

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
SECCIÓN DE FISIOTERAPIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

*TÉCNICAS FISIOTERAPEÚTICAS EN
PREMATUROS CON ENFERMEDAD
METABÓLICA ÓSEA: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE ENSAYOS CLÍNICOS
CONTROLADOS ALEATORIZADOS*

Autores:

Alexia María Bastardo Morales y Jennifer Díaz García

Tutor/es:

María Fernanda Hernández Gutiérrez
Pablo A. Marrero Morales

CURSO ACADÉMICO 2021-2022
CONVOCATORIA JUNIO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
SECCIÓN DE FISIOTERAPIA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

*TÉCNICAS FISIOTERAPEÚTICAS EN
PREMATUROS CON ENFERMEDAD
METABÓLICA ÓSEA: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE ENSAYOS CLÍNICOS
CONTROLADOS ALEATORIZADOS*

Autores:

Alexia María Bastardo Morales y Jennifer Díaz García

Tutor/es:

María Fernanda Hernández Gutiérrez
Pablo A. Marrero Morales

**CURSO ACADÉMICO 2021-2022
CONVOCATORIA JUNIO**

RESUMEN

Introducción: La enfermedad metabólica ósea involucra una serie de enfermedades sistémicas que conllevan una mineralización ósea insuficiente que afecta principalmente a recién nacidos pretérminos.

Objetivos: Realizar una revisión sistemática de la mejor evidencia posible sobre las principales técnicas fisioterapéuticas y ejercicios utilizados en recién nacidos pretérmino con enfermedad metabólica ósea.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica entre diciembre de 2021 y abril de 2022 en 4 bases de datos: PubMed, PEDro, Cochrane y EBSCOhost, con el objetivo de extraer ensayos clínicos controlados aleatorizados publicados en los últimos catorce años.

Resultados: Esta revisión incluye 12 estudios en los que participaron 422 sujetos, de los cuales todos son recién nacidos prematuros con un peso inferior a 1500 gramos y una edad gestacional comprendida entre las 26 y las 35 semanas, que realizaron técnicas fisioterapéuticas basadas en el protocolo de Moyer-Mileur, TKS y masoterapia. La calidad metodológica se evaluó con la Escala PEDro, obteniéndose una media de 6,4, calificada como buena. Los resultados indican que las técnicas utilizadas promueven la mineralización ósea.

Conclusión: Hay evidencia de los efectos positivos de las técnicas fisioterapéuticas en la EMO, en concreto, del protocolo de Moyer-Mileur y la TKS junto con la masoterapia. Este hecho convierte a las anteriores técnicas como una de las modalidades de Fisioterapia de opción para el tratamiento y la prevención de la osteopenia del prematuro. Además, se propone futuras investigaciones metodológicamente rigurosas para poder ampliar la evidencia.

Palabras clave: enfermedad metabólica ósea, prematuro, fisioterapia, recién nacido pretérmino, estimulación táctil/ cinestésica, mineralización ósea.

ABSTRACT

Introduction: Metabolic bone disease involves a series of systematic diseases that lead to insufficient bone mineralization that mainly affects preterm newborns.

Objetives: To carry out a systematic review of the best possible evidence on the main physiotherapeutic techniques and exercises used in preterm infants with metabolic bone disease

Methods: A bibliographic search was carried out between December 2021 and April 2022 in 4 databases: PubMed, PEDro, Cochrane and EBSCOhost. with the aim of extracting randomized controlled clinical trials published in the last fourteen years.

Results: This review includes 12 studies involving 422 subjects, all of whom are preterm infants weighing less than 1500 grams and with a gestational age between 26 and 35 weeks, who performed protocol-based physiotherapeutic techniques de Moyer-Mileur, TKS and massage therapy. The methodological quality was evaluated with the PEDro scale obtaining an average of 6.4, qualified as good. The results indicate that the techniques used promote bone mineralization.

Conclusion: There is evidence of the positive effects of physiotherapeutic techniques on EMO, in particular, the Moyer-Mileur protocol and TKS along with massage therapy. This fact makes the above techniques one of the modalities of Physiotherapy as an option for the treatment and prevention of osteopenia of prematurity. In addition, future methodologically rigorous research is proposed in order to expand the evidence.

Keywords: metabolic bone disease, preterm, physiotherapy, preterm newborn, tactile/kinaesthetic stimulation, bone mineralization

ABREVIATURAS

NPT	Nutrición parenteral prolongada	LM	Leche materna
EMO	Enfermedad metabólica ósea	RNT	Recién nacido a término
MBPN	Recién nacido de muy bajo peso al nacer	ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica Hepatología y Nutrición
Ca	Calcio	AAP	Academia americana de pediatría (Del inglés; American academy of pediatrics)
P	Fósforo	PTH	Hormona paratiroidea
RNPT	Recién nacido pretérmino	ALP	Fosfatasa alcalina (Del inglés; Alkaline phosphatase)
DBP	Displasia Broncopulmonar	MBD	Enfermedad metabólica ósea (Del inglés; metabolic bone disease)
FA	Fosfatasa Alcalina	CMO	Contenido mineral óseo
DXA	Densitometría con rayos X de doble energía	OC	Osteocalcina
LP	Leche de fórmula para prematuros	PTHi	Hormona paratiroidea intacta
LMF	Leche fortificada	TRAP	Fosfatasa ácida tartrato resistente

TRP	Tasa de reabsorción de fosfato	DEXA	Absorciometría de rayos X de energía dual
Cr	Creatinina	BMDA	Densidad mineral ósea aparente (Del inglés; bone mineral density apparent)
(UCa/Cr)	Calcio/creatinina urinario	QUS	Ultrasonido cuantitativo
(UP/Cr)	Fosfato urinario/creatinina	SOS	Velocidad del sonido (Del inglés; speed of sound)
Pyd	Piridolina	BAP	Fosfatasa alcalina específica del hueso (Del inglés; Bone Alkaline Phosphatase)
Dpd	Desoxipiridinolina	ROM	Rango de movimiento (Del inglés; range of movement)
CTx	C-Telopéptidos de los enlaces de colágeno	TKS	Estimulación táctil/cinestésica (Del inglés; tactile/kinesthetic stimulation)
NTx	N-Telopéptidos de los enlaces de colágeno	UCIN	Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales

CCI	Coefficiente de correlación interclase	U-MidOC	Fragmentos medios de osteocalcina
ECCAs	Ensayos clínicos controlados aleatorizados	GI	Grupo de intervención
OFC	Circunferencia occipitofrontal (Del inglés: occipitofrontal circumference)	GC	Grupo de control
Mg	Magnesio	BMC	Contenido mineral óseo (Del inglés; bone mineral content)
M/Ks	Masaje/ estimulación táctil (Del inglés; Massage/ kinesthetic stimulation)	DMO	Densidad mineral ósea
MOM	Actividad física proporcionada por la madre del bebé	WBV	Vibración de cuerpo completo (Del inglés; whole body vibration)
BMD	Densidad mineral ósea (Del inglés; bone mineral density)	ALT	Alanina transferasa
unOC	Osteocalcina infracarboxilada urinaria	CBC	Hemograma (Del inglés; complete bound count)

PCR	Proteína C- reactiva		
(LM) (g)	Ganancia de masa magra		

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	
1.1 Estado Actual.....	1
1.2 Definición.....	2
1.3 Factores de riesgo.....	2
1.4 Incidencia.....	3
1.5 Etiología.....	3
1.6 Diagnóstico.....	5
1.7 Monitorización.....	6
1.8 Prevención y tratamiento.....	7
1.9 Principales marcadores bioquímicos del metabolismo óseo relacionados con la EMO de la prematuridad.....	9
2.0 Intervenciones de fisioterapia en la EMO.....	13
2.1 Justificación.....	15
2. OBJETIVOS.....	17
3. MÉTODOS.....	18
3.1 Criterios de elegibilidad.....	18
3.2 Fuentes de información.....	19
3.3 Búsqueda según base de datos.....	19
3.4 Fases para la selección de los estudios.....	21
3.5 Proceso de extracción de datos.....	21
3.6 Lista de datos.....	22
3.7 Riesgo de sesgo en los estudios individuales.....	23

