión diagnóstica de las revisiones sistemáticas (19).

Se utilizó el marco GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) para determinar la calidad y formular recomendaciones a lo largo de un continuo de 4 partes, incluyendo fuerte para, condicional para, condicional contra, y fuerte contra (20). En cuanto al método GRADE, sopesamos 1) el balance entre las consecuencias deseables e indeseables de diferentes estrategias de manejo o no actuar; 2) preferencias familiares, incluyendo beneficios vs riesgos e inconveniencia; y 3) costo. Las recomendaciones fueron discutidas cara a cara entre todos los autores, y el manuscrito fue revisado, editado y acordado por todos los coautores. Los autores fueron clínicos involucrados en el diagnóstico de parálisis cerebral, incluidos neurólogos, pediatras, neonatólogos, especialistas en rehabilitación, generalistas, neuroradiólogos, psiquiatras, terapeutas físicos, psicólogos, terapeutas ocupacionales, fonoaudiólogos, enfermeras, y educadores tempranos. Individuos con parálisis cerebral y padres también contribuyeron como autores, como reaseguro de que las recomendaciones acordaban con sus visiones y preferencias.

Resultados

Seis revisiones sistemáticas (21-26) y 2 guías clínicas basadas en la evidencia (27, 28) cumplieron los criterios de inclusión. La calidad metodológica de la evidencia fue muy alta (Tabla en el Suplemento), permitiendo recomendaciones fuertes GRADE (20). Existen muchas herramientas estandarizadas que predicen el riesgo de parálisis cerebral temprano. Se resumió la mejor evidencia disponible (Tabla en el Suplemento), y con un diagrama PRISMA se resumió el flujo del estudio (Figura en el Suplemento).

Avances en diagnóstico: el Diagnóstico clínico precoz es ahora posible

La edad anterior a los 12 a 24 meses fue considerada históricamente como el período latente o silente en el que la parálisis cerebral no podía ser identificada con certeza. Los expertos ahora consideran que este período silente no existe, porque la parálisis cerebral o "alto riesgo de parálisis cerebral" pueden ser precisamente detectados antes de los 6 meses de edad corregida. Las 3 herramientas con mejor validez predictiva para detectar parálisis cerebral antes de los 5 meses de edad corregida son 1) RMN (sensibilidad 86-89%) (21, 27), 2) la valoración de los Movimientos Generales de Prechtl (MGs) (sensibilidad 98 %) (21), y 3) Examen Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE) (sensibilidad 90%) (25) (Tabla en el Suplemento). Después de los 5 meses de edad corregida, las herramientas más predictivas para detectar riesgo son RMN (86%-89%) (donde es segura y factible), el HINE (sensibilidad 90%), y el examen de Desarrollo de Niños pequeños (índice C 83%). Evidencia de alta calidad también indica que una trayectoria de MGs o scores HINE anormales, en combinación con RMN anormal, produciendo hallazgos congruentes, es aún más precisa que los exámenes clínicos individuales aislados (21, 25).

Para hacer un diagnóstico clínico temprano antes de los 6 meses de edad corregida, se recomienda una combinación de exámenes con fuerte valor predictivo apareado al criterio clínico. Hemos hecho 12 recomendaciones a partir de la mejor evidencia clínica (Tabla 1). Un equipo clínico altamente experimentado debería idealmente conducir e interpretar las evaluaciones estandarizadas y luego comunicar los resultados compasivamente.

Diagnóstico clínico provisional de alto riesgo de parálisis cerebral

Cuando el diagnóstico es sospechado pero no puede hacerse con certeza, recomendamos emplear el diagnóstico provisional de alto riesgo de parálisis cerebral hasta que un diagnóstico sea confirmado. Recomendamos especificar parálisis cerebral porque los infantes con parálisis

cerebral requieren y se benefician con intervenciones tempranas diferentes que los niños con "riesgo de retraso del desarrollo", "riesgo de autismo", "riesgo de daño", o con "riesgo social". Cuando se percibe que el niño está en riesgo de parálisis cerebral, él o ella deberían ser referidos a una intervención temprana parálisis cerebral-específica (Ver la sección Avances en Tratamiento), con monitoreo médico, neurológico y del desarrollo regular por parte del pediatra de cabecera o el neurólogo para asistir con la formación de un cuadro diagnóstico. Para asignar el diagnóstico provisional de alto riesgo de parálisis cerebral, el infante debe tener disfunción motora (criterio esencial) y al menos uno de dos criterios adicionales.

Criterio Esencial (Requisito)

Disfunción Motora

En las disfunciones motoras, la calidad de los movimientos del infante está reducida (ej. MGs fidgety ausentes) (29) o es neurológicamente anormal (ej: score anormal en un examen motriz estandarizado u observaciones del padre y cuidador o clínico de pobre sostén cefálico, no sentarse, incapacidad de agarre, o no lograr alcanzar un juguete cuando corresponde).

Como advertencia, en presentaciones más leves, especialmente parálisis cerebral unilateral, es posible para un niño presentar un score dentro del rango normal en la evaluación motora estandarizada, mientras aún está presentando movimientos anormales. Por ejemplo, un niño con hemiplejía podría obtener un score motriz fino normal, pero completa la evaluación con una sola mano. Similarmente, un infante con diplejía puede lograr scores normales de miembro superior y scores anormales de miembros inferiores, produciendo un score total motor dentro del rango normal. Por lo tanto, es esencial que los exámenes sean conducidos por un profesional avezado en determinar movimientos atípicos a diferencia de los típicos.

Criterios adicionales (Requisito al menos uno)

Neuroimágenes anormales

La RMN anormal (21, 27) con o sin ultrasonido craneal seriado en infantes prematuros (21, 28) puede identificar anomalías neuroanatómicas predictivas de parálisis cerebral. Los patrones más predictivos son 1) injuria de la sustancia blanca (LPV o infartos hemorrágicos periventriculares) (56%), 2) lesiones corticales y profundas de la sustancia gris (ganglios basales o tálamo, injuria de línea media [injuria parasagital], encefalomalacia multiquística, o trombosis) (18%), y 3) malformaciones cerebrales (lisencefalia, paquigiria, displasia cortical, polimicrogiria, o esquizecefalia) (9%).

Historia clínica indicadora de riesgo de parálisis cerebral

Riesgos pre-concepcionales incluyen historia de mortinatos, abortos espontáneos, bajo nivel socioeconómico, reproducción asistida, y variaciones de número de copias genéticas.

Los riesgos en el embarazo incluyen genéticos, defectos congénitos, embarazo múltiple, varón, enfermedad materna tiroidea o pre eclampsia, infección, RCIU, prematurez y abusos de sustancias.

Riesgos al nacer incluyen HIE, convulsiones, hipoglucemia, ictericia e infección.

