



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Efecto de la locomoción refleja en la prevención
de la osteopenia en el bebé prematuro**

**D. Galaad Torró Ferrero
2021**

UNIVERSIDAD DE
MURCIA



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia
(EIDUM)

**EFFECTO DE LA LOCOMOCIÓN REFLEJA EN LA
PREVENCIÓN DE LA OSTEOPENIA EN EL BEBÉ
PREMATURO**

Tesis doctoral de

Galaad Torró Ferrero

Dirigida por

Dr. D. Francisco Javier Fernández Rego

Dra. D^a. Antonia Gómez Conesa



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

Da. Antonia Gómez Conesa, Catedrática de Escuela Universitaria Jubilada del Área de Fisioterapia en el Departamento Fisioterapia de la Universidad de Murcia

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “Efecto de la locomoción refleja en la prevención de la osteopenia en el bebé prematuro” realizada por D. Galaad Torró Ferrero, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia

En Murcia, a 11 de diciembre de 2020

Fdo. Antonia Gómez Conesa

Firmante: ANTONIA AURELIA GOMEZ CONESA. Fecha-hora: 13/12/2020 19:24:24. Emisor del certificado: C=ES O=ACCY/OU=PKIACCY/CN=ACCYCA120



Código seguro de verificación: RUxFMqZn-QTnRI0d-wNy5iwIt-y5ocrplK

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

Mod : T 20



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Francisco Javier Fernández Rego, Profesor Asociado del Área de Fisioterapia en el Departamento Fisioterapia de la Universidad de Murcia

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “Efecto de la locomoción refleja en la prevención de la osteopenia en el bebé prematuro” realizada por D. Galaad Torró Ferrero, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia

En Murcia, a 11 de diciembre de 2020

Fdo. Francisco J. Fernández Rego

Firmante: FRANCISCO JAVIER FERNANDEZ REGO; Fecha-hora: 13/12/2020 21:20:46; Emisor del certificado: CN=AC DNIIE 004-OU=DNIIE 0-DIRECCION GENERAL DE LA POLICIA, C=ES



Código seguro de verificación: RUxFMptX-gpTM7MjS-cKPlN+tE-xEda02t+

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

Mod : T 20



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

Da. M.^a Pilar Escolar Reina, Profesora Contratada doctor del Área de Fisioterapia en el Departamento Fisioterapia de la Universidad de Murcia

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “Efecto de la locomoción refleja en la prevención de la osteopenia en el bebé prematuro” realizada por D. Galaad Torró Ferrero, bajo mi inmediata supervisión como tutora, y que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia

En Murcia, a 13 de diciembre de 2020

Fdo. M^a Pilar Escolar Reina

Firmante: MARIA PILAR ESCOLAR REINA. Fecha-hora: 14/12/2020 09:15:56. Emisor del certificado: CN=AC FNMT Usuarios OU=Ceres,C=FNMT-FCM,C=ES.



Código seguro de verificación: RUxFMko6-pldSFuTL-tRxEkn0-krmmdwDW

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

Mod. T. 20



“Cada segundo de vida es un momento nuevo y único en el universo, un momento que nunca se repetirá. ¿Y qué les enseñamos a nuestros hijos? Les enseñamos que dos y dos son cuatro, y que París es la capital de Francia. ¿Cuándo les vamos a enseñar también lo que son? Deberíamos decirles a cada uno de ellos: ¿Sabes quién eres? Eres una maravilla. Eres único. En todos los años que han pasado, nunca ha habido otro niño como tú. Tus piernas, tus brazos, tus dedos, la forma en que te mueves. Quizá te conviertas en un Shakespeare, un Miguel Ángel o un Beethoven. Tienes la capacidad para hacer cualquier cosa. Sí, eres una maravilla. Debes trabajar, todos debemos trabajar, para hacer al mundo digno de sus niños”.

Pablo Picasso

AGRADECIMIENTOS

Al final de esta tesis doctoral, quisiera agradecer a todas aquellas personas que han contribuido en su realización de una forma u otra.

En primer lugar, quisiera agradecerle a mi director de tesis, amigo y compañero, el Dr. Francisco Javier Fernández Rego, toda su ayuda, correcciones, horas interminables al teléfono y frente al ordenador, risas y llantos, comedias y tragedias, que han sido elementos indispensables para poder dar forma y finalizar este trabajo. Igualmente dar las gracias a la Dra. Antonia Gómez Conesa, también directora de tesis, por sus indispensables correcciones, consejos y ayuda prestada.

A todo el personal sanitario de las unidades de cuidados neonatales de los diferentes hospitales, especialmente a Juan José Agüera Arenas, neonatólogo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por toda su ayuda, colaboración y conversaciones en el despacho de médicos de la unidad a lo largo de todo este tiempo.

A la Dra. Jessica Piñero Peñalver y a la Dra. M^a del Mar Sánchez Joya responsables del proyecto en Hospital General Universitario de Elche y el Hospital Torrecárdenas de Almería, así como a todas las personas que participaron en sus respectivos equipos.

Al personal de los laboratorios de bioquímica de los distintos hospitales, especialmente a la Dra. Miriam Martínez Villanueva, al Dr. Francisco Valeriano Avilés Plaza y al Dr. José Antonio Noguera Velasco del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por realizar el análisis de las muestras bioquímicas de todos los hospitales.

Al Apoyo Estadístico (SAE), Área Científica y de Investigación (ACTI), de la Universidad de Murcia (www.um.es/web/acti) por su ayuda con la estadística.

A todos los bebés prematuros y sus familias que participaron en este proyecto, vosotros sois los verdaderos protagonistas.

A mis compañeros y compañeras de trabajo, de profesión y de proyectos, y a mis alumnos y alumnas de los cursos nacionales e internacionales, por invitarme a seguir creciendo y aprendiendo cada día.

A tots els meus amics de Múrcia, València y Barcelona. Gràcies per creure en mi, recolzar-me, donar-me suport i estar presents. Gràcies també per cada vegada que em preguntàveu quan llegiria la tesi, m'ajudava a motivar-me.

A mis padres por ser ese “campo base” que tantas veces he necesitado, por apoyarme incondicionalmente y respaldarme en todo lo que hago. Por todo su amor. Por ayudarme a llegar más lejos. Por educarme de la mejor manera posible.

A mi familia, los que están y los que ya no.

A Carmen, por no permitir que me desviara de mi camino, por motivarme, por cuidarme y acompañarme en este viaje. Gracias por cada mañana que me despierto a tu lado y por compartir conmigo ese bien tan preciado, el tiempo.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.- Prematuridad y osteopenia.....	1
1.2.- Medición de la mineralización y densidad ósea.....	2
1.3.- Marcadores bioquímicos de remodelado óseo.....	4
1.3.1- Marcadores de formación.....	6
1.3.2.- Marcadores de resorción.....	6
2.- JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	8
2.1.- Justificación del trabajo.....	8
2.2.-Objetivos.....	10
2.3.-Hipótesis.....	10
3.- MÉTODOS.....	11
3.1.-Estudio 1:.....	13
3.2.-Estudio 2:.....	45
3.3.-Estudio 3:.....	75
4.- DISCUSIÓN GENERAL.....	97
4.1.- Discusión del efecto de las distintas modalidades de Fisioterapia sobre la mineralización, formación y resorción ósea.....	97
4.2.- Discusión del efecto de las distintas modalidades de Fisioterapia sobre el crecimiento.....	98
4.3.- Limitaciones y futuras líneas de investigación.....	99
4.4.- Implicaciones para la práctica clínica.....	100
5.- CONCLUSIONES.....	101
6.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	102
7.- RESUMEN Y ABSTRACT.....	110
8.- ANEXOS.....	113
8.1.- Checklist PRISMA del estudio 1.....	113
8.2.- Estrategia de búsqueda del estudio 1.....	117
8.3.- Checklist CONSORT del estudio 2.....	119
8.4.- Checklist CONSORT del estudio 3.....	123
8.5.- Consentimiento informado.....	127

ABREVIATURAS

AH: Alta Hospitalaria

ALP: Fosfatasa alcalina

ANOVA: Análisis de varianza

ANS: Aporte nutritivo similar

BSAP: Fosfatasa Alcalina Específica del Hueso

Beta-CTx/CTX: Telopéptido reticulado carboxi-terminal de colágeno tipo I

Ca: Calcio

CCI: Coeficiente de correlación intraclase

CPre: Cuidados prescritos sin especificar

DEXA: Densitometría ósea/Absorciometría de rayos X de energía dual

DMO: Densidad mineral ósea

Dpd: Desoxipiridolina

E: Enfermera

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EMO: Enfermedad metabólica ósea

ET: Estimulación táctil

GC: Grupo Control

GE: Grupo experimental

GEmppa: Grupo Experimental tratado con movilizaciones pasivas con presión articular

GETlr: Grupo Experimental tratado con la terapia de locomoción refleja

HCUVA: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

HGUE: Hospital General Universitario de Elche

HTA: Hospital Torrecárdenas de Almería

I: Investigador

I-I: Inicio de intervención

ICTP: Telopéptidos reticulados carboxiterminales de colágeno tipo I

IGF-I: Factor de crecimiento insulínico de tipo I

m/s: Metros por segundo

Mad: Madre

Mas.: Masaje

MeSH: Medical Subject Headings

MIN: Minutos

MPPA: Movilizaciones pasivas con presión articular

NEC: Nutrición enteral completa

NTx: N-telopéptidos de los enlaces de colágena

OC: Osteocalcina

OMS: Organización Mundial de la Salud

PC: Perímetro cefálico

PICP: Propéptido de colágena tipo I carboxil terminal

PINP: Propéptido de colágena tipo I amino terminal.

PO₄: Fósforo

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PTH: Hormona paratiroidea

Pyd: Pyridolina urinaria total

QCT: Tomografía computerizada cuantitativa

QUS: Dispositivo de Ultrasonidos Cuantitativo

sg: Semanas de gestación

S/S: Sesiones semanales

SNC: Sistema Nervioso Central

TKs: Estimulación Táctil Quinestésica

TLR: Terapia de locomoción refleja

TRAP: Fosfatasa ácida resistente a tratato

TO: Terapeuta ocupacional

UCIN: Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales

US: Ultrasonidos

U-MidOC: Fragmento medio de osteocalcina urinaria

VST: Velocidad de sonido Tibial

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Prematuridad y osteopenia

Se considera a un bebé prematuro, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a todo bebé nacido vivo antes de que se hayan completado las 37 semanas de gestación (sg), sin tener en cuenta el peso al nacer¹.

Entre los factores de riesgo para un parto prematuro se encuentran los relacionados con la madre, con el propio embarazo o con la historia de embarazos previos. Entre ellos, destaca el bajo peso al nacer o un parto prematuro previo, abortos repetidos en el segundo trimestre, anomalías uterinas y cervicales, fertilización in-vitro, embarazo múltiple, complicaciones médicas maternas, sangrado vaginal causado por desprendimiento de placenta o placentación anormal, infección urogenital, cirugía abdominal materna en el segundo o tercer trimestre, origen étnico afroamericano, bajo estatus socioeconómico, aislamiento social, tabaquismo, patologías tiroideas, asma, diabetes, hipertensión, obesidad y bajo índice de masa corporal, previo a la concepción. También el estrés, la depresión, y cualquier proceso que pueda conducir a una infección, inflamación, hemorragia o isquemia en el útero o en la placenta^{2,3}.

Considerando la edad gestacional en el momento del parto, clasificamos a los prematuros en: prematuros tardíos, 34 – <37 semanas de gestación (sg); prematuros moderados, 32 – <34 sg); grandes prematuros, 28 – <32 sg; y prematuros extremos, <28 sg⁴. La clasificación según su peso al nacer, consiste en: bebés nacidos con peso adecuado al nacer, 2500 g – 3500 g; con bajo peso al nacer, 1500 g – <2500 g; muy bajo peso al nacer, 1000 g – <1500 g; o extremadamente bajo peso al nacer <1000 g⁵.

La prematuridad es la condición neonatal que se produce con más frecuencia y que lleva asociada un alto riesgo de minusvalía⁶. Por esta razón, la OMS considera como prioridades principales respecto a los bebés prematuros, la prevención y cuidado de sus complicaciones⁷; debido a que aquellos que sobreviven se enfrentan en muchos casos a

toda una vida de discapacidad significativa, requieren un cuidado especial y presentan un mayor riesgo de problemas graves de salud⁸.

Entre las patologías características de esta población, encontramos la osteopenia. Se calcula que entre el 30% y el 42% de los niños prematuros a nivel mundial sufre osteopenia⁹. Esta entidad es multifactorial, progresiva y de severidad variable, de patogenia aún no bien conocida, que se caracteriza principalmente por una deficiencia mineral ósea¹⁰. Aparece en el 30% de los recién nacidos con peso inferior a 1500 g y en el 50% de los que pesan menos de 1000 g⁹. Existe controversia acerca del Gold Standard para el diagnóstico temprano de esta enfermedad metabólica ósea (EMO), resultando difícil establecer la validez de los marcadores bioquímicos de la EMO en recién nacidos prematuros.

1.2.- Medición de la mineralización y densidad ósea

Podemos observar como algunas técnicas densitométricas para evaluar el estado mineral óseo desarrolladas para adultos se han adaptado para su uso en niños.

La absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) es la técnica más utilizada para la evaluación del estado mineral. Se utiliza, principalmente en población adulta por ser un procedimiento no invasivo y un método económico y fácil de administrar, para el diagnóstico de la osteoporosis¹¹, y sobre todo por estar considerado el *Gold Standard* para el manejo de la mineralización ósea¹². Sin embargo, el sujeto está expuesto a radiación ionizada que varía según la maquinaria y la zona esquelética examinada. Una desventaja de esta técnica, es que mide el hueso en dos dimensiones proporcionando solo una estimación de la densidad ósea. De hecho, el DEXA mide una densidad de área integral que se calcula como la proporción de contenido mineral óseo por área de superficie ósea, generalmente definida como densidad mineral ósea (DMO)¹³. Aunque se defina como densidad, en realidad no es una densidad volumétrica real, sino que es un área, ya que no tiene en cuenta la dimensión antero-posterior del hueso. En bebés, y sobre todo en prematuros, estos

INTRODUCCIÓN

mecanismos generan cierta controversia por la radiación ionizante a la que se ven sometidos, por el coste que supone llevarlas a cabo y la pobre accesibilidad, además de la necesidad de que el lactante se encuentre sedado o dormido¹⁴.

Por otro lado, la tomografía computarizada cuantitativa (QCT) tiene algunas ventajas importantes en comparación con el DEXA porque proporciona una evaluación tridimensional de las propiedades estructurales y geométricas del hueso examinado¹⁵. Pero su desventaja principal es la alta dosis de radiación, lo que la hace inadecuada para su uso en la población pediátrica y actualmente no se utiliza¹⁵.

Con este mismo objetivo también se puede realizar la prueba de velocidad de sonido, utilizando para tal efecto un dispositivo de ultrasonidos cuantitativo (QUS), que es un dispositivo portátil y proporciona información sobre la mineralización ósea y la densidad, elasticidad, espesor cortical y la microarquitectura tridimensional ósea¹³. En este sentido, se ha demostrado su eficacia para evaluar el estado de los huesos en prematuros¹⁶ y esto sumado a su alta reproducibilidad, sus propiedades no invasivas, su seguridad, facilidad, rentabilidad y el hecho de que no emite radiación ionizante¹⁷, lo convierten en un instrumento ideal en la medición de la mineralización ósea en prematuros. Además, no se han demostrado efectos colaterales¹⁷. El ultrasonido (US) es una vibración mecánica itinerante, con la que el sonido puede atravesar el hueso, medida en metros por segundo (m/s)¹³ y cuya forma, intensidad y velocidad de propagación se ven alteradas por las propiedades mecánicas y estructurales del medio¹⁸. En base a este principio, las características del hueso influyen en el US, lo que refleja su densidad, arquitectura y elasticidad¹⁷. A pesar de esto, la velocidad de sonido se encuentra más relacionada con la densidad que con la elasticidad ósea^{19,20}. Por otro lado, en contraste con el DEXA, esta prueba no depende del tamaño óseo^{18,21} y la grasa no supone un obstáculo para su medición²². En general, los aparatos tienen un transmisor que lanza los ecos o señales y un receptor que los recibe después de su paso por el hueso.

1.3.- Marcadores bioquímicos de remodelado óseo

Se estima, que sólo el 10% de la superficie ósea se encuentra en remodelación, sin embargo, los distintos tipos de hueso no poseen la misma actividad remodelatoria. El 80% del esqueleto está formado por hueso cortical y sólo el 20% del volumen óseo por hueso trabecular, siendo este último el metabólicamente más activo y el que aporta el mayor porcentaje al recambio óseo de todo el esqueleto²³.

En relación con la dinámica ósea, la matriz orgánica del hueso está constituida por colágeno tipo I en un 90%. Durante el proceso de degradación extracelular se liberan péptidos de los extremos carboxi y aminoterminal de las moléculas de protocolágeno, que son los que pasan al torrente sanguíneo²⁴. Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo miden estos productos generados durante el proceso de formación o degradación de la matriz ósea y pueden determinarse en sangre y orina²⁵. Los que provienen de la actividad de los osteoblastos se denominan marcadores de formación y todos ellos se evalúan en sangre. Los provenientes de la actividad de los osteoclastos se denominan marcadores de resorción y aunque en un principio se determinaban en orina, actualmente es posible evaluarlos también en suero²⁶. (Tabla I).

INTRODUCCIÓN

Tabla 1: Marcadores de formación y resorción ósea

Marcadores de Formación	Marcadores de Resorción	
	Suero	Orina
Fosfatasa alcalina específica el hueso (BSAP)	Enlaces unidos a C-telopéptidos de colágena tipo I (ICTP)	Piridinolinas totales y libres (Pyd)
Osteocalcina (OC)	Fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP)	Deoxipiridinolinas totales y libres (Dpd)
Propéptidos de colágena tipo I carboxil terminal (PICP)	N-telopéptidos de los enlaces de colágena (NTx)	N-telopéptidos de los enlaces de colágena (NTx)
Propéptidos de colágena tipo I amino terminal (PINP)		C-telopéptidos de los enlaces de colágena (CTx)

Aunque los criterios diagnósticos para la osteopenia varían considerablemente, los indicadores bioquímicos para la detección de las alteraciones del metabolismo óseo, que se han usado con frecuencia, son los niveles séricos de calcio (Ca) y fósforo (PO_4), el aumento de las relaciones urinarias de Ca/PO_4 y la elevación en los niveles de fosfatasa alcalina en plasma (ALP); por otro lado, el calcio urinario fue la primera prueba utilizada para evaluar la resorción ósea. Sin embargo, el hecho de estar influidos por diversos factores, los convierten en unas medidas con escasa sensibilidad y especificidad, por lo que actualmente están en desuso. Lo mismo ocurre con la hidroxiprolina urinaria^{27,28}.

La certeza con la que un marcador refleje el remodelamiento óseo va a depender, entre otros factores, de su especificidad. Por este motivo, un marcador óseo ideal para determinar cambios en la velocidad de remodelamiento sería aquel que sólo sea producido por las células óseas²⁹.

1.3.1- Marcadores de formación

Para la medición de la actividad formadora del hueso, existen varios marcadores clínicamente útiles:

La actividad de la fosfatasa alcalina procede de diversos tejidos, tales como, hígado, hueso, placenta, etc., siendo las isoformas ósea y hepática las más frecuentes (90%), puesto que ambas se encuentran en la misma proporción en el individuo sano³⁰. La fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), a pesar de presentar una baja sensibilidad y especificidad en el estudio de la enfermedad metabólica ósea, posee la ventaja de no presentar variación entre sexos y no estar influenciada por el ritmo circadiano, de forma que resulta ser un marcador sencillo³¹.

La osteocalcina (OC) es la proteína, no colágena específica del hueso, más abundante de la matriz extracelular; se encuentra elevada en situaciones de recambio óseo acelerado, posee una vida media corta y se elimina por vía urinaria. Su función reside en controlar la eficacia de tratamientos antirresortivos y se ha analizado el papel que podría desempeñar la osteocalcina infracarboxilada en la predicción de masa ósea y de riesgo de fractura³¹.

Finalmente, encontramos los propéptidos carboxi y aminoterminales (PICP y PINP) que evalúan la concentración de colágeno tipo I, que es el principal producto de síntesis del osteoblasto.

1.3.2.- Marcadores de resorción

La mayoría de estos marcadores son resultado de la destrucción de la proteína colágena tipo-I, que es uno de los componentes principales de la matriz y que alcanza cerca del 90% del contenido orgánico del hueso³².

La fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP) juega un papel importante en la resorción ósea. Es el único de los marcadores de remodelado que evalúa la actividad directa del osteoclasto, ya que el resto de los marcadores de resorción son indicadores del grado

INTRODUCCIÓN

destrucción de la matriz ósea, pero su medición es técnicamente difícil por lo que su utilidad en la práctica clínica es limitada.

Por otro lado, las moléculas de colágeno en la matriz ósea están enlazadas mediante enlaces covalentes de piridinolinas (Pyd) y deoxipiridinolinas (Dpd) formando fibrillas. Las primeras se encuentran también en el cartílago; sin embargo, las Dpd son más específicas del hueso. Ambas expresan situaciones de cambio del metabolismo óseo³³.

Finalmente, otros elementos liberados durante el proceso de resorción ósea son los telopéptidos carboxiterminales (ICTP, CTx) y aminotermiales (NTx) del colágeno. Han demostrado una correlación significativa con la DMO, por lo que, actualmente, los CTx y NTx se consideran los marcadores de resorción ósea más útiles en la práctica clínica³⁴.

2.- JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1.- Justificación del estudio

Cada año nacen en el mundo unos 15 millones de bebés antes de las 37 sg, es decir, más de un 10% de los bebés nacidos son prematuros³⁵. En casi todos los países que disponen de datos fiables está aumentando la tasa de nacimientos prematuros. De estos países, todos menos tres han registrado un aumento en las tasas de prematuridad en los últimos 20 años. Se calcula que en los países desarrollados un 8.6% de los bebés nacidos vivos son prematuros³⁶, y que de éstos más del 80% nacen entre las 32 y 36+6 sg³⁶.

En España, hemos pasado de tener en el año 1996 un 5.9% de nacimientos de bebés prematuros al 6.5% en 2018, con un total de 24238 nacimientos prematuros, según datos del Instituto Nacional de Estadística³⁷ (Figura I). De los cuales, la mayoría son prematuros de 32-36+6 sg.

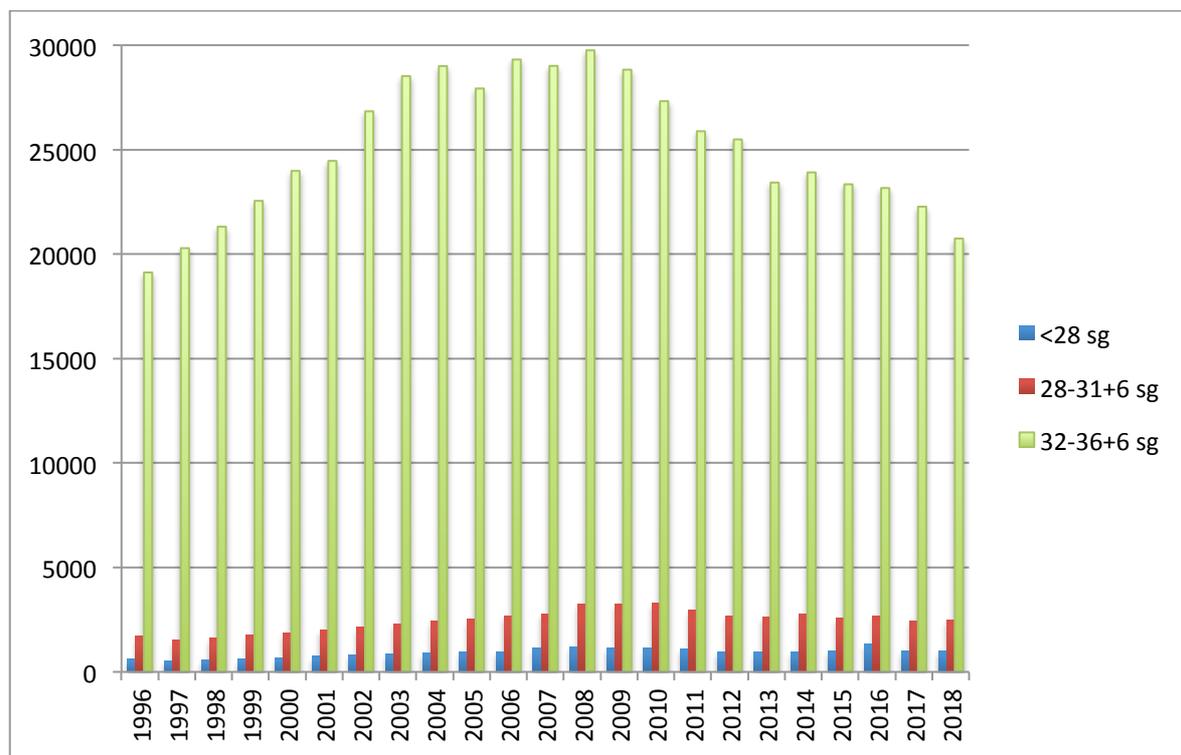


Figura I: Prematuros según edad gestacional en España³⁷

A pesar de que los datos de prematuridad se hayan visto reducidos desde 2008 siguen siendo un número elevado si pensamos en el coste que generan los nacimientos prematuros.

En Estados Unidos, el coste médico promedio del primer año de vida de los bebés prematuros, incluyendo la atención hospitalaria y ambulatoria, era alrededor de unas 10 veces mayor para los prematuros que para los recién nacidos a término según datos publicados en 2007³⁸. Además, la estancia hospitalaria media también era más alta en el prematuro que en el recién nacido a término (alrededor de unas seis veces). En total, el coste de la estancia hospitalaria de los prematuros llega a alcanzar los 5.8 mil millones de dólares, lo que representa el 47% del coste de todas las hospitalizaciones infantiles y el 27% de todas las pediátricas³⁸. Por otro lado, las tasas de los grandes prematuros no se han visto reducidas, sino que se han mantenido en el tiempo.

En Reino Unido, el gasto por grandes prematuros ascendió en 2006 a 2.946 mil millones de libras; de hecho el coste medio del niño prematuro respecto al nacido a término era muy superior, de alrededor de 22885 libras más. Si tenemos en cuenta solo a los grandes prematuros estos gastos son sustancialmente mayores. Además, observaron que alrededor del 92% de este coste era debido a la estancia hospitalaria post-nacimiento³⁹.

En España, en el año 2019, un grupo de investigadores estudió el coste de estos niños en un hospital de Pamplona, y sus resultados muestran que el coste medio del ingreso, tras dar a luz de estos bebés, en el sistema sanitario público, ascendía a una media anual de 452456€⁴⁰.

Analizando estos datos, es necesario desarrollar estrategias terapéuticas que aborden la morbilidad asociada a la prematuridad.

2.2.-Objetivos

Se han establecido los siguientes objetivos:

1. Conocer la evidencia sobre el efecto de las modalidades de Fisioterapia en la prevención y el tratamiento de la osteopenia en los niños prematuros.
2. Investigar la efectividad de la movilización activa-resistida de la terapia de la locomoción refleja (TLR) frente a la movilización pasiva con presión articular, en la mineralización, formación y resorción ósea, y el crecimiento en bebés prematuros.

2.3.-Hipótesis

Nos planteamos la siguiente hipótesis:

La movilización activa-resistida de la TLR tendrá un efecto positivo tanto en la mineralización ósea, como en formación y resorción ósea, y en el crecimiento de los bebés prematuros, y su efecto será superior al de la movilización pasiva con presión articular.