4.	RESULTADOS.....	24
	4.1. Resultados de la búsqueda.....	24
	4.2. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.....	25
	4.3. Características de los estudios	28
	4.4. Criterios de valoración y síntesis de resultados.....	32
5.	DISCUSIÓN.....	33
6.	CONCLUSIONES.....	41
7.	OTRA INFORMACIÓN.....	42
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	43
9.	ANEXOS.....	52

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ESTADO ACTUAL

Los progresos en el campo de la neonatología, más concretamente, en el manejo nutricional de los bebés prematuros han dado forma a la epidemiología del metabolismo óseo neonatal en los últimos 20 años. La reducción del uso de nutrición parenteral a largo plazo (NPT), la fortificación temprana de la nutrición enteral y la administración temprana de suplementos de vitamina D se han relacionado a mejores resultados de mineralización ósea en los recién nacidos a término y prematuros. Sin embargo, los trastornos metabólicos óseos en neonatos siguen siendo prevalentes, sobre todo en los recién nacidos de muy bajo peso (<1.500 g) y lactantes de peso extremadamente bajo al nacer (<1.000 g).¹

La enfermedad metabólica ósea (EMO) es una causa importante de morbilidad en bebés prematuros, de muy bajo peso al nacer (MBPN) y enfermos y, si no se diagnostica, puede provocar deformidades estructurales y fracturas espontáneas. Ocurre entre el 16% al 40% de los recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer y se presenta entre las 6 y 16 semanas después del nacimiento. A pesar de que los cuidados intensivos neonatales han llevado a mejorar la supervivencia de los bebés extremadamente prematuros, esto no ha supuesto la abolición de la morbilidad y el logro de un crecimiento óptimo.²

Durante el tercer trimestre se produce la mayor acumulación de calcio en el útero durante el embarazo, por esta razón los pretérminos se ven privados de la acumulación de minerales suficientes durante esta fase, y sus estructuras esqueléticas están predisuestas a la enfermedad metabólica ósea (EMO).¹

Debido a las complicaciones que se pueden presentar, es necesario determinar la EMO lo antes posible, con el fin de promover el tratamiento adecuado y evitar futuras complicaciones a corto y largo plazo. Para ello, es necesario realizar un cribado bioquímico de rutina en lactantes de MBPN para posteriormente realizar un tratamiento adecuado.³

El enfoque principal para la prevención implica mejorar la ingesta de calcio y fosfato desde el primer día de vida, limitar el uso de medicamentos que aumentan la reabsorción ósea o la pérdida de calcio y, promover la alimentación enteral.³

Además, en los últimos años se han incorporado programas de ejercicios y terapias fisioterapéuticas con el objetivo de mejorar la resistencia ósea. La fisioterapia ha demostrado ser uno de los recursos terapéuticos con los que se han dado mejores resultados en el abordaje de la osteopenia en el prematuro.⁴ Por ejemplo, protocolos de actividad física diaria con rango de movimiento asistido y compresión articular suave realizada de 5 a 15 minutos diarios durante cuatro a ocho semanas supuso la mejora de la mineralización ósea en los prematuros disminuyendo el riesgo de osteopenia.⁵

1.2 DEFINICIÓN

La enfermedad metabólica ósea es la definición genérica que incluye diferentes tipos de enfermedades que afectan al esqueleto. Estas enfermedades están acompañadas de complejas manifestaciones y cursan con una alteración generalizada del metabolismo óseo.⁶

La etiología es multifactorial y se presenta como raquitismo, osteoporosis y osteomalacia. La enfermedad metabólica ósea puede causar fracturas, fracaso del crecimiento postnatal y puede afectar de manera considerable al desarrollo en la infancia.^{7,8}

1.3 FACTORES DE RIESGO

Algunos de los principales factores de riesgo asociados a la EMO del prematuro son; la prematuridad extrema, la alimentación enteral tardía con restricción alimentaria y el peso al nacer menor de 1500 gramos.^{9,10}

Ciertos medicamentos administrados en bebés prematuros, como la furosemida, los esteroides y las metilxantinas (cafeína), aumentan la actividad

osteoclástica, disminuyen la proliferación osteoblástica, reducen la absorción de calcio y promueven la pérdida renal de calcio, lo que aumenta el riesgo de padecer EMO. ²

Otro factor de riesgo que se presenta con frecuencia es la nutrición parenteral prolongada y algunas patologías como la displasia broncopulmonar, enterocolitis, patologías cerebrales, acidosis y sepsis. Además, la malabsorción de la vitamina D y calcio pueden originar el síndrome del intestino corto o el síndrome colestásico. El déficit materno de los aportes necesarios para el prematuro, origina factores de riesgo como el raquitismo congénito o la hipocalcemia y esta última, se encuentra con mayor frecuencia. ^{9,10}

1.4 INCIDENCIA

La Enfermedad Metabólica Ósea es una patología frecuente, pero la incidencia y la gravedad son inversamente proporcionales a la edad gestacional y al peso al nacer. Aparece en el 25 al 30% de los menores con muy bajo peso al nacer (<1500 g) y en el 50 al 55% de los menores con peso extremadamente bajo (≤ 1.000 g) que no han recibido tratamiento preventivo. ^{2,10}

De igual manera, es más habitual en neonatos menores de 28 semanas de gestación. La incidencia de EMO en bebés prematuros amamantados es del 40% y en bebés prematuros alimentados con fórmula (con suplementos orales de calcio y fósforo) es del 16%. A medida que aumenta la proporción de recién nacidos extremadamente prematuros la incidencia de enfermedad metabólica ósea también aumenta. ²

1.5 ETIOLOGÍA

La etiología es multifactorial, pero se produce principalmente por una disminución de Calcio (Ca) y Fósforo (P) que afecta de forma directa a la mineralización ósea.

Sin embargo, podemos destacar varias causas de esta enfermedad:

1. **Prematurez:** El 80% de los depósitos minerales óseos se desarrollan en el último trimestre de la vida intrauterina. Por lo tanto, los prematuros con peso inferior a 1000 gramos o menores de 27 semanas de edad gestacional presentan mayor riesgo de padecer la EMO.¹¹

2. **Deficiencia de Ca y P:** La formación de minerales óseos es primordial en el tercer trimestre, concretamente entre la semana 32 a la 36, con una acumulación de calcio diaria en torno a 100 a 130 mg/kg y una acumulación de fosfato que ocurre a una tasa de 60-70 mg/kg de peso corporal fetal por día, con el fin de un período rápido de crecimiento óseo. Por lo tanto, la deficiencia de estos minerales se relaciona de forma directa con la EMO, provocando malabsorción y/o poca biodisponibilidad.¹²

Además, en la leche materna no suplementada en el recién nacido pretérmino (RNPT) sano, el aporte de estos minerales es insuficiente ya que está contiene sólo el 25-35 mg/dl de Ca y 10-15 mg/dl de P.¹¹

3. **Deficiencia de Vitamina D:** La vitamina D es necesaria para la absorción transcelular de calcio y para la salud del esqueleto. La insuficiencia de esta vitamina en los lactantes aumenta el riesgo de una mala mineralización ósea.¹³ El objetivo principal es mantener las concentraciones de 25- hidroxivitamina D por encima de 50 nmol/L (20 ng/mL) para ayudar a controlar los niveles de fosfato y calcio.¹² Los requerimientos mínimos en RNPT son de 400 UI/día, debiendo valorar aquellas situaciones que favorecen un déficit.¹¹

4. **Displasia Broncopulmonar (DBP):** Esta patología produce mayor riesgo de desarrollar EMO. El suministro de nutrientes para el crecimiento óseo, sería insuficiente por un aumento del gasto energético y la restricción de líquidos, debido a que el gasto energético de los niños prematuros con DBP es un tercio mayor que en el resto de prematuros. Además, el tratamiento prolongado con diuréticos como furosemida y el uso de metilxantinas, aumentan aún más las pérdidas urinarias de estos minerales, por ello se debe evitar la sobrecarga

hídrica con aportes necesarios para una diuresis suficiente, mientras que los corticoides sistémicos utilizados en algunos casos para facilitar la retirada de la ventilación mecánica, también estarían involucrados.^{11,14}