Riesgos postnatales comprenden trombosis, infección, complicaciones quirúrgicas, e injuria cerebral accidental y no-accidental (31) ocurrida antes de los 24 meses de edad, según los criterios de inclusión de la Vigilancia de Parálisis cerebral de Europa y el Registro Australiano de Parálisis cerebral.

Dos caminos de detección temprana basados en diferentes riesgos

La mitad de los niños con parálisis cerebral tienen indicadores de riesgo identificables en el período neonatal, permitiendo la detección temprana (31) (ej. Prematuridad, crecimiento intrauterino anormal, encefalopatía, anomalías genéticas y convulsiones). Hemos descrito a esta población como poseedora de "riesgo detectable neonatal para parálisis cerebral", y este proceso ocurre antes de los 5 meses de edad corregida. Para la otra mitad de infantes con parálisis cerebral, la gesta y el parto pueden haber parecido no complicados y los padres, cuidadores o profesionales de la comunidad son los primeros en notar hitos motores demorados (ej. No sentarse a los 9 meses o asimetría manual). Estos hallazgos ocurren especialmente en niños portadores de parálisis cerebral unilateral, que con frecuencia manejan bien las habilidades motoras rudimentarias tempranas, tales como sonreír, deglutir, y control cefálico, y no es hasta que intentan habilidades motoras más complejas, tales como prensión, que la asimetría se hace evidente. Llamamos a esta población "riesgos detectable en el infante para parálisis cerebral", y este camino ocurre después de los 5 meses de edad corregida. Desarrollamos un marco conceptual para diagnóstico temprano basado en estos dos caminos para asegurar que las herramientas más sensibles y específicas son utilizadas para reducir resultados falsos positivos y falsos negativos. El algoritmo diagnóstico del paso clínico para estos dos grupos varía porque las herramientas tienen propiedades psicométricas diferentes dependiendo de la edad del infante (Figura).

Severidad

Los padres o cuidadores querrán saber acerca de la severidad de la discapacidad física de su niño para comprender sus capacidades para planear su futuro. En niños menores de 2 años, la severidad motora es difícil de predecir certeramente por las siguientes razones: 1) casi la mitad de todos los niños menores de dos años tienen su GMFCS reclasificado, 2) existen pocos datos de la historia natural de niños con parálisis cerebral (ej. Aparición de espasticidad, disquinesia, o contracturas), 3) las habilidades motoras están desarrollándose, 4) la presencia o ausencia de hipertonía cambia y evoluciona, y 5) hay un rápido crecimiento cerebral y reorganización dependiente del uso en respuesta al cuidado y la terapia. En niños de 2 años o mayores, la severidad es clasificada confiablemente utilizando los 5 niveles de GMFCS Extendida y Revisada (32). En niños menores de 2 años, la predicción de la severidad motora debería ser hecha cautelosamente empleando herramientas estandarizadas, incluyendo los puntos de corte del HINE, combinados con neuroimágenes (25). Los padres o cuidadores pueden asumir erróneamente que el diagnóstico significa que su hijo necesitará silla de ruedas o tendrá una discapacidad intelectual. Sin embargo, en países de alto ingreso, los datos poblacionales indican que 2 de 3 individuos con parálisis cerebral caminarán, 3 de 4 hablarán, y 1 de 2 tendrá inteligencia normal (5).

Tabla 1. Recomendaciones de detección temprana y diagnóstico desde la mejor evidencia disponible