3.- MÉTODOS

Para la consecución del primer objetivo: Conocer la evidencia sobre el efecto de las modalidades de Fisioterapia en la prevención y el tratamiento de la osteopenia en los niños prematuros, nos planteamos llevar a cabo el Estudio 1 de la tesis, consistente en una revisión sistemática, que hemos titulado «El papel de la Fisioterapia en la prevención de la osteopenia en bebés prematuros». Esta revisión se registró en PROSPERO el 18/05/2020 con número ID: CRD42020175149.

URL: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=175149

Posteriormente, para la consecución del segundo objetivo: Investigar la efectividad de la movilización activa-resistida de la TLR frente a la movilización pasiva con presión articular, en la mineralización, formación y resorción ósea, y el crecimiento en bebés prematuros, hemos llevado dos ensayos clínicos. El primero titulado «Efecto de la Fisioterapia en el remodelado óseo en bebés prematuros», consiste en un ensayo multicéntrico llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HUCVA), en el Hospital Torrecárdenas de Almería (HTA) y en el Hospital General Universitario de Elche (HGUE), y se describe en el Estudio 2 de esta tesis. El segundo ensayo, descrito en el Estudio 3 de la tesis, lo hemos titulado «Efecto de la Fisioterapia en la promoción de la mineralización ósea en bebés prematuros», y se llevó a cabo en el HUCVA con población procedente del ensayo multicéntrico, pero examinando diferentes variables (Figura II).

Ambos ensayos pertenecen al registro en ClinicalTrials.gov el 17/03/2020, número: NCT04356807.

URL:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04356807?cond=Physical+Therapy+to+Prevent+Osteopenia+in+Preterm+Infants&draw=2&rank=1>

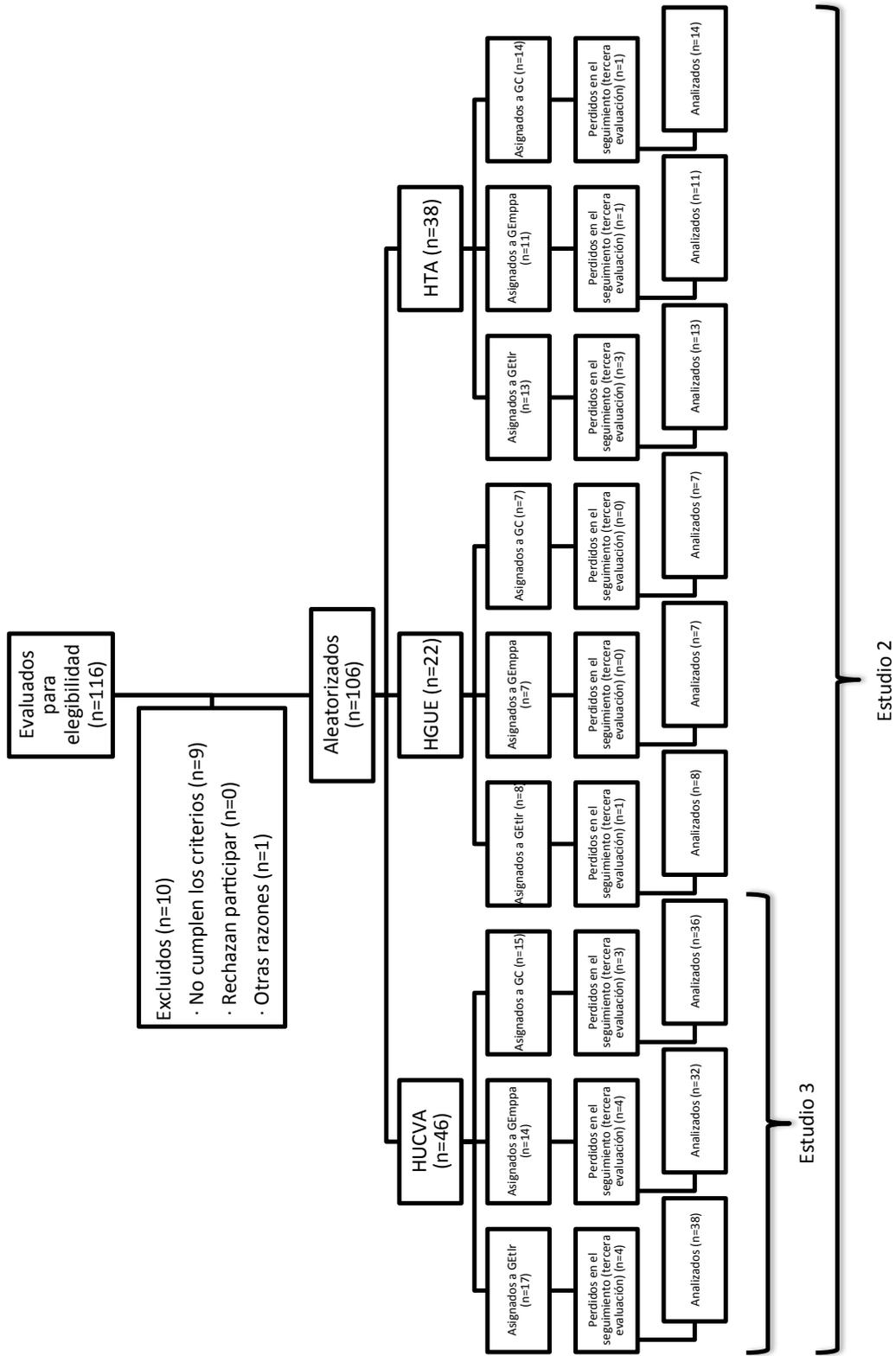


Figura 11: Diagrama de flujo de los participantes en el estudio 2 y del estudio 3. HUCVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. HGUE: Hospital General Universitario de Elche. HTA: Hospital Torrecárdenas de Almería.

3.1.-Estudio 1:

Título: EL PAPEL DE LA FISIOTERAPIA EN LA PREVENCIÓN DE LA OSTEOPENIA EN BEBÉS PREMATUROS. Una revisión sistemática.

1.- INTRODUCCIÓN

La osteopenia resulta una de las patologías frecuentes en la población de prematuros¹, que se caracteriza principalmente por una deficiencia en la disponibilidad mineral del hueso². Esta entidad resulta de gran interés para los profesionales que trabajan en las unidades de cuidados neonatales, debido a que la creciente tasa de supervivencia de los prematuros, gracias a los avances en los cuidados neonatales, está aumentando su morbilidad en este sentido¹.

La finalización precoz del embarazo provoca una interrupción brusca en el aporte de nutrientes en sentido vertical, de la madre al feto; y consecuentemente, se ve interrumpida la entrada de proteínas y minerales, imprescindibles para la formación de la matriz ósea y el hueso³. De hecho, es en el último trimestre de embarazo cuando se produce el 80% del aporte total del calcio y fósforo, y es el período en el que ocurre la mayor parte de la mineralización⁴. Por este motivo, los niños nacidos prematuramente, presentan huesos más pequeños y menor mineralización ósea en comparación con los niños nacidos a término⁵.

Algunas de las primeras consecuencias clínicas de esta afección incluyen el raquitismo, las fracturas, el deterioro de la función respiratoria y un crecimiento deficiente⁶. En este sentido, se ha demostrado que la densidad mineral ósea y la osteopenia, se correlacionan con la edad gestacional, el peso al nacer, y la talla².

En relación a los tratamientos para la osteopenia del prematuro, algunas modalidades de Fisioterapia han demostrado buenos resultados, principalmente mediante el empleo de movilizaciones pasivas con presión articular⁷.

Dada la importancia del tema, se han realizado previamente algunas revisiones sistemáticas. Así, encontramos una revisión efectuada por Stalaker, et al. en 2016⁸, que incluyeron artículos publicados hasta 2012; una revisión Cochrane, efectuada por Schulzke et al. en 2014⁹, que incluye artículos publicados hasta marzo de 2013; y una actualización de Eliakim, et al en 2017¹⁰, donde incluyen artículos hasta 2016.

Teniendo en cuenta las consecuencias que puede tener la osteopenia en el prematuro, los problemas derivados y su alta prevalencia, nos planteamos realizar una revisión sistemática actualizada de las diversas modalidades de Fisioterapia, nos planteamos realizar una revisión sistemática; por lo que el objetivo de este estudio es conocer la eficacia de las modalidades de Fisioterapia en la prevención y el tratamiento de la osteopenia en los niños prematuros.

2.- MÉTODOS

2.1.- *Protocolo y registro*

Desarrollamos un protocolo para la presente revisión en concordancia con la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)¹¹ (Anexo 1). El protocolo se encuentra registrado en PROSPERO.

PROSPERO ID: CRD42020175149. Registered 18/05/2020

URL: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=175149

2.3.- *Criterios de elegibilidad*

- Tipos de estudio: Ensayos clínicos aleatorizados, escritos en español, inglés, francés, portugués o italiano.
- Fecha de publicación: Sin límite al inicio, hasta febrero de 2020
- Características de los participantes: Estudios cuya muestra sea al menos igual o

superior a 5 participantes por cada grupo al final del estudio, y cuya población de estudio sean neonatos prematuros.

- Tipo de tratamientos: Tratamientos que utilicen modalidades de Fisioterapia como, y se excluirán aquellos que utilicen fármacos u otros procedimientos no fisioterapéuticos.
- Medidas de resultados: Estudios que, como variables de medida consideren la mineralización ósea, formación ósea, resorción ósea, tamaño, peso, perímetro cefálico (PC) o número de fracturas.

2.4.- Fuentes de información

Bases de datos electrónicas:

Para la búsqueda se utilizaron las bases de datos: PubMed, Web of Science, SCOPUS, ProQuest, SciELO, Latindex, ScienceDirect y PEDro.

Búsqueda en otras fuentes:

Se identificaron estudios en desarrollo a través de búsquedas en ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). También se realizaron búsquedas manuales en revistas electrónicas.

Las búsquedas se realizaron entre los meses de septiembre de 2019 y febrero de 2020.

2.5.- Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda se emplearon los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings) principales: physical therapy modalities, metabolic bone diseases, premature infant; y los siguientes términos de entrada: Physical therapy, Physiotherapy, exercise, assisted physical exercise, physical activity, osteopenia, bone formation, bone mineralization, bone strength, bone mineral density, preterm infants y very low birth weight.

El Anexo 2 muestra la estrategia de búsqueda.

Los descriptores similares se combinaron usando el operador “OR”, mientras que el operador “AND” se usó para combinar conceptos sumatorios. Como ejemplo mostramos la siguiente estrategia de búsqueda utilizada en la fuente de información PubMed:

[(Physical therapy) OR (Physical activity) OR (Physiotherapy) OR (Exercise) OR (Assisted physical exercise)] AND [(Osteopenia) OR (Bone Formation) OR (Bone mineralization) OR (Bone disease) OR (Bone strength) OR (Bone mineral density)] AND [(preterm infants) OR (Premature infants) OR (Very low birth weight)].

2.6.- Selección de estudios

Una vez realizada la búsqueda y eliminado los duplicados, los estudios se seleccionaron después de haber leído el resumen de los mismos y en caso de duda, después de la lectura del artículo completo, para comprobar que cumplen todos los criterios de elegibilidad. La evaluación de la elegibilidad fue realizada de manera independiente por dos investigadores de este equipo. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. En caso de no lograr consenso, se planeó que decidiera un tercer autor.

2.7.- Lista de datos

De cada ensayo incluido, se recogió información sobre:

Número de participantes en cada grupo; características de los participantes y los criterios de inclusión y exclusión del ensayo; tipo de estudio; tipo de intervención (incluido el tipo, la duración y la frecuencia, tanto en el grupo control (GC) como en el grupo experimental (GE); Instrumentos de medida utilizados (biomarcadores de orina, biomarcadores sanguíneos, ultra sonidos, DEXA), momento de evaluación y resultados obtenidos; año de publicación.

2.8.- Calidad y Riesgo de sesgo en los estudios individuales

Tras la selección y lectura de los estudios, se administró la escala PEDro para valorar la calidad metodológica¹², y la escala ROB-2 de Cochrane^{13,14} para determinar el riesgo de

sesgo. Ambas escalas aportan información diferente y poco correlacionada¹⁵. Las evaluaciones se realizaron por dos personas de forma independiente, y las discrepancias se resolvieron por consenso. En caso de no lograr consenso, se planeó que decidiera un tercer autor.

2.9.- Resumen de las medidas

La medida principal de resultado es la densidad ósea medida con un ultrasonidos cuantitativo, por tratarse de un instrumento equiparable a la densitometría ósea pero sin riesgo de radiación¹⁶. Las medidas secundarias son los biomarcadores de sangre y orina, las medidas antropométricas y la densitometría ósea.

3.- RESULTADOS

3.1.- Selección de estudios

Tras la búsqueda en las diferentes bases de datos, se identificaron inicialmente 985 ensayos (111 en PubMed, 76 en Web of Science, 73 en Scopus, 265 en ProQuest, 3 en Scielo, 0 en Latindex, 386 en ScienceDirect, 63 en PEDro y 8 en ClinicalTrials.gov). De estos, 94 fueron descartados por tratarse de duplicados, y otros 868 se descartaron tras leer el título y el abstract por no cumplir los criterios de elegibilidad. Los restantes 23 se leyeron a texto completo (Figura 1.1).

Se descartaron 6 artículos por no adecuarse a los criterios de elegibilidad: uno de ellos no tenía como objeto de estudio a los prematuros, sino a sus madres¹⁷; otro no efectuaba tratamiento de Fisioterapia¹⁸; dos estudios de ellos no medían variables óseas^{19,20}; uno en febrero de 2020 aún está pendiente de finalización y publicación²¹; y otro porque la asignación no fue realizada al azar²². Tras el proceso de cribado y elegibilidad, incluimos 17 artículos que dieron lugar a 16 estudios.

Estudio 1

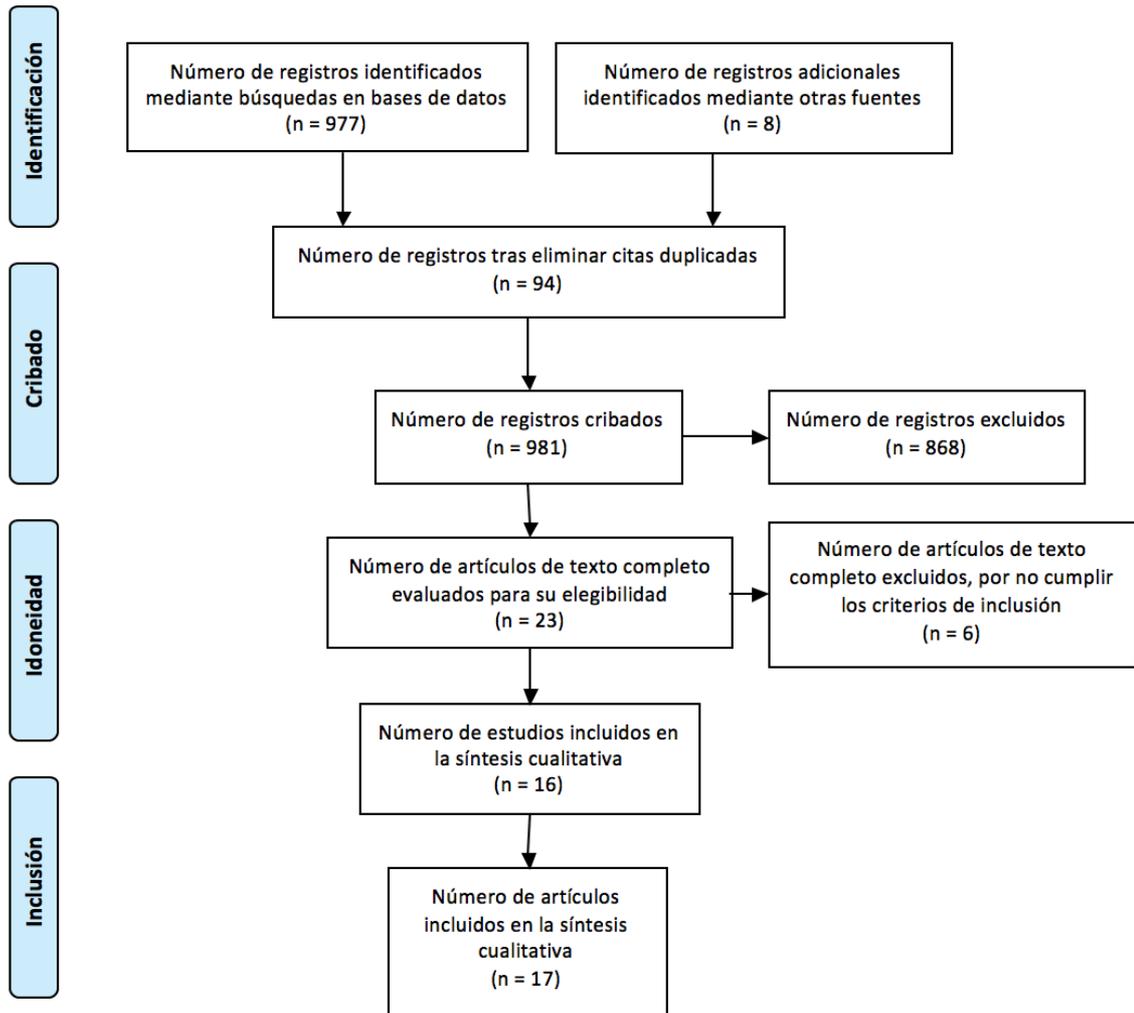


Figura 1.1: Diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda

3.2.- Características de los estudios

Todos los estudios incluidos en la revisión son ensayos clínicos aleatorizados, publicados en inglés (Tabla 1.1). Se analizaron los 17 artículos^{7,23-38} que cumplían todos los criterios de elegibilidad. Los artículos de Vignochi et al, 2008 y 2012^{29,30} corresponden al mismo estudio, por lo que sus características se analizaron conjuntamente.

3.3.- Características de la muestra

La población total analizada es de 489, de los que 258 (130 hombres y 128 mujeres), pertenecen a los GE, y 231 (126 hombres y 105 mujeres), a los GC. Dos de los estudios, Litmanovitz, et al. 2016³⁷ y Moyer-Mileur, et al. 2008²⁴ incluían dos grupos experimentales. En los estudios no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexo, edad gestacional, peso y talla, ni en las medidas basales de las variables principales. Las variables de edad gestacional, peso al nacer y talla, estuvieron comprendidas entre 26 y 32 semanas, 900 y 1900 g y 30 a 40 cm respectivamente.

En todos los estudios, los autores consideraron como criterio de inclusión que los neonatos estuvieran clínicamente estables. En diez de ellos, especifican que deben presentar nutrición enteral completa, entendida como la ingesta de 100-120Kcal/kg/día^{7,23-25,28-30,33-35,38}, y cinco especifican un aporte nutritivo similar entre todos los participantes^{27,31,32,36,37}. Además, en todos los estudios se requería que los participantes no presentaran complicaciones (Tabla 1.1).

Estudio 1

Tabla 1.1: Características de los estudios y de los participantes

ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES					Características del estudio		
	N		DETALLES			Diseño	PEDro	Rob-2 Cochrane
	GE	GC	sg	Peso (gr)	AL			
Aly, et al. 2004 ²³	15	15	<35	-	NEC	ECA	3/10	?
Chen, et al. 2010 ³¹	8	8	<37	<1500	ANS	ECA	5/10	?
El-Farrash, et al. 2019 ³²	18	18	≤32sg	≤1500	ANS	ECA	6/10	?
Eliakim, et al. 2002 ³³	10	10	<37	<1500	NEC	ECA	4/10	?
Erdem, et al. 2015 ³⁴	14	14	≤32sg	<1000	NEC	ECA	7/10	?
Haley, et al. 2012 ³⁵	20	20	<33	-	NEC	ECA	7/10	?
Litmanovitz, et al. 2003 ³⁶	12	12	<37	<1500	ANS	ECA	6/10	?
Litmanovitz, et al. 2016 ³⁷	GE1: 14 GE2: 11	10	<37	<1500	ANS	ECA	6/10	?
Moyer-Mileur, et al. 1995 ⁷	13	13	<34	-	NEC	ECA	4/10	?
Moyer-Mileur, et al. 2000 ³⁸	16	16	<32	<1600	NEC	ECA	8/10	?
Moyer-Mileur, et al. 2008 ²⁴	GE1: 11 GE2: 11	11	<32	<1600	NEC	ECA	6/10	?
Nemet, et al. 2002 ²⁵	12	12	<37	-	NEC	ECA	6/10	?
Sezer Efe, et al. 2019 ²⁶	12	12	<32	<1500	-	ECA	8/10	?
Shaw, et al. 2017 ²⁷	26	24	<35	-	ANS	ECA	7/10	?
Tosun, et al. 2011 ²⁸	20	20	<32	<1600	NEC	ECA	6/10	?
Vignochi, et al. 2008 ^{29,30}	15	14	<32	<1600	NEC	ECA	7/10	?

N: Número. GE: Experimental. GC: Control. sg: Semanas de gestación. AL: alimentación NEC: Nutrición enteral completa. ANS: Aporte nutritivo similar entre grupos. -: no se especifica. ECA: Ensayo clínico aleatorizado. ?: Riesgo poco claro de sesgo

3.4.- Tipo y características del tratamiento fisioterápico

Como se muestra en la Tabla 1.2, en 15 de los 16 estudios^{7,23-34,36-38}, se utilizan las movilizaciones pasivas con presión articular (MPPA) descritas por Moyer-Mileur, et al.⁷ como modalidad de tratamiento y en uno de los estudios se emplean además técnicas de masaje²³. Haley, et al.³⁵, realizan un protocolo distinto al resto, con estimulación táctil y quinesésica (TKs). Esta estimulación, consiste en movilizaciones pasivas de las mismas articulaciones descritas por Moyer-Mileur, et al.⁷, pero no indican que realicen presión articular³⁵.

Estudio 1

En cuanto al procedimiento para el GC hay más discrepancia, en 9 estudios se emplea la estimulación táctil^{7,24,25,31-33,36-38}, en otros 6 se administran al GC los cuidados prescritos de enfermería^{26-30,34,35} y uno de los estudios no especifica si el GC realiza o no alguna actividad²³. Por otro lado, en cuanto a los períodos de aplicación del tratamiento, en 9 estudios se realiza durante cuatro semanas^{7,25,28,31-34,36,37}, en 1 durante dos semanas³⁵, otro realiza los tratamientos durante 30 días²⁶, en 1 estudio prolongan el tratamiento hasta el alta hospitalaria²⁹, en otro estudio la intervención se realiza hasta cumplir las 40 sg²⁷ y en 3 se emplea como criterio el peso, bien hasta alcanzar los 2 kg^{24,38} y o hasta alcanzar 1,8 kg²³. En 11 estudios^{23,27-29,31-34,36}, se aplican 5 sesiones semanales de tratamiento, de entre 5 a 10 minutos, salvo Vignochi, et al. que aumentan la intensidad a 15 minutos^{29,30}. Por otra parte, Haley, et al. realizan 12 sesiones semanales de 20 minutos³⁵, Sezer Efe, et al.²⁶ llevan a cabo 7 sesiones semanales de un máximo de 10 minutos y Moyer-Mileur, et al. aplican 6 sesiones semanales de 10 minutos como máximo^{7,24,38}. En uno de los estudios, se incluyen dos grupos experimentales, a uno le aplican 10 sesiones semanales y al otro 5³⁷. Finalmente, destacar que en todos los estudios se aplica el tratamiento en el hospital, salvo en el estudio de Shaw, et al.²⁷ donde inician el tratamiento en el hospital y lo finalizan las madres en casa. En la mayoría, no se especifica quién es el responsable de llevar a cabo el tratamiento.

Tabla 1.2: Tipo y características del tratamiento fisioterápico

Estudio	Método de Tratamiento		Desc.	Edad I-I	Período de Aplicación	Frecuencia	Intensidad	Aplicación	Lugar de intervención
	GE	GC							
Aly, et al. 2004 ²³	MPPA + Mas	-	++	2 semanas postnatales	Hasta 1,8kg de peso	5 S/S	-	Mad	HOSPITAL
Chen, et al. 2010 ³¹	MPPA	ET	++	1 semana postnatal	4 semanas	5 S/S	10 MIN	E	HOSPITAL
El-Farrash, et al. 2019 ³²	MPPA	ET	++	1 semana postnatal	4 semanas	5 S/S	10 MIN	-	HOSPITAL
Eliakim, et al. 2002 ³³	MPPA	ET	++	1 Mes	4 semanas	5 S/S	5-10 MIN	-	HOSPITAL
Erdem, et al. 2015 ³⁴	MPPA	CPre	++	≤3 días postnatal	4 semanas	5 S/S	5-8 MIN	-	HOSPITAL
Haley, et al. 2012 ³⁵	Tks	CPre	+	32-34sg	2 semanas	12 S/S	20 MIN	-	HOSPITAL
Litmanovitz, et al. 2003 ³⁶	MPPA	ET	++	5-6 días	4 semanas	5 S/S	5 MIN	-	HOSPITAL
Litmanovitz, et al. 2016 ³⁷	MPPA	ET	++	<2 semana postnatal	4 semanas	E1: 10 S/S E2: 5 S/S	10 MIN	-	HOSPITAL
Moyer-Mileur, et al. 1995 ⁷	MPPA	ET	++	-	4 semanas	6 S/S	5-10 MIN	TO	HOSPITAL
Moyer-Mileur, et al. 2000 ³⁸	MPPA	ET	++	Al empezar la NEC	Hasta 2kg de peso	6 S/S	5-10 MIN	TO	HOSPITAL
Moyer-Mileur, et al. 2008 ²⁴	MPPA	ET	+	31-33sg	Hasta 2kg de peso	6 S/S	5-10 MIN	TO/Mad	HOSPITAL
Nemet, et al. 2002 ²⁵	MPPA	ET	++	32-33sg	4 semanas	5 S/S	5-10 MIN	-	HOSPITAL
Serzer Efe, et al. 2019 ²⁶	MPPA	CPre	++	-	30 días	7S/S	7-10 MIN	I	HOSPITAL
Shaw, et al. 2017 ²⁷	MPPA	CPre	++	1 semana postnatal	Hasta las 40 sg	5 S/S	10 MIN	Mad	HOSPITAL/CASA
Tosun, et al. 2011 ²⁸	MPPA	CPre	++	-	4 semanas	5 S/S	5-10 MIN	-	HOSPITAL
Vignochi, et al. 2008 ^{29,30}	MPPA	CPre	++	32-33sg	Hasta AH/2kg de peso	5 S/S	15 MIN	-	HOSPITAL

I-I: Inicio intervención. GE: Grupo experimental. GC: Grupo control. MPPA: manipulación pasiva con presión articular. Mas: Masaje. Tks: Estimulación táctil quinesésica. ET: Estimulación táctil. CPre: Cuidados prescritos sin especificar. ++: Específicamente descrito. +: Poco descrito. -: no se especifica. NEC: Nutrición enteral completa. Sg: semanas de gestación. AH: Alta hospitalaria. S/S: Sesiones semanales. MIN: Minutos. Mad: Madre. E: Enfermera. TO: Terapeuta ocupacional. I: Investigador

3.5.- Instrumentos de medida

En los estudios analizados, respecto a los momentos de evaluación, se observa que en todos ellos se realizan medidas al inicio y al final del tratamiento, además, en los estudios de Litmanovitz, et al.³⁷ y Chen, et al.³¹ se incluyen medidas intermedias. Por otro lado, el ensayo de Chen, et al.³¹ es el único en el que se realizan medidas de seguimiento (Tabla 1.3).