5. **Estimulación mecánica:** El desarrollo del esqueleto requiere de estímulo mecánico. La falta de este estímulo genera aumento en la reabsorción ósea, con aumento en la excreción urinaria de calcio. Otro factor relacionado sería la falta de actividad física y contracción muscular contra resistencia, lo que al parecer aumenta la reabsorción ósea y desmineralización.¹¹

1.6 DIAGNÓSTICO

Normalmente, el diagnóstico de la EMO según la patología se basa en los signos clínicos, determinaciones analíticas, los hallazgos radiológicos y gammagrafía ósea entre otras. Además, es difícilmente detectable en estadios precoces de la enfermedad.⁹

Respecto a las características clínicas de la enfermedad metabólica ósea destacan: el agrandamiento de la fontanela anterior, ensanchamiento de las suturas del cráneo, de las protuberancias frontales, engrosamiento de las uniones costocondrales y articulaciones de la muñeca, además de fracturas de costillas y huesos largos. Por otro lado, en los exámenes radiológicos puede aparecer osteopenia, agrandamiento de la epífisis, límite irregular entre el cartílago de crecimiento y la metáfisis, además, en los casos más avanzados de la enfermedad pueden aparecer fracturas y reblandecimiento de las costillas.⁹

En cuanto a las determinaciones analíticas, la EMO se caracteriza por un bajo nivel de fosfato sérico y niveles elevados de fosfatasa alcalina (FA). Los niveles de FA superiores a 900 UI/l asociados a un nivel de fosfato sérico inferior a 1,8 mmol/l tienen una sensibilidad diagnóstica del 100% y una especificidad del 70% para la enfermedad metabólica ósea.⁹

Por último, en la EMO, la gammagrafía ósea puede mostrar patrones anormales que muestran el aumento del metabolismo óseo, pero no son específicos y pueden

observarse en cualquier proceso hipermetabólico óseo, independientemente de su etiología.

Para el diagnóstico, se puede considerar la utilización de los siete criterios gammagráficos descritos por Fogelman et al. En este caso, el hallazgo de tres o más de las siguientes alteraciones puede ser sospecha de enfermedad metabólica ósea.⁶

- Hipercaptación del esqueleto axial.
- Hipercaptación en huesos largos.
- Hipercaptación en zonas periarticulares.
- Captación prominente en calota y mandíbula.
- Resalte de las uniones costocondrales.
- Hipercaptación en el esternón.
- Disminución de captación en riñones (no atribuible a causa renal).

Entre el 20 al 40% de los prematuros que presentan pérdida de mineralización ósea, no presentan cambios radiológicos. La densitometría con rayos X de doble energía (DEXA) y el ultrasonido cuantitativo son muy poco utilizados. Sin embargo, la DEXA es el patrón de oro para medir el contenido mineral óseo, pero en la actualidad no está establecido su uso y solo se utiliza en el ámbito de la investigación.¹⁰

1.7 MONITORIZACIÓN

Para la monitorización principalmente se usa el mecanismo de P-Ca. Se realiza un control rutinario de P sérico y de FA entre las 4 y las 6 semanas de vida en los pacientes con riesgo. Los controles posteriores se realizan quincenalmente, detallando los valores de Ca, P y FA o incluso semanalmente si existen factores de riesgos, como RNPT prolongada o la ingesta enteral inadecuada de Ca y P. En este último caso, se monitorizará la curva de FA hasta lograr alimentación enteral exclusiva con valores estables.

En los RNPT menores de 1500 gramos, la monitorización se seguirá realizando una vez dado de alta en la Unidad Neonatal, durante los primeros 6-12 meses.¹⁰

1.8 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Para prevenir la EMO del prematuro es necesario evitar los factores de riesgo postnatal mencionados.¹⁵

Tendremos en cuenta:¹⁰

- Nutrición parenteral
- Alimentación enteral precoz con Ca y P (relación Ca/P = 2/1) mediante leche de fórmula para prematuros (LP), LM fortificada (LMF), o reemplazar la mitad del volumen necesario de leche materna (LM) por LP si no se dispone de fortificante. Todo esto debido a que la acumulación de Ca y P en el organismo se eleva a partir de la semana 24, que es cuando se produce una alta tasa de crecimiento intrauterino, por lo que en el RNPT la necesidad de estos minerales es mayor que en el RNT. Además, se ha comprobado que en el RNPT el contenido mineral óseo es un 25 a 70% menor que en el RNT, con una destrucción ósea mayor a la formación.

La LM, aunque es importante para la salud del RNPT, no cubre las necesidades nutricionales de los prematuros que nacen con menos de 32 semanas o, con un peso inferior a 1500g, debido a que es pobre en Ca, P y vitamina D e insuficiente para suplir las necesidades durante el crecimiento, por ello, es importante adaptar el tipo de alimentación en estos niños mediante la fortificación de la leche materna.^{10,16}

La LM generalmente aporta el 25% de Ca y P para la mineralización normal del hueso. Las recomendaciones a día de hoy de vitamina D son diferentes en Europa y EEUU. La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica Hepatología y Nutrición (ESPGHAN), recomiendan la dosis de 800-1600 IU/d, sin embargo, la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda 400 UI / día. Por lo tanto, de forma general se puede establecer un suministro de 400- 800 UI diarias para prematuros. La utilización de leche materna puede acarrear un déficit de vitamina D (3UIpor 100 Kcal), por lo que se indica la suplementación de esta vitamina con la leche materna.¹⁷

De todos modos, a pesar de estas recomendaciones, no existe una política unificada sobre las prácticas de alimentación enteral y la suplementación de la LM en los prematuros.¹⁶

Según diferentes estudios, existe una diferencia significativa de desarrollar enfermedad metabólica ósea entre los niños prematuros alimentados exclusivamente con leche materna, que conlleva un bajo aporte de minerales y vitamina D, frente a los niños prematuros alimentados con fórmulas fortificadas con un elevado contenido de estos minerales (40% vs 16%, respectivamente).¹⁸ De igual forma, los prematuros que tomaron leche materna únicamente presentan un riesgo superior de presentar osteopenia en relación con los niños prematuros que recibieron lactancia mixta (aportar una parte de la alimentación del lactante como lactancia materna y otra con leche de fórmula, en diferentes proporciones según el caso)¹⁹

- Suplementos de Calcio y Fósforo.
- Vitamina D
- Fomentar el uso de ejercicios pasivos durante 5-10 minutos
- Revisión de medicamentos
- Seguimiento en RN < 1.500 gramos.

Los aportes minerales anteriormente nombrados dependen de la situación del prematuro, siendo necesario en muchos casos suplementación prolongada con dosis altas de Ca, P y vitamina D o incluso la administración de vitamina D en su forma activa.¹⁰

1.9 PRINCIPALES MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO ÓSEO RELACIONADOS CON LA EMO DE LA PREMATURIDAD

Se pueden clasificar en biomarcadores séricos, urinarios y marcadores radiológicos.