Recomendaciones	Fuerza de la Recomendación y Calidad de la evidencia
<p>1.0 El diagnóstico clínico de CP puede y debe realizarse lo antes posible para que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El bebé puede recibir intervención y vigilancia temprana específica del diagnóstico para optimizar neuroplasticidad y prevenir complicaciones • Los padres pueden recibir apoyo psicológico y financiero (cuando esté disponible) 	Recomendación fuerte basada en evidencia de calidad moderada por los resultados de bebés y padres
<p>1.1 Cuando se sospecha el diagnóstico clínico pero no se puede hacer con certeza, el diagnóstico clínico provisional de alto riesgo de PC debe administrarse de manera que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El bebé pueda recibir intervención y vigilancia temprana específica del diagnóstico para optimizar neuroplasticidad y prevenir complicaciones • Los padres puedan recibir apoyo psicológico y financiero (cuando esté disponible) • Proporcionar una monitorización diagnóstica continua hasta que se llegue al diagnóstico 	Recomendación fuerte basada en evidencia de calidad moderada por los resultados de bebés y padres
<p>2.0 Las evaluaciones e investigaciones estandarizadas tempranas para la detección de CP siempre deben ser llevadas a cabo en poblaciones con riesgos detectables en recién nacidos (bebés prematuros, bebés con encefalopatía neonatal, con defectos de nacimiento e infantes ingresados en la UCIN)</p>	Recomendación fuerte basada en evidencia de calidad elevada por test psicométricos
Detección Temprana de PC antes de los 5 m de EC	
<p>3.0 Opción A: el método más preciso para la detección temprana de PC en recién nacidos con riesgos detectables menores de 5 meses (EC) es utilizar una combinación de una evaluación motora estandarizada, neuroimagen e historia sobre factores de riesgo</p>	Recomendación fuerte basada en evidencia de elevada calidad por test psicométricos en poblaciones de recién nacidos con riesgo detectable
Evaluación motora estandarizada	
<p>3.1 Prueba: MGs para identificar la disfunción motora (95% -98% predictivo de PC), combinado con Neuroimagen.</p>	Recomendación fuerte basada en evidencia de elevada calidad por test psicométricos en poblaciones de recién nacidos con riesgo detectable
Neuroimagen	
<p>3.2 Prueba: IRM (se requiere sedación previa) para detectar neuroanatomía anormal en áreas motoras del cerebro (80% -90% predictivo de PC). Tener en cuenta que la neuroimagen normal no excluye automáticamente el diagnóstico de riesgo de PC.</p>	Recomendación fuerte basada en evidencia de elevada calidad por test psicométricos en poblaciones de recién nacidos con riesgo detectable
<p>4.0 Opción B: en contextos donde la evaluación de los MGs no está disponible o la IRM no es segura o asequible (p. ej., en países de ingresos bajos a medios), la detección temprana de CP en recién nacidos con riesgos y menores de 5 meses (EC) aún es posible y debe llevarse a cabo para permitir el acceso a intervención</p>	Recomendación fuerte basada en evidencia de moderada calidad por test psicométricos en poblaciones de recién nacidos con riesgo detectable
Evaluación neurológica estandarizada	
<p>4.1 Prueba: HINE (puntajes <57 a los 3 meses son 96% predictivos de PC)</p>	Recomendación fuerte basada en evidencia de moderada calidad por test psicométricos en poblaciones de recién nacidos con riesgo detectable
Evaluación motora estandarizada	
<p>4.2 Prueba: TIMP</p>	Recomendación condicional basada en evidencia de baja calidad por prueba psicométrica en poblaciones de riesgo
Detección Temprana de PC después de los 5 m de EC	
<p>La detección precoz y precisa de PC en aquellos lactantes entre 5 y 24 meses de edad con riesgo perceptible puede y debe ocurrir tan pronto como sea posible, pero son necesarias diferentes herramientas de diagnóstico.</p>	
<p>5.0 A cualquier bebé con:</p> <p>(a) Incapacidad para sentarse independientemente a los 9 meses de edad, o</p> <p>(b) Asimetría de la función de la mano, o</p> <p>(c) Incapacidad para tomar peso a través de la superficie plantar (talón y antepie)</p> <p>se le deben realizar estudios estandarizados para PC</p>	Recomendación fuerte basada en evidencia de elevada calidad por pautas motoras
<p>6.0 Opción A: el método más preciso para la detección temprana de PC en aquellos bebés mayores de 5 meses (EC) pero menores de 2 años con riesgos detectables, es usar una combinación de evaluación neurológica estandarizada, neuroimagen y evaluación motora estandarizada con historia que considere los factores de riesgo</p>	Recomendación condicional basada en evidencia de calidad moderada por pruebas psicométrica en poblaciones de recién nacidos con riesgo detectable.
Evaluación neurológica estandarizada	
<p>6.1 Prueba: HINE (90% predictivo PC). Aquellos con puntajes HINE <73 (a los 6, 9 o 12 meses) deben ser considerado en alto riesgo de PC. Los puntajes de HINE <40 (a los 6, 9 o 12 meses) casi siempre indican PC combinado con neuroimagen y evaluaciones motoras estandarizadas</p>	Recomendación condicional basada en evidencia de calidad moderada por pruebas psicométrica en poblaciones de recién nacidos con riesgo detectable.
Neuroimagen	
<p>6.2 Prueba: IRM para detectar neuroanatomía anormal en áreas motoras cerebrales (la sedación puede ser requerida desde >6 sem hasta los 2 años). Lesiones definidas se pueden ver temprano, pero las lesiones sutiles de la sustancia blanca pueden ser difíciles de detectar debido al rápido crecimiento, mielinización y actividad dependiente de la plasticidad. Se recomiendan exploraciones por Resonancia Magnética repetidas a los 2 a de edad para bebés con hallazgos inicialmente normales en RM (a los 12-18 m) pero con anomalía motora o neurológica persistente, combinada con evaluaciones motoras estandarizadas.</p>	Recomendación condicional basada en evidencia de calidad moderada por pruebas psicométrica en poblaciones de recién nacidos con riesgo detectable.
Evaluación motora estandarizada	
<p>6.3 Prueba: DAYC para que los padres se autinformen y cuantifiquen el retraso motor (80% predictivo de PC). Evaluaciones adicionales pueden mejorar la triangulación de los hallazgos</p>	Recomendación condicional basada en evidencia de calidad baja a moderada por pruebas psicométrica en poblaciones de recién nacidos con riesgo detectable.
<p>6.4 Pruebas: AIMS (86% predictivo de un resultado motor anormal) y NSMDA (82% predictivo de resultado motor anormal)</p>	
<p>7.0 Opción B: en contextos donde la MRI no es segura o asequible, la detección temprana de PC sigue siendo posible en aquellos con riesgos detectables en lactantes entre 5 y 24 meses EC y deben llevarse a cabo para permitir acceso a la intervención temprana.</p>	Recomendación fuerte basada en evidencia de calidad moderada por pruebas psicométrica en poblaciones de recién nacidos con riesgo detectable.
Evaluación neurológica estandarizada	
<p>7.1 Prueba: HINE (90% predictivo de PC a la edad de 2-24 meses)</p> <p>Puntuaciones HINE a los 6, 9 o 12 meses:</p> <p><73 indica alto riesgo de PC</p> <p><40 indica un resultado anormal, generalmente PC</p>	Recomendación fuerte basada en evidencia de calidad moderada por pruebas psicométrica en poblaciones de recién nacidos con riesgo detectable.
Evaluación motora estandarizada	
<p>7.2 Prueba: DAYC para cuantificar el retraso del motor (89% predictivo de PC)</p>	Recomendación condicional basada en evidencia de calidad baja a moderada por pruebas psicométrica en poblaciones de recién nacidos con riesgo detectable.
<p>7.3 Prueba: MAI para cuantificar el retraso motor (73% predictivo de PC)</p>	

(continúa)