Entre las medidas que se utilizan, en 12 de ellos (75%), se encuentran biomarcadores de plasma, en 6 (37.5%) biomarcadores de orina, en 8 (50%) se utilizan ultrasonidos, en 5 (31.25%) densitometría ósea, y en 14 (87.5%) se comparan las medidas antropométricas. Todos analizan el peso, y 11 (68,75%) analizan la talla y el PC (Tabla 1.3, Figura 1.2).

Los marcadores de formación ósea identificados en la literatura de esta revisión incluyen fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), osteocalcina y propéptido carboxiterminal de procolágeno tipo I (PICP), la hormona paratiroidea (PTH), niveles de Leptina, factor de crecimiento insulínico de tipo I, (IGF-I), la fosfatasa alcalina (ALP), el fósforo en sangre (PO_4), Fragmento medio de osteocalcina urinaria (U-MidOC) y los niveles de cortisol. Los marcadores de resorción ósea incluyen telopéptidos reticulados carboxiterminales de colágeno tipo I (ICTP), enlaces cruzados de piridinolina (piridinolina [Pyd] y desoxipiridinolina [Dpd]), la ratio de calcio y fósforo en orina (Ca/PO_4) y Telopéptido reticulado carboxi-terminal de colágeno tipo 1 (CTX). Las mejoras en la tasa de formación ósea están determinadas por un aumento en los marcadores de formación ósea y una disminución en los marcadores de resorción ósea⁸.

Tabla 1.3: Evaluación de los efectos de la intervención

Estudio	Momento de Evaluación				Instrumentos de Medida	Resultados	
	Inicial	Durante	Final	Seguimiento		Significancia Estadística (p)	Contraste de Grupos
Aly, et al. 2004 ²³	Inicio tratamiento	-	1.8kg de peso	-	ALP PICP Pyd PTH Ca (en plasma)	p>0.05 p<0.001 p=0.984 p<0.001 p=0.002	E=C E>C E=C E>C E>C
Chen, et al. 2010 ³¹	Nacimiento	2ª y 4ª semana postnatal	6ª semana postnatal	8ª semana postnatal	US 2 semanas US 4 semanas US 6 semanas US 8 semanas	p=0.156 p=0.636 p=0.031 p=0.02 p>0.05 p>0.05 p>0.05	E=C E=C E>C E>C E=C E=C E=C
El-Farrash, et al. 2019 ³²	Inicio tratamiento	-	Final tratamiento	-	DEXA ALP Ca/PO ₄ PO ₄ CTX Peso Talla Perímetro cefálico	p<0.001 p=0.005 p=0.04 p=0.001 p=0.254 p<0.001 p>0.05 p>0.05	E>C E<C E<C E>C E=C E=C E=C E=C
Eliakim, et al. 2002 ³³	1 M	-	2 M	-	Leptin IGF-I Peso	p<0.05 p<0.05 p<0.05	E>C E>C E>C
Erdem, et al. 2015 ³⁴	Inicio tratamiento	-	Final tratamiento	-	US Peso Talla Perímetro cefálico	p=0.001 p=0.002 p=0.015 p>0.05	E>C E>C E>C E=C
Haley, et al. 2012 ³⁵	Inicio tratamiento	-	Final tratamiento	-	US Pyd Dpd U-MidOC	p<0.05 p>0.05 p>0.05 p<0.001	E>C E=C E=C E>C
Litmanovitz, et al. 2003 ³⁶	Inicio tratamiento	-	Final tratamiento	-	US BSAP ICTP Peso Talla Perímetro cefálico	p<0.006 p<0.05 p<0.05 p<0.05 p<0.05 p<0.05	E>C E>C E<C E>C E>C E>C

Continuación Tabla 1.3

Litmanovitz, et al. 2016 ³⁷	Inicio tratamiento	2 semanas	Final tratamiento	-	US 2 semanas US 4 semanas Peso Talla Perímetro cefálico	p<0.04 p<0.03 p>0.05 p>0.05 p>0.05	E1>E2>C E1>C E=C E=C E=C
Moyer-Mileur, et al. 1995 ⁷	Inicio tratamiento		Final tratamiento		DEXA ALP PTH Ca (en orina) Peso Talla Perímetro cefálico	p<0.05 p<0.05 p>0.05 p>0.05 p<0.05 p>0.05 p>0.05	E>C E<C E=C E=C E>C E=C E=C
Moyer-Mileur, et al. 2000 ³⁸	Inicio tratamiento	-	2kg peso	-	DEXA PICP Pyd Peso Talla Perímetro cefálico	p<0.05 p=0.03 p>0.05 p=0.02 p>0.05 p>0.05	E>C E>C E=C E>C E=C E=C
Moyer-Mileur, et al. 2008 ²⁴	Inicio tratamiento	-	2kg de peso	-	DEXA BSAP Pyd Peso Talla Perímetro cefálico	p<0.05 p=0.04 p>0.05 p>0.05 p>0.05 p>0.05	E>C E>C E=C E=C E=C E=C
Nemet, et al. 2002 ²⁵	Inicio tratamiento	-	36-37sg	-	BSAP PICP ICTP Peso US	p<0.05 p>0.05 p<0.05 p<0.05 p=0.009	E>C E=C E<C E<C E>C
Sezer Efe, et al. 2019 ²⁶	Inicio tratamiento	-	Final tratamiento	-	Niveles de cortisol Peso Talla Perímetro cefálico	p>0.05 p>0.05 p>0.05 p>0.05	E=C E=C E=C E=C
Shaw, et al. 2017 ²⁷	Inicio tratamiento	-	40 sg	-	US ALP Ca (en plasma) PO ₄ Peso Talla Perímetro cefálico	p>0.05 p>0.05 p>0.05 p>0.05 p>0.05 p>0.05 p>0.05	E=C E=C E=C E=C E=C E=C E=C

Continuación Tabla 1.3

	Inicio tratamiento		Final tratamiento		US Peso Talla Perímetro cefálico	p<0.05 p>0.05 p>0.05 p>0.05	E>C E=C E=C E=C
Tosun, et al. 2011 ²⁸		-		-			
Vignochi, et al. 2008 ^{29,30}	Inicio tratamiento	-	AH	-	DEXA Peso Talla Perímetro cefálico BSAP Dpd Ca (en plasma) PO ₄ PTH	p<0.05 p<0.001 p>0.05 p>0.05 p<0.001 p<0.003 p>0.05 p>0.05 p>0.05	E>C E>C E=C E=C E>C E<C E=C E=C E=C

M: Meses de edad. AH: Alta hospitalaria. Biomarcadores de plasma: P1CP, PTH, Leptin, IGF-I, BSAP, ICTP, ALP, Ca PO₄, niveles de cortisol. Biomarcadores de orina: Pyd, Dpd, Ca/PO₄, CTX, U-MiOC, Ca. US: ultrasonidos. DH: Días de hospitalización. DEXA: Densitometría ósea. E=C: no diferencia entre grupos. E<C: Mejor resultado para el grupo control. E>C: Resultado favorable para el grupo de intervención.

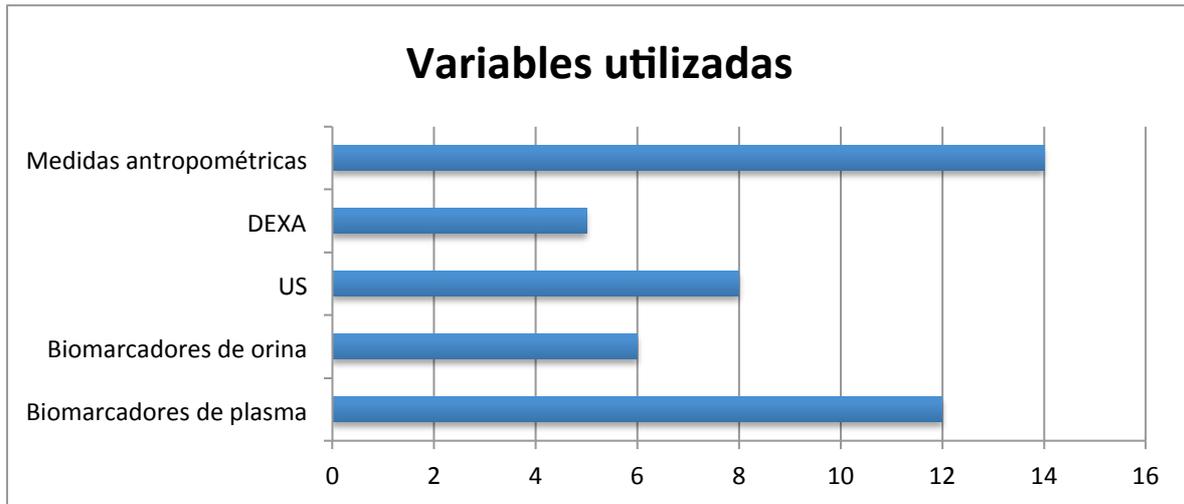


Figura 1.2: Medidas utilizadas en los estudios

3.6.- Riesgo de sesgo en los estudios

Para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios, se aplicó la escala PEDro¹² y la escala ROB-2 de Cochrane^{13,14}. Los resultados se muestran en las Tablas 1.4 y 1.5 respectivamente y en la Figura 1.3.

En relación a la escala PEDro, las puntuaciones más bajas fueron de 3, 4 y 5 puntos. Por otro lado se obtuvo una puntuación de 6 en seis de los dieciséis estudios analizados, una puntuación de 7 en cuatro de ellos y una puntuación de 8 en los dos restantes, ya que el primer ítem no se tiene en cuenta en esta puntuación. Los ítems 2 y 10 son los únicos que cumplen todos los estudios, por otro lado, los ítems 6 y 9 no los cumple ningún estudio.

Estudio 1

Tabla 1.4: Calidad metodológica en los estudios con la escala PEDro

Escala PEDro	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	T
Aly, et al. 2004 ²³	X	X	X							X		3
Chen, et al. 2010 ³¹	X	X		X				X		X	X	5
El-Farrash, et al. 2019 ³²	X	X	X	X			X			X	X	6
Eliakim, et al. 2002 ³³		X		X						X	X	4
Erdem, et al. 2015 ³⁴	X	X		X	X		X	X		X	X	7
Haley, et al. 2012 ³⁵	X	X	X	X	X		X			X	X	7
Litmanovitz, et al. 2003 ³⁶	X	X		X			X	X		X	X	6
Litmanovitz, et al. 2016 ³⁷	X	X	X	X			X			X	X	6
Moyer-Mileur, et al. 1995 ⁷	X	X		X						X	X	4
Moyer-Mileur, et al. 2000 ³⁸	X	X	X	X	X		X	X		X	X	8
Moyer-Mileur, et al. 2008 ²⁴	X	X	X	X			X			X	X	6
Nemet, et al. 2002 ²⁵	X	X		X	X			X		X	X	6
Sezer Efe, et al. 2019 ²⁶	X	X	X	X	X		X	X		X	X	8
Shaw, et al. 2017 ²⁷	X	X	X	X			X	X		X	X	7
Tosun, et al. 2011 ²⁸	X	X		X			X	X		X	X	6
Vignochi, et al. 2008 ^{29,30}	X	X	X	X			X	X		X	X	7

1.- Especificación de los criterios de elegibilidad, 2.- Asignación al azar, 3.- Ocultación de la asignación, 4.- Similitud pronóstica al inicio, 5.- Ocultación de los sujetos, 6.- Cegamiento del terapeuta, 7.- Cegamiento del evaluador, 8.-Seguimiento mayor al 85% de un resultado clave e informe de las estimaciones puntuales, 9.- El análisis de resultados incluye un análisis de la "intención de tratar", 10.- Se muestran los resultados de las comparaciones estadísticas entre grupos al menos para una de la medidas, 11.- Medidas de variabilidad de al menos un resultado clave, T=Puntuación Total, X: Cumple el ítem

Estudio 1

Tabla 1.5: Resumen del riesgo de sesgo en los estudios con la escala ROB-2 de Cochrane

Estudio	Proceso de aleatorización	Desviaciones de las intervenciones previstas	Datos de resultados perdidos	Medidas de resultado	Informes selectivos	Riesgo global
Aly, et al. 2004 ²³						
Chen, et al. 2010 ³¹						
El-Farrash, et al. 2019 ³²						
Eliakim, et al. 2002 ³³						
Erdem, et al. 2015 ³⁴						
Haley, et al. 2012 ³⁵						
Litmanovitz, et al. 2003 ³⁶						
Litmanovitz, et al. 2016 ³⁷						
Moyer-Mileur, et al. 1995 ⁷						
Moyer-Mileur, et al. 2000 ³⁸						
Moyer-Mileur, et al. 2008 ²⁴						
Nemet, et al. 2002 ²⁵						
Sezer Efe, et al. 2019 ²⁶						
Shaw, et al. 2017 ²⁷						
Tosun, et al. 2011 ²⁸						
Vignochi, et al. 2008 ^{29,30}						

Bajo riesgo

Riesgo poco claro

Elevado riesgo

En cuanto a los resultados obtenidos con la escala ROB-2 de Cochrane, al tratarse de tratamientos no farmacológicos, teniendo en cuenta la naturaleza de las intervenciones y la población a la que iban dirigidas y el hecho de que los participantes y el personal no estuvieran enmascarados, podría considerarse más un riesgo poco claro de sesgo, que un riesgo elevado de sesgo.

Por otro lado, dado que los instrumentos de evaluación eran biomarcadores óseos, en los estudios de Aly, et al.²³, Chen, et al.³¹, Eliakim, et al.³³, Moyer-Mileur, et al.⁷, Nemet, et al.²⁵ y Vignochi, et al.²⁹, a pesar de no presentar enmascaramiento del evaluador, no debería considerarse un riesgo de sesgo elevado, ya que es más difícil una interpretación subjetiva por parte del evaluador.

En los estudios de Chen, et al.³¹, Eliakim, et al.³³, Erdem, et al.³⁴, Litmanovitz, et al.³⁶, Nemet, et al.²⁵ y Tosun, et al.²⁸, no se especifica cómo se llevó a cabo la generación de la secuencia aleatoria y el ocultamiento de la asignación, por lo que, al carecer de información suficiente, se determinó un riesgo poco claro de sesgo.

Finalmente, como los protocolos previos de los estudios no están publicados (salvo los de El-Farrash, et al.³² y Sezer Efe, et al.²⁶), se desconoce si hay informes selectivos, por lo que hay un riesgo poco claro de sesgo; en ambos estudios, se determinó un riesgo bajo de sesgo en este sentido, ya que no presentan informes selectivos y analizan y publican todas las variables y medidas previamente establecidas.

La Figura 1.3 muestra que, tras administrar la escala ROB-2 de Cochrane, todos los estudios presentan de manera global un riesgo poco claro de sesgo.

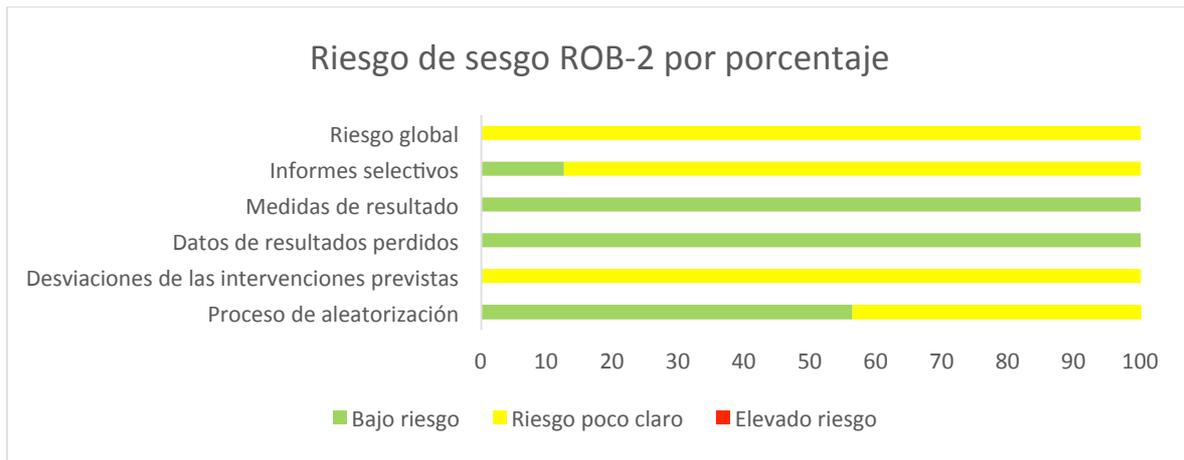


Figura 1.3: Gráfico del riesgo de sesgo ROB-2 de Cochrane

3.7.- Evaluación de los efectos de la intervención

Entre los autores que utilizan biomarcadores de plasma, Aly, et al.²³ encuentra diferencias a favor del GE en las medidas de PICP, pero no de ALP ni de PTH; por otro lado, Nemet, et al.²⁵, encuentra diferencias en los biomarcadores de BSAP y ICTP, pero no en los de PICP; Moyer-Mileur, et al.⁷ hallan diferencias en los biomarcadores de ALP a favor del GC y en el resto de biomarcadores no encuentran diferencias; Vignochi, et al.³⁰ encuentran diferencias en los biomarcadores de BSAP, pero no en los de Ca, PO₄ y PTH; y, respecto al resto de los autores, Chen, et al.³¹, El-Farrash, et al.³², Eliakim, et al.³³, Litmanovitz, et al.³⁶ y Moyer-Mileur, et al.^{24,38}, encuentran diferencias significativas a favor del grupo tratado con MPPA en los biomarcadores de plasma que utilizaron; contrariamente Sezer Efe, et al.²⁶, que no encontró diferencias significativas entre sus grupos de tratamiento en este aspecto.

En cuanto a los biomarcadores de orina, Moyer-Mileur, et al.⁷ no encuentra diferencias entre los grupos, Aly, et al.²³ y Moyer-Mileur, et al.^{31,38}, no encuentran diferencias en los valores de P_{vd}. El-Farrash, et al.³² no hallan diferencias entre grupos respecto a los valores aportados por la prueba CTX, pero sí en la prueba de Ca/PO₄ a favor del grupo tratado con MPPA, Vignochi, et al.³⁰ encuentran diferencias a favor del grupo tratado con MPPA en la prueba de D_{pd}, y Haley, et al.³⁵, no encuentran diferencias en los biomarcadores de orina P_{vd} y D_{pd}, pero sí en los niveles de U-MidOC a favor del grupo tratado con TKs.

Los bebés de los grupos experimentales tratados con MPPA y TKs mostraron un aumento significativo en 9 de los 12 estudios (75%) que utilizaron biomarcadores de formación ósea y una disminución significativa en solo 4 de los 9 (44.44%) que utilizaron biomarcadores de resorción ósea.

Como medidas de mineralización ósea, se han empleado los US para la medida de velocidad de sonido tibial, y la densitometría con DEXA. De los 8 estudios que utilizan los US como medida de mineralización ósea, solamente uno de ellos, Shaw, et al.²⁷, no encuentran diferencias entre el tratamiento con MPPA frente al GC, mientras que en el resto de estudios, Chen, et al.³¹, Erdem, et al.³⁴, Litmanovitz, et al.³⁶, Efe, et al.²⁶ y Tosun, et al.²⁸, todos encuentran diferencias, presentando una mejor mineralización el grupo tratado con MPPA. Así mismo, Litmanovitz, et al.³⁷, encuentran que las diferencias aumentan al aumentar la frecuencia del tratamiento con MPPA a 10 sesiones semanales. Haley, et al.³⁵ hallan diferencias a favor del tratamiento con TKs en relación a la medida de velocidad de sonido tibial. Por otro lado, todos los estudios que utilizan la densitometría ósea (Moyer-Mileur, et al.⁷, El-Farrash, et al.³², Moyer-Mileur, et al.^{24,38} y Vignochi, et al.²⁹), encuentran diferencias significativas entre el grupo tratado con MPPA frente al GC.

Los bebés pertenecientes a los grupos de actividad física mostraron diferencias favorables en relación a la velocidad de sonido tibial en 7 de los 8 estudios (87.5%) y en los 5 en los que llevaron a cabo medidas de densidad ósea (100%).

Finalmente, en cuanto a las medidas antropométricas encontramos disparidad, ya que 8 de los 14 estudios en que se ha evaluado (57.14%) encuentran diferencias en el peso a favor del grupo que recibe ejercicio físico (Moyer-Mileur, et al.^{7,38}, Vignochi, et al.²⁹, El-Farrash, et al.³², Eliakim, et al.³³, Erdem, et al.³⁴, Litmanovitz, et al.³⁶, y Nemet, et al.²⁵); y de los 11 que han evaluado talla y PC, 2 (18.18%) y 1 (9.09%) , encuentran diferencias en la talla y PC respectivamente a favor del ejercicio (Tabla 1.3).

4.- DISCUSIÓN

4.1.- Resumen de la evidencia

En relación a las características de la muestra, todos los estudios coinciden en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión utilizados. Efe, et al.²⁶, no especifican que el aporte nutritivo sea similar entre grupos y se inician los tratamientos sin haber conseguido la nutrición enteral completa. Este es un aspecto que debería tenerse en cuenta, ya que dependiendo de la cantidad de calorías y minerales que ingieran estos sujetos, puede verse afectado el diagnóstico y la evolución de la osteopenia.

En cuanto a los modelos de intervención, en la mayoría de los estudios, se utilizan las movilizaciones pasivas con presión articular, descritas por Moyer-Mileur et al.⁷, pero difieren en la aplicación o no de placebo en el grupo de control, los periodos de aplicación, y en la frecuencia e intensidad del tratamiento. Este tratamiento con presión articular, ha resultado apropiado para incentivar la formación y mineralización ósea en otras poblaciones³⁹. Por otro lado, la administración de un tratamiento placebo en el GC, parece ser útil para eliminar sesgos y eliminar el posible efecto debido a cualquier tipo de atención especial en niños que pasan tantas horas solos en la incubadora.

Respecto a la frecuencia y la intensidad, según se desprende de los resultados de algunos estudios, siendo ambas mayores, se obtienen mejores resultados^{29,30,37}. Aun así, poblaciones más grandes y características más homogéneas, sobre todo en lo referente a la edad gestacional, son aspectos recomendables en posteriores estudios para afianzar estos resultados.

En cuanto a los periodos de aplicación del tratamiento, en los estudios que se administra hasta el alta hospitalaria, se equiparan a las 4 semanas que se llevan a cabo en otros estudios. Solo difiere el estudio de Shaw, et al.²⁷, en el que el tratamiento se prolonga casi el doble de tiempo, al aplicarlo hasta las 40 sg. Además, en este estudio no se encuentran diferencias entre los grupos en cuanto a las medidas de US.

Por otro lado, observamos que los instrumentos de medida son uno de los puntos donde más diferencias encontramos entre los estudios. La mayoría de ellos, emplean los biomarcadores de plasma y las medidas antropométricas, y aunque en general todos obtienen resultados significativos a favor del tratamiento de Fisioterapia, no se encuentran diferencias significativas con algunos biomarcadores de plasma y orina, esto podría deberse a que no se utilizaron los más adecuados. Para futuras investigaciones, en cuanto a los biomarcadores de formación ósea, sería más conveniente el uso de marcadores de osteocalcina y PICP, ya que se ha demostrado que son los marcadores más sensibles de formación ósea⁴⁰. La fosfatasa alcalina ósea, en cambio, no es un biomarcador aconsejable, ya que puede verse afectada por la isoenzima placentaria⁴¹.

Respecto a los biomarcadores de resorción, también resultan convenientes, ya que como demostraron Beyers, et al.⁴² en un estudio sobre la mineralización ósea postnatal, la osteopenia observada en los bebés prematuros está mayoritariamente causada por el aumento de la resorción ósea y no tanto por la disminución de la formación ósea⁴². Además, como la mayoría de marcadores de resorción son de orina, se evitan intervenciones invasivas en el bebé prematuro, para el cual, los procedimientos dolorosos son altamente nocivos^{43,44}. Por lo tanto, resulta conveniente utilizar pruebas para medir esta variable por su importancia y repercusión.

Los estudios que utilizan la densitometría ósea para establecer el diagnóstico, podrían resultar más fiables por tratarse del *Gold Standard*, para el diagnóstico de la mineralización ósea⁴⁵. Sin embargo, esto no debería menospreciar el uso de dispositivos de ultrasonidos cuantitativos utilizados en otros estudios; ya que se ha demostrado su eficacia para evaluar el estado de los huesos en prematuros⁴⁶, y debido a que no emite radiación, lo convierte en un dispositivo más adecuado para su uso en este tipo de población⁴⁷. De hecho, tanto los estudios en los que utilizan la densitometría, como los ultrasonidos cuantitativos, obtienen buenos resultados a favor de las MPPA, a excepción de Shaw, et al²⁷.

En cuanto a los resultados obtenidos por los diferentes estudios, observamos que aunque Haley, et al.³⁵, obtiene buenos resultados medidos con US, no obtiene diferencias significativas en los biomarcadores óseos. Los estudios que mejores resultados obtienen son aquellos en los que se utilizan las MPPA en su modelo de intervención. Shaw, et al.²⁷ no encuentran diferencias en las medidas de US, a pesar de que llevan a cabo la intervención siguiendo unos procedimientos similares a los demás autores. Llamamos la atención dos diferencias respecto a la mayoría de los estudios: una de ellas reside en que las personas encargadas de llevar a cabo el tratamiento no eran profesionales expertos, sino las madres de los propios bebés, y pudiera ser que no aprendieran correctamente el procedimiento, o no realizaran los ejercicios en la frecuencia establecida, a pesar de los grandes esfuerzos llevados a cabo por los autores del estudio para asegurarse de que así fuese; la otra diferencia tiene que ver con el tiempo de aplicación de los tratamientos, y por consiguiente el tiempo transcurrido hasta la última medida. En este sentido, éste es el único estudio que alarga la intervención dos meses y solo aportan la media realizada al final del tratamiento. Estos resultados, podrían explicarse en base a determinados factores: el personal que aplica el tratamiento, la duración del tratamiento o el momento de medida. Sin embargo, estos resultados contrastan con los obtenidos en los estudios de Aly, et al.²³ y Moyer-Mileur, et al.²⁴, que sí encuentran diferencias en el tratamiento al aplicarlo las madres y con los resultados de Chen, et al.³¹ que también encuentran diferencias al realizar medidas de seguimiento tras 8 semanas con resultados favorables. Si bien es cierto que el estudio de Shaw, et al.²⁷, que no halla estas diferencias a favor del grupo experimental, es el que mejor calidad metodológica presenta, según la escala PEDro, respecto a estos tres últimos.

En cuanto a las medidas antropométricas, parece ser que éstas no se corresponden con los resultados favorables en otras variables, y no parece que haya un nexo claro entre la ganancia de peso, talla y perímetro cefálico y la mineralización ósea. Solamente 8 de los estudios que, entre las medidas antropométricas, analizan el peso, encuentran diferencias de forma conjunta a las variables de mineralización ósea. No parece que este resultado pueda deberse a un efecto placebo, ya que en la mitad de ellos (Shaw, et al.²⁷, Sezer Efe, et

al.²⁶ y Tosun, et al. 2011²⁸), no se efectúa placebo adicional al grupo de control, y les aplican los cuidados prescritos.

En cuanto a la calidad metodológica de los diferentes estudios y su riesgo de sesgo, observamos que todos los estudios llegan a conclusiones muy similares a favor del efecto de las MPPA en la mejora de la mineralización ósea en bebés prematuros, a pesar de que difieran en cuanto a su calidad metodológica. En este sentido, se observa que los estudios con mejor calidad metodológica y menor riesgo de sesgo, coinciden en los resultados obtenidos por los estudios de menor calidad.