Biomarcadores séricos

- **Fosfatasa Alcalina (FA):** De los marcadores bioquímicos, el más empleado es la fosfatasa alcalina sérica. Este marcador posee cinco isoenzimas diferentes: hepática, renal, ósea, intestinal y placentaria, y su actividad plasmática es el resultado de la suma de ellas.²⁰

Algunos estudios refieren que, debido a la afectación de la placenta de forma crónica en los prematuros, se produce alteración del suministro de fosfato, que puede relacionarse con osteopenia en los niños con restricción del crecimiento. De esta manera, consideran que el biomarcador más aceptado para su diagnóstico, es la fosfatasa alcalina.²¹

Normalmente, en prematuros con riesgo de enfermedad metabólica ósea se produce una elevación de la fosfatasa alcalina que aparece como resultado de la alta tasa de formación ósea en estos pacientes, que tiene como finalidad, la recuperación de la masa ósea y el crecimiento del esqueleto.²²

Por otro lado, como apunta Muñoz Torres y col,²⁰ (2000), en su trabajo de investigación sobre la utilidad de los marcadores de remodelado óseo, la concentración sérica de fosfatasa alcalina total, presenta baja sensibilidad y especificidad en el estudio de la enfermedad metabólica ósea, ya que engloba la actividad de las distintas isoenzimas. Estos mismos autores, exponen que la concentración sérica de la isoenzima ósea, es mayor en niños y adolescentes, demostrando que su monitorización es útil en varias enfermedades, entre ellas en la inadecuada mineralización o en la predicción del crecimiento longitudinal en niños. Sí bien, la baja sensibilidad y especificidad puede mejorar con el estudio de la parathormona (PTH), el calcio, y mediciones radiográficas que complementen la información para detallar la EMO. Por ello, un trabajo

reciente de Nieto Flores y col ²² (2018), en el que se comparan los datos de los biomarcadores séricos entre los lactantes sin EMO o con EMO leve, frente a lactantes con enfermedad metabólica ósea severa, concluyeron que los niveles máximos de fosfatasa alcalina y parathormona fueron significativamente más altos, y que los niveles mínimos de fósforo, fueron significativamente más bajos entre los lactantes que desarrollaron una EMO grave en comparación con los que no lo hicieron. Entre sus resultados estos investigadores encontraron que los niveles de fosfatasa fueron los más significativos a nivel de análisis serológico.

Un estudio similar de Moreira et al. ²³ (2014), concluyeron que la PTH es un marcador temprano con mejor sensibilidad que la fosfatasa alcalina (ALP) en la detección de la enfermedad metabólica ósea (MBD). Además, encontraron que, a las 3 semanas de edad cronológica, un nivel de PTH >180 mg/dl⁻¹ o un nivel de P <4,6 mg/dl⁻¹ produjo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94 % para determinar MBD grave.

De la misma forma, Alicia Montaner et al ²¹ (2017) en el trabajo de investigación “Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro”, señala la importancia de la medición de los niveles de fosfatasa alcalina, indicándose cómo el marcador más fiable para interpretar el estado metabólico óseo del recién nacido, por lo que la otorgan cómo la prueba “Gold standard” para la medición del componente mineral óseo (CMO).

La medición de fosfatasa alcalina sérica en suero, se usa con frecuencia para detectar EMO en bebés de alto riesgo. Es una medida accesible en la mayoría de los laboratorios y los niveles séricos en serie, proporcionan utilidad para el seguimiento. Además, usarlo junto con los niveles séricos de P como herramienta de detección, aumenta significativamente la sensibilidad para reconocer a los bebés en riesgo de EMO. ²⁴

En cuanto a los valores, no hay un criterio totalmente claro y definido, pero niveles de fosfatasa alcalina hasta 700 U/L⁻¹ se establecen cómo normales.

De tal forma que, por encima de 800 a 1000 U/L⁻¹ se pueden asociar con EMO²⁵. Otros autores²⁶, señalan que la ALP sérica, mayor a 700 UI/L⁻¹ a las 3 semanas de edad postnatal, puede ser un predictor de osteopenia en bebés prematuros. El riesgo se ve aumentado en aquellos bebés con niveles de ALP > 900 U/L⁻¹ y un nivel de fósforo < 4,6 mg/dL⁻¹.²³

- **Osteocalcina (OC):** La OC es la proteína ósea no colágena, más abundante. La concentración es mayor en niños y adolescentes que en adultos, con un pico máximo en la pubertad.²⁰ Está parcialmente regulado por los niveles de 1,25-dihidroxitamina D. Sus concentraciones séricas se elevan cada vez que aumenta el recambio óseo, lo que la convierte en un biomarcador útil para diagnosticar la osteopenia del prematuro. Sin embargo, a pesar de su especificidad, no hay correlación entre los niveles de osteocalcina y la reducción del contenido mineral óseo en los primeros cuatro meses de edad.²⁴
- **Hormona paratiroidea intacta (PTHi):** Parece ser apropiado realizar medición seriada de PTHi en prematuros, junto con otros marcadores de metabolismo mineral óseo como fósforo, calcio, fosfatasa alcalina y mediciones radiográficas, dado que ayudan a identificar pacientes con EMO.

Se conoce que una PTHi elevada refleja mayor desequilibrio y, por lo tanto, mayor requerimiento de incrementar la síntesis de hueso.²²

- **Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP):** Debido a su baja especificidad se utiliza de forma limitada.²⁰

Biomarcadores urinarios:

Entre los biomarcadores urinarios más utilizados para la detección de la mineralización esquelética postnatal, destacan la excreción urinaria de Calcio (Ca) y Fosfato (P).²⁴

- **Excreción urinaria de Ca:** Alteraciones en el transporte de calcio se relacionan a nivel intestinal, renal y del hueso, por lo que debe ser expresada

en función del aclaramiento renal. Se identifica con frecuencia en procesos pediátricos.²⁰

- **Excreción urinaria de P:** A diferencia del Ca, el P no se une al plasma, por ello, se sugiere que el porcentaje de reabsorción tubular renal de fosfato (TRP) es el biomarcador más aceptado. Además, se asocia la fuga tubular renal de P con una ingesta inadecuada de Ca y un aumento de la concentración sérica de PTH.²⁴

Por otro lado, se han relacionado las proporciones urinarias de Ca y P con creatinina (Cr); el cociente Calcio/Creatinina urinario (UCa/Cr) y el Fosfato urinario/Creatinina (UP/Cr).²⁷

Sin embargo, para determinar la EMO con las concentraciones urinarias de Ca y P, es importante tener en cuenta otros factores que pueden intervenir en los resultados, cómo la ingesta dietética para la calciuria y/o la fosfaturia en el diagnóstico diferencial. Es decir, el aumento de la excreción urinaria de calcio o fosfato no siempre significa un suministro de estos iones al bebé prematuro, por lo tanto, debemos determinar las razones independientes de la nutrición para la hipercalciuria y/o la hiperfosfaturia. Por ejemplo, los efectos secundarios de los fármacos sobre la excreción de Ca (furosemida o la teofilina), una limitación de la reabsorción de fosfato renal-tubular en bebés prematuros o la insuficiente movilidad son factores para determinar el diagnóstico de hipercalciuria y/o hiperfosfaturia.²⁸

- **Puentes piridinolínicos:** Se dividen en Piridinolina (Pyd) y la Desoxipiridinolina (Dpd), estos determinan la actividad de los osteoclastos, aportando información sobre la resorción ósea. Pyd predomina en el cartílago, aunque también se encuentra en el hueso, en los tejidos conectivos, los tendones y vasos sanguíneos. Mientras que la Dpd forma parte casi exclusivamente del hueso y la dentina, y está presente en pequeñas fracciones de la aorta y los ligamentos.^{20,29} Estos marcadores tienen una relación inversa con el aumento de peso.³⁰
- **C-Telopéptidos de los enlaces de colágeno (CTX) y N- Telopéptidos de los enlaces de colágeno colágeno tipo I (NTx):** Estos nuevos índices de resorción

ósea, especialmente NTX y CTX, han demostrado ser útiles en el remodelado óseo en diversas situaciones. Se consideran marcadores sensibles y específicos que reflejan adecuadamente la actividad osteoclástica, aunque existen pocos estudios de EMO que lo refieran.²⁰

Marcadores radiológicos:

Existen algunas técnicas radiológicas que nos permiten determinar el estado mineral óseo. Las más utilizadas son:

- **Absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA):** Se considera el método más preciso para determinar la EMO. Se realiza al nacer y después del nacimiento en bebés prematuros y de término para la evaluación de la densidad mineral ósea aparente (BMDA), una estimación de la densidad mineral ósea volumétrica (en g/cm³).³¹ Sin embargo, hay riesgo de iatrogenia por las radiaciones ionizantes, y es necesario que el lactante esté dormido o sedado.⁹
- **Ultrasonido cuantitativo (QUS):** Un procedimiento de cabecera simple, no invasivo y relativamente económico. Mide la atenuación de la velocidad del ultrasonido de banda ancha (SOS) y el tiempo de transmisión ósea, generalmente se realiza en la tibia. Además, nos proporciona información sobre la densidad ósea, el grosor cortical, la elasticidad y microarquitectura ósea. Pero, el QUS, en el último trimestre de gestación muestra cambios muy leves, es por ello, que se considera que DEXA es más sensible que el QUS para cuantificar EMO.³¹