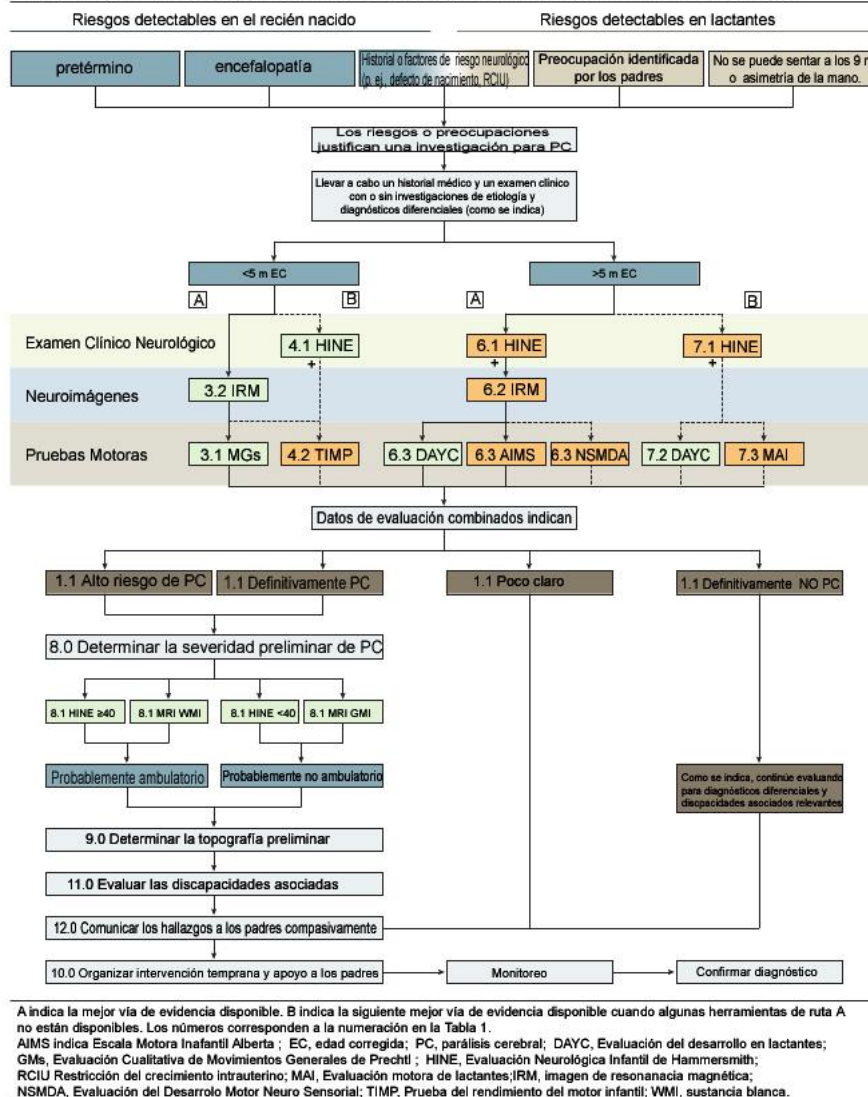
Recomendaciones	Fuerza de la Recomendación y Calidad de evidencia
Detección temprana de la severidad motora de la PC	
El pronóstico de la severidad motora a largo plazo es más preciso en niños mayores de 2 años utilizando el GMFCS	
8.0 En menores de 2 años, el pronóstico de las predicciones de severidad motora debe tomarse con cautela y siempre implica el uso de herramientas estandarizadas porque el desarrollo incompleto de las habilidades motoras voluntarias o el tono anormal pueden confundir las observaciones clínicas. La gravedad motora de PC en los menores de 2 años se predice con mayor precisión usando lo siguiente:	Recomendación condicional basada en evidencia de baja calidad
Evaluación neurológica estandarizada 8.1 Prueba: HINE. Los puntajes de corte predicen la gravedad probable Puntuaciones HINE a los 3, 6, 9 o 12 meses: • 50-73 Indica PC unilateral probable (es decir, 95%-99% ominará) • < 50 indica probable PC bilateral Puntajes HINE en 3-6 meses: • 40-60 Indica probable GMFCS I-II • <40 indica probable GMFCS III-V	Recomendación condicional basada en evidencia de moderada calidad en poblaciones de recién nacido con riesgo detectable.
Neuroimagen 8.2 Prueba: IRM PC no ambulante es más probable después de: • Hemorragias parenquimatosas bilaterales (grado IV) • Leucomalacia periventricular quística bilateral (grado III) • Maldesarrollo cerebral • Lesión de los ganglios basales PC ambulante es más probable después de: • Lesiones unilaterales (hemorragia grado IV o accidente cerebrovascular isquémico perinatal) • Leucomalacia periventricular (no quística) • Lesión de materia blanca moderada a severa Las imágenes normales no excluyen PC, y los hallazgos anormales en IRM no predicen automáticamente PC.	Recomendación condicional basada en evidencia de moderada calidad en poblaciones de recién nacido con riesgo detectable.
Detección temprana de subtipo motor y topografía de PC.	
9.0 La detección temprana del subtipo motor y la topografía puede ser difícil en los menores de 2 años, pero, siempre que sea posible, es importante identificar la PC unilateral frente a la PC bilateral precozmente para las intervenciones tempranas (p. ej. terapia de movimiento inducida por restricción) los resultados musculoesqueléticos a largo plazo y las necesidades de vigilancia difieren (p. ej., vigilancia de la cadera)	Recomendación condicional basada en evidencia de baja a alta calidad.
Intervención Temprana	
10.0 El diagnóstico clínico de PC o el diagnóstico provisional de alto riesgo de PC siempre se debe seguir mediante una derivación a una intervención temprana específica (p. ej., terapia de movimiento inducida por restricción y vigilancia de cadera). La preocupación de los padres es una razón válida para iniciar investigaciones de diagnóstico formales y referencias a la intervención temprana.	Recomendación fuerte basada en evidencia de baja a alta calidad.
Detección temprana de discapacidades asociadas.	
11.0 El diagnóstico clínico de PC o el diagnóstico provisional de alto riesgo de PC siempre debe incluir investigaciones médicas estándar para las discapacidades asociadas y las limitaciones funcionales (p. ej., deficiencia visual, deficiencia auditiva y epilepsia)	Recomendación fuerte basada en evidencia de alta calidad de registro de población por tasas de discapacidades asociadas.
Comunicando bien el diagnóstico a los padres	
12.0 Los padres experimentan dolor y pérdida al momento del diagnóstico o notificación de alto riesgo; por tanto, la comunicación con una familia debe ser una serie de conversaciones bien planificadas y compasivas. Debe ser cara a cara, con ambos padres o cuidadores presentes (cuando corresponda), en privado, con honestidad, sin jerga, con comunicación empática adaptada a la familia, seguida de información escrita, identificación de fortalezas, invitación a preguntar, discusión de sentimientos, recomendaciones para usar el apoyo de padres a padres y la organización de la intervención temprana	Recomendación fuerte basada en entrevistas cualitativas con los padres de alta calidad

Abreviaturas: AIMS, Escala Motora Infantil Alberta; EC, edad corregida; PC, Parálisis cerebral; DAYC, evaluación del desarrollo de niños pequeños; GMFCS, Sistema de Clasificación de Función Motora; MGS, Evaluación Cualitativa de Movimientos generales de Pechtl; HINE, Examen neurológico infantil de Hammersmith MAI, Evaluación Motora Infantil; IRM imagen de resonancia magnética; UCIN, Unidad de cuidado intensivo neonatal;

Determinación de tipo motor y topografía

Los tipos motores y topografía de parálisis cerebral pueden surgir y cambiar durante los 2 primeros años de vida. La parálisis cerebral puede ser difícil de clasificar con precisión antes, pero los signos clínicos existen (33-37) (Tabla 2). Por ejemplo, la aparición de la espasticidad puede ocurrir después de 1 año de edad; por lo tanto, la ausencia de espasticidad detectable tempranamente no significa que el infante no tenga parálisis cerebral espástica. Además, los infantes pueden tener más de una alteración motora debido a que la espasticidad y la distonía con frecuencia coexisten. A medida que aumentan los niveles de actividad voluntaria del infante, algunos síntomas pueden resolverse (ej. No uso de un miembro), mientras que otros síntomas pueden empeorar (ej. Aumento de posturas distónicas involuntarias en respuesta a un movimiento voluntario). Siempre que sea posible, diferenciar entre parálisis cerebral unilateral vs bilateral precozmente porque el tratamiento difiere (5-38).