Cabe destacar el hecho de que Moyer-Mileur, et al.⁷, Aly, et al. 2004²³, Chen, et al.³¹, Eliakim, et al.³³, Nemet, et al.²⁵ y Vignochi, et al.²⁹, no tuvieron enmascaramiento del evaluador. Este aspecto cualitativo, aunque se evalúa como un riesgo poco claro de sesgo, es poco recomendable incluso cuando se trata de pruebas bioquímicas, ya que no es permisible la interpretación subjetiva por parte del evaluador.

Una de las fortalezas de esta revisión sistemática, en comparación con las revisiones publicadas anteriormente⁸⁻¹⁰, es el número de ensayos clínicos relevantes (n = 16) que se incluyeron para su análisis. Empleamos una estrategia de búsqueda muy exhaustiva para identificar la mayor parte de la evidencia actual sobre la administración de Fisioterapia para la prevención de la osteopenia en recién nacidos prematuros. Sin embargo, es posible que algunos estudios solo se hayan publicado en bases de datos locales y, por lo tanto, no se hayan incluido en esta revisión. Además, nos adherimos al protocolo PRISMA¹¹ con el fin de lograr el diseño científico más riguroso y explícito posible y facilitar su reproducibilidad. De todas las revisiones publicadas previamente sobre el tema en estudio, ninguna sigue las recomendaciones de PRISMA para revisiones sistemáticas, y solo la publicada por Schulzke et al.⁹ hace una evaluación de riesgo de sesgo, pero no usa una escala de riesgo de sesgo. El uso de la escala PEDro y la escala ROB-2 en esta revisión proporcionó información cuantitativa valiosa sobre la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios examinados. El uso de estas escalas en futuras revisiones, o en estudios similares, facilitaría

la identificación de avances en la evidencia científica sobre el tratamiento de Fisioterapia en lactantes prematuros.

Consideramos que otra de las fortalezas de esta revisión es la inclusión de ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos 25 años, presentando así una síntesis actualizada de la literatura científica sobre la administración de movilizaciones pasivas para prevenir la osteopenia en prematuros. .

4.2.- Limitaciones

Una de las limitaciones más importantes observada en los estudios, es la referida a los tiempos de evaluación. En casi todos, se realizan dos evaluaciones, una antes de iniciar del tratamiento y otra al final de éste. Sería conveniente realizar evaluaciones de seguimiento, tras un período de haber finalizado el mismo, con el fin de conocer si los resultados se mantienen a largo plazo. Así mismo, la realización de evaluaciones intermedias, pueden ofrecer información acerca del momento en que se producen cambios.

La limitación principal de nuestro estudio, podría deberse a la pérdida de algunos artículos en el proceso de búsqueda, debido a los límites de la búsqueda en cuanto a idioma y las medidas de resultados.

Implicaciones para la práctica clínica

- Desde el ámbito de la Fisioterapia, se han empleado dos procedimientos para el abordaje de la osteopenia, las movilizaciones pasivas con presión articular y la estimulación táctil y quinestésica.
- Los resultados de esta revisión muestran que la mejor modalidad de fisioterapia, y la más utilizada para el abordaje de la osteopenia, es la movilización pasiva con presión articular.
- En cuanto a los períodos y los tiempos de aplicación de tratamiento, a pesar de las discrepancias encontradas, el tratamiento más adecuado debería tener una duración de un mes, realizando movilizaciones pasivas con presión articular según describe

Moyer-Mileur⁷ durante cinco o seis días a la semana, con sesiones de 10 a 15 minutos de duración, y pudiendo realizar hasta dos sesiones diarias con un total de 5 a 10 sesiones semanales.

4.3.- Implicaciones para la investigación

- En futuras investigaciones, sería recomendable comprobar si otras modalidades de Fisioterapia resultan efectivas en el tratamiento de la osteopenia. Algunos de los estudios incluidos en esta revisión y con buena calidad metodológica en sus procedimientos no han encontrado resultados favorables en cuanto a la mineralización ósea utilizando MPPA²⁷.
- También sería conveniente realizar estudios clínicos aleatorizados con una población mayor de niños prematuros y con una mayor homogeneidad en algunas variables, como las referidas a la nutrición y la edad gestacional.
- Para determinar con mayor exactitud en qué momento se producen los cambios, y si estos se mantienen a medio y largo plazo, se deben realizar medidas durante el tratamiento y un tiempo después de haber finalizado el mismo.

5.- CONCLUSIONES

Los datos obtenidos en esta revisión, parecen indicar que un programa de ejercicio diario de movilizaciones pasivas con una presión articular suave, entre 10-15 minutos al día, durante 4 a 8 semanas, es la intervención que mejores efectos muestra sobre la mejora de la mineralización ósea medida con US, densitometría y biomarcadores de formación y resorción ósea, en los prematuros con peso adecuado a la edad gestacional ingresados en las unidades neonatales.

6.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):103.e1-103.e14. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.004
2. Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(3). doi:10.1136/archdischild-2011-301025
3. Dokos C, Tsakalidis C, Tragiannidis A, Rallis D. Inside the fragile infant: pathophysiology, molecular background, risk factors and investigation of neonatal osteopenia. *Bone Metab.* 2013;10(2):86-90.
4. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev.* 2016;96(2):449-547. doi:10.1152/physrev.00027.2015
5. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr.* 2001;139(4):509-515. doi:10.1067/mpd.2001.116297
6. Rehman MU. Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. *World J Methodol.* 2015;5(3):115. doi:10.5662/wjm.v5.i3.115
7. Moyer-Mileur LJ, Luetkemeier M, Boomer L, Chan GM. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. *J Pediatr.* 1995;127(4):620-625.
8. Stalnaker KA, Poskey GA. Osteopenia of Prematurity: Does Physical Activity Improve Bone Mineralization in Preterm Infants? *Neonatal Netw.* 2016;35(2):95-104. doi:10.1891/0730-0832.35.2.95
9. Schulzke S, Kaempfen S, Trachsel D, Patole S. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;38(8):1685-

1690. doi:10.1002/14651858.CD005387.pub3
10. Eliakim A, Litmanovitz I, Nemet D. The Role of Exercise in Prevention and Treatment of Osteopenia of Prematurity: An Update. *Pediatr Exerc Sci.* 2017;29(4):450-455. doi:10.1123/pes.2017-0017
 11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Murlow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7). doi:10.1371/journal.pmed.1000100
 12. Bhogal SK, Teasell RW, Foley NC, Speechley MR. The PEDro scale provides a more comprehensive measure of methodological quality than the Jadad Scale in stroke rehabilitation literature. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(7):668-673. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2005.01.002
 13. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Collab.* 2011;(March):1-639. www.cochrane-handbook.org.
 14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343(7829):1-9. doi:10.1136/bmj.d5928
 15. Armijo-Olivo S, da Costa BR, Cummings GG, Ha C, Fuentes J, Saltaji H, et al. PEDro or Cochrane to Assess the Quality of Clinical Trials? A Meta-Epidemiological Study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132634. doi:10.1371/journal.pone.0132634
 16. Basemann E, Dawczynski K, Proquitté H, Hübler A, Mentzel H-J. Alternative Knochenanalyse bei Neugeborenen – Quantitativer Ultraschall des peripheren Skeletts. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2019. doi:10.1055/a-0915-9828
 17. McQueen D, Lakes K, Rich J, Vaughan J, Hayes G, Cooper D, et al. Feasibility of a

- caregiver-assisted exercise program for preterm infants. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2013;27(2):184-192. doi:10.1097/JPN.0b013e31828b244a
18. Olshansky E, Vaughan J, Sando K, Rich J, Lakes K, Cooper D. The Societal Importance of Embracing Counterintuitive Thought in Science: Assisted Exercise in Preterm Infants for Long-term Health Outcomes. *Int J Sci Soc.* 2013;4(3):145-152. doi:10.18848/1836-6236/cgp/v04i03/51397
 19. Cooper DM, Girolami GL, Kepes B, Stehli A, Lucas CT, Haddad F, et al. Body composition and neuromotor development in the year after NICU discharge in premature infants. *Pediatr Res.* January 2020. doi:10.1038/s41390-020-0756-2
 20. Massaro a N, Hammad T a, Jazzo B, Aly H. Massage with kinesthetic stimulation improves weight gain in preterm infants. *J Perinatol.* 2009;29(5):352-357. doi:10.1038/jp.2008.230
 21. Shaw SC. Daily exercise program in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr Nurs.* October 2019. doi:10.1016/j.pedn.2019.10.001
 22. Litmanovitz I, Dolfin T, Arnon S, Regev RH, Nemet D, Eliakim A. Assisted exercise and bone strength in preterm infants. *Calcif Tissue Int.* 2007;80(1):39-43. doi:10.1007/s00223-006-0149-5
 23. Aly H, Moustafa MF, Hassanein SM, Massaro AN, Amer HA, Patel K. Physical activity combined with massage improves bone mineralization in premature infants: a randomized trial. *J Perinatol.* 2004;24(5):305-309. doi:10.1038/sj.jp.7211083
 24. Moyer-Mileur LJ, Ball SD, Brunstetter VL, Chan GM. Maternal-administered physical activity enhances bone mineral acquisition in premature very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2008;28(6):432-437. doi:10.1038/jp.2008.17
 25. Nemet D, Dolfin T, Litmanowitz I, Shainkin-Kestenbaum R, Lis M, Eliakim A. Evidence

- for exercise-induced bone formation in premature infants. *Int J Sports Med.* 2002;23(2):82-85. doi:10.1055/s-2002-20134
26. Sezer Efe Y, Erdem E, Prof TG. The effect of daily exercise program on bone mineral density and cortisol level in preterm infants with very low birth weight: A randomized controlled trial. *J Pediatr Nurs.* 2019;51:6-12. doi:10.1016/j.pedn.2019.05.021
 27. Shaw SC, Sankar MJ, Thukral A, Natarajan CK, Deorari AK, Paul VK, et al. Assisted Physical Exercise for Improving Bone Strength in Preterm Infants Less than 35 Weeks Gestation: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 2017;55:111-112.
 28. Tosun Ö, Bayat M, Güneş T, Erdem E. Daily physical activity in low-risk preterm infants: positive impact on bone strength and mid-upper arm circumference. *Ann Hum Biol.* 2011;38(5):635-639. doi:10.3109/03014460.2011.598187
 29. Vignochi CM, Miura E, Canani LHS. Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: a randomized controlled study. *J Perinatol.* 2008;28(9):624-631. doi:10.1038/jp.2008.60
 30. Vignochi CM, Silveira RC, Miura E, Canani LHS, Procianny RS. Physical therapy reduces bone resorption and increases bone formation in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2012;29(8):573-578. doi:10.1055/s-0032-1310520
 31. Chen H-L, Lee C-L, Tseng H-I, Yang S-N, Yang R-C, Jao H-C. Assisted exercise improves bone strength in very low birthweight infants by bone quantitative ultrasound. *J Paediatr Child Health.* 2010;46(11):653-659. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01822.x
 32. El-Farrash R, Abo-Seif I, El-Zohiery A, Hamed G, Abulfadl R. Passive Range-of-Motion Exercise and Bone Mineralization in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol.* 2019. doi:10.1055/s-0039-1678559
 33. Eliakim A, Dolfin T, Weiss E, Shainkin-Kestenbaum R, Lis M, Nemet D. The effects of

- exercise on body weight and circulating leptin in premature infants. *J Perinatol*. 2002;22(7):550-554. doi:10.1038/sj.jp.7210788
34. Erdem E, Tosun Ö, Bayat M, Korkmaz Z, Halis H, Güneş T. Daily physical activity in low-risk extremely low birth weight preterm infants: positive impact on bone mineral density and anthropometric measurements. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(3):329-334. doi:10.1007/s00774-014-0594-6
 35. Haley S, Beachy J, Ivaska KK, Slater H, Smith S, Moyer-Mileur LJ. Tactile/kinesthetic stimulation (TKS) increases tibial speed of sound and urinary osteocalcin (U-MidOC and unOC) in premature infants (29-32weeks PMA). *Bone*. 2012;51(4):661-666. doi:10.1016/j.bone.2012.07.016
 36. Litmanovitz I, Dolfín T, Friedland O, Arnon S, Regev R, Shainkin-Kestenbaum R, et al. Early physical activity intervention prevents decrease of bone strength in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;112(1):15-19. doi:10.1542/peds.112.1.15
 37. Litmanovitz I, Erez H, Eliakim A, Bauer-Rusek F, Arnon S, Regev R, et al. The Effect of Assisted Exercise Frequency on Bone Strength in Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Randomized Control Trial. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(3):237-242. doi:10.1007/s00223-016-0145-3
 38. Moyer-Mileur LJ, Brunstetter V, McNaught TP, Gill G, Chan GM. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2000;106(5):1088-1092.
 39. Eliakim A, Raisz L. Evidence for Increased Bone Formation Following a Brief Endurance-Type Training Intervention in Adolescent Males. *J Bone Miner Res*. 1997;12(10):1708-1713. doi:https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.10.1708
 40. Romero Barco CM, Manrique Arijia S, Rodríguez Pérez M. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin*. 2012;8(3):149-152.

doi:10.1016/j.reuma.2011.05.010

41. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: An overview. *Indian J Clin Biochem.* 2014;29(3):269-278. doi:10.1007/s12291-013-0408-y
42. Beyers N, Alheit B, Taljaard JF, Hall JM, Hough SF. High turnover osteopenia in preterm babies. *Bone.* 1994;15(1):5-13. doi:10.1016/8756-3282(94)90884-2
43. 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.
44. McPherson C, Miller SP, El-Dib M, Massaro AN, Inder TE. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res.* January 2020. doi:10.1038/s41390-019-0744-6
45. Geusens PPM. Review of guidelines for testing and treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2003;1(2):59-65. doi:10.1007/s11914-003-0010-y
46. Hartman C, Shamir R, Eshach-Adiv O, Iosilevsky G, Brik R. Assessment of Osteoporosis by Quantitative Ultrasound Versus Dual Energy X-ray Absorptiometry in Children With Chronic Rheumatic Diseases. *J Rheumatol.* 2004;31(5):981-985.
47. Rack B, Lochmüller E-M, Janni W, et al. Ultrasound for the assessment of bone quality in preterm and term infants. *J Perinatol.* 2012;32(3):218-226. doi:10.1038/jp.2011.82

3.2.-Estudio 2:

TÍTULO: Efecto de la Fisioterapia en el remodelado óseo en bebés prematuros. Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado.

1.- INTRODUCCIÓN

La osteopenia del prematuro es una entidad patogénica multifactorial, de curso progresivo, que presenta una severidad variable y se caracteriza por la desmineralización ósea¹.

El hueso es un tejido dinámico en continua resorción y formación, con producción de hueso nuevo, que es mediada por osteoblastos, y resorción de hueso viejo que se realiza por los osteoclastos. La cantidad de masa ósea depende del balance entre estas actividades, es decir, del ritmo del recambio óseo². En la homeostasis normal, el metabolismo óseo está en equilibrio para mantener la masa y la microestructura del esqueleto.

La frecuencia con la que la superficie ósea se activa, determinará el número de zonas de remodelamiento presentes en el hueso, por lo cual la sumatoria de toda la actividad remodelatoria en todo el esqueleto, puede evaluarse a través de la medición de los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo³ en suero u orina. En contraste, las mediciones de masa ósea y las radiografías proporcionan un cuadro estático de un sitio específico del esqueleto⁴.

En este sentido, los marcadores bioquímicos de resorción y formación ósea pueden proporcionar una idea de los efectos mecánicos de la estimulación táctil y quinesésica sobre el desarrollo óseo; y aunque el suero es difícil de recolectar en los recién nacidos prematuros, particularmente para estudios longitudinales, también se pueden detectar muchos marcadores biológicos en la orina que resulta más fácil de obtener. Además, en un estudio sobre la mineralización ósea postnatal, concluyeron que la osteopenia

observada en los bebés prematuros es causada por el aumento de la resorción ósea, medida en orina, y no por la disminución de la formación ósea⁵.

Por este motivo, resulta importante recordar que, el proceso de resorción es más rápido que el de formación, y en consecuencia todo aumento en el ciclo de remodelamiento lleva a una pérdida de masa ósea. En principio, si el ciclo de remodelamiento óseo se encuentra acoplado, tanto el aumento en un marcador de resorción como la disminución de uno de formación podría predecir la futura pérdida de masa ósea.

En este sentido, los marcadores de resorción más específicos y sensibles son los N-telopéptidos de los enlaces de colágena (NTx) y los C-telopéptidos de los enlaces de colágena (Beta-CTx). Asimismo, sus niveles aumentados, independientemente de la densidad mineral ósea son predictores de riesgo de fractura⁶. En cuanto a los marcadores de formación, los más sensibles son la fosfatasa alcalina específica el hueso (BSAP), la osteocalcina (OC) y los propéptidos de colágena tipo I carboxil terminal (PINP)².

En relación a los bebés prematuros, la mineralización es muy inferior a la mineralización ósea intrauterina esperada, las características clínicas son inespecíficas y a menudo aparecen como un síntoma tardío⁵. Además, estas tasas de mineralización pobre se mantienen en los niños y adultos jóvenes nacidos prematuramente⁷, situación que conduce, a largo plazo, a una reducción en la masa ósea máxima, huesos más débiles, estatura más corta, y un mayor riesgo de fractura en comparación con los nacidos a término⁸.

En este sentido, se ha demostrado que la tensión mecánica es uno de los factores más estimulantes de la formación ósea y el crecimiento, aumentando así la masa ósea en niños, adolescentes y adultos⁹.

Basándonos en estos hallazgos, la terapia de la locomoción refleja (TLR)¹⁰ puede ser un método adecuado para generar una actividad involuntaria, desarrollando un movimiento activo-resistido en la población de neonatos prematuros.

La TLR consiste en la activación de patrones de locomoción innatos, a través de estímulos propioceptivos que producen una respuesta del sistema nervioso central (SNC). Para desencadenar estos patrones debemos colocar al bebé en una postura determinada y presionar digitalmente unas zonas o puntos específicos^{11,12} para generar estímulos propioceptivos de tipo perióísticos y de estiramiento muscular. La respuesta a estos estímulos consiste en una serie de contracciones musculares sinérgicas, que involucran a todo el cuerpo, y que desencadenan patrones de movimiento específicos, activos e involuntarios por parte del niño^{11,12}.

En este sentido, nos planteamos comprobar la mejora en la formación y resorción ósea en bebés prematuros, como respuesta a un programa de intervención fisioterápica con la TLR, y comparar su efecto frente a otro procedimiento fisioterápico que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la osteopenia en el niño prematuro.

2.- MÉTODO

2.1.- *Diseño de estudio*

Ensayo clínico prospectivo aleatorizado multicéntrico, llevado a cabo en los servicios de neonatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HUCVA), el Hospital Torrecárdenas de Almería (HTA) y el Hospital General Universitario de Elche (HGUE); desde febrero de 2016 hasta marzo de 2019. En este ensayo participaron 101 bebés prematuros distribuidos en tres grupos de intervención, dos de tratamiento y uno de control. Este estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del HUCVA, del HGUE y del HTA y se llevaron a cabo todos los procedimientos estipulados en la declaración de Helsinki¹³. Así mismo, se siguieron las recomendaciones CONSORT para la elaboración y redacción de ensayos clínicos aleatorizados¹⁴ (Anexo 3). Este estudio ha sido registrado en ClinicalTrials.gov con número de identificación: NCT04356807.

2.2.- Sujetos

Participaron bebés prematuros de 26 a 34 semanas de edad gestacional, ingresados en las unidades de neonatos de los hospitales HUCVA, HGUE y HTA; hemodinámicamente estables y con nutrición enteral completa, cuyos padres o tutores firmaron un consentimiento informado autorizando la participación del bebé en este estudio.

Se excluyeron aquellos bebés que presentaban desórdenes neurológicos, ventilación mecánica, displasia broncopulmonar, malformaciones congénitas, enfermedades metabólicas, enfermedades genéticas, hemorragia intraventricular de grado 3-4, aquellos que tomaban medicación diurética o corticoesteroides y aquellos que presentaban fracturas óseas en el momento de la inclusión.

2.3.- Tipo de intervención

Los participantes de este estudio se dividieron en tres grupos que, junto con los cuidados habituales de enfermería, recibieron distintos tratamientos de Fisioterapia.

Grupo control (GC): El GC recibió los cuidados y tratamientos habituales de enfermería además de períodos de masaje, consistentes en amasamientos de extremidades y tronco, presiones profundas suaves y caricias; con una duración de 15 minutos al día en una única sesión de Fisioterapia, 5 días a la semana, durante 4 semanas; esta intervención se considera placebo porque no tiene ningún efecto sobre la mineralización ósea ni el remodelado óseo¹⁵⁻¹⁷ (Imagen 2.1).



Imagen 2.1: Ejemplo de intervención en el GC

Grupo experimental con movilizaciones pasivas con presión articular (GEmppa): A este grupo se le aplicaron durante 4 semanas, 5 días a la semana una sesión de Fisioterapia de 15 minutos de movilizaciones pasivas con presión articular (MPPA), descritas por Moyer-Mileur¹⁸ y con las adaptaciones realizadas por Vignochi et al¹⁹. Estas se llevan a cabo mediante movimientos de flexo-extensión en las articulaciones de tobillo, rodilla, cadera, hombro, codo y muñeca de ambos hemisferios y finaliza acompañando el ritmo respiratorio del bebé con movimientos sobre el tórax (Imagen 2.2).



Imagen 2.2: Tratamiento en el GEmppa

Grupo experimental con TLR (GETlr): este grupo recibió la TLR según los procedimientos empleados por otros autores¹⁰⁻¹², durante 16 minutos distribuidos en dos sesiones de Fisioterapia de 8 minutos cada una, 5 días a la semana durante 4 semanas. Se realizaron los ejercicios correspondientes a los complejos motores de la 1ª fase del volteo reflejo y la reptación refleja original, dedicándole un minuto a cada lado y realizando dos repeticiones en cada sesión.

Para la 1ª fase del volteo reflejo, se coloca al niño en decúbito dorsal sobre una superficie, con la cabeza girada hacia un lado en un ángulo de 30 grados, la columna lo más alineada posible, y las extremidades relajadas. El fisioterapeuta realiza presión suave con su dedo pulgar, en el punto de intersección de la línea mamilar con el diafragma, a nivel intercostal entre la 6ª-7ª costilla, en el hemitórax del lado hacia el que gira la cabeza, en dirección dorsal-medial-craneal, mientras resiste con la otra mano el giro de la cabeza al otro lado^{10,11} (Imagen 2.3 y 2.4).



Imagen 2.3: Procedimiento para realizar la 1ª fase del volteo reflejo.

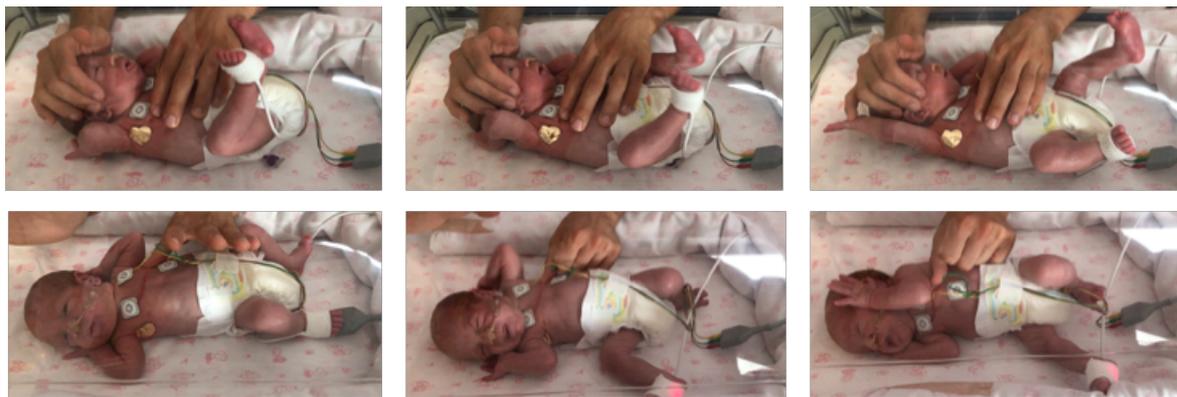


Imagen 2.4: Secuencia de movimiento tras realizar la 1ª fase del volteo reflejo.

Para la reptación refleja, se coloca al niño en decúbito prono sobre la cuna o incubadora, llevando la cabeza pasivamente a extensión axial de cuello y 30 grados de rotación. El miembro superior del lado hacia donde se gira la cabeza, se coloca en una posición de flexión de hombro entre 120 grados y 135 grados, con 30 grados de abducción, quedando la epitróclea apoyada; la muñeca se alinea con el hombro, el antebrazo se apoya sobre la cara palmar, y el eje longitudinal del humero apunta hacia el vértice de la charnela lumbosacra. El brazo contrario, se coloca relajado paralelo al eje longitudinal del cuerpo.

La pierna del lado hacia donde se gira la cabeza del niño, se apoya extendida y relajada. En el lado contrario, la pierna se coloca con la cadera en rotación externa y abducción, quedando el cóndilo interno del fémur apoyado, la rodilla en ligera flexión, y el talón alineado con el isquion. El estímulo se efectúa, con el dedo índice de una mano, sobre la tuberosidad lateral externa del calcáneo, en dirección ventral-craneal-medial de la pierna contraria al giro de la cabeza, y con el dedo índice de la otra mano, sobre la epitróclea del brazo hacia el que está girada la cabeza, en dirección dorsal-medial-craneal¹² (Imagen 2.5 y 2.6).



Imagen 2.5: Procedimiento para realizar la reptación refleja.



Imagen 2.6: Secuencia de movimiento tras realizar la reptación refleja.

Un fisioterapeuta (siempre el mismo) por hospital, en todos los casos con más de cinco años de experiencia, fueron los encargados de realizar los tratamientos. Los participantes de los tres grupos se evaluaron bajo las mismas condiciones.

2.4.- Medidas de resultado

En este ensayo hemos estudiado la formación ósea, resorción ósea y las medidas antropométricas de peso, talla y perímetro cefálico.

Con el objetivo de medir la formación y la resorción ósea hemos utilizado biomarcadores de suero y orina respectivamente, por revelar datos analíticos sobre la velocidad de formación ósea y su metabolismo²⁰. Concretamente en la formación ósea utilizamos los marcadores de osteocalcina (OC), ya que es uno de los marcadores de formación más sensibles². Entre los biomarcadores de resorción existentes, utilizamos concretamente los N-telopéptidos de los enlaces de colágena en orina (NTx-orina), los N-telopéptidos de los enlaces de colágena en suero (NTx-suero) y los Beta-crosslaps (Beta-CTx) ya que son los marcadores más sensibles y específicos para medir esta cualidad^{2,6}.

Para la antropometría se recogieron medidas de peso, talla y perímetro cefálico. El peso corporal se midió con una balanza digital sin ropa, la talla se midió como la distancia desde la cabeza hasta el talón con una cinta no elástica y el perímetro cefálico como el contorno cefálico en su parte más ancha entre las cejas y el occipucio usando también una cinta no elástica.