2.0 INTERVENCIONES DE FISIOTERAPIA EN LA EMO

En la actualidad no hay un tratamiento totalmente definido para la enfermedad metabólica ósea. Sin embargo, podemos indicar que el protocolo de nutrición; la administración de calcio, fósforo y vitamina D, al igual que el cribado bioquímico y las mediciones antropométricas y analíticas son necesarias para llevar un adecuado tratamiento.³ En cuanto a los valores nutricionales, no se ha establecido claramente la cantidad adecuada de Ca y P que debe acumular un lactante con MBPN.²⁹ Algunos estudios nos indican alrededor de 100 a 160 mg/kg/día de sales de Ca de alta

biodisponibilidad, de 60 a 90 mg/kg/día de P y de 800 a 1000 U/L⁻¹ de vitamina D al día.³² Sin embargo, otros refieren valores entre Ca elemental 40–80mg/kg/día, P elemental en forma de P sódico o potásico 20–45 mg/kg/día y vitamina D 400 U/L⁻¹, todo dependiendo de las condiciones del prematuro¹⁰. No obstante, la mineralización ósea es un problema multifactorial que engloba diferentes factores, por lo tanto la nutrición parenteral y enteral, al igual que los cuidados intensivos posnatales sólo tienen un efecto parcial en la mejora de la EMO.³³

Es por ello que no podemos descartar el beneficio del tratamiento no farmacológico, como las estimulaciones mecánicas que son necesarias para promover el crecimiento y contribuir a la mejora del desarrollo muscular.³⁴ Como establecen en sus conclusiones, Gijón et al.³⁵ en el estudio sobre “Beneficios de la fisioterapia en niños prematuros estables”, es necesario al menos dos sesiones diarias en atención temprana con niños prematuros, para conseguir mejoría en la mineralización ósea, demostrado a través de varios métodos de medición como la densitometría ósea (DEXA), la velocidad del sonido en el hueso (SOS), los niveles de fosfatasa alcalina específica del hueso (BAP) y desoxipiridinolina urinaria (DpD). Una revisión sistemática desarrollada por Schulzke SM y col.³⁶ sobre “Programas de actividad física para promover la mineralización y el crecimiento óseo en recién nacidos prematuros”, donde se revisaron once ensayos clínicos aleatorizado y cuasialeatorios, encontraron que los programas diarios de actividad física entre 5 y 15 minutos por día, administrados durante un periodo entre tres y ocho semanas, durante la hospitalización inicial, podrían promover aumentos en el peso corporal, incremento de la longitud corporal, y mejoras en la mineralización ósea a corto plazo.

Para este fin se utilizarán varias técnicas fisioterapéuticas, en las que destaca las movilizaciones pasivas centrándose en la mejoría del rango articular de movimiento (ROM). Es por ello que se lleva a cabo el protocolo de Moyer-Mileur cuyo tratamiento consiste en llevar a cabo movilizaciones pasivas, tanto en miembro superior como inferior.³⁵ También, se ha encontrado evidencia de la mejoría de la mineralización ósea a través de otros tratamientos como la estimulación táctil/cinestésica (TSK).^{37,38}

2.1 JUSTIFICACIÓN

Los bebés prematuros tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas óseas debido a la disminución del contenido mineral óseo, lo que lleva a numerosas consecuencias a largo plazo, que nos sugiere la importancia de estudiar esta enfermedad para prevenirla.³

La enfermedad metabólica ósea (EMO) sigue siendo un problema importante para los recién nacidos prematuros. Se estima que 15 millones de bebés nacen en todo el mundo cada año antes de la 37 semana de gestación, es decir, más del 10% de los bebés que nacen son prematuros⁴, esto se relaciona de forma directa con desarrollar patologías óseas, entre ellas, la EMO. Debido a su inadecuado desarrollo y a las alteraciones placentarias, se ven privados de nutrientes que conllevan a una desmineralización ósea.³⁹

La interrupción anticipada de un embarazo provoca una detención repentina en el suministro vertical de nutrientes. En consecuencia, se interrumpe la entrada de proteínas y minerales, que son indispensables para la formación de la matriz ósea y los huesos. Además, es en el último trimestre del embarazo cuando se produce el 80% de las ganancias totales de calcio y fósforo, período en el que coincide con la mayor parte de la mineralización.⁴⁰

Hasta hace unos años el tratamiento principal se centraba en el ámbito nutricional, pero estudios recientes han destacado la importancia de la estimulación mecánica y cinestésica para evitar futuras complicaciones.⁴

De tal forma que, la inactividad del bebé provocado por una falta de tono sumándole los cuidados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) que suelen ser mínimas manipulaciones, pueden limitar sus movimientos y la disminución de la formación ósea.⁴ Es por ello, que el tratamiento en los niños prematuros con EMO se centra en mejorar la mineralización ósea y favorecer un crecimiento óptimo. Para ello, es eficaz los programas de actividad física, que precisan ser evaluados para proporcionar a los profesionales de la salud datos clínicamente relevantes sobre su eficacia y seguridad.

No obstante, a pesar de la existencia de varios estudios en los que destacan el trabajo mecánico a través de la fisioterapia, aún no existe una evidencia clara y totalmente definida, por lo que sería conveniente la realización de nuevos trabajos para apoyar la eficacia del tratamiento físico y su efecto a largo plazo.³⁸

2. OBJETIVOS:

Objetivos principales:

- Realizar una revisión sistemática de los estudios publicados acerca de la intervención de fisioterapia y ejercicios utilizados en niños prematuros con enfermedad metabólica ósea
- Descubrir la evidencia sobre el efecto de Fisioterapia en la prevención y tratamiento de la EMO.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la eficacia de las intervenciones fisioterapéuticas en la prevención y tratamiento de la EMO en niños prematuros.
- Comparar los distintos tipos de intervenciones para la EMO.
- Determinar los tiempos de los diferentes protocolos de intervención.
- Sintetizar el tratamiento de fisioterapia para la EMO.

3. MÉTODOS

- Para realizar la revisión sistemática, utilizamos las recomendaciones de la Declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Se utiliza con el objetivo de ayudar a los revisores sistemáticos a informar de manera clara por qué se realizó la revisión, qué hicieron los autores y qué encontraron. Para ello, nos basamos en la guía de las revisiones sistemáticas de estudios que evalúan los efectos de las intervenciones sanitarias.⁴¹

3.1 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Diseño del estudio: ensayos controlados aleatorizados	Intervenciones que no tengan relación con fisioterapia o ejercicio físico
Muestra de niños prematuros diagnosticados de EMO o con riesgo de enfermedad metabólica ósea	Estudios que utilicen como muestra a animales
Estudios que incluyan sistemas de valoración estandarizados	
Fecha de publicación entre 2008 y 2022.	
Intervenciones basadas en ejercicio físico y técnicas fisioterapéuticas	
Rango de edad: bebés nacidos < 37 semanas	
Texto completo	
Muestras \geq 10 pacientes	

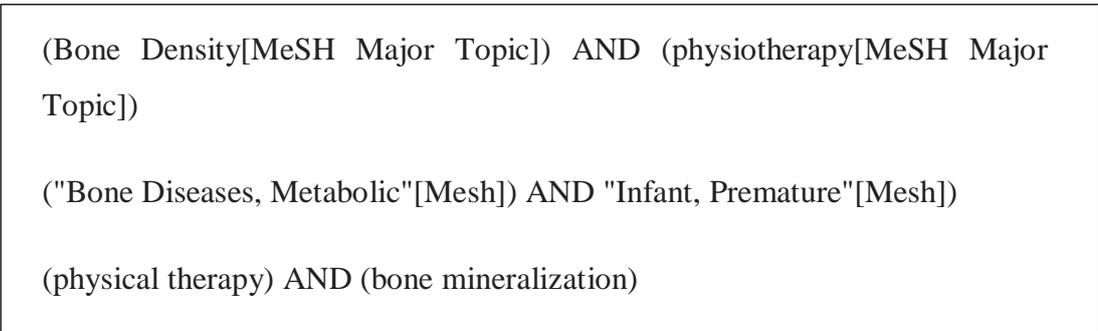
3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda bibliográfica a partir del 18 de diciembre de 2021 en la cual se consultaron las siguientes bases de datos: PubMed, PeDRO, Cochrane, EBSCOhost y Web Of Science. Para realizar esta búsqueda se escogieron únicamente los estudios publicados entre 2008 y 2022 y que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

3.3 BÚSQUEDA SEGÚN BASE DE DATOS

Pubmed:

En esta primera base de datos para determinar la búsqueda se utilizó vocabulario terminológico controlado para distintos tipos de publicaciones científicas a través de los términos MeSH (Medical Subject Headings), excepto una de las búsquedas en las que se utilizaron términos libres y, se introdujo directamente en el buscador el tema de interés, que en este caso fue “Metabolic bone disease of prematurity”. Los descriptores anteriores fueron combinados con el booleano, “AND”, que se utilizó para combinar conceptos sumatorios.