Figura. Algoritmo para el diagnóstico precoz de parálisis cerebral o alto riesgo de parálisis cerebral



Falsos positivos y Falsos negativos

Sin un marcador de laboratorio, un diagnóstico temprano no siempre está clínicamente claro debido a la posibilidad de falsos positivos y falsos negativos (22). Clínicos experimentados reconocen que, debido a que todos los niños tienen un repertorio motor voluntario en expansión y cambiante, determinar si su disfunción motora actual es permanente y causante de limitaciones de actividad a largo plazo, según la definición internacional (1), es difícil. Falsos negativos pueden ocurrir por las siguientes razones: 1) hay una latencia entre la lesión cerebral inicial y la posterior aparición de signos clínicos neurológicos (ej. Espasticidad exagerada o distonía de los movimientos voluntarios) (25), 2) aproximadamente 10% tienen neuroimágenes

normales (27), 3) la mitad tienen un aparente curso de gestación y nacimiento sin complicaciones (31), y 4) un tercio tienen la forma más leve (GMFCSI) (2, 32) y pueden inicialmente lograr todos sus hitos motores a tiempo, proporcionando falsa seguridad acerca de su desarrollo motor. Falsos positivos pueden también ocurrir debido a prematurez, accidente cerebrovascular, y encefalopatía no siempre resultan en discapacidades motoras a largo plazo (25, 31). El registro australiano de población con parálisis cerebral indica que menos del 5% de los registros son diagnósticos falsos positivos (2). En casi todas estas instancias, el infante fue re diagnosticado con otra discapacidad neurológica (ej. Discapacidad intelectual o autismo), no un resultado del desarrollo normal (11).

Tabla 2. Signos clínicos indicativos de Topografía y tipo motor de PC en bebés

Hemiplejía espástica unilateral	Diplejía espástica bilateral	Cuadriplejía espástica bilateral	Disquinesia	Ataxia
MGs Movimientos Generales Prechtl ²⁴				
Repertorio pobre o MGs espasmódicos sincronizados (cramped synchronized) seguidos por ausencia de movimientos inquietos (fidgety) más una asimetría en movimientos de segmentos (por ej. muñeca o mano). Tener en cuenta que algunos casos de PC hemiplejía puede ser pasado por alto por MGs	MGs Cramped synchronized seguidos por ausencia de movimientos fidgety	Inicio temprano y larga duración de MGs cramped synchronized, seguidos por ausencia de movimientos fidgety	Pobre repertorio de MGs, seguido por ausencia de movimientos fidgety con movimientos circulares de brazos y extensión de dedos.	Desconocido
IRM Imagen de Resonancia Magnética ^{25,26}				
<ul style="list-style-type: none"> Lesiones vasculares focales (24%) Malformaciones (13%) Hemorragia unilateral (grado IV) con porencefalia. Lesiones en la sustancia blanca parietal que involucra al trigono Apoplejía de la arteria cerebral media con asimetría de mielinización de FLIC (brazo posterior de la cápsula interna) 	<ul style="list-style-type: none"> Lesión bilateral de sustancia blanca (31% -60%) LPVquistico (grado II-III) con escasa o ausente mielinización del FLIC Lesión moderada a severa de sustancia blanca (también conocida como PVE) ecogenidad periventricular 	<ul style="list-style-type: none"> Lesión de materia gris (34%) Malformaciones (16%) LPVquistico (grado III) con ausencia de mielinización del FLIC Lesión severa de la sustancia blanca con o sin lesión nuclear de la materia gris 	<ul style="list-style-type: none"> Lesión de materia gris (21%) con lesión del tálamo y núcleo lentiforme 	<ul style="list-style-type: none"> Malformaciones (18%) Imágenes normales (24% -57%) Lesión cerebelosa
Puntuaciones HINE ²⁷				
50-73	<50	<50 <40 GMFCS Nivel IV-V	<50	Desconocido
Pruebas Motoras				
<ul style="list-style-type: none"> Preferencia manual asimétrica Atascado en el suelo sentado (es decir, incapaz de hacer la transición desde sentado). Cruces o pasos consistentemente en una dirección o con la misma pierna siempre liderando Variación reducida en el comportamiento motor. 	<ul style="list-style-type: none"> Buena funcionalidad de la mano en comparación con la extremidad inferior. Evita o le desagrada sentarse en el piso. Apoya su peso en los dedos del pie Variación reducida en el comportamiento motor 	<ul style="list-style-type: none"> Retraso de la cabeza La cabeza queda hacia atrás en posición sentada con apoyo Ambas manos en puño Lento para alcanzar y agarrar con cualquier mano Variación reducida en el comportamiento motor 	<ul style="list-style-type: none"> Posturas de torsión de brazos y cuello durante movimientos voluntarios (puede ser doloroso) Resultado difícil el jugar en la línea media, prefiere los juguetes colocados al ancho de los hombros Cambia las manos mientras intenta alcanzar algo Requiere mucho más tiempo para iniciar el movimiento. El movimiento voluntario y la emoción empeoran la postura Variación reducida en el comportamiento motor 	No específico

Ochenta y seis por ciento de los padres de un niño con parálisis cerebral lo sospechan antes de que se haga un diagnóstico (39). Los datos de población indican que buscar evitar resultados falsos positivos demorando el diagnóstico es dañino para el bienestar de los padres y cuidadores (39). Los padres y cuidadores insatisfechos con un proceso diagnóstico complejo son más proclives a experimentar depresión (39) y enojo duradero (40). Ellos reconocen que, si bien recibir el diagnóstico es siempre difícil, prefieren saberlo más temprano que más tarde de manera que puedan asistir al desarrollo de su infante (39). La detección temprana es importante para toda la familia porque ayuda a promover la aceptación (41) y conduce a confianza aumentada en el equipo médico del infante (39). La detección temprana permite mejor acceso a la intervención temprana y el uso eficiente de recursos.

Avances en Tratamiento: la Intervención temprana PC- específica mejora los resultados

La evidencia en neurociencia indica que el desarrollo del cerebro y el refinamiento del sistema motor continúan postnatalmente, guiados por la actividad de la corteza motora (42, 43). Más aún, hay evidencia creciente que el comportamiento motor del infante, vía descubrimiento e

interacción con el ambiente, controla y genera el crecimiento y desarrollo de músculo, ligamento y hueso, así como conduce el desarrollo continuado del sistema neuromotor (44, 48). Por lo tanto, el diagnóstico clínico de parálisis cerebral o alto riesgo de parálisis cerebral debería siempre ser seguido de una derivación para que el infante reciba intervención PC-específica y que los padres o cuidadores reciban apoyo emocional. La preocupación de la familia es una razón válida para iniciar investigaciones diagnósticas y derivaciones para intervención.