Las pruebas de los biomarcadores de orina se realizaron un día antes de comenzar las sesiones, dos semanas después y al finalizar el tratamiento. Las de los biomarcadores de suero solamente un día antes de comenzar las sesiones y al finalizar el tratamiento. Los biomarcadores de suero, durante el período de hospitalización, se tomaron siempre coincidiendo con pautas de extracción de sangre ya ordenadas por su médico. Por razones éticas, en ningún caso se tomaron muestras de sangre exclusivamente para los fines de este estudio. La extracción se llevó a cabo por el personal de enfermería, que estaba enmascarado para los objetivos del presente estudio y desconocía a qué grupo pertenecían los participantes. Las medidas antropométricas se tomaron desde un día antes de empezar el tratamiento hasta un día después de finalizarlo, recogéndolas un día sí, y otro no, según el protocolo de enfermería. Para nuestro análisis, utilizamos aquellas

que coincidían con el día en que se extrajo la orina, y en su defecto, la última medida realizada antes de ese día.

2.5.- Cálculo del tamaño muestral

Calculamos el tamaño muestral utilizando el estadístico f^2 con criterio de Cohen, usando un valor f^2 entre moderado y bajo de 0,15, que se encuentra entre 0,10 (Bajo) y 0,25 (moderado). Asumimos un nivel de significación del 5% y potencia estadística del 80% con tres niveles para cada uno de los factores intra e ínter grupo. De esta forma se proyectó un tamaño muestral total de 93 participantes, a razón de 31 pacientes por grupo. El programa estadístico utilizado fue G*Power 3.1.9.2²¹. Utilizamos este método porque no hay estudios previos con 3 grupos²².

Asumiendo posibles desviaciones de estas premisas nos decantamos por una muestra de 33 pacientes por grupo. Como el presente estudio requiere de tres grupos de tratamiento, el tamaño muestral final se determinó en 99 participantes que repartidos entre los tres hospitales nos daría una muestra de 33 bebés por hospital. Por su parte cada hospital tendría el mismo número de participantes por grupo de tratamiento, con 11 pacientes por grupo en cada hospital.

2.6.- Aleatorización

Los grupos se formaron por aleatorización simple. El procedimiento de aleatorización fue el mismo para cada hospital y consistía en etiquetas mezcladas dentro de un sobre opaco y cerrado. Estas etiquetas contenían un número de asignación para cada grupo. Cada vez que se proponía un nuevo participante, una persona ajena a la investigación extraía un número al azar y realizaba la asignación. Por razones éticas, los gemelos, mellizos y trillizos se asignaron a un mismo grupo.

2.7.- Enmascaramiento

Todo el personal encargado de realizar las pruebas de medida, de recoger las muestras y de hacer el análisis de las mismas era externo al estudio y desconocía a qué grupo de

intervención pertenecían los pacientes. Así mismo, también estaban enmascarados, la familia y el personal encargado del análisis de datos. Los fisioterapeutas encargados de realizar los tratamientos en el HGUE y el HTA se encontraban enmascarados para los objetivos del estudio; el fisioterapeuta del HUCVA fue el único que no estaba enmascarado para los objetivos.

2.8.- Métodos estadísticos

Todos los análisis fueron realizados mediante el paquete estadístico informatizado "R", versión 4.0.3 (R Core Team 2020)²³.

Las características basales cualitativas de sexo de los participantes se compararon mediante una tabla de contingencia y se realizó una prueba de Chi cuadrado para su análisis; mientras que para las características de edad gestacional al nacimiento y peso al nacer, se realizó un análisis de varianza de un factor. Por otro lado, se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA) mixto para comparar el efecto de la intervención en las medidas antropométricas de peso, talla y perímetro cefálico y para los biomarcadores de orina y suero. En los casos donde no se cumplió el supuesto de homocedasticidad, se llevó a cabo un ANOVA robusto mixto. Se utilizó Bonferroni para ajustar los intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Se realizó un análisis estadístico con intención de tratar. La significación estadística se estipuló con una $p < 0.05$. Para el tamaño del efecto se calculó la eta cuadrado (η^2) y se considerará elevado si su valor es > 0.14 , moderado si su valor se encuentra entre 0.14 y 0.06 y pequeño si su valor se encuentra entre 0.06 y 0.01²⁴. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar.

3.- RESULTADOS

3.1.- *Participantes*

116 bebés prematuros ingresados en los tres hospitales, 52 bebés prematuros ingresados en el HUCVA; 25 en el HGUE; y 39 en el HTA, fueron seleccionados para incluirlos en el estudio desde febrero de 2016 a marzo de 2019 (Figura 2.1). De estos, 10 fueron descartados por presentar criterios de exclusión previos a conseguir la nutrición enteral completa y al momento de la aleatorización. En el HUCA, se descartaron 6 pacientes: uno de ellos desarrolló una hemorragia intraventricular grado IV, dos desarrollaron una enterocolitis necrotizante que precisó de intervención quirúrgica y tres de ellos mantenían ventilación mecánica en el momento de adquirir la nutrición enteral completa. En el HGUE, se descartaron 3 pacientes: uno por éxitus, otro por traslado de hospital y el último por generar una hemorragia intraventricular de grado III. En el HTA, se descartó uno por enterocolitis necrotizante. De esta forma el número total de participantes resultó en 106 pacientes, 46 en el HUCVA, 22 en el HGUE y 38 en el HTA. Tras la aleatorización se asignaron 38 al GETlr, 32 al GEmppa y 36 al GC.

De los 106 bebés prematuros que iniciaron el estudio, 11 del HUCVA (4 del GETlr, 4 del GEmppa y 3 del GC), 1 del HGUE (GETlr) y a 5 del HTA (3 del GETlr, 1 del GEmppa y 1 del GC) no se les pudo realizar la última medida, ya que fueron dados de alta antes de terminar las 4 semanas de tratamiento. Como el análisis estadístico se hizo por intención de tratar, se asumieron los valores de la medida anterior, como la última medida de aquellos casos en los que faltaron estos datos.

Estudio 2

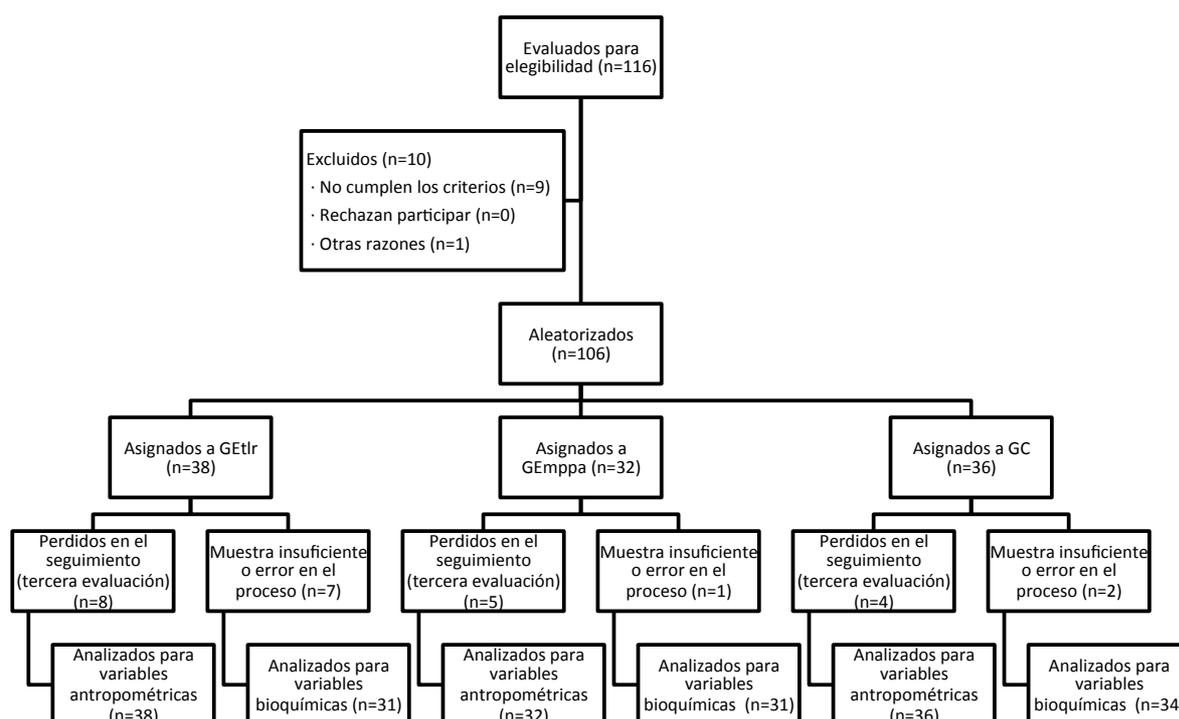


Figura 2.1: Diagrama de flujo de los participantes en el estudio

Las características de los participantes de los tres grupos fueron similares en cuanto al género ($p = 0.891$ femenino 47.2%), la edad gestacional ($M = 30.753$, $SD = 1.878$, $p = 0.39$) y el peso al nacimiento ($M = 1413.45$, $SD = 347.36$, $p = 0.157$), tratándose de un grupo de grandes prematuros con muy bajo peso al nacer. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a talla ($M = 42.018$, $SD = 2.164$, $p = 0.052$) y perímetro cefálico ($M = 28.471$, $SD = 3.998$, $p = 0.147$) en el momento de iniciar la intervención. Los grupos eran similares en cuanto los biomarcadores de resorción NTx-orina ($M = 4756.665$, $SD = 2124.473$, $p = 0.164$), NTx-suero ($M = 472.65$, $SD = 103.057$, $p = 0.598$), Beta-CTx ($M = 0.874$, $SD = 0.284$, $p = 0.864$); y de formación OC ($M = 72.032$, $SD = 31.4$, $p = 0.614$) en el momento de iniciar la intervención.

En cambio, se encontraron diferencias significativas en cuanto al peso ($M = 1655.076$, $SD = 277.63$, $p = 0.022$) en el momento de iniciar las intervenciones, siendo mayores los datos de peso del GEmppa respecto al GEtlr (Tabla 2.1).

Tabla 2.1: Características de los participantes del estudio

	GETlr (n = 38)	GEmppa (n = 32)	GC (n = 36)
Edad gestacional (semanas)	30.44±1.96	31.04±1.82	30.82±1.83
Peso al nacer (g)	1350.39±352.92	1503.88±373.85	1399.64±307.44
Género (femenino)	19 (50%)	15 (46.9%)	16 (44.4%)
Peso al inicio del tratamiento*	1611.47±202.75	1768.22±387.24	1600.53±195.27
Talla al inicio del tratamiento (cm)	41.38±1.67	42.77±2.83	42.1±1.8
Perímetro cefálico al inicio del tratamiento (cm)	27.5±4.44	29.46±3.99	28.46±3.78
NTx-orina	4266.11±1441.48	5409.33±2724.29	4604.38±1918.98
NTx-suero	457.01±109.59	473.38±95.84	487.71±107.05
Beta-CTx	0.79±0.21	0.95±0.31	0.91±0.32
OC	61.56±28.11	78.1±34.44	78.18±31.51

**p<0.05 para diferencias entre grupos. GC = Grupo Control. GEmppa = Grupo Experimental tratado con movilizaciones pasivas con presión articular. GETlr = Grupo Experimental tratado con terapia de locomoción. Los datos se presentan como Media±SD.*

3.2.- Efecto de la intervención sobre los biomarcadores óseos

Al realizar el análisis bioquímico, hubo 4 casos para los que las muestras de sangre y orina no fueron suficientes para realizar las pruebas con los reactivos bioquímicos y 6 casos en los que la prueba dio error y se perdieron las muestras. Por lo que la muestra analizada para las variables bioquímicas fue GETlr = 31, GEmppa = 31, GC = 34.

3.2.1.- Biomarcadores de resorción ósea

NTx-Orina

En los biomarcadores de NTx-orina, al hacer la comparación respecto al grupo, observamos que no existen diferencias significativas en cuanto los valores obtenidos en los diferentes momentos de medida [$F(2,184) = 1.429$, $p = 0.242$, $\eta^2 = 0.007$], los valores

Estudio 2

obtenidos por los diferentes grupos [$F(2,92) = 1.936, p = 0.15, \eta^2 = 0.022$] y la interacción de la variable en los diferentes grupos [$F(4,184) = 0.547, p = 0.701, \eta^2 = 0.005$]

NTx-Suero

En los biomarcadores de NTx-suero, al hacer la comparación respecto al grupo, observamos que no existen diferencias significativas en cuanto los valores obtenidos en los diferentes momentos de medida [$F(1,36) = 2.277, p = 0.14, \eta^2 = 0.011$], los valores obtenidos por los diferentes grupos [$F(2,36) = 0.006, p = 0.993, \eta^2 < 0.001$] y la interacción de la variable en los diferentes grupos [$F(2,36) = 2.404, p = 0.105, \eta^2 = 0.023$]

Beta-CTx

En los biomarcadores de Beta-CTx, al hacer la comparación respecto al grupo, observamos que no existen diferencias significativas en cuanto los valores obtenidos en los diferentes momentos de medida [$F(1,35) = 0.121, p = 0.73, \eta^2 < 0.001$], los valores obtenidos por los diferentes grupos [$F(2,35) = 0.852, p = 0.435, \eta^2 = 0.034$] y la interacción de la variable en los diferentes grupos [$F(2,35) = 0.712, p = 0.497, \eta^2 = 0.011$].

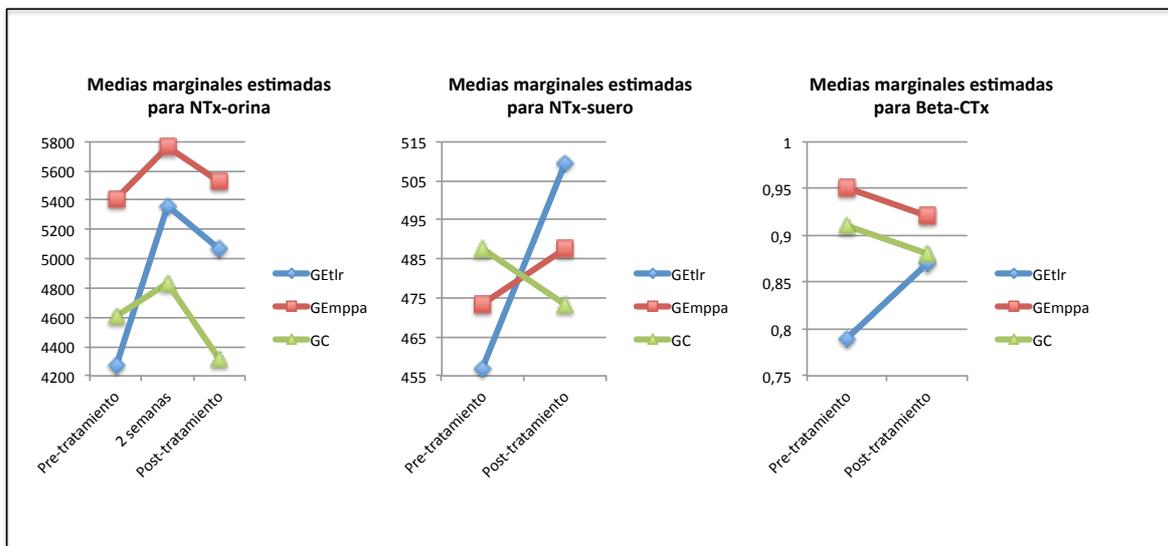


Figura 2.2: Interacción de las variables de resorción ósea respecto al grupo

3.2.1.- Biomarcadores de formación ósea

OC

En los biomarcadores de OC, al hacer la comparación respecto al grupo, observamos que existen diferencias significativas en cuanto a los valores obtenidos en los diferentes momentos de medida [$F(1,35) = 27.84, p < 0.001, \eta^2 = 0.114$], y la interacción de la variable en los diferentes grupos [$F(2,35) = 4.92, p = 0.013, \eta^2 = 0.043$]; pero no en los valores obtenidos por los diferentes grupos [$F(2,35) = 0.198, p = 0.821, \eta^2 = 0.009$].

Por un lado observamos que entre la primera y la última medida evolucionan significativamente el GETlr ($p < 0.001$; IC95% = 24.44 a 51.93) y el GEmppa ($p = 0.16$; IC95% = 3.74 a 34.75), pero no el GC ($p = 0.266$; IC95% = -6.32 a 22.21).

Por otro, los resultados muestran que existen diferencias significativas entre los grupos, respecto a cómo evolucionan en los diferentes momentos de medida en la OC, y si observamos la Figura 2.3, veremos que el grupo con una mejor evolución es el GETlr, y que el grupo con peor evolución es el GC.

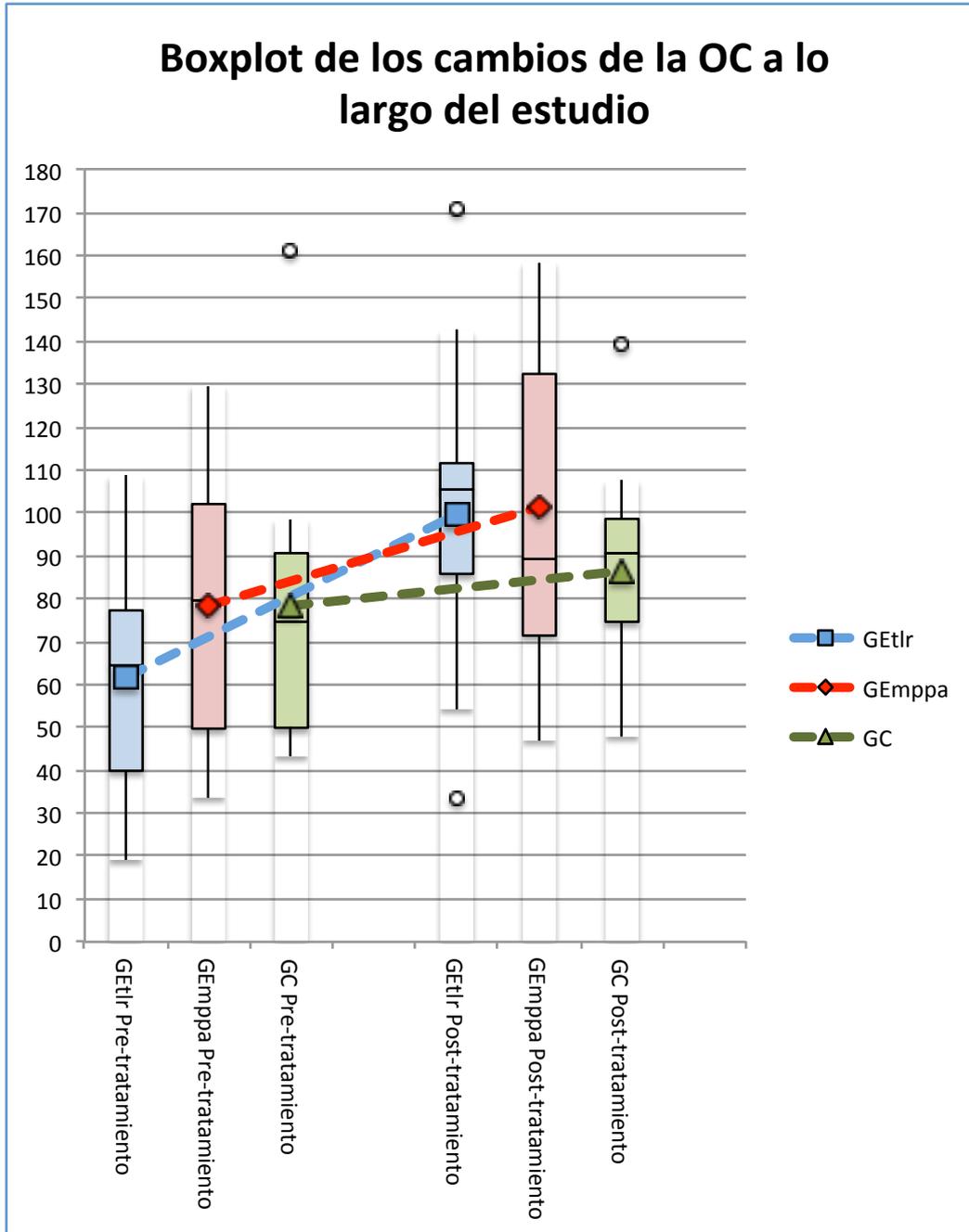


Figura 2.3: Interacción de la variable OC respecto al grupo

Tabla 2.2: Efecto de la Intervención en las variables bioquímicas

	GEltr (n = 31)	GEmpa (n = 31)	GC (n = 34)	Comparación por pares	Diferencia de medias	IC 95%		
						Límite inferior	Límite superior	
NTx-orina	Pre- tratamiento	1608.06±29.73	1599.64±29.3	1605.6±25.62	GETlr=GEmpa GETlr=GC GEmpa=GC	-1143.2 -338.3 804.9	-2250.5 -1190.6 -366.7	-35.92 514.06 1976.65
	2 semanas	1594.18±23.47	1580±20.67	1572.87±15.99	GETlr=GEmpa GETlr=GC GEmpa=GC	-397.3 527.3 924.5	-2077 -610 -720	1283 1665 2569
	Post- tratamiento	1592.53±21.2	1572.93±16.51	1565.87±16.32	GETlr=GEmpa GETlr=GC GEmpa=GC	-458.8 752.9 1211.7	-2219.4 -510.5 -399	1302 2016 2822
NTx-suero	Pre- tratamiento	1588.59±247.23	1965.14±449.32	1653.6±138.23	GETlr=GEmpa GETlr=GC GEmpa=GC	-16.37 -30.7 -14.33	-102.92 -114.86 -99.62	70.18 53.46 70.96
	Post- tratamiento	2302.94±331.11	2726.07±510.05	2598.07±396.25	GETlr=GEmpa GETlr=GC GEmpa=GC	14.9 36.44 21.54	-62.73 -33.22 -47.39	92.53 106.1 90.47
Beta-CTX	Pre- tratamiento	41.37±1.99	43.96±2.99	42.9±1.2	GETlr=GEmpa GETlr=GC GEmpa=GC	-0.16 -0.122 0.038	-0.379 -0.335 -0.231	0.059 0.091 0.306
	Post- tratamiento	45.85±2.69	47.18±2.84	46.53±2.05	GETlr=GEmpa GETlr=GC GEmpa=GC	-0.065 -0.006 0.059	-0.233 -0.183 -0.146	0.103 0.172 0.265
OC	Pre- tratamiento	29.06±1.22	30.71±1.73	29.6±1.14	GETlr=GEmpa GETlr=GC GEmpa=GC	-16.543 -16.62 -0.077	-42.4 -40.25 -28.01	9.312 7.013 27.853
	Post- tratamiento	32.06±1.34	33.43±1.79	32.1±2.87	GETlr=GEmpa GETlr=GC GEmpa=GC	2.397 13.62 11.222	-26.86 -10.06 -14.71	31.66 37.3 37.15

Los datos se presentan como Media±SD. *p<0.05 para diferencias entre grupos. GC = Grupo Control. GEmpa = Grupo Experimental tratado con movilización pasivas con presión articular. GEltr = Grupo Experimental tratado con terapia de locomoción. IC95% = Intervalo de confianza al 95%. Los datos se presentan como Media±SD.

3.3.- Efecto de la intervención sobre las medidas antropométricas

Peso

Al hacer la comparación del peso respecto al grupo, observamos que existen diferencias significativas en cuanto los valores obtenidos en los diferentes momentos de medida [F (2,116) = 512.772, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.548$, potencia observada = 0.64], y el grupo [F (2,58) = 4.245, $p = 0.019$, $\eta^2 = 0.112$]; pero no para la interacción [F (4,116) = 2.351, $p = 0.078$, $\eta^2 = 0.011$, potencia observada = 0.64].

De esta manera, al hacer la comparación por pares entre los grupos y los diferentes momentos de medida, los resultados muestran una diferencia significativa mantenida entre el GETrl y el GEmppa a favor de este último en cada una de las medidas (Tabla 2.3), pero como no se encuentran diferencias entre la interacción, podemos decir que todos los grupos evolucionan igual (Figura 2.4).

Por otro lado, en este caso, todos los grupos evolucionan de una forma significativa en sus distintas medidas de peso en los diferentes momentos, respecto al momento anterior.

Talla

Al hacer la comparación de la talla respecto al grupo, observamos que existen diferencias significativas en cuanto los valores obtenidos en los diferentes momentos de medida [F (2,23.547) = 65.606, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.339$], y la interacción de la variable en los diferentes grupos [F (4,19.384) = 3.855, $p = 0.018$, $\eta^2 = 0.027$]; pero no en los valores obtenidos por los diferentes grupos [F (2,19.651) = 1.445, $p = 0.26$, $\eta^2 = 0.339$].

De manera similar a lo que ocurría con la variable de OC, al haber diferencias significativas en cuanto a la interacción, debemos fijarnos en la Figura 2.4, de esta forma veremos que el grupo que presenta una mejor evolución es el GETlr respecto a los demás grupos; el GC es el que presenta una peor evolución.

Al igual que en el peso, todos los grupos aumentan su talla de una forma significativa en los diferentes momentos de medida, respecto al momento anterior.

Perímetro cefálico

Al hacer la comparación del PC respecto al grupo, observamos que existen diferencias significativas en cuanto los valores obtenidos en los diferentes momentos de medida [F (2,82) = 37.904, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.38$, potencia observada = 0.285], y el grupo [F (2,41) = 5.375, $p = 0.008$, $\eta^2 = 0.081$]; pero no para la interacción [F (4,82) = 1.276, $p = 0.291$, $\eta^2 = 0.04$, potencia observada = 0.285].

Al hacer la comparación por pares, el GEmppa parte de una situación de ventaja, próxima a la significación, respecto al GETlr ($p = 0.056$); esta situación ya no se da a lo largo de las restantes medidas entre ningún grupo (Tabla 2.3). Además, como no hay diferencias en cuanto a la interacción, podemos decir que todos los grupos evolucionan por igual en su aumento del PC (Figura 2.4).

Finalmente, en cuanto a la evolución de los grupos por separado, todos evolucionan de una manera significativa en sus respectivas medidas respecto a las anteriores.