(Bone Density[MeSH Major Topic]) AND (physiotherapy[MeSH Major Topic])

("Bone Diseases, Metabolic"[Mesh]) AND "Infant, Premature"[Mesh])

(physical therapy) AND (bone mineralization)

Imagen 2: Vocabulario de la búsqueda en Pubmed.

Además, se utilizaron otros filtros para acotar la búsqueda:

- **Tipo de ensayo:** Ensayo controlado aleatorizado
- **Fecha de publicación:** 2008-2022
- **Rango de edad:** Recién nacido: Nacimiento - 1 mes

PeDRO:

En PeDRO se utilizó como términos libres: “Bone mineralization” para el resumen o tema, y en la subdisciplina se marcó “Pediatria”. Además, para seguir los criterios de elegibilidad, se comprobó la fecha de publicación (2008-2022) y el tipo de estudio (ensayo controlado aleatorizado) en cada uno de los ensayos obtenidos.

Cochrane:

En esta base de datos, la búsqueda se realizó de forma abierta, a través de los términos ("bone mineralization"):ti,ab,kw AND ("physical therapies"):ti,ab,kw.

Como límites de la búsqueda se añadió el intervalo de fecha de publicación (2008-2022) y que los estudios fueran ensayos controlados aleatorizados.

WOS:

Para la base de datos WOS, se realizaron dos búsquedas con términos libres y el uso del booleano “AND”. En la primera se escogieron los términos ((TS=(bone mineralization)) AND TS=(pediatric) AND TS=(exercise)). En cambio, en la segunda búsqueda se utilizaron ((TS=(osteoporosis)) AND TS=(pediatric) AND TS=(physical therapy)).

En ambas búsquedas se añadieron los mismos intervalos; fecha de publicación (2008-2022), y el tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado).

EBSCOhost:

En este caso la búsqueda se efectuó a través de términos libres, “physical activity AND pre-term infants”. Para acotarla, se agregaron los filtros; fecha de publicación (2008-2022), y el tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado).

Por otro lado, se emplearon otros términos para una segunda búsqueda, “physical activity” AND “physiotherapy” AND “bone mineralization”, y se refinaron los años de publicación (2008-2022).

3.4 FASE PARA LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

El proceso de selección de ensayos se dividió en dos fases principales:

- **Primera lectura.** Cada revisor realizó una lectura de los títulos y resúmenes seleccionados. El objetivo de esta lectura fue, que cumplieran los criterios de elegibilidad y que estuvieran pertinentes para la revisión. Además de verificar que los resultados fueran similares para ambas investigadoras, en el caso de que las investigadoras no alcanzaran un consenso se realizó una lectura completa del trabajo de investigación. De esta manera, pasaron a la siguiente fase los estudios que obtuvieron aprobación por ambas revisoras.
- **Segunda lectura.** Consistió en realizar una lectura completa de los ensayos que se seleccionaron en la fase anterior. En este caso, la lectura fue detallada y pausada, por cada investigador. Los ensayos que fueron seleccionados en la segunda lectura pasaron a formar parte de esta revisión sistemática.

3.5 EXTRACCIÓN DE DATOS

La extracción de datos se desarrolló en dos partes. Por un lado, el primer paso consistió en la división de los estudios para sacar los datos necesarios para elaborar las tablas. A continuación, se intercambió la información para objetivar y comprobar que los datos extraídos por ambas investigadoras estuvieran en consonancia con los objetivos del estudio.

- **TABLA 1:** Recoge los datos sobre el diseño y las características de los trabajos de investigación.
- **TABLA 2:** Muestra datos en torno a las variables de elegibilidad, el protocolo y los resultados obtenidos.

3.6 LISTA DE DATOS

La tabla 2 de recogida de datos contiene la tabla 3,4 y 5 cuyo contenido se describe a continuación.

- Tabla 3 contiene los datos descriptivos del estudio, que se basaron principalmente en la población y los participantes, al igual que en los protocolos de tratamiento.
- Tabla 4 recoge datos sobre las técnicas fisioterapéuticas.
- Tabla 5 se muestran las variables analizadas, los instrumentos de medida, los resultados obtenidos y las conclusiones logradas en cada uno de los ensayos clínicos revisados.

Los anteriores datos están reunidos en la siguiente tabla:

TABLA 3	Población	Edad
		Sexo
		Tamaño de la muestra
		Criterios de selección
	Participantes	Tamaño muestral total
		Tamaño muestral de cada grupo
		Tipos de intervención por grupo
		Abandonos
TABLA 4	Tiempo de la sesión	
	Número de sesiones por día/semana	
	Frecuencia del ejercicio	
	Tipo de ejercicio	
	Duración de la intervención y del estudio	
	Lugar	
TABLA 5	Instrumentos de medición	
	Variables analizadas en los estudios	
	Resultados	
	Conclusiones	

Tabla 2. Lista de datos

3.7 RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES

Para valorar los sesgos en los ensayos encontrados, se utilizó la escala PEDro. Esta escala está basada en la lista Delphi desarrollada por Verhagen. Permite identificar los ensayos clínicos aleatorizados que pueden tener suficiente validez interna (criterios 2-9) y suficiente información estadística para hacer que sus resultados sean interpretables (criterios 10-11).⁴²

Cada ensayo se valora en un rango de 0 a 10 y consta de 11 ítems.⁴³ En cuanto, a la fiabilidad, presenta una variación del Kappa entre buena a excelente y el coeficiente de correlación interclase (CCI) de malo a excelente.⁴⁴

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Al principio del desarrollo de la búsqueda se encontraron 129 resultados repartidos entre las siguientes bases de datos: PubMed (70), PEDro (11), Cochrane(36), EBSCOhost (5), WOS (7). Con el objetivo de refinar la búsqueda, se realizó la primera fase para la selección de estudios en la cual se aplicaron diferentes filtros y como resultado se redujo el número de estudios, quedando distribuidos de la siguiente manera por bases de datos; PubMed (9), PeDRO (3), Cochrane (2), EBSCOhost (3), y de WOS (2). Posteriormente, se realizó una lectura detallada de cada estudio y se descartaron aquellos que no incluyeran los criterios de selección del estudio. Los resultados se muestran en el siguiente diagrama de flujo (fig. 4)