La intervención temprana PC-específica maximiza la neuroplasticidad (42, 43) y minimiza las modificaciones deletéreas del crecimiento y desarrollo del músculo y el hueso (44). Antes de iniciar la intervención, debe identificarse PC unilateral vs bilateral porque los tratamientos y los resultados musculoesqueléticos a largo plazo difieren (46-48). Datos de estudios clínicos randomizados están comenzando a indicar lo siguiente: 1) infantes con PC hemipléjica que reciben terapia del movimiento inducido por restricción (CIMT) tienen mejor función manual que los controles en el corto plazo y posiblemente sustancialmente mejor en el largo plazo (45); 2) infantes con PC bilateral que reciben vigilancia e intervención regular tienen menores tasas de luxación, contractura y escoliosis (46-48) (basados en datos de registro poblacional); 3) los niños con cualquier tipo y topografía de PC que reciben Actividad motora enriquecida por metas (GAME), que es una intervención temprana en el hogar intensa, enriquecida, con tareas específicas, basada en el entrenamiento, tienen mejores habilidades motoras y cognitivas al año que aquellos que reciben cuidado común (49); y 4) que los progresos son aún mejores cuando la intervención se realiza en el hogar (50-51) porque los niños aprenden mejor en ámbitos naturales de apoyo donde el entrenamiento es personalizado para su disfrute. Este tipo de intervención de entrenamiento (ej. GAME y CIMT) (49, 45) están recomendadas como el nuevo paradigma de cuidado para PC debido a que inducen neuroplasticidad y producen ganancia funcional (52). Están en curso trabajos clínicos randomizados, más amplios incluyendo los siguientes: 1) Trabajo Randomizado de Rehabilitación muy temprana en Hemiplejía congénita (REACH) (n=150) CIMT vs bimanual (53) y 2) GAME (n=300) vs cuidado usual (54). Además, están en estudio agentes regenerativos para inducir reparación cerebral, incluyendo 1) Previniendo resultados adversos de EHI neonatal con Eritropoyetina: estudio multicéntrico randomizado controlado Australiano (PAEAN) (n=300) eritropoyetina+ hipotermia vs eritropoyetina sola (55) y 2) (n=160) sangre de cordón umbilical+ hipotermia vs hipotermia sola (56).

El objetivo de la intervención temprana para niños con PC debería ser 1) optimizar los resultados motor, de cognición, y comunicación utilizando intervenciones que promuevan el aprendizaje y la neuroplasticidad (todos tienen déficits motores, 1 de 2 discapacidad intelectual, y 1 de 4 no hablan) (5); 2) prevenir déficits secundarios y minimizar la influencia de complicaciones que empeoren la función o interfieran con el aprendizaje (3 de 4 tienen dolor crónico, 1 de 3 luxación de cadera, 1 de 4 tiene epilepsia, 1 de 4 problemas de control vesical, 1 de 5 alteraciones del sueño, 1 de 5 sialorrea, 1 de 10 son ciegos, 1 de 15 requieren alimentación por sonda, y 1 de 25 son sordos) (5); y 3) promover la adaptación de padres o cuidadores y la salud mental para reducir el estrés, ansiedad, y depresión, que se asocian cuando está presente un trastorno de conducta (1 de 4 presentan trastorno de conducta). Recomendaciones a partir de la mejor evidencia disponible se listan a continuación.

Intervenciones tempranas para optimizar habilidades motoras, cognitivas, y comunicacionales

Para motricidad y cognición, las intervenciones de terapia física y ocupacional deberían emplear el movimiento iniciado por el niño, práctica de tareas específicas, y adaptaciones del ambiente que estimulen la realización independiente de la actividad (52). Estas incluyen el Currículum de Juegos para Aprender (diplejía) (57), CIMT o bimanual (hemiplejía) (45), y GAME (todos los subtipos) (49).

Para comunicación las intervenciones en patologías del Lenguaje deberían estimular el intercambio padre-hijo y proveer compensación cuando el habla no es posible o es inadecuada. Ejemplos incluyen los programas Para hablar hacen falta dos (Hanen) y Más que palabras, así como la comunicación aumentativa y alternativa (58).

Intervenciones para prevenir déficits secundarios y minimizar complicaciones

En lo referente al dolor, debería evitarse el dolor de procedimientos en lo posible porque el dolor no tratado eleva el riesgo de dolor crónico neuropático (59). Las recomendaciones incluyen terapia farmacológica e intervenciones ambientales para el dolor continuo y analgesia preventiva para los procedimientos (59).

Ortopedia

Para caderas, se recomienda realizar radiografía pélvica anteroposterior cada 6 a 12 meses comenzando a los 12 meses. Esta recomendación es acorde con las guías de vigilancia de caderas (60).

Neurología

Se recomienda el manejo farmacológico antiepiléptico estándar para epilepsia (5).

Tracto urinario

Para la vejiga deberían hacerse evaluaciones médicas porque las anomalías anatómicas son comunes (5). Debe proveerse entrenamiento más prolongado para el toilette dado que el control puede llevar más tiempo (5).

Sueño

Para el sueño, se recomiendan evaluaciones por especialista y tratamiento temprano antes de que aparezcan problemas académicos y conductuales. Ejemplos incluyen higiene del sueño, educación parental, manejo de la espasticidad, melatonina (2.5-10 mg), y gabapentina (5 mg/kg) (5).

Cuidado oral

Para la sialorrea, debería considerarse toxina A botulínica, mesilato de benztropina, o glicopirrolato (61).

Aspectos oftalmológicos

La visión puede ser examinada en las primeras 48 horas de vida empleando el diagnóstico temprano de función visual para niños de término de Ricci et al (62). Cualquier infante con visión anormal a la edad equivalente al término debería recibir intervención visual y ser reevaluado a los 3 meses (63). La intervención visual está recomendada.

Alimentación

Para la alimentación no-oral, la seguridad de la deglución debería ser ampliamente evaluada si existe preocupación o historia clínica de neumonía porque ésta es la causa principal de muerte en individuos con PC (64) y es mitigada con alimentación por sonda (65). El peso debe ser

medido regularmente porque la discapacidad física severa aumenta el riesgo de desnutrición (5).

Oído

Para audición, se recomiendan las evaluaciones tempranas estándar.

Intervenciones para promover la adaptación de padres o cuidadores y salud mental

Se recomienda la educación en manejo de la conducta. Un ejemplo es el Positive Parenting Program (Triple P) (66).

También son útiles las intervenciones en el vínculo padres-hijo. Ejemplos son Cuidado madre Canguro (67) y música terapia (68).

Finalmente, se sugieren intervenciones de salud mental para los padres o cuidadores (69, 70).

Discusión

Línea de base clínica

- Los infantes con PC requieren diagnóstico temprano debido a que las mejoras motoras y cognitivas son mayores a partir de intervenciones tempranas PC- específicas.
- Un diagnóstico provisional de alto riesgo para parálisis cerebral debería aplicarse si no puede emplearse diagnóstico de certeza.
- Los signos clínicos emergen y evolucionan antes de los 2 años de edad. Por lo tanto, una combinación de herramientas estandarizadas debería utilizarse para predecir el riesgo.
- Antes de los 5 meses de edad corregida, RMN, MGs, o el HINE son las más predictivas de riesgo para PC.
- Después de los 5 meses de edad corregida, RNM y el HINE son los mejores predictores de riesgo para PC
- En países de ingresos bajos o medios donde RMN no está disponible, se recomienda el HINE.
- La topografía y severidad de PC son importantes de establecer para propósitos clínicos. RMN y el HINE proveen guía adecuada.
- Falsos positivos ocurren en <5% de las veces con herramientas estandarizadas.
- Falsos negativos que resultan en diagnóstico tardío e intervención tardía son perjudiciales para padres, cuidadores e infantes.