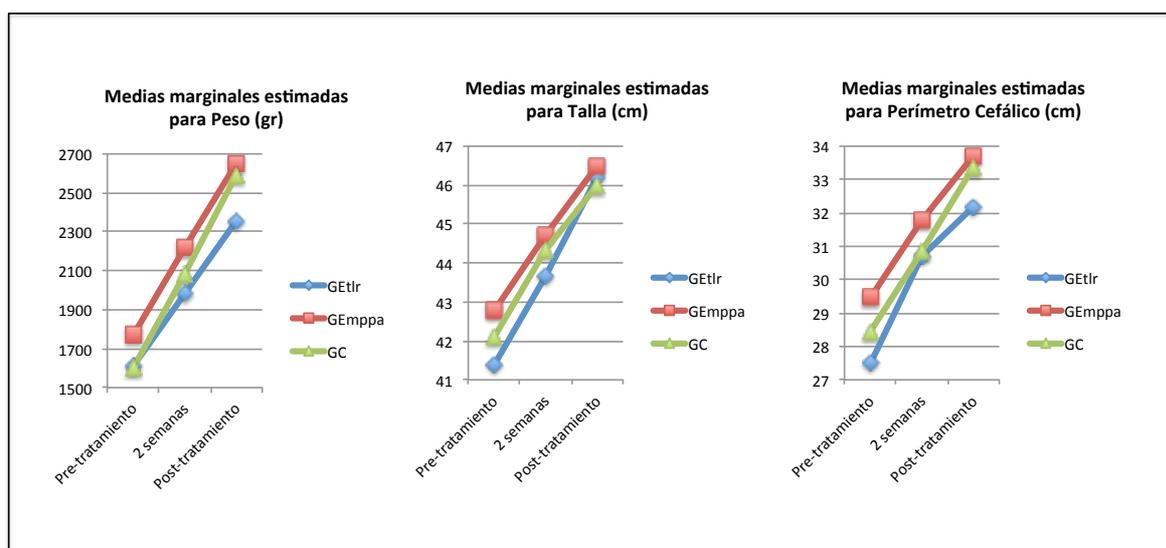


Figura 2.4: Interacción de las variables antropométricas respecto al grupo

Tabla 2.3: Efecto de la intervención en la antropometría

	GETlr (n = 38)	GEmppa (n = 32)	GC (n = 36)	Comparación por pares	Diferencia de medias	IC 95%		
						Límite inferior	Límite superior	
Peso (g)	Pre- tratamiento	1611.47±202.74	1768.22±387.25	1600.53±195.27	GETlr<GEmppa*	-230.65	-408.96	-52.35
					GETlr=GC	-71.84	-200.55	56.86
					GEmppa=GC	158.81	-31.84	349.46
	2 semanas	1979.69±239.06	2218.26±450.18	2082.4±295.36	GETlr<GEmppa*	-304.7	-541.86	-67.51
					GETlr=GC	-119.4	-288.54	49.8
					GEmppa=GC	185.3	-69.85	440.49
Post- tratamiento	2356.0±281.36	2644.46±444.24	2587.37±444.65	GETlr<GEmppa*	-329.55	-561	-98.09	
				GETlr=GC	-270.53	-502.7	-38.4	
				GEmppa=GC	59.02	-222.9	340.9	
Talla (cm)	Pre- tratamiento	41.38±1.68	42.77±2.83	42.1±1.81	GETlr=GEmppa	-3	-5	-1
					GETlr=GC	-1	-2	1
					GEmppa=GC	2	0	4
	2 semanas	43.67±2.74	44.72±2.58	44.32±2.4	GETlr=GEmppa	-1.471	-3.276	0.335
					GETlr=GC	-0.092	-2.13	1.946
					GEmppa=GC	1.379	-0.34	3.097
	Post- tratamiento	46.19±2.3	46.5±2.5	46.0±3.06	GETlr=GEmppa	-0.559	-2.218	1.1
					GETlr=GC	-0.029	-1.899	1.84
					GEmppa=GC	0.529	-1.471	2.53

Continuación Tabla 2.3

Perímetro cefálico (cm)	Pre-tratamiento	27.5±4.44	29.46±3.99	28.46±3.78	GETlr<GEmppa**			-0.661
					GETlr=GC	GEmppa=GC		
2 semanas					-5.052	-9.443	-0.661	
					-3.052	-7.439	1.335	
					2	-1.665	5.665	
Post-tratamiento					-1.219	-2.525	0.087	
					-0.718	-2.117	0.679	
					0.5	-0.821	1.821	
Post-tratamiento					-1.448	-3.467	0.572	
					-1.135	-2.406	0.135	
					0.313	-1.56	2.185	

Los datos se presentan como Media±SD. * $p < 0.05$ para diferencias entre grupos. **diferencias pseudosignificativas. GC = Grupo Control. GEmppa = Grupo Experimental tratado con movilización pasivas con presión articular. GETlr = Grupo Experimental tratado con terapia de locomoción. IC95% = Intervalo de confianza al 95%.

3.4.- Daños

No se detectaron efectos adversos en los participantes como consecuencia de los diferentes tipos de intervención.

4.- DISCUSIÓN

4.1.- Limitaciones

Una de las limitaciones que podemos extraer de nuestro estudio es la falta de seguimiento a largo plazo de las variables principales, para determinar si el efecto de la intervención se mantiene en el tiempo. Otra de las limitaciones está relacionada con la heterogeneidad que presenta la población de prematuros en cuanto a sus factores de riesgo, ya que este hecho podría influir en los resultados obtenidos.

4.2.- Generalización

Por las características de la muestra sobre la que se ha realizado la intervención, los resultados indican que el tratamiento con TLR presenta un efecto positivo en el aumento de la formación ósea en prematuros sanos; y podría considerarse como uno de los mejores tratamientos para mejorar el remodelado óseo en esta población.

4.3.- Interpretación

El objetivo principal de esta investigación residía en comprobar el efecto de la TLR, entendida como unas movilizaciones activas-resistidas, sobre la formación ósea, la resorción ósea y el crecimiento en bebés prematuros y comparar su efecto frente a otras modalidades de Fisioterapia de carácter pasivo.

En primer lugar, cabe destacar que aunque en un inicio nos planteamos una muestra de 99 bebés prematuros distribuidos en grupos de 33 participantes por hospital, finalmente la

muestra constó de 106 participantes, siendo 46 del HUCVA, 22 del HGUE y 38 del HTA. Esta diferencia se debe a la falta de disponibilidad de participantes en el HGUE, por lo que para poder terminar el estudio en los plazos estipulados, se acordó que el HUCVA (con mayor disponibilidad) aumentara su muestra para compensar la del HGUE.

Tras el análisis de los resultados, observamos que la TLR tiene un efecto positivo en la formación ósea y el crecimiento óseo de los bebés prematuros de una manera significativa, con un tamaño del efecto bajo; lo cual puede tener un efecto positivo sobre la osteopenia en esta población.

En este sentido, si nos centramos en las variables de resorción, podemos decir que no hay un efecto del modelo de intervención en la resorción ósea, aunque aparentemente, si observamos las gráficas de interacción (Figura 2.3), el grupo con mayor resorción es el GETlr; este hecho se puede considerar positivo, ya que sabemos que es necesaria la resorción para que aumente la formación ósea y haya un correcto remodelado óseo²⁵. Este aspecto está relacionado con los datos de formación ósea, ya que el GETlr es el grupo que mejor evoluciona con respecto a los demás grupos.

Estos resultados están en concordancia con aquellos encontrados por Sezer Efe, et al.²⁶, que no encuentran diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de intervención al que le aplicaron MPPA en sus variables de formación ósea. Otros autores, encuentran diferencias en sus variables de formación entre el grupo control y el grupo tratado con MPPA^{15,27-29}, pero los biomarcadores que utilizan en sus estudios no son los más sensibles y la muestra utilizada en sus ensayos es más pequeña que en este estudio. En la actualidad, los biomarcadores de formación más sensibles son los biomarcadores de OC, los propéptidos carboxiterminales y los biomarcadores de la fosfatasa alcalina específica del hueso². Sin embargo, en este estudio, no empleamos los biomarcadores propéptidos carboxiterminales por que el colágeno tipo I aparece también en otros tejidos distintos del hueso, y esto limita su uso en el estudio de la patología metabólica y ósea³⁰; ni los de

fosfatasa alcalina del hueso, ya que al realizar esta prueba en prematuros, la isoenzima placentaria puede dar error en sus valores³¹.

Por otro lado, nuestros resultados también van en la línea de otros autores que observan el efecto de las MPPA sobre la resorción ósea. El-Farrash, et al.³² no encuentra diferencias a favor del grupo tratado con MPPA en la variable de Beta-CTx; de hecho solo 3^{16,17,19} de los estudios encontrados que utilizan las variables de resorción hallan diferencias significativas a favor del grupo tratado con MPPA. Aunque estos autores, usan las medidas de ICTP y Dpd, y en la actualidad sabemos que los biomarcadores más sensibles para detectar los cambios en la resorción son las formas telopépticas Beta-CTx en suero y NTx en orina⁶.

En el GC, los resultados muestran, tal y como esperábamos, que el masaje no tiene efecto sobre el remodelado óseo. En este sentido, otros autores llegan a las mismas conclusiones^{27,28}.

En cuanto a las variables antropométricas, podría pensarse que como la TLR es un tratamiento donde los bebés realizan un trabajo activo-resistido, esto podría producir un efecto adverso en cuanto a la ganancia de peso frente a las terapias de carácter más pasivo; pero la intervención no parece tener un efecto sobre el peso. Si bien es cierto que el grupo que mejor evoluciona es el GC tratado con el masaje como placebo, y aunque el efecto positivo del masaje en la ganancia de peso en bebés prematuros, ya había sido observado³³, este no lo hace de una manera significativa respecto a los otros grupos; es decir, todos evolucionan de una manera similar, por lo que el modelo de intervención no aparenta tener un efecto sobre el peso.

En las demás variables antropométricas, observamos que la TLR tiene un efecto positivo y significativo en la talla. Además, este efecto no se observa en el grupo tratado con MPPA respecto al GC tratado con masaje, al igual que otros autores que tampoco observan esta diferencia^{15,26}; por el contrario, Litmanovitz, et al.¹⁶ es el único que encuentra diferencias significativas a favor de las MPPA frente a las caricias y la estimulación táctil en la talla y PC.

En la variable de PC, se encuentran diferencias significativas entre los grupos, pero posteriormente al hacer el Post-hoc y la comparación por pares esto ya no ocurre. Esta situación se debe a que la corrección se realiza por Bonferroni, que es una corrección muy fuerte evitando el error de tipo II y por eso estas diferencias ya no se observan y solo se encuentra una diferencia próxima a la significación estadística, con un tamaño del efecto moderado, entre el GEmppa y el GETlr al inicio de la intervención a favor del primer grupo. Estas diferencias se corrigen en las siguientes evaluaciones, por lo que podemos decir que el GETlr evoluciona más favorablemente, ya que partía de una situación de desventaja, aunque no lo haga de una forma significativa.

Podemos concluir que la TLR es un tratamiento efectivo para el aumento de la formación ósea y el crecimiento en bebés prematuros, este hecho puede tener un efecto positivo en la prevención de la osteopenia en esta población; además, la TLR ha mostrado ser más efectiva que otras modalidades de Fisioterapia como las MPPA y el masaje para mejorar la formación ósea y el crecimiento.

Sería recomendable, realizar estudios con seguimientos a largo plazo, donde se pueda observar la evolución de estos niños en la primera infancia y adolescencia.

5.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Litmanovitz I, Dolfin T, Regev R, Arnon S, Friedland O, Shainkin-Kestenbaum R, et al. Bone turnover markers and bone strength during the first weeks of life in very low birth weight premature infants. *J Perinat Med.* 2004;32(1):58-61. doi:10.1515/JPM.2004.010
2. Romero Barco CM, Manrique Arijá S, Rodríguez Pérez M. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin.* 2012;8(3):149-152. doi:10.1016/j.reuma.2011.05.010
3. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover part II: clinical applications in the management of osteoporosis. *Clin Biochem Rev.* 2006;27(3):123-138.
4. Ramón AM, Espuelas CF, Calmarza PC, Gracia SR, Del Cacho MJO. Risk factors and biochemical markers in metabolic bone disease of premature newborns. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(4):487-494. doi:10.4067/S0370-41062017000400007
5. Beyers N, Alheit B, Taljaard JF, Hall JM, Hough SF. High turnover osteopenia in preterm babies. *Bone.* 1994;15(1):5-13. doi:10.1016/8756-3282(94)90884-2
6. Garneró P. The Utility of Biomarkers in Osteoporosis Management. *Mol Diagn Ther.* 2017;21(4):401-418. doi:10.1007/s40291-017-0272-1
7. Fewtrell MS, Williams JE, Singhal A, Murgatroyd PR, Fuller N, Lucas A. Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm. *Bone.* 2009;45(1):142-149. doi:10.1016/j.bone.2009.03.657
8. Engan M, Vollsæter M, Øymar K, Markestad T, Eide GE, Halvorsen T, et al. Comparison of physical activity and body composition in a cohort of children born extremely preterm or with extremely low birth weight to matched term-born controls: a follow-up study. *BMJ Paediatr open.* 2019;3(1):e000481. doi:10.1136/bmjpo-2019-000481

9. Slemenda C, Miller J. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res.* 1991;6(11):1227-1233. doi:<https://doi.org/10.1002/jbmr.5650061113>
10. Giannantonio C, Papacci P, Ciarniello R, Tesfagabir MG, Purcaro V, Costa F, et al. Chest physiotherapy in preterm infants with lung diseases. *Ital J Pediatr.* 2010;36(1):65. doi:10.1186/1824-7288-36-65; 10.1186/1824-7288-36-65
11. El-shaarawy MK, Rahman SAA, Fakher M, El A, Salah WM. Effect of rolling on oxygen saturation and incubation period in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Int J Dev Res.* 2017;07(01):11319-11323.
12. Sanz-Esteban I, Calvo-Lobo C, Ríos-Lago M, Álvarez-Linera J, Muñoz-García D, Rodríguez-Sanz D. Mapping the human brain during a specific Vojta's tactile input: The ipsilateral putamen's role. *Med (United States).* 2018;97(13):1-9. doi:10.1097/MD.00000000000010253
13. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA.* 2013;310(20):2191. doi:10.1001/jama.2013.281053
14. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340. doi:10.1136/bmj.c869
15. Moyer-Mileur LJ, Ball SD, Brunstetter VL, Chan GM. Maternal-administered physical activity enhances bone mineral acquisition in premature very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2008;28(6):432-437. doi:10.1038/jp.2008.17
16. Litmanovitz I, Dolfín T, Friedland O, Arnon S, Regev R, Shainkin-Kestenbaum R, et al. Early Physical Activity Intervention Prevents Decrease of Bone Strength in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2003;112(1):15-19. doi:10.1542/peds.112.1.15

17. Nemet D, Dolfin T, Litmanowitz I, Shainkin-Kestenbaum R, Lis M, Eliakim A. Evidence for exercise-induced bone formation in premature infants. *Int J Sports Med.* 2002;23(2):82-85. doi:10.1055/s-2002-20134
18. Moyer-Mileur LJ, Luetkemeier M, Boomer L, Chan GM. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. *J Pediatr.* 1995;127(4):620-625.
19. Vignochi CM, Silveira RC, Miura E, Canani LHS, Procianoy RS. Physical therapy reduces bone resorption and increases bone formation in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2012;29(8):573-578. doi:10.1055/s-0032-1310520
20. Molina FC. Marcadores Bioquímicos de Remodelado Óseo. *Rev Metab oseo y Miner.* 2003;1(3):91-98.
21. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41(4):1149-1160. doi:10.3758/BRM.41.4.1149
22. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Academic Press; 1977.
23. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. 2020. <https://www.r-project.org/>.
24. Cárdenas Castro JM. Potencia estadística y cálculo del tamaño del efecto en G*Power: complementos a las pruebas de significación estadística y su aplicación en psicología. *Salud Soc.* 2014;5(2):210-244. doi:10.22199/s07187475.2014.0002.00006
25. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Modulating Bone Resorption and Bone Formation in Opposite Directions in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs.* 2015;75(10):1049-1058. doi:10.1007/s40265-015-0417-7
26. Sezer Efe Y, Erdem E, Prof TG. The effect of daily exercise program on bone mineral density and cortisol level in preterm infants with very low birth weight: A randomized

- controlled trial. *J Pediatr Nurs*. 2019;51:6-12. doi:10.1016/j.pedn.2019.05.021
27. Eliakim A, Dolfen T, Weiss E, Shainkin-Kestenbaum R, Lis M, Nemet D. The effects of exercise on body weight and circulating leptin in premature infants. *J Perinatol*. 2002;22(7):550-554. doi:10.1038/sj.jp.7210788
 28. Moyer-Mileur LJ, Brunstetter V, McNaught TP, Gill G, Chan GM. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2000;106(5):1088-1092.
 29. Chen H-L, Lee C-L, Tseng H-I, Yang S-N, Yang R-C, Jao H-C. Assisted exercise improves bone strength in very low birthweight infants by bone quantitative ultrasound. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(11):653-659. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01822.x
 30. Reynaga Montecinos B, Zeni SN. Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo: Utilidad clínica. *Acta bioquímica clínica Latinoam*. 2009;43(2):177-193.
 31. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: An overview. *Indian J Clin Biochem*. 2014;29(3):269-278. doi:10.1007/s12291-013-0408-y
 32. El-Farrash R, Abo-Seif I, El-Zohiery A, Hamed G, Abulfadl R. Passive Range-of-Motion Exercise and Bone Mineralization in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol*. 2019. doi:10.1055/s-0039-1678559
 33. Pados BF, McGlothen-Bell K. Benefits of Infant Massage for Infants and Parents in the NICU. *Nurs Womens Health*. 2019;23(3):265-271. doi:10.1016/j.nwh.2019.03.004

3.3.-Estudio 3:

TÍTULO: EFECTO DE LA FISIOTERAPIA EN LA PROMOCIÓN DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA EN BEBÉS PREMATUROS. Ensayo clínico aleatorizado.

1.- INTRODUCCIÓN

Entre las patologías características de los bebés prematuros ingresados en las unidades neonatales, se encuentra la osteopenia, caracterizada por la desmineralización del hueso¹.

Algunas de las razones por las que se puede ver agravado un cuadro osteopénico en el prematuro, las podemos encontrar en las condiciones de nutrición (nutrición parenteral prolongada y una ingesta posnatal inadecuada de vitamina D, calcio y fósforo); la morbilidad postnatal, como la displasia broncopulmonar y la enterocolitis necrotizante; por medicamentos diuréticos; por medicamentos esteroideos y por la cafeína (comúnmente utilizada para el tratamiento de la apnea)^{2,3}.

Por otro lado, el aporte deficitario mineral causado por el hecho de haber nacido antes de tiempo, se ve agravado por la inactividad debido a la debilidad inherente y el tono deficiente; además de los cuidados habituales en relación a la promoción del desarrollo instaurados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), que incluyen un manejo mínimo del neonato, con contenciones en nido que, aunque promueven su capacidad de autorregulación, limitan sus movimientos y los privan de estímulos tanto sensoriales como físicos⁴ y pueden conducir a un aumento en la resorción ósea y disminución de la formación ósea, y por consiguiente una deficiencia en la densidad mineral ósea⁵.

En este sentido, es importante resaltar que existe una disminución del peso postnatal de manera intensa los primeros 28 días de vida; esta pérdida sigue, aunque de una forma

más suave hasta completar las 36 semanas postmenstruales y generalmente la puntuación Z de peso al alta de la unidad de neonatología es inferior que al nacer⁶. Con respecto a la talla, en la etapa inmediatamente posterior al nacimiento también se ve reducida⁷.

En la actualidad, los tratamientos de Fisioterapia han demostrado resultados terapéuticos favorables en el abordaje de la osteopenia en el niño prematuro. Las modalidades fisioterápicas empleadas en el tratamiento de esta entidad clínica, se han basado principalmente en movilizaciones pasivas con presión articular, obteniendo resultados favorables⁸.

Los resultados de algunos estudios muestran que, para el tratamiento de la osteopenia, las movilizaciones activas resultan más efectivas que las pasivas⁹, y para conseguir estas últimas en bebés prematuros de tan temprana edad, precisaremos de métodos que no requieran de su voluntad para lograr el movimiento activo. En este sentido, la terapia de la locomoción refleja (TLR)¹⁰ puede ser un método adecuado para alcanzar este objetivo, puesto que genera una actividad involuntaria, desarrollando un movimiento activo-resistido en la población de neonatos prematuros.

Con la aplicación de esta técnica, conseguimos una estimulación del sistema nervioso central (SNC), y una activación de los patrones de locomoción del primer año de vida. Estos patrones se desencadenan como respuesta a estímulos propioceptivos, colocando al bebé en determinadas posturas. Los estímulos propioceptivos se generan a través de la presión ejercida con nuestros dedos en zonas específicas^{10,11}, produciendo así, una serie de contracciones musculares sinérgicas con una coordinación definida de forma exacta para toda la musculatura esquelética, produciendo, además, un movimiento activo concreto^{10,11}. Esto es debido a que a través de la TLR, la activación del SNC tiene lugar desde el nivel espinal hasta las zonas subcorticales y corticales, generando como respuesta un patrón global de movimiento¹¹.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, nos planteamos comprobar el efecto de las

movilizaciones activas-resistidas que se desencadenan aplicando la TLR, en la mineralización ósea y el crecimiento en bebés prematuros y comparar su efecto frente a otra modalidad pasiva de Fisioterapia.

2.- MÉTODOS

2.1.- Diseño del estudio

El presente estudio se trata de un ensayo clínico prospectivo aleatorizado, llevado a cabo en el servicio de neonatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HUCVA); desde febrero de 2016 hasta marzo de 2019; en el que participaron 46 niños prematuros distribuidos en tres grupos, dos de tratamiento y uno control. En este estudio, se respetaron todos los procedimientos estipulados en la declaración de Helsinki¹² y fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del HUCVA. Así mismo, se redactó según las recomendaciones CONSORT para la elaboración y redacción de ensayos clínicos aleatorizados¹³ (Anexo 4). Este estudio se registró en ClinicalTrials.gov asignándosele el número de identificación: NCT04356807

2.2.- Sujetos

Los participantes en este estudio fueron bebés prematuros de 29 a 34+2 semanas de gestación, ingresados en neonatos del HUCVA. Los padres o tutores autorizaron la participación del neonato mediante la firma de un consentimiento informado. Todos los bebés presentaban estabilidad hemodinámica y habían iniciado la nutrición enteral completa. Los criterios de exclusión de los participantes para el presente estudio fueron los mismos que los definidos para el estudio 2 en la página 48, apartado 2.2.

2.3.- Tipo de intervención

Los participantes de este estudio se dividieron en tres grupos que, junto con los cuidados habituales de enfermería, recibieron distintos tratamientos de Fisioterapia.

Los tratamientos llevados a cabo fueron los mismos que aquellos descritos en el estudio 2 en las páginas 48-52, apartado 2.3.

Todos los tratamientos fueron aplicados por el mismo fisioterapeuta con más de 5 años de experiencia y los neonatos de los 3 grupos fueron evaluados en las mismas condiciones.

2.4.- Medidas de resultado

Se recogieron datos de mineralización ósea y medidas antropométricas de peso, talla y perímetro cefálico.

Para medir la mineralización ósea se empleó la prueba de velocidad de sonido tibial (VST), con un dispositivo de ultrasonidos cuantitativo (QUS) (*modelo Sunlight Omnisense 7000*)¹⁴. Se midió sobre la tibia izquierda en su tercio inferior, manteniendo flexionada la rodilla en un ángulo de 90 grados. La medida se realizó perpendicularmente a la dirección del hueso. Se realizaron de tres a cinco medidas consecutivas, después de las cuales se calculó la media de estas medidas y se determinó la VST (m/s).

Las medidas de VST se llevaron a cabo por un neonatólogo en tres momentos: un día antes de comenzar las sesiones de tratamiento, dos semanas después y al finalizar el tratamiento. La fiabilidad interobservador e intraobservador fue elevada, con coeficientes de correlación intraclase (CCI) de 0.852 y 0.861 respectivamente.

Para la antropometría se recogieron las medidas de peso, talla y perímetro cefálico, siguiendo el procedimiento estipulado por el personal de enfermería (un día sí y otro no).

Para el análisis, se utilizaron aquellas medidas coincidentes con el día en que se midió la VST, y en su defecto, la medida realizada el día anterior.

2.5.- Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se determinó considerando un nivel de significación del 5%, una potencia estadística del 80% y un tamaño del efecto de magnitud alta según el criterio de Cohen (1988)¹⁵. Según el programa de software nQuery Advisor versión 7.0^{15,16} nos dió un tamaño muestral previo de 66 niños prematuros (22 en cada grupo de estudio).

2.6.- Aleatorización

El procedimiento de aleatorización consistió en etiquetas en sobre cerrado que contenían un número para cada grupo (aleatorización simple). Una persona ajena a la investigación sacaba del sobre un número al azar cada vez que se proponía un nuevo paciente para tratamiento y realizaba la asignación. Los gemelos, mellizos y trillizos por razones éticas se asignaban a un mismo grupo con un mismo número.

2.7.- Enmascaramiento

Se encontraban enmascarados respecto al grupo al que pertenecían los participantes, todo el personal encargado de realizar las pruebas de medida, la familia y los analistas de datos. El fisioterapeuta encargado de realizar los tratamientos no se encontraba enmascarado frente al objetivo del estudio.

2.8.- Métodos estadísticos

Se utilizó el paquete estadístico informatizado “R”, versión 4.0.3 (R Core Team 2020)¹⁷ para realizar todos los análisis de datos.

Con relación al género de los bebés, se compararon mediante una tabla de contingencia y para su análisis se realizó una prueba de Chi cuadrado. Para las variables de edad gestacional al nacimiento, edad gestacional al inicio del estudio y peso al nacer, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de un factor. Posteriormente, se efectuó un ANOVA mixto con la intención de comparar el efecto de la intervención en las medidas antropométricas y la VST usando el momento de la medida como factor intra-sujetos y el grupo de tratamiento como el factor inter-sujeto. En los casos donde no se cumplía el supuesto de homocedasticidad, se realizó un ANOVA robusto mixto. Los intervalos de confianza al 95% (IC95%) se ajustaron por Bonferroni.

El análisis estadístico para todas las variables se llevó a cabo con intención de tratar. Una $p < 0.05$ estipuló la significación estadística. Por otro lado, se calculó la eta cuadrado (η^2) para el tamaño del efecto, considerándolo elevado con un valor > 0.14 ; moderado con valores entre 0.14 y 0.06; y pequeño con valores entre 0.06 y 0.01^{15,18}.

3.- RESULTADOS

3.1.- Participantes

52 bebés prematuros ingresados en el HUCVA fueron seleccionados para incluirlos en el estudio (Figura 3.1) desde febrero de 2016 a marzo de 2019. De estos, 6 fueron descartados por presentar criterios de exclusión previos al momento de aleatorización: uno de ellos desarrolló una hemorragia intraventricular grado IV, dos desarrollaron una enterocolitis necrotizante que precisó de intervención quirúrgica y los tres restantes mantenían ventilación mecánica en el momento de adquirir la nutrición enteral completa. De los 46 bebés prematuros que iniciaron el estudio, a 11 no se les pudo realizar la última medida, 4 del GEtlr, 4 del GEmppa y 3 del GC, ya que fueron dados de alta antes de terminar las 4 semanas de tratamiento programado (Figura 3.1).

Estudio 3

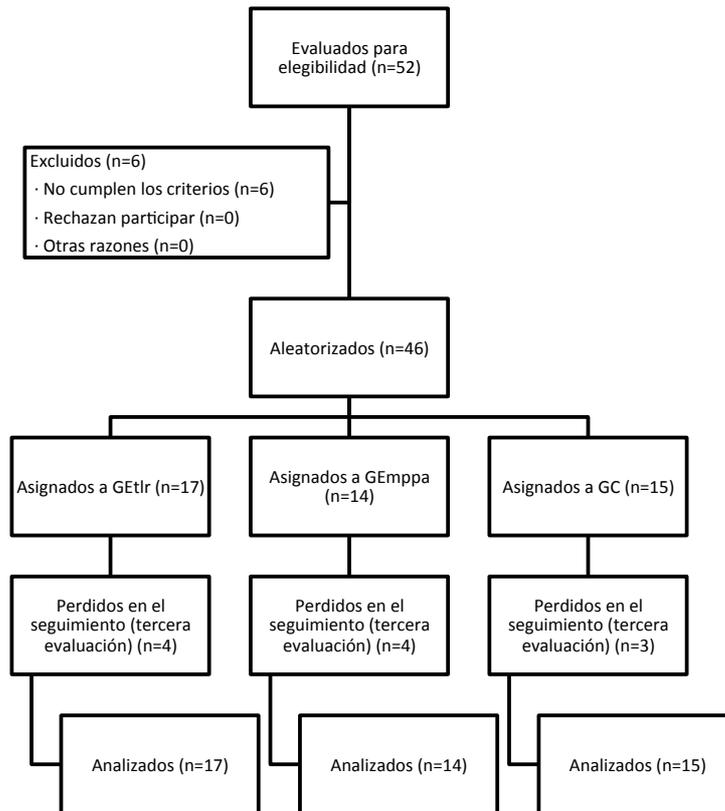


Figura 3.1: Diagrama de flujo de los participantes en el estudio 3.