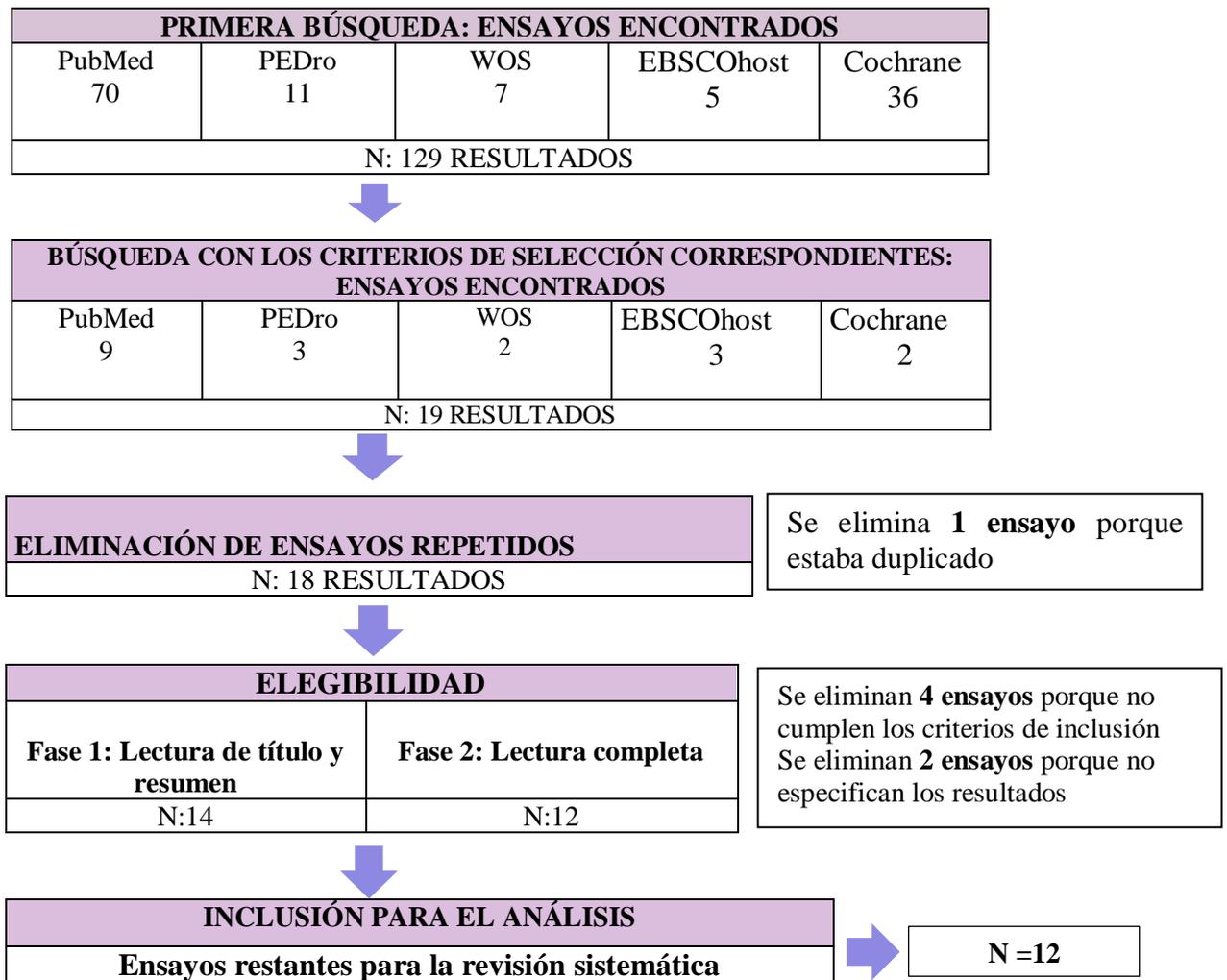


Figura 4. Diagrama de flujo de la selección de los estudios

4.2 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Mediante la utilización de la escala PEDro y Jadad se realizó la valoración del riesgo de sesgo de los 12 estudios de esta revisión sistemática.

- **Escala PEDro**

La escala PEDro (Anexo I) clasifica la calidad metodológica de los ensayos clínicos. En total, esta escala consta de 11 ítems que abarcan la validez externa (ítem 1), la validez interna (ítem 2-9), y el informe estadístico (ítems 10 y 11). Además, las puntuaciones más altas reflejan una calidad metodológica superior.⁴³

11 de los 12 ensayos seleccionados pudieron ser evaluados en la base de datos de PEDro, excepto un ensayo que fue evaluado por parte de las autoras utilizando los 11 ítems correspondientes. Los resultados se muestran en la siguiente tabla (TABLA 6).

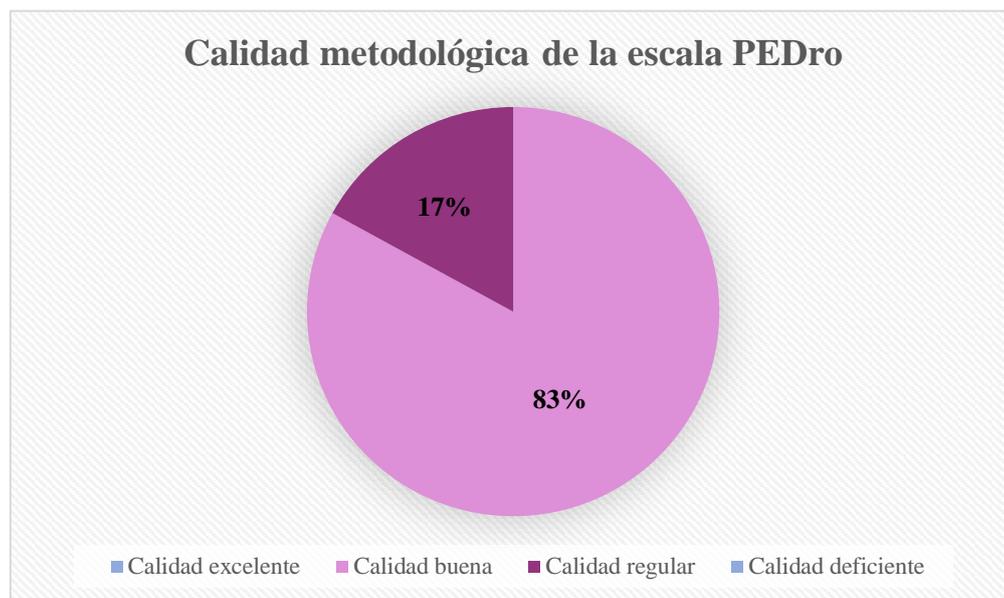
Para valorar el estudio que no se encontró en la base de datos de PEDro, se realizó una valoración previa por cada una de las autoras. Con la puesta en común se decidió otorgar a este ensayo una puntuación de 6/10. (Anexo 2)

Desglose Escala PEDRO	Criterios de selección	Asignación aleatoria	Asignación oculta	Grupos similares	Sujetos cegados	Terapeutas cegados	Evaluadores cegados	Seguimiento adecuado	Intención de tratar	Comparación entre grupos	Medidas puntuales y de variabilidad	Puntuación (1-10)
Shaw 2017 (45)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	7/10
Litmanovitz 2016 (46)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí	6/10
Vignochi 2012 (47)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí	6/10
Sezer 2019 (48)	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	7/10
Haley 2012 (49)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	7/10
El-Farrash 2020 (50)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	8/10
Tosun 2011 (51)	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	5/10
Vignochi 2008 (52)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	7/10
Moyer-Mileur 2008 (53)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí	6/10
Chen 2010 (54)	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	5/10
Massaro 2009 (55)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	7/10
Erdem 2013 (56)	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	6/10

TABLA 6. Evaluación de la calidad metodológica por la escala PEDro

Los ensayos evaluados obtuvieron una media de 6,42/10 puntos, lo que significa una buena calidad metodológica (6-8), y la mediana fue de 6,5. Todos los estudios entran dentro de este rango de puntuación, excepto los trabajos de investigación ^{51,54} que se califican con una calidad regular (5 puntos). Además, ninguno de los estudios tuvo una calificación excelente (9-10 puntos).

De manera porcentual, podemos clasificar los estudios según el siguiente diagrama:



La mayoría de los estudios no cumplió con los siguientes ítems; análisis por intención de tratar o terapeutas cegados, a excepción de los estudios ^{48, 50}, o sujetos cegados a excepción de los estudios ^{48,49,50}

- **Escala Jadad**

La escala de Jadad o puntuación de Jadad, que también recibe el nombre de sistema de puntuación de calidad de Oxford (Anexo 3), se utiliza para evaluar la calidad metodológica de un ensayo clínico. Se ha adaptado su uso en muchas áreas de la salud, convirtiéndose en la más citada y utilizada por la comunidad de atención médica ⁵⁷.