Limitaciones

Este artículo de revisión tiene ciertas limitaciones. Primero, nuestra búsqueda de la literatura reveló que casi todos los estudios enfocan en identificar PC en infantes con riesgos neonatales discernibles (ej. prematuridad, encefalopatía) porque estos infantes están con mayor frecuencia en seguimiento de recién nacido. Poco se ha publicado acerca del diagnóstico temprano en el 50% de todos los casos de PC que se distinguen más tarde en la infancia después de un curso aparentemente sin complicaciones en la gestación y el nacimiento porque estas muestras son difíciles de unir. Los avances en genética y en la comprensión de las anomalías congénitas pueden proveer mayores claves acerca de cómo identificar a estos niños más temprano. Segundo, ningún estudio a la fecha ha investigado

el poder predictivo combinado de 3 o más de las herramientas identificadas en esta revisión y representa una brecha en la literatura. Tercero, no hemos revisado o discutido la literatura acerca de pruebas basadas en la evidencia para otras discapacidades de la infancia en la lista de diagnósticos diferenciales. Cuarto, no hemos provisto una descripción sistemática de la evidencia sobre intervención temprana. Más información sobre herramientas de examen e intervención temprana está contenida en una guía clínica relacionada pero separada que se está desarrollando a partir de datos de revisión sistemática.

Conclusiones

PC o alto riesgo para PC puede ser diagnosticado temprana y precisamente utilizando el razonamiento clínico y una combinación de herramientas estandarizadas. Evidencia de alta calidad indica que, para infantes con riesgos neonatales detectables antes de los 5 meses de edad corregida, la evaluación de MGs más RMN neonatal tiene una precisión de más del 95% y está recomendada. Para niños con riesgo detectable en la infancia después de los 5 meses de edad corregida, el HINE más RMN neonatal es preciso en más del 90% y por lo tanto recomendado. La precisión de estos métodos diagnósticos en infantes con riesgos en la infancia posteriores para PC aún no es conocida, pero están condicionalmente recomendados. El diagnóstico precoz preciso es posible aún cuando no estén disponibles los exámenes de MGs o RMN no es segura o posible (ej. Países de ingreso medio o bajo) utilizando el HINE, que detecta PC con más del 90% de precisión y provee información objetiva acerca de la severidad. La detección temprana de alto riesgo para PC, seguida de intervención temprana PC-específica, está recomendada y debería ser el estándar de cuidado para optimizar la neuroplasticidad, prevenir complicaciones, y favorece el bienestar de padres y cuidadores.

Referencias

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006 [published correction appears in *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(6):480]. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109:8-14.
2. Report of the Australian Cerebral Palsy Register, Birth Years 1993-2009, September 2016. https://www.cpregister.com/pubs/pdf/ACPR-Report_Web_2016.pdf. Accessed 2016.
3. Granild-Jensen JB, Rackauskaite G, Flachs EM, Uldall P. Predictors for early diagnosis of cerebral palsy from national registry data. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(10):931-935.
4. Hubermann L, Boychuck Z, Shevell M, Majnemer A. Age at referral of children for initial diagnosis of cerebral palsy and rehabilitation: current practices. *J Child Neurol*. 2016;31(3):364-369.
5. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1285-e1312.
6. 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): 509-519.
7. Reid SM, Meehan E, McIntyre S, Goldsmith S, Badawi N, Reddihough DS; Australian Cerebral Palsy Register Group. Temporal trends in cerebral palsy by impairment severity and birth gestation. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(suppl 2):25-35.
8. Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krägeloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C; Surveillance of Cerebral Palsy Network. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58(1):85-92.

9. Blair E, Watson L. Epidemiology of cerebral palsy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(2):117-125.
10. Khandaker G, Smithers-Sheedy H, Islam J, et al. Bangladesh Cerebral Palsy Register (BCPR): a pilot study to develop a national cerebral palsy (CP) register with surveillance of children for CP. *BMC Neurol.* 2015;15:173.
11. Nelson KB. Causative factors in cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol.* 2008;51(4):749-762.
12. McMichael G, Bainbridge MN, Haan E, et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry.* 2015;20(2):176-182.
13. Oskoui M, Gazzellone MJ, Thiruvahindrapuram B, et al. Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy. *Nat Commun.* 2015;6: 7949.
14. Schaefer GB. Genetics considerations in cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15(1):21-26.
15. World Health Organization. *WHO Handbook for Guideline Development.* Geneva, Switzerland:World Health Organization; 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf. Accessed July 2015.
16. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Washington, DC: National Academies Press; July 16, 2011.
17. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;182(18):E839-E842.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
19. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:25.
20. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines, 14: going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-725.
21. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55 (5):418-426.
22. Burger M, Louw QA. The predictive validity of general movements: a systematic review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(5):408-420.
23. Darsaklis V, Snider LM, Majnemer A, Mazer B. Predictive validity of Prechtl's method on the qualitative assessment of general movements: a systematic review of the evidence. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(10):896-906.
24. Heineman KR, Hadders-Algra M. Evaluation of neuromotor function in infancy: a systematic review of available methods. *J Dev Behav Pediatr.* 2008;29(4):315-323.
25. Romeo DM, Ricci D, Brogna C, Mecuri E. Use of the Hammersmith Infant Neurological Examination in infants with cerebral palsy: a critical review of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(3):240-245.
26. Spittle AJ, Doyle LW, Boyd RN. A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(4):254-266.
27. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004;62(6):851-863.
28. Ment LR, Bada HS, Barnes P, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2002;58(12):1726-1738.