Las características de los tres grupos fueron similares en cuanto a la edad gestacional ($M = 31.8$, $SD = 1.18$, $p = 0.75$) y peso al nacimiento ($M = 1583.41$, $SD = 311.9$, $p = 0.247$), tratándose de un grupo de grandes prematuros con bajo peso al nacer. Los grupos eran similares en cuanto a edad ($M = 33.5$, $SD = 1.24$, $p = 0.689$) y VST ($M = 1604.7$, $SD = 27.9$, $p = 0.706$) en el momento de iniciar la intervención; en cambio, se encontraron diferencias significativas en cuanto a género ($p = 0.000$; femenino en GEtlr=58.82%; GEmppa=50%; GC=40%) (Tabla 3.1).

Tabla 3.1: Características de los participantes del estudio 3

	GETlr (n = 17)	GEmppa (n = 14)	GC (n = 15)
Edad gestacional (semanas)	31.76±1.41	31.99±1.36	31.66±0.65
Peso al nacer (g)	1508.24±321.5	1695±404.65	1564.47±151.06
Género (femenino)*	10 (58%)	7 (50%)	6 (40%)
Edad gestacional al inicio del tratamiento (semanas)	33.45±1.33	33.74±1.47	33.34±0.89
Peso al inicio del tratamiento (g)*	1588.59±247.23	1965.14±449.32	1653.6±138.23
Talla al inicio del tratamiento (cm)	41.27±2.01	43.96±3	42.9±1.2
Perímetro cefálico al inicio del tratamiento (cm)	29±1.28	30.67±1.97	29.6±1.14
Velocidad de sonido tibial al inicio del tratamiento (m/s)	1608.06±29.73	1599.64±29.3	1605.6±25.62

**p<0.05 para diferencias entre grupos. GC = Grupo Control. GEmppa = Grupo Experimental tratado con movilizaciones pasivas con presión articular. GETlr = Grupo Experimental tratado con terapia de locomoción. Los datos se presentan como Media±SD.*

3.2.- Efecto de la intervención sobre la velocidad de sonido tibial

En la VST al hacer la comparación respecto al grupo, observamos diferencias significativas en cuanto los valores obtenidos en los diferentes momentos de medida [$F(2,86) = 40.42$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.223$], los valores obtenidos por los diferentes grupos [$F(2,43) = 3.64$, $p = 0.034$, $\eta^2 = 0.105$] y la interacción de la variable en los diferentes grupos [$F(4,86) = 2.77$, $p = 0.049$, $\eta^2 = 0.038$]

Por un lado, los resultados muestran que existen diferencias entre los grupos, respecto a cómo evolucionan en los diferentes momentos de medida en la VST, y si observamos la Figura 3.2, veremos que el grupo con una mejor evolución es el GETlr; de la misma manera, podemos decir que el grupo con peor evolución es el GC.

Por otro lado, si comparamos los resultados entre los grupos y los diferentes momentos de medida, estos muestran diferencias significativas en la VST entre los niños que

recibieron TLR respecto a los niños que recibieron masaje a las dos semanas de iniciar el tratamiento, siendo mejores los resultados del GEtlr ($p = 0.016$; IC95% = 6.607 a 36.01). Al finalizar el tratamiento el GEtlr mostró una VST significativamente mejor frente al GEmppa ($p = 0.015$; IC95% = 5.399 a 33.8) y al GC ($p < 0.001$; IC95% = 12.859 a 40.47). No habiendo diferencias significativas en la VST entre el grupo tratado con MPPA y el tratado con masaje tanto en la segunda evaluación ($p = 0.729$; IC95% = -6.891 a 21.15) como en la tercera ($p = 0.666$; IC95% = -5.452 a 19.58) (Tabla 3.2 y Figura 3.2).

Finalmente, podemos decir que todos los grupos pierden mineralización ósea de una manera significativa entre la primera y la tercera medida (GEtlr: $p = 0.043$, IC95% = 0.355 a 30.704; GEmppa: $p = 0.001$, IC95% = 9.993 a 43.436; GC: $p < 0.001$, IC95% = 23.579 a 55.888), pero esta pérdida es menos acusada en el GEtlr, ya que en este grupo no se producen diferencias significativas entre la primera y la segunda medida ($p = 0.069$; IC95% = -0.815 a 28.581), y tampoco entre la segunda y la tercera ($p = 0.950$; IC95% = -6.816 a 10.11); en los otros dos grupos en cambio, sí observamos estas pérdidas significativas entre la primera y la segunda medida (GEmppa: $p = 0.013$, IC95% = 3.446 a 35.84; GC: $p < 0.001$, IC95% = 17.085 a 48.381).

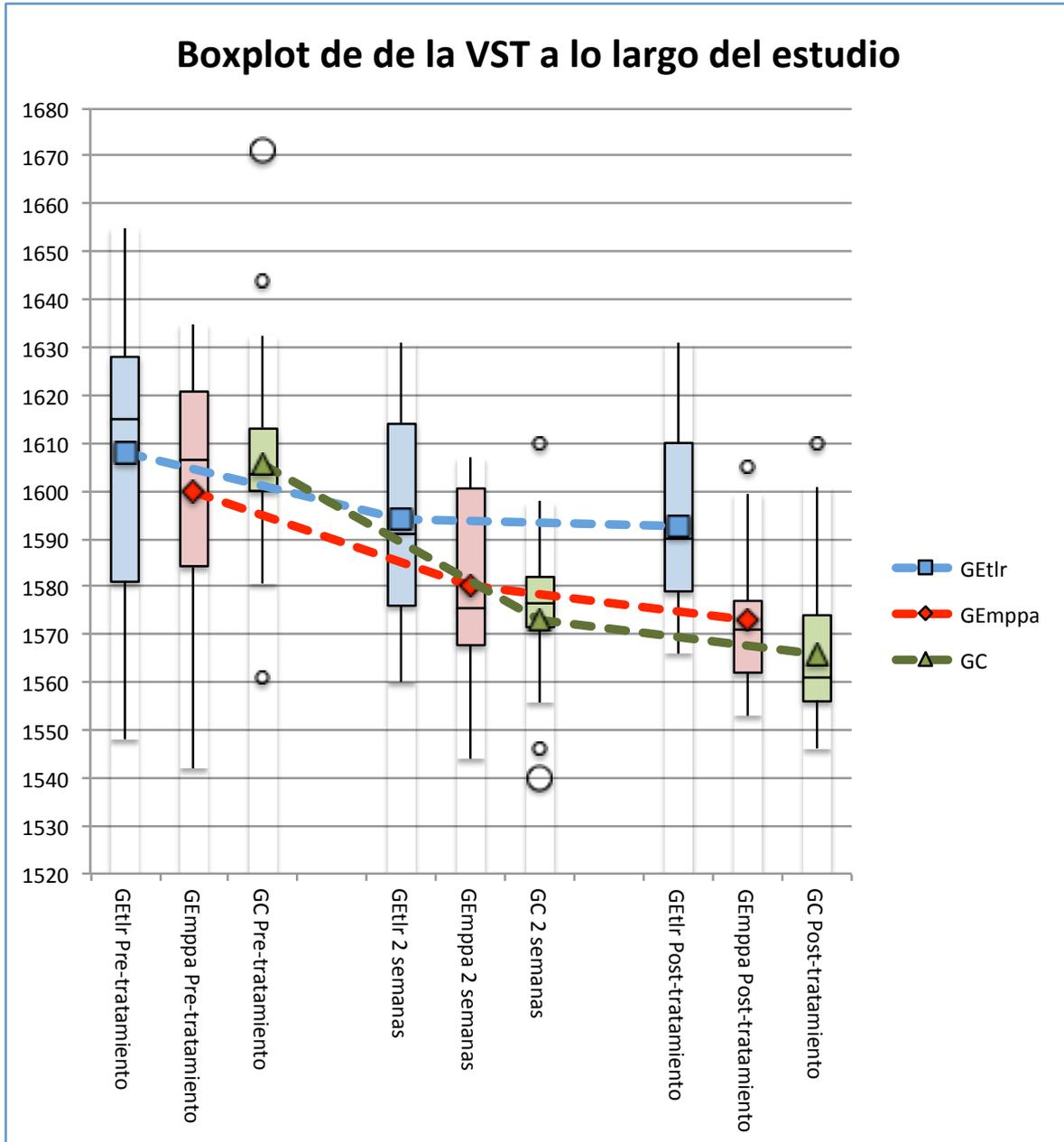


Figura 3.2: Boxplot de la Velocidad de Sonido Tibial a lo largo del estudio

Tabla 3.2: Efecto de la Intervención en la Velocidad de Sonido Tibial (m/s) y en las medidas antropométricas

	GETlr (Media±SD)	GEmppa (Media±SD)	GC (Media±SD)	Comparación por pares	Diferencia de medias	IC 95%	
						Límite inferior	Límite superior
VST (m/s)	Pre- tratamiento	1599.64±29.3	1605.6±25.62	GETlr=GEmppa GETlr=GC GEmppa=GC	8.416 2.459 -5.957	-13.39 -17.72 -26.89	30.22 22.63 14.97
	2 semanas	1594.18±23.47	1580±20.67	GETlr=GEmppa GETlr>GC* EGpmc=CG	14.176 21.31 7.133	-2.251 6.607 -6.891	30.6 36.01 21.16
	Post- tratamiento	1592.53±21.2	1572.93±16.51	GETlr>GEmppa* GETlr>GC* GEmppa=GC	19.601 26.663 7.062	5.399 12.859 -5.452	33.8 40.47 19.58
Peso (g)	Pre- tratamiento	1588.59±247.23	1653.6±138.23	GETlr<GEmppa* GETlr=GC GEmppa=GC	-348.32 -150.0 230.94	-752 -260 -75	-80 -20 570
	2 semanas	1974.2±282.3	2431.79±501.62	GETlr=GEmppa GETlr<GC* GEmppa=GC	-485.34 -296.45 201.53	-1030 -490 -270	-50 -130 710
	Post- tratamiento	2281±205.67	2833.75±337.13	GETlr<GEmppa* GETlr<GC* GEmppa=GC	-635.11 -552.75 82.36	-1029.4 -851.5 -355.1	-240.8 -254 519.8
Talla (cm)	Pre- tratamiento	41.27±2.01	43.96±3	GETlr=GEmppa GETlr=GC GEmppa=GC	-5 -2 2	-7 -3.5 -1	-0.5 0 5
	2 semanas	44.47±3.49	46.04±2.48	GETlr=GEmppa GETlr=GC GEmppa=GC	-1.625 -0.875 0.75	-4.723 -3.968 -1.635	1.473 2.218 3.135
	Post- tratamiento	46.05±2.01	48.12±2.47	GETlr=GEmppa GETlr=GC GEmppa=GC	-2.075 -0.45 1.625	-4.312 -2.564 -0.896	0.161 1.664 4.146

Continuación Tabla 3.2

Perímetro cefálico (cm)	Pre-tratamiento	29.±1.28	30.67±1.83	29.6±1.14	GETlr=GEmpa GETlr=GC GEmpa=GC	-1.757 -0.525 1.232	-3.903 -1.944 -0.515	0.389 0.894 2.979
	2 semanas	31.08±1.12	32.36±1.97	30.75±2.71	GETlr=GEmpa GETlr=GC GEmpa=GC	-1.114 -0.338 0.777	-3.776 -2.188 -1.307	1.548 1.513 2.86
	Post-tratamiento	32±1.54	34.06±1.29	33.5±1.44	GETlr=GEmpa GETlr=GC GEmpa=GC	-1.671 -1.1 0.571	-3.581 -2.961 -1.016	0.238 0.761 2.159

*p<0.05 para diferencias entre grupos. GC = Grupo Control. GEmpa = Grupo Experimental tratado con movilización pasivas con presión articular. GETlr = Grupo Experimental tratado con terapia de locomoción. IC95% = Intervalo de confianza al 95% Los datos se presentan como Media±SD.

3.3.- Efecto de la intervención sobre las medidas antropométricas

Respecto al peso, se encuentran diferencias significativas para los diferentes momentos de medida [$F(2,10.535) = 197.30$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.628$] y para el grupo [$F(2,9.057) = 8.617$, $p = 0.008$, $\eta^2 = 0.346$], pero no para la interacción [$F(4,8.81) = 1.601$, $p = 1.6$, $\eta^2 = 0.046$]. En la talla se encuentran diferencias para el tiempo [$F(2,11.394) = 82.073$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.402$], pero no para el grupo [$F(2,8.556) = 1.985$, $p = 0.196$, $\eta^2 = 0.173$] ni para la interacción [$F(4,9.359) = 1.753$, $p = 0.22$, $\eta^2 = 0.035$]. Finalmente en cuanto al PC se encuentran diferencias para el tiempo [$F(2,34) = 148.027$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.543$], pero no para el grupo [$F(2,17) = 1.605$, $p = 0.23$, $\eta^2 = 0.14$] ni para la interacción [$F(4,34) = 0.827$, $p = 0.517$, $\eta^2 = 0.013$] (Tabla 3.2, Figura 3.3)

Al analizar los resultados entre los diferentes grupos y los momentos de medida en relación al peso, talla y perímetro cefálico, encontramos que todos los grupos mostraron mejorías estadísticamente significativas en peso, talla y perímetro cefálico, tras cada medición respecto de la anterior. Aunque si observamos las gráficas (Figura 3.3), el grupo que mejor evoluciona en la ganancia de peso es el GC, en la talla el GEtlr y en el PC todos evolucionan de manera similar.

Al iniciar el estudio, el peso en el GEmppa era significativamente mayor respecto al del GEtlr ($p = 0.034$; IC95% = -752 a -80). En la segunda medida, realizada a las dos semanas de iniciar el tratamiento, ya no se encontraron diferencias en el peso entre los grupos tratados con MPPA y TLR ($p = 0.091$; IC95% = -1030 a -50), pero sí entre el GC y el GEtlr ($p = 0.02$, IC95% = -490 a -130). Al finalizar el tratamiento, encontramos nuevamente diferencias en el peso a favor del GEmppa ($p = 0.0025$; IC95% = -1029.4 a -240.8) y del GC ($p = 0.011$; IC95% = -355.1 a 519.8) respecto al GEtlr.

A pesar de estas diferencias encontradas, como no se hallan diferencias para la interacción de las variables, podemos decir que todos los grupos evolucionan por igual en cuanto a la ganancia de peso, talla y PC.

Estudio 3

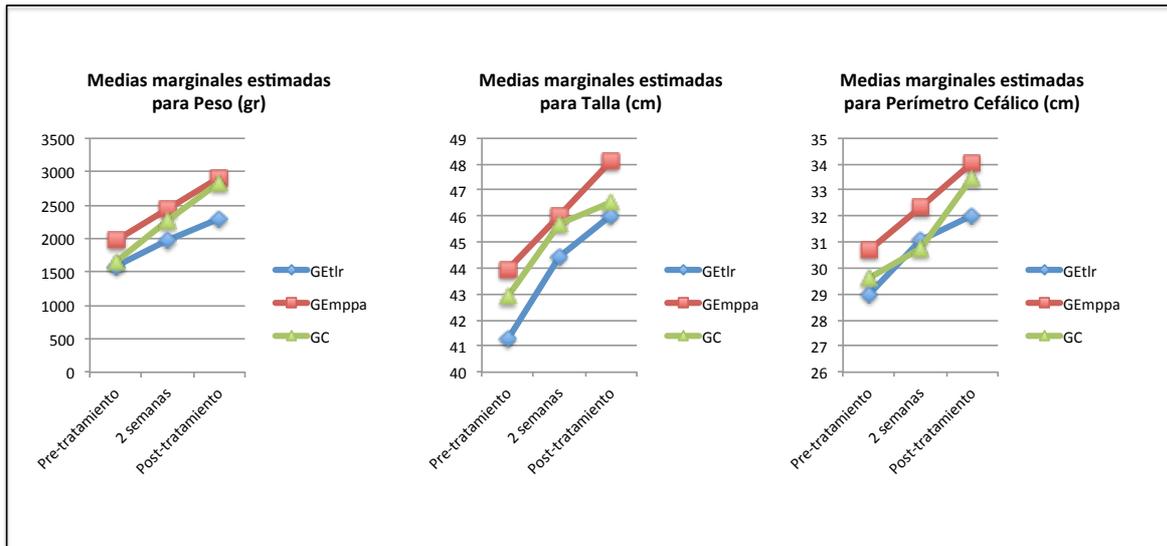


Figura 3.3: Medias de las Medidas Antropométricas

3.4.- Daños

No se detectaron efectos adversos en los participantes como consecuencia de los diferentes tipos de tratamientos.

4.- DISCUSIÓN

4.1.- Limitaciones

Podemos extraer algunas limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, resulta de la heterogeneidad de los factores de riesgo de la población de prematuros, que podría influir en los resultados obtenidos. Otra limitación es la falta de un seguimiento a largo plazo para determinar el efecto de la intervención en la VST.

4.2.- Generalización

Los resultados indican que el tratamiento de Fisioterapia llevado a cabo con la TLR, en prematuros sanos, es eficaz para mejorar su mineralización ósea; y se podría considerar como uno de los mejores tratamientos para prevenir la osteopenia en esta población.

4.3.- Interpretación

El tamaño muestral previsto era de 66 niños prematuros, 22 en cada grupo de estudio; sin embargo, debido a una sepsis que afectó a la Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del hospital, esta unidad se vio obligada a cerrar. No se ingresaron más pacientes y hubo que posponer los estudios que se estaban realizando. Esta situación hizo que llegáramos a la fecha prevista de cierre, por lo que el estudio tuvo que finalizar. Por tanto, el tamaño de la muestra total fue del 70% del tamaño total de la muestra (46 recién nacidos distribuidos en tres grupos de estudio), observándose una diferencia significativa en relación a la intervención estudiada.

El objetivo principal de esta investigación reside en comprobar el efecto de la TLR, entendida como unas movilizaciones activas-resistidas, sobre la mineralización ósea y el crecimiento en bebés prematuros y comparar su efecto frente a otras modalidades de Fisioterapia de carácter pasivo.

En este sentido, los resultados de este estudio indican que la TLR tiene un efecto positivo en la mineralización ósea medida con la VST; consistente en reducir, de una manera significativa, la caída de mineralización ósea característica de los bebés prematuros que puede desencadenar o favorecer un cuadro de osteopenia.

Al comparar los tres tratamientos realizados, la modalidad con TLR ha mostrado mejores resultados en los valores de VST respecto al grupo tratado con MPPA y respecto al grupo de masaje (control), mostrando un tamaño del efecto bajo; sin embargo, no se han hallado diferencias significativas entre el grupo tratado con MPPA y el grupo control, contrastando con los resultados obtenidos por otros autores, que resaltan el efecto positivo de las MPPA

frente a grupos control cuando no se le aplicaba tratamiento ni placebo^{19,20}. En nuestro estudio, y en la línea de otros autores^{21,22}, los resultados muestran que el masaje no tiene efecto sobre la mineralización ósea.

Pese al gasto energético que podría suponer para el bebé el tratamiento con TLR, al considerar que realiza un trabajo activo-resistido, no se ha producido ningún efecto negativo con relación a las medidas de peso, talla y perímetro cefálico, ya que como muestran los datos, todos los grupos evolucionan de una manera similar en cuanto a las variables antropométricas. En los niños de los grupos GEmppa y CG, tampoco se han visto mermadas las medidas antropométricas, coincidiendo con otros estudios, llevados a cabo con bebés de bajo peso al nacer, tratados con MPPA y comparados con control sin tratamiento o placebo con caricias^{19,20,23}, en los cuales, al igual que en este estudio, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio en peso, talla y perímetro cefálico.

En el presente estudio, el grupo GEtlr partía de una situación de desventaja significativa respecto al peso, comparado con el grupo de MPPA (Tabla 3.2); aunque si bien mantienen un peso inferior al grupo tratado con MPPA, los niños tratados con TLR aumentaron significativamente su peso en cada medida, mostrando una evolución similar al resto de grupos, ya que no se observan diferencias en cuanto a la interacción (Figura 3.3). Una hipótesis explicativa de este resultado puede deberse a la consideración de la TLR como un ejercicio activo, teniendo en cuenta los resultados de distintos metaanálisis que relacionan el ejercicio físico activo y el control del peso^{24,25}, que aunque son llevados a cabo en población pediátrica, se podrían extrapolar a la población neonatal.

El aumento de peso en el GC de este estudio, está en consonancia con los hallazgos encontrados por otros autores, que muestran un aumento de peso en niños prematuros que reciben masaje²⁶, y en contraste con Eliakim, et al. 2002²⁷ que hallan mejorías en el peso a favor de las MPPA frente a las caricias y la estimulación táctil.

Podemos concluir, que la TLR ha sido efectiva en la mejora de la VST, lo cual puede tener un efecto positivo en la prevención de la osteopenia en la población de prematuros; además la TLR, comparada con otras modalidades de Fisioterapia como las MPPA y el masaje, ha mostrado ser más efectiva en la mejora de la VST en esta población.

Sería recomendable, realizar ensayos clínicos multicéntricos con una muestra amplia de niños prematuros que garantice la observación del efecto de las intervenciones a distintas edades gestacionales. También sería conveniente realizar estudios con seguimientos a largo plazo, donde se pueda observar la evolución de estos niños en la primera infancia y adolescencia.

5.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr.* 2009;35(1):20. doi:10.1186/1824-7288-35-20
2. Backström MC, Kuusela A-L, Mäki R. Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Ann Med.* 1996;28(4):275-282. doi:10.3109/07853899608999080
3. Backström MC, Kouri T, Kuusela AL, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen SR, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr.* 2000;89(7):867-873.
4. Cabral LA, Velloso M. Comparing the effects of minimal handling protocols on the physiological parameters of preterm infants receiving exogenous surfactant therapy. *Brazilian J Phys Ther.* 2014;18(2):152-164. doi:10.1590/s1413-35552012005000154
5. Miller ME. The bone disease of preterm birth: a biomechanical perspective. *Pediatr Res.* 2003;53(1):10-15. doi:10.1203/00006450-200301000-00005
6. Krauel Vidal X, Figueras Aloy J, Natal Pujol A, Iglesias Plata I, Moro Serrano M, Fernández Pérez C, et al. Reduced postnatal growth in very low birth weight newborns with GE < or = 32 weeks in Spain. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(3):206-212.
7. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):e30-8.
8. Vignochi CM, Miura E, Canani LHS. Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: a randomized controlled study. *J Perinatol.* 2008;28(9):624-631. doi:10.1038/jp.2008.60
9. Nikander R, Sievänen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med.* 2010;8:47. doi:10.1186/1741-7015-8-47

10. Giannantonio C, Papacci P, Ciarniello R, Tesfagabir MG, Purcaro V, Costa F, et al. Chest physiotherapy in preterm infants with lung diseases. *Ital J Pediatr.* 2010;36(1):65. doi:10.1186/1824-7288-36-65; 10.1186/1824-7288-36-65
11. Sanz-Esteban I, Calvo-Lobo C, Ríos-Lago M, Álvarez-Linera J, Muñoz-García D, Rodríguez-Sanz D. Mapping the human brain during a specific Vojta's tactile input: The ipsilateral putamen's role. *Med (United States).* 2018;97(13):1-9. doi:10.1097/MD.00000000000010253
12. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA.* 2013;310(20):2191. doi:10.1001/jama.2013.281053
13. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340. doi:10.1136/bmj.c869
14. Rack B, Lochmüller E-M, Janni W, Lipowsky G, Engelsberger I, Friese K, et al. Ultrasound for the assessment of bone quality in preterm and term infants. *J Perinatol.* 2012;32(3):218-226. doi:10.1038/jp.2011.82
15. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. Hillsdale NJ: Lawrence Earlbaum Associates; 1988.
16. nQuery Advisor for Windows [software], Version 7.0. Elashof JD, LA: Statsols; Released 2007. <https://www.statsols.com/nquery>
17. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. 2020. <https://www.r-project.org/>.
18. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3.1 manual. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-191. doi:10.3758/BF03193146
19. Tosun Ö, Bayat M, Güneş T, Erdem E. Daily physical activity in low-risk preterm

- infants: positive impact on bone strength and mid-upper arm circumference. *Ann Hum Biol.* 2011;38(5):635-639. doi:10.3109/03014460.2011.598187
20. Litmanovitz I, Dolfin T, Friedland O, Arnon S, Regev R, Shainkin-Kestenbaum R, et al. Early Physical Activity Intervention Prevents Decrease of Bone Strength in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2003;112(1):15-19. doi:10.1542/peds.112.1.15
 21. Chen H-L, Lee C-L, Tseng H-I, Yang S-N, Yang R-C, Jao H-C. Assisted exercise improves bone strength in very low birthweight infants by bone quantitative ultrasound. *J Paediatr Child Health.* 2010;46(11):653-659. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01822.x
 22. Litmanovitz I, Erez H, Eliakim A, Bauer-Rusek F, Arnon S, Regev R, et al. The Effect of Assisted Exercise Frequency on Bone Strength in Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Randomized Control Trial. *Calcif Tissue Int.* 2016;99(3):237-242. doi:10.1007/s00223-016-0145-3
 23. Moyer-Mileur LJ, Brunstetter V, McNaught TP, Gill G, Chan GM. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2000;106(5):1088-1092.
 24. Ameryoun A, Sanaeinasab H, Saffari M, Koenig HG. Impact of Game-Based Health Promotion Programs on Body Mass Index in Overweight/Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Child Obes.* 2017;14(2):67-80. doi:10.1089/chi.2017.0250
 25. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):441-447. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.012
 26. Badr LK, Abdallah B, Kahale L. A Meta-Analysis of Preterm Infant Massage. *MCN, Am J Matern Nurs.* 2015;40(6):344-358. doi:10.1097/NMC.000000000000177

27. Eliakim A, Dolfín T, Weiss E, Shaikin-Kestenbaum R, Lis M, Nemet D. The effects of exercise on body weight and circulating leptin in premature infants. *J Perinatol.* 2002;22(7):550-554. doi:10.1038/sj.jp.7210788

4.- DISCUSIÓN GENERAL

4.1.- Discusión del efecto de las distintas modalidades de Fisioterapia sobre la mineralización, formación y resorción ósea

Un objetivo planteado en la presente tesis es determinar qué métodos de Fisioterapia resultan más efectivos en la prevención y tratamiento de la osteopenia en bebés prematuros. El siguiente objetivo es investigar el efecto de la TLR en la mineralización, remodelado óseo y crecimiento en bebés prematuros y comparar su efecto frente a la movilización pasiva con presión articular.

Hasta donde sabemos, ningún autor ha propuesto un tratamiento de fisioterapia diferente para osteopenia en prematuros, más allá de movilizaciones pasivas. La TLR, entendida como una modalidad de movilizaciones activas, ha mostrado ser efectiva.

En la literatura revisada, las movilizaciones pasivas con presión articular (MPPA) tienen un efecto positivo en la mineralización ósea de los bebés prematuros. El efecto, se observa tanto en la mineralización como en la formación ósea; aunque en el segundo y tercer estudio, al aumentar la muestra, y comparar la intervención con MPPA con un placebo, parece ser que este efecto se diluye y los mayores cambios se observan respecto al grupo tratado con TLR.

En este sentido, en el estudio 3, encontramos que, con la TLR se aumenta la mineralización ósea medida con la velocidad de sonido tibial (VST). Estos resultados pueden estar relacionados con los que se muestran en el estudio 2, donde el grupo tratado con TLR es el que obtiene mejores resultados en la formación ósea medida con el biomarcador de osteocalcina, y por lo tanto es el grupo donde más se incrementa el remodelado óseo.