29. Einspieler C, Prechtl HF. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005;11(1):61-67.
30. Haataja L, Mercuri E, Regev R, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr.* 1999;135(2, pt1):153-161.
31. McIntyre S, Morgan C, Walker K, Novak I. Cerebral palsy: don't delay. *Dev Disabil Res Rev.* 2011;17(2):114-129.
32. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and validation of a Gross Motor Function Classification System for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:214-223.
33. Maitre NL, Slaughter JC, Aschner JL. Early prediction of cerebral palsy after neonatal intensive care using motor development trajectories in infancy. *Early Hum Dev.* 2013;89(10):781-786.
34. Einspieler C, Marschik PB, Bos AF, Ferrari F, Cioni G, Prechtl HF. Early markers for cerebral palsy: insights from the assessment of general movements. *Future Neurol.* 2012;7:709-717.
35. de Vries LS, van Haastert IC, Benders MJ, Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(5):279-287.
36. Reid SM, Dajia CD, Ditchfield MR, Carlin JB, Reddihough DS. Population-based studies of brain imaging patterns in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2014; 56(3):222-232.
37. Romeo DM, Cioni M, Scoto M, Mazzone L, Palermo F, Romeo MG. Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008; 12(1):24-31.
38. Häggglund G, Alriksson-Schmidt A, Lauge-Pedersen H, Rodby-Bousquet E, Wagner P, Westbom L. Prevention of dislocation of the hip in children with cerebral palsy: 20-year results of a population-based prevention programme. *Bone Joint J.* 2014;96 B(11):1546-1552.
39. Baird G, McConachie H, Scrutton D. Parents' perceptions of disclosure of the diagnosis of cerebral palsy. *Arch Dis Child.* 2000;83(6):475-480.
40. Miller J, Colligan J, Colver A. A qualitative study, using focused interviews, of the information needs of families whose children's names are on a cerebral palsy register. *Child Care Health Dev.* 2003; 29(6):465-471.
41. Rentinck IC, Ketelaar M, Schuengel C, et al. Short-term changes in parents' resolution regarding their young child's diagnosis of cerebral palsy. *Child Care Health Dev.* 2010;36(5):703-708.
42. Eyre J. Corticospinal tract development and activity dependent plasticity. In: Shepherd R, ed. *Cerebral Palsy in Infancy.* Oxford, England: Elsevier; 2014:53-66.
43. Martin JH, Chakrabarty S, Friel KM. Harnessing activity-dependent plasticity to repair the damaged corticospinal tract in an animal model of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(suppl 4):9-13.
44. Shepherd RB, ed. *Cerebral Palsy in Infancy: Targeted Activity to Optimize Early Growth and Development.* Oxford, England: Elsevier Health Sciences; 2014.
45. Eliasson AC, Holmefur M. The influence of early modified constraint-induced movement therapy training on the longitudinal development of hand function in children with unilateral cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(1):89-94.
46. Elkamil AI, Andersen GL, Häggglund G, Lamvik T, Skranes J, Vik T. Prevalence of hip dislocation among children with cerebral palsy in regions with and without a surveillance programme: a cross sectional study in Sweden and Norway. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:284.
47. Häggglund G, Andersson S, Düppe H, Lauge-Pedersen H, Nordmark E, Westbom L. Prevention of dislocation of the hip in children with cerebral palsy: the first ten years of a population-based prevention programme. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(1):95-101.
48. Scrutton D, Baird G, Smeeton N. Hip dysplasia in bilateral cerebral palsy incidence and natural history in children aged 18 months to 5 years. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(9):586-600.

49. Morgan C, Novak I, Dale RC, Guzzetta A, Badawi N. Single blind randomised controlled trial of GAME (Goals–Activity–Motor Enrichment) in infants at high risk of cerebral palsy. *Res Dev Disabil.* 2016;55:256-267.
50. Rostami HR, Malamiri RA. Effect of treatment environment on modified constraint-induced movement therapy results in children with spastic hemiplegic cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2012;34(1):40-44.
51. Novak I, Cusick A, Lannin N. Occupational therapy home programs for cerebral palsy: double-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2009;124(4):e606-e614.
52. Morgan C, Darrach J, Gordon AM, et al. Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58(9):900-909.
53. ANZCTR.org.au. Multisite randomised trial comparing infant-friendly modified constraint induced movement therapy and infant-friendly bimanual therapy to improve development of reach and grasp, fine motor skills and cognition for infants with asymmetric brain injuries. ACTRN12615000180516. <http://www.anzctr.org.au/TrialSearch.aspx?searchTxt=12615000180516&isBasic=True>. Accessed June 3, 2017.
54. ANZCTR.org.au. Harnessing Neuroplasticity to Improve Motor Performance in Infants With Cerebral Palsy: a pragmatic randomized controlled trial. ACTRN12617000006347. <http://www.anzctr.org.au/TrialSearch.aspx?searchTxt=12617000006347&isBasic=True>. Accessed June 3, 2017.
55. ANZCTR.org.au. Preventing Adverse Outcomes of Neonatal Hypoxic Ischaemic Encephalopathy With Erythropoietin: a Phase III randomized placebo controlled multicentre clinical trial. ACTRN12614000669695. <http://www.anzctr.org.au/TrialSearch.aspx?searchTxt=12614000669695&isBasic=True>. Accessed June 3, 2017.
56. clinicaltrials.gov. A multi-site study of autologous cord blood cells for hypoxic ischemic encephalopathy. NCT02612155. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=02612155&Search=Search>. Accessed June 3, 2017.
57. Palmer FB, Shapiro BK, Wachtel RC, et al. The effects of physical therapy on cerebral palsy: a controlled trial in infants with spastic diplegia. *N Engl J Med.* 1988;318(13):803-808.
58. Chorna O, Hamm E, Cummings C, Fetters A, Maitre NL. Speech and language interventions for infants aged 0 to 2 years at high risk for cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(4):355-360.
59. Anand KJ; International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(2):173-180.
60. Wynter M, Gibson N, Willoughby KL, et al; National Hip Surveillance Working Group. Australian hip surveillance guidelines for children with cerebral palsy: 5-year review. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(9):808-820.
61. Walshe M, Smith M, Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD008624.
62. Ricci D, Cesarini L, Groppo M, et al. Early assessment of visual function in full term newborns. *Early Hum Dev.* 2008;84(2):107-113.
63. Ricci D, Romeo DM, Gallini F, et al. Early visual assessment in preterm infants with and without brain lesions: correlation with visual and neurodevelopmental outcome at 12 months. *Early Hum Dev.* 2011;87(3):177-182.
64. Blair E, Watson L, Badawi N, Stanley FJ. Life expectancy among people with cerebral palsy in Western Australia. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43 (8):508-515.
65. Sullivan PB, Juszczak E, Bachlet AM, et al. Gastrostomy tube feeding in children with cerebral palsy: a prospective, longitudinal study. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(2):77-85.

66. Whittingham K, Sanders MR, McKinlay L, Boyd RN. Parenting intervention combined with Acceptance and Commitment Therapy: a trial with families of children with cerebral palsy. *J Pediatr Psychol*. 2016;41(5):531-542.
67. Athanasopoulou E, Fox JR. Effects of Kangaroo Mother Care on maternal mood and interaction patterns between parents and their preterm, low birth weight infants: a systematic review. *Infant Ment Health J*. 2014;35(3):245-262.
68. Bieleninik Ł, Ghetti C, Gold C. Music therapy for preterm infants and their parents: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;138(3)pii:e20160971.
69. Brecht C, Shaw RJ, Horwitz SM, John NH. Effectiveness of therapeutic behavioral interventions for parents of low birth weight premature infants: a review. *Infant Ment Health J*. 2012;33(6):651-665.
70. Kraljevic M, Warnock FF. Early educational and behavioral RCT interventions to reduce maternal symptoms of psychological trauma following preterm birth: a systematic review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2013;27(4):311-327.