Por otro lado, el aumento de la resorción ósea, y no tanto la falta de aumento de formación ósea, es la principal responsable de la osteopenia del prematuro⁴¹. En el estudio 2 se ha indicado que, ningún procedimiento empleado para prevenir la osteopenia parece mejorar

la curva de resorción ósea, si bien es cierto que esta prueba de resorción hay que acompañarla siempre de medidas de formación ósea o de mineralización, para comprobar el comportamiento del remodelado óseo^{42,43}. Un aumento de la resorción acompañado de un aumento de la formación y la mineralización es un aspecto positivo, ya que se está aumentando el remodelado óseo, y por lo tanto creando hueso nuevo, y destruyendo hueso viejo⁴⁴. En esta línea, podemos decir que en el grupo experimental tratado con TLR, este aumento sutil de la resorción podría ser un aspecto positivo, ya que como hemos visto en los estudios, los prematuros tratados con la TLR aumentan su mineralización y su formación ósea.

En relación a los otros grupos, los resultados del estudio 2, también van en la línea de otros autores que observan el efecto de las MPPA sobre la resorción ósea, como comentábamos en la discusión de este artículo, no hallando resultados significativos en este sentido.

Finalmente, podemos decir que los resultados del estudio 2 y del estudio 3, van en la línea de los hallazgos encontrados en la revisión sistemática, ya que muestran que el masaje carece de efecto sobre la mineralización ósea^{45,46}.

4.2.- Discusión del efecto de las distintas modalidades de Fisioterapia sobre el crecimiento

En la mayoría de los estudios donde se aplica un placebo, no se encuentran grandes diferencias entre los grupos respecto a medidas antropométricas, y no se encuentra una relación clara entre estas y la mineralización ósea. Tres de los estudios de la revisión sistemática, realizada en nuestro estudio 1, que analizan el peso, no encuentran diferencias de forma conjunta a las variables de mineralización ósea y peso⁴⁷⁻⁴⁹. Lo mismo ocurre con la talla y el PC dónde la mayoría de los autores no encuentran diferencias entre los grupos en este sentido⁴⁸⁻⁵⁶.

Sin embargo, sí está demostrado que la talla y el peso están relacionados con el crecimiento y la formación ósea⁵⁷. En este sentido, en el estudio 2, con una muestra mayor que en estudio 3 y que en los estudios de la revisión, se observan cambios significativos en la talla

en función del tipo de tratamiento, siendo el grupo tratado con la TLR el que presenta mejores resultados, no hallándose diferencias entre los demás grupos.

A pesar de que la TLR es un tratamiento donde los bebés realizan un trabajo activo-resistido, no se observa un efecto adverso en cuanto a la ganancia de peso frente a las terapias de carácter pasivo, en ninguno de los dos ensayos clínicos que presentamos. Igualmente, en ambos, se observa que el masaje administrado al grupo control (GC), es la modalidad de Fisioterapia que mejores resultados aporta en cuanto a la ganancia de peso. Como se ha señalado en los tres estudios de esta tesis, los dos ensayos clínicos y la revisión sistemática, hay más autores que constatan este efecto en los bebés prematuros^{58,59}. En el estudio 3, con una población mayor, las diferencias no son significativas, pero se constata una mejoría a favor del GC tratado con masaje.

4.3.- Limitaciones y futuras líneas de investigación

En primer lugar, nos gustaría destacar que los dos ensayos clínicos aleatorizados presentados en esta investigación finalizaron en marzo de 2019, pero por cuestiones burocráticas de algunos de los hospitales y posteriormente por la situación derivada por la COVID-19, no se pudo finalizar el envío de todas las muestras bioquímicas al HUCVA para su análisis hasta julio de 2020. Situación que retrasó la redacción de esta tesis y de los artículos derivados de los estudios realizados.

Por otro lado, la limitación principal de la revisión sistemática pudo deberse a que se perdieran artículos como consecuencia de los límites de la búsqueda respecto a idioma y medidas de resultados.

En cuanto a las limitaciones de los dos ensayos clínicos, consideramos que la heterogeneidad de los factores de riesgo de la población de prematuros, podría influir en los resultados obtenidos. Así mismo, la ausencia de un seguimiento a largo plazo, para determinar el efecto de las intervenciones sobre la VST y en los biomarcadores de formación y resorción ósea, puede considerarse una limitación.

DISCUSIÓN

En consecuencia, para futuras investigaciones, sería conveniente realizar estudios a largo plazo y observar la evolución de estos niños durante la infancia, e incluso en la adolescencia. También los padres podrían ser parte activa del tratamiento de sus hijos en los estudios a largo plazo.

De igual manera, sería interesante llevar a cabo estudios con prematuros que presenten alguna patología o un elevado riesgo de desarrollar una afección neuromuscular.

4.4.- Implicaciones para la práctica clínica

Considerando tanto que la TLR aumenta, aunque no de manera significativa, la resorción ósea, acompañada de un aumento significativo de la formación ósea, y que esto puede tener un efecto positivo en el remodelado óseo de los bebés prematuros; como que pese al gasto energético producido por la TLR por ser un tratamiento activo-resistido, esto no produce ningún efecto negativo en cuanto a la ganancia de peso, talla y PC; esta modalidad de Fisioterapia no se debe descartar como método de tratamiento hasta no encontrar un procedimiento con resultados clínicamente más significativos.

Puesto que la TLR ha sido efectiva en la mejora de la VST, la formación ósea y el crecimiento, y esto puede tener un efecto positivo en la prevención de la osteopenia y en la disminución del riesgo de fractura en la población de prematuros, su empleo puede ser recomendable, con esta finalidad, desde los primeros momentos de vida de los prematuros en las unidades de cuidados neonatales, para la prevención y el tratamiento de la osteopenia del prematuro. Además, la TLR ha mostrado ser más efectiva que otros procedimientos de Fisioterapia como las MPPA y el masaje para mejorar la mineralización ósea, el remodelado óseo y la talla en bebés prematuros.

5.- CONCLUSIONES

1. Las modalidades de Fisioterapia que han mostrado efectividad en la mejora de la mineralización ósea en niños prematuros son las MPPA y la TLR.
2. La TLR ha sido efectiva en la mejora de la VST, el remodelado óseo y el crecimiento en la población de estudio.
3. La TLR ha mostrado ser más efectiva que las MPPA y el masaje para mejorar la mineralización ósea, el remodelado óseo y la talla en bebés prematuros.

6.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. www.who.int. Published 2015.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84. doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4
3. Moutquin J-M. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2003;110:30-33. doi:10.1046/j.1471-0528.2003.00021.x
4. Quinn J-A, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallet-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016;34(49):6047-6056. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.045
5. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ*. 2004;329(7467):675-678. doi:10.1136/bmj.329.7467.675
6. Alonso C, Bértolo J de la C, López M. *Apoyo Al Desarrollo de Los Niños Nacidos Demasiado Pequeños, Demasiado Pronto*. 1st ed. Madrid: Centro Español de Documentación sobre Discapacidad del Real Patronato; 2000.
7. Althabe F, Bhutta Z, Blencowe H, et al. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. (Christopher Howson, Mary Kinney JL, ed.). World Health Organization; 2012. www.who.int.
8. Behrman RE, Butler AS. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention* - *PubMed - NCBI*. Washington (DC) doi:DOI: 10.17226/11622
9. Carsi-Bocanegra EE, Frausto-Cárdenas OY, Aguilar-Quiñones GC. Incidencia de osteopenia en pacientes menores de 34 semanas de gestación en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Perinatol y Reprod Humana*. 2014;28:193-197.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. Ceriani-Cernadas J maría, Mariani G, Lopo EA, Jenik A. Osteopenia del prematuro. In: *Neonatología Práctica*. 5th ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2018:257-261.
11. Humadi A, Alhadithi RH, Alkudiyari SI. Validity of the DEXA diagnosis of involuntal osteoporosis in patients with femoral neck fractures. *Indian J Orthop*. 2010;44(1):73-78. doi:10.4103/0019-5413.58609
12. Zaidi Q, Danisa O, Cheng W. Measurement Techniques and Utility of Hounsfield Unit Values for Assessment of Bone Quality Prior to Spinal Instrumentation: A Review of Current Literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019;44(4). doi:10.1097/BRS.0000000000002813
13. Baroncelli GI. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application. *Pediatr Res*. 2008;63(3):220-228. doi:10.1203/PDR.0b013e318163a286
14. Tuna H, Birtane M, Ekuklu G, Cermik F, Tuna F, Kokino S. Does Quantitative Tibial Ultrasound Predict Low Bone Mineral Density Defined by Dual Energy X-Ray Absorptiometry? *Yonsei Med J*. 2008;49(3):436. doi:10.3349/ymj.2008.49.3.436
15. van Rijn RR, van der Sluis I, Link T, Grampp S, Guglielmi G, Imhof H, et al. Bone densitometry in children: a critical appraisal. *Eur Radiol*. 2003;13(4):700-710. doi:10.1007/s00330-002-1676-8
16. Rubinacci A, Moro GE, Boehm G, De Terlizzi F, Moro GL, Cadossi R. Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(4):307-315.
17. Caballero Uribe C V. Evaluación de la osteoporosis mediante el ultrasonido cuantitativo de calcáneo. *Rev Esp Enfermedades Metab Oseas*. 2001;10(2):65-69.
18. Hans D, Baim S. Quantitative Ultrasound (QUS) in the Management of Osteoporosis

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- and Assessment of Fracture Risk. *J Clin Densitom.* 2017;20(3):322-333. doi:10.1016/j.jocd.2017.06.018
19. Njeh CF, Fuerst T, Diessel E, Genant HK. Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A reflection. *Osteoporos Int.* 2001;12(1):1-15. doi:10.1007/PL00020939
 20. De Terlizzi F, Battista S, Cavani F, Canè V, Cadossi R. Influence of bone tissue density and elasticity on ultrasound propagation: an in vitro study. *J Bone Miner Res.* 2000;15(12):2458-2466. doi:10.1359/jbmr.2000.15.12.2458
 21. Hans D, Dargent-Molina P, Schott A, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet.* 1996;348(9026):511-514. doi:10.1016/S0140-6736(95)11456-4
 22. Jaworski M, Lebedowski M, Lorenc RS, Trempe J. Ultrasound bone measurement in pediatric subjects. *Calcif Tissue Int.* 1995;56(5):368-371. doi:10.1007/bf00301604
 23. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(4):97-122.
 24. Rosen HN, Dresner-Pollak R, Moses AC, et al. Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover. *Calcif Tissue Int.* 1994;54(1):26-29. doi:10.1007/bf00316285
 25. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem.* 2017;63(2):464-474. doi:10.1373/clinchem.2016.259085
 26. Camozzi V, Tossi A, Simoni E, Pagani F, Francucci CM, Moro L. Role of biochemical markers of bone remodeling in clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(6 Suppl):13-17.
 27. Fewtrell MS. Early nutritional predictors of long-term bone health in preterm infants.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(3):297-301.
doi:10.1097/MCO.0b013e328345361b
28. Weiler HA, Yuen CK, Seshia MM. Growth and bone mineralization of young adults weighing less than 1500 g at birth. *Early Hum Dev.* 2002;67(1-2):101-112. doi:10.1016/S0378-3782(02)00003-8
29. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2009;7(3):84-90. doi:10.1007/s11914-009-0014-3
30. Shaw NJ, Dutton J, Fraser WD, Smith CS. Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline excretion in children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42(6):607-612. doi:10.1111/j.1365-2265.1995.tb02687.x
31. Reynaga Montecinos B, Zeni SN. Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo: Utilidad clínica. *Acta bioquímica clínica Latinoam.* 2009;43(2):177-193.
32. Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis*. *Endocr Rev.* 2000;21(2):115-137. doi:10.1210/edrv.21.2.0395
33. Visser F, Sprij AJ, Brus F. The validity of biochemical markers in metabolic bone disease in preterm infants: A systematic review. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2012;101(6):562-568. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02626.x
34. Lee K, Lee M, Chung C, Seong W, Lee S, Park M. Measurement of Urinary N-Telopeptides and Serum C-Telopeptides from Type I Collagen Using a Lateral Flow-Based Immunoassay. *Sensors.* 2012;13(1):165-174. doi:10.3390/s130100165
35. Stacy Beck, Daniel Wojdyla, Lale Say, Ana Pilar Betran, Mario Meriardi, Jennifer Harris Requejo, Craig Rubens RM& PFVL. OMS | Incidencia mundial de parto prematuro: revisión sistemática de la morbilidad y mortalidad maternas. *Boletín la Organ Mund la*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- salud*. 2010;88:1-80.
36. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-2172. doi:10.1016/S0140-6736(12)60820-4
 37. INEbase. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e301/nacim/a2018/I0/&file=01010.px>. Published 2020. Accessed April 11, 2020.
 38. Russell RB, Green NS, Steiner CA, Meikle S, Howse JL, Posckman K, et al. Cost of Hospitalization for Preterm and Low Birth Weight Infants in the United States. *Pediatrics*. 2007;120(1):e1-e9. doi:10.1542/peds.2006-2386
 39. Petrou S, Bischof M, Bennett C, Elbourne D, Field D, McNally H. Cost-Effectiveness of Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation Based on 7-Year Results From the United Kingdom Collaborative ECMO Trial. *Pediatrics*. 2006;117(5):1640-1649. doi:10.1542/peds.2005-1150
 40. Alves JJ, Redín Areta MD, Marín Fernández B. Descripción de los ingresos y reingresos de recién nacidos prematuros en España: causas y costes. *Cult los Cuid Rev Enfermería y Humanidades*. 2019;(53):293-303. doi:10.14198/cuid.2019.53.28
 41. Beyers N, Alheit B, Taljaard JF, Hall JM, Hough SF. High turnover osteopenia in preterm babies. *Bone*. 1994;15(1):5-13. doi:10.1016/8756-3282(94)90884-2
 42. Maggioli C, Stagi S. Bone modeling, remodeling, and skeletal health in children and adolescents: mineral accrual, assessment and treatment. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(1):1-5. doi:10.6065/apem.2017.22.1.1
 43. Setiawati R, Rahardjo P. Bone Development and Growth. In: *Osteogenesis and Bone*

- Regeneration*. IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.82452
44. Corral DA, Amling M, Priemel M, Loyer E, Fuchs S, Ducy P, et al. Dissociation between bone resorption and bone formation in osteopenic transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(23):13835-13840. doi:10.1073/pnas.95.23.13835
 45. Eliakim A, Dolfen T, Weiss E, Shainkin-Kestenbaum R, Lis M, Nemet D. The effects of exercise on body weight and circulating leptin in premature infants. *J Perinatol*. 2002;22(7):550-554. doi:10.1038/sj.jp.7210788
 46. Moyer-Mileur LJ, Brunstetter V, McNaught TP, Gill G, Chan GM. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2000;106(5):1088-1092.
 47. Chen H-L, Lee C-L, Tseng H-I, Yang S-N, Yang R-C, Jao H-C. Assisted exercise improves bone strength in very low birthweight infants by bone quantitative ultrasound. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(11):653-659. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01822.x
 48. Litmanovitz I, Erez H, Eliakim A, Bauer-Rusek F, Arnon S, Regev R, et al. The Effect of Assisted Exercise Frequency on Bone Strength in Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Randomized Control Trial. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(3):237-242. doi:10.1007/s00223-016-0145-3
 49. Moyer-Mileur LJ, Ball SD, Brunstetter VL, Chan GM. Maternal-administered physical activity enhances bone mineral acquisition in premature very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2008;28(6):432-437. doi:10.1038/jp.2008.17
 50. Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, Hoff C. Growth and bone mineralization in children born prematurely. *J Perinatol*. 2008;28(9):619-623. doi:10.1038/jp.2008.59
 51. Moyer-Mileur LJ, Luetkemeier M, Boomer L, Chan GM. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. *J Pediatr*. 1995;127(4):620-625.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

52. El-Farrash R, Abo-Seif I, El-Zohiery A, Hamed G, Abulfadl R. Passive Range-of-Motion Exercise and Bone Mineralization in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol*. 2019. doi:10.1055/s-0039-1678559
53. Sezer Efe Y, Erdem E, Prof TG. The effect of daily exercise program on bone mineral density and cortisol level in preterm infants with very low birth weight: A randomized controlled trial. *J Pediatr Nurs*. 2019;51:6-12. doi:10.1016/j.pedn.2019.05.021
54. Shaw SC, Sankar MJ, Thukral A, Natarajan CK, Deorari AK, Paul VK, et al. Assisted Physical Exercise for Improving Bone Strength in Preterm Infants Less than 35 Weeks Gestation: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr*. 2017;55:111-112.
55. Tosun Ö, Bayat M, Güneş T, Erdem E. Daily physical activity in low-risk preterm infants: positive impact on bone strength and mid-upper arm circumference. *Ann Hum Biol*. 2011;38(5):635-639. doi:10.3109/03014460.2011.598187
56. Vignochi CM, Miura E, Canani LHS. Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: A randomized controlled study. *J Perinatol*. 2008;28(9):624-631. doi:10.1038/jp.2008.60
57. Avila-Díaz M, Flores-Huerta S, Martínez-Muñiz I, Amato D. Increments in whole body bone mineral content associated with weight and length in pre-term and full-term infants during the first 6 months of life. *Arch Med Res*. 2001;32(4):288-292. doi:doi: 10.1016/s0188-4409(01)00291-0.
58. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. Preterm Infant Weight Gain is Increased by Massage Therapy and Exercise Via Different Underlying Mechanisms. *Bone*. 2008;23(1):1-7. doi:10.1038/jid.2014.371
59. Juneau AL, Aita M, Héon M. Review and Critical Analysis of Massage Studies for Term and Preterm Infants. *Neonatal Netw*. 2015;34(3):165-177. doi:10.1891/0730-0832.34.3.165

7.- RESUMEN Y ABSTRACT

Introducción

La osteopenia es frecuente en los prematuros, y cursa con deficiencia de la disponibilidad mineral del hueso. Si bien el tratamiento de Fisioterapia con movilizaciones pasivas con presión articular (MPPA) ha mostrado beneficios, se desconoce el efecto de la terapia de locomoción refleja (TLR)

Objetivos

Determinar el efecto de la TLR en la mineralización, modelado óseo, y el crecimiento en bebés prematuros, y su comparación con las MPPA.

Metodología

Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados con tres grupos de tratamiento y una muestra de 106 bebés prematuros. El primer estudio, multicéntrico, con pacientes procedentes del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), el Hospital Torrecárdenas de Almería y el Hospital General Universitario de Elche; y el segundo estudio, con pacientes prematuros de HCUVA. Se comparó el efecto de la TLR frente a las MPPA y el masaje en la mineralización, el remodelado óseo y el crecimiento de los prematuros.

Resultados

Se encuentran diferencias significativas a favor del grupo tratado con TLR en la mineralización ($p=0.049$), la formación ósea ($p=0.013$), y la talla ($p=0.018$), respecto a los demás grupos. No se observaron diferencias en las variables antropométricas de peso y perímetro cefálico.

Conclusiones

La TLR ha mostrado ser más efectiva en la mejora de la mineralización ósea que las MPPA,

la formación ósea y el crecimiento en bebés prematuros. Este hecho convierte a la TLR como una de las modalidades de Fisioterapia de elección para el tratamiento y la prevención de la osteopenia del prematuro.

MeSH: *Premature infant, Metabolic bone disease, Physical therapy modalities, neonatal intensive care units, bone mineralization, exercise therapy.*

Introduction

Osteopenia is common in preterm infants, and it is produced by a deficiency in bone mineral availability. Although Physiotherapy treatment with passive mobilizations with gentle joint compression (PMC) has shown benefits, the effect of reflex locomotion therapy (RLT) is unknown.

Objectives

To determine the effect of RLT on mineralization, bone remodelling, and growth in preterm infants, and its comparison with PMC.

Methods

Two randomized clinical trials were conducted with three treatment groups and a sample of 106 premature babies. The first multicentre study with patients from the Virgen de la Arrixaca University Clinical Hospital (HCUVA), the Torrecárdenas Hospital in Almería and the General University Hospital of Elche; and the second study, with preterm infants from HCUVA. The effect of RLT versus PMC and massage on mineralization, bone remodeling and growth of preterm infants was compared.

Results

There are significant differences in favour of the group treated with RLT in mineralization ($p = 0.049$), bone formation ($p = 0.013$), and height ($p = 0.018$), compared to the other groups. No differences were observed in the anthropometric variables of weight and head circumference.

Conclusions

RLT has been shown to be more effective in improving bone mineralization, bone formation, and growth than PMC in preterm infants. This fact makes RLT one of the physiotherapy modalities of choice for the treatment and prevention of osteopenia of prematurity.

MeSH: Premature infant, Metabolic bone disease, Physical therapy modalities, neonatal intensive care units, bone mineralization, exercise therapy.

8.- ANEXOS

8.1.- Checklist PRISMA del estudio 1

Sección/tema	#	Ítem	Página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	13
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	NA
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	13
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	14
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	11 y 14
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	14
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	15
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	15-16

Continuación Checklist PRISMA estudio 1		
Selección de los estudios	9	16
Proceso de recopilación de datos	10	16
Lista de datos	11	16
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	16-17
Medidas de resumen	13	17
Síntesis de resultados	14	NA
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	NA
Análisis adicionales	16	NA
RESULTADOS		
Selección de estudios	17	17-18
Características de los estudios	18	19-27
Riesgo de sesgo en los estudios	19	27-31
Resultados de los estudios individuales	20	31-32

9 Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).

10 Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.

11 Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.

12 Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.

13 Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).

14 Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I^2) para cada metaanálisis.

15 Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).

16 Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.

17 Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.

18 Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.

19 Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).

20 Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).

Continuación Checklist PRISMA estudio 1

Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	NA
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	NA
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	NA
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	33-37
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	37
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	38
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	NA
NA: No disponible			

8.2.- Estrategia de búsqueda del estudio 1

Base de datos	Búsqueda	Resultados
Pubmed	((Physical therapy) OR (Physical activity) OR (Physiotherapy) OR (Exercise) OR (Assisted physical exercise)) AND ((Osteopenia) OR (Bone Formation) OR (Bone mineralization) OR (Bone disease) OR (Bone strength) OR (Bone mineral density)) AND ((preterm infants) OR (Premature infants) OR (Very low birth weight))	111
Web of Science	((Physical therapy) OR (Physical activity) OR (Physiotherapy) OR (Exercise) OR (Assisted physical exercise)) AND ((Osteopenia) OR (Bone Formation) OR (Bone mineralization) OR (Bone disease) OR (Bone strength) OR (Bone mineral density)) AND ((preterm infants) OR (Premature infants) OR (Very low birth weight))	76
SCOPUS	((Physical therapy) OR (Physical activity) OR (Physiotherapy) OR (Exercise) OR (Assisted physical exercise)) AND ((Osteopenia) OR (Bone Formation) OR (Bone mineralization) OR (Bone disease) OR (Bone strength) OR (Bone mineral density)) AND ((preterm infants) OR (Premature infants) OR (Very low birth weight))	73
ProQuest	((physical therapy) OR (Physical activity) OR (Physiotherapy) OR (Exercise) OR (Assisted physical exercise)) AND ((Osteopenia) OR (Bone Formation) OR (Bone mineralization) OR (Bone disease) OR (Bone strength) OR (Bone mineral density)) AND ((preterm infants) OR (Premature infants)). Filtros: Revistas científicas AND Artículo AND Artículo principal NOT (Información general AND Estudio de caso AND Informe AND Reseña/Revisión AND Noticias AND Indefinido AND Biografía AND Conferencia AND Comentario AND Editorial AND Material instructivo/pauta) AND humans AND infant, newborn	265
SciELO	((Physical therapy) OR (Physical activity) OR (Physiotherapy) OR (Exercise) OR (Assisted physical exercise)) AND ((Osteopenia) OR (Bone Formation) OR (Bone mineralization) OR (Bone disease) OR (Bone strength) OR (Bone mineral density)) AND ((preterm infants) OR (Premature infants) OR (Very low birth weight))	3
Latindex	((Physical therapy) OR (Physical activity) OR (Physiotherapy) OR (Exercise) OR (Assisted physical exercise)) AND ((Osteopenia) OR (Bone Formation) OR (Bone mineralization) OR (Bone disease) OR (Bone strength) OR (Bone mineral density)) AND ((preterm infants) OR (Premature infants) OR (Very low birth weight))	0

Continuación Tabla estrategia de búsqueda del estudio 1

ScienceDirect	((Physical therapy) OR (Exercise)) AND ((Osteopenia) OR (Bone Formation) OR (Bone mineralization) OR (Bone mineral density)) AND ((preterm infant) OR (premature infant)) NOT adult. Límites: Research articles	386
PEдро	Osteopenia	63
ClinicalTrials.gov	Osteopenia of Prematurity	8

8.3.- Checklist CONSORT del estudio 2

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	página nº
Título y resumen			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	45
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	NA
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	45-47
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	47
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	47
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	NA
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	48
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	48
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	48-52
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	53-54
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	NA
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	54
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	NA
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	54
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	54
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	54

<i>Continuación Checklist CONSORT estudio 2</i>			
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	54
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	54-55
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	NA
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	55
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	NA
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	56-57
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	56
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	56
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	NA
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	58
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	57-58
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	58-66
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	NA
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	NA
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	67
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	67

Continuación Checklist CONSORT estudio 2

Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	67
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	67-70
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	11
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	11
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	NA

NA: No disponible

8.4.- Checklist CONSORT del estudio 3

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	página nº
Título y resumen			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	75
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	NA
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	75-76
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	76-77
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	77
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	NA
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	77
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	77
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	78
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	78-79
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	NA
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	79
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	NA
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	79
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	79
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	79

<i>Continuación Checklist CONSORT estudio 2</i>			
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	79
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	79
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	NA
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	79-80
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	NA
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	80-81
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	80
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	80
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	89
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	82
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	81-82
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	82-88
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	NA
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	NA
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	88
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	88

Continuación Checklist CONSORT estudio 2

Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	89
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	89-91
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	11
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	11
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	NA

NA: No disponible

8.5.- Consentimiento informado

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D. _____, de ____ años de edad y con DNI nº _____ y
Dña. _____, de ____ años de edad y con DNI nº _____
, como tutores legales del niño/a _____ manifestamos que hemos sido
informados/as sobre los beneficios que podría suponer el tratamiento fisioterapéutico con el
método Vojta (grupo experimental 1) o, las movilizaciones con presión articular (grupo experimental
2), o en su caso, de la evaluación con los distintos instrumentos y escalas (grupo control) en la
mejora de la calidad de vida de nuestro hijo/a y de la importancia que para la investigación sobre
las mejoras en la calidad de vida de los niños/as prematuros tiene la recogida de información y
datos de nuestro hijo/a.

Lo datos obtenidos de esta evaluación serán utilizados, respetándola confidencialidad de todos los
detalles personales, en el estudio "*Eficacia de la locomoción refleja para prevenir la osteopenia
en prematuros*" que se lleva a cabo por parte de D. Francisco Javier Fernández Rego, Dra. Antonia
Gómez Conesa, Dr. Juan José Agüera Arenas y Dr. Julio Pérez López.

Hemos sido también informados/as de que los datos personales y los de nuestro/a hijo/a serán
protegidos de acuerdo con lo que dispone la Ley Orgánica Reguladora de esta materia
15/99 (13 de diciembre de protección de datos personales) y no serán usados sin nuestro
consentimiento previo. Así mismo, se me ha informado, tal y como indica el artículo 17 de esta
misma ley, del procedimiento de oposición, acceso, rectificación o cancelación.

Habiendo leído la información de esta hoja de consentimiento y entendiendo todo lo que se me ha
planteado, OTORGO mi CONSENTIMIENTO para que mi hijo/a participe en este estudio y que los
datos recogidos de la intervención se utilicen para cubrir los objetivos especificados en este
proyecto.

Murcia, a _____ de _____ 201_

Fdo. D. _____

Fdo. Dña. _____