La escala tiene 5 ítems relacionados con la aleatorización, los métodos utilizados y las pérdidas de seguimiento.

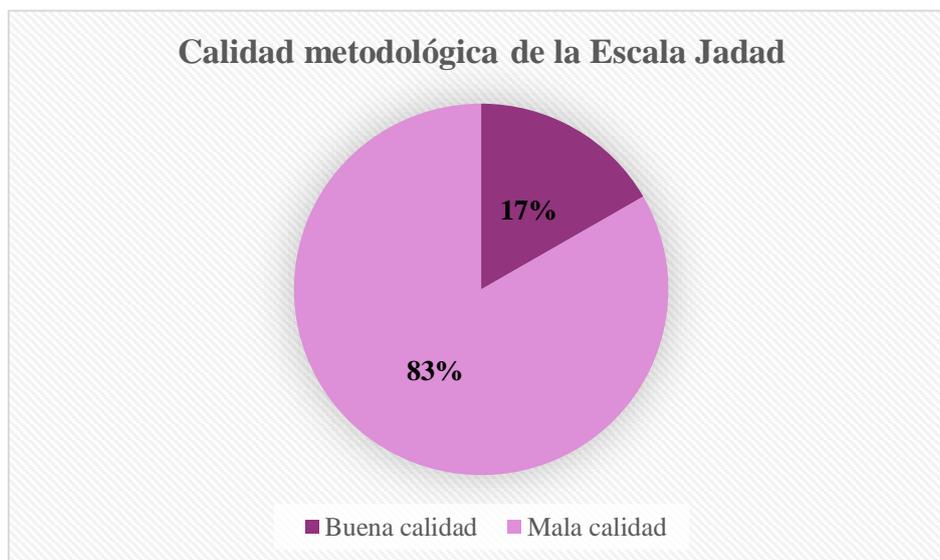
El rango de puntuación es de 0-5 puntos. Si el estudio obtiene una puntuación ≥ 3 puntos tienen una calidad adecuada. En cambio, si la puntuación obtenida es < 3 la calidad de dicho estudio es baja.⁵⁸

En este caso, los 12 trabajos de investigación fueron evaluados mediante la Escala Jadad.

Desglose Escala de Jadad	Alteorización de estudio	Alteorización adecuada	Estudio doble ciego	Enmascaramiento adecuado	Especificación de retiradas y abandonos	Puntuación (1-5)
Shaw 2017 (45)	+1	+1	0	-1	+1	2
Litmanovitz 2016 (46)	+1	+1	0	-1	0	1
Vignochi 2012 (47)	+1	+1	0	-1	0	1
Sezer 2019 (48)	+1	-1	+1	+1	+1	3
Haley 2012 (49)	+1	+1	0	-1	+1	2
El-Farrash 2020 (50)	+1	+1	+1	+1	0	4
Tosun 2011 (51)	+1	-1	0	-1	0	-1
Vignochi 2008 (52)	+1	+1	0	-1	0	1
Moyer-Mileur 2008 (53)	+1	+1	0	-1	+1	2
Chen 2010(54)	+1	-1	0	-1	+1	0
Massaro 2009 (55)	+1	+1	0	-1	+1	2
Erdem 2013 (56)	+1	-1	0	-1	0	-1

TABLA 7. Evaluación de la calidad metodológica por la Escala Jadad

La evaluación final en la escala Jadad se puede reflejar de manera porcentual según el siguiente diagrama:



Todos los estudios cumplen los criterios de aleatorización del estudio y aleatorización adecuada. Referido a las retiradas y abandonos, la mitad de los estudios especifican este criterio.^{45,48,49,53,54,55} Sólo dos estudios cumplen los criterios de doble ciego y enmascaramiento adecuado.^{48,50}

4.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Las variables descriptivas relacionadas con la población de los trabajos de investigación revisados se muestran en la Tabla 3 (Anexo 4).

4.3.1 Tipo de estudios analizados

Los 12 estudios que se incluyen en la revisión fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCAs), publicados entre el 2008^{52,53} los más antiguos y el 2020 el más reciente⁵⁰.

4.3.2 Participantes

- **Tamaño muestral:**

Los trabajos de investigación de esta revisión sistemática estudiaron un total de 422 sujetos, de los cuales todos son niños prematuros con un peso \leq a 1500 g. La media del tamaño muestral es de 35,16 participantes.

- **Edad y sexo:**

En cuanto a la edad de los pacientes, todos los estudios seleccionan RNPT con una edad gestacional entre 26 y 34 semanas. El límite inferior se encuentra en RNPT de 26 semanas^{51,52,53,56} y el límite superior en 34-35 semanas^{45,47,52}. Por otro lado, en cuanto al sexo de los sujetos, en los estudios analizados fueron seleccionados ambos sexos.

- **Criterios de inclusión y exclusión:**

La mayoría de los estudios utilizaron criterios semejantes de inclusión y de exclusión; edad gestacional, edad postnatal, peso al nacer, tipo de alimentación, consentimiento informado de los tutores legales y situación médica estable.

En cuanto al rango de edad gestacional, el intervalo se encuentra entre las 26 y las 32 semanas de gestación, estos valores se ven modificados en los estudios^{45,46}, con un rango de edad gestacional mayor, comprendido entre las 27-34 semanas de gestación. Solo en dos trabajos encontramos edades gestacionales superiores, en el⁴⁷ \leq a 35 semanas o en el^{50,55} \leq 32. Dos estudios lo refieren con la edad media, sin intervalos, es decir, 28,6 semanas de gestación.^{46,54}

Respecto al peso al nacer, la mayoría seleccionan sujetos con un peso menor a 1500 gramos, excepto el⁵¹, con peso entre 800-1600 gr, el⁵² con peso \leq 1600gr y el⁵⁶ que entre sus criterios de inclusión selecciona sujetos de peso \leq 1000 gramos.

Otro criterio de inclusión recogido en la mitad de los trabajos, es el tipo y la cantidad de alimentación enteral tolerada en los RNPT^{47, 49, 51, 52, 53, 54, 55}. Las cantidades suministradas de alimentación enteral se reflejan con distintas unidades de medida; kcal/kg/día^{47,52,53} o por ml/kg/día^{49,55,54}. La administración de alimentación enteral se encuentra entre los 100^{49,54} y 110^{47,52,53} kcal/kg/ día o ml/kg/día. Excepto, el⁵¹, que se encuentra entre 120-125 kcal/kg/día, y el⁵⁵ que establece un avance de 20 ml/kg/día.

Por otro lado, entre los criterios de exclusión más destacados en los trabajos de investigación se encontraría; la presencia de hemorragia intraventricular grave grado 3 y 4^{45,47,50,52}, anomalías congénitas^{46,47,49,50,54,55} o trastornos del sistema nervioso^{46,47,49, 55}.

4.3.3. Programas de ejercicios

Dentro de la tabla 4, se muestran las variables descriptivas en relación con las intervenciones de fisioterapia llevadas a cabo en los diferentes estudios. (Anexo V).

Tipo de ejercicio

La mayoría de los estudios analizados aplicaron como intervención de fisioterapia el protocolo de Moyer-Mileur ^{45,46,47,48,50,51,52,53,54,56}. Por otro lado, los estudios ^{49,55} utilizaron como terapia la estimulación cinestésica, pero, además, el estudio⁵⁵ incluyó en el plan de tratamiento la masoterapia.

Tiempo de la sesión

La duración de cada sesión osciló entre los 5-10 minutos ^{46,48,50,51,53,54,56}, en otros estudios las sesiones duraban alrededor de 15 minutos ^{45,47,52,55}. Asimismo, hubo un estudio en el que el tiempo de sesión se alargó hasta los 20 minutos ⁴⁹, de esta forma, la media de tiempo sería de 11,9 minutos.

Lugar de la intervención

La mayoría de las intervenciones fueron realizadas en centros médicos u hospitales ^{46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56} por personal sanitario, a excepción de un estudio que se llevó a cabo en el domicilio, la intervención durante la primera semana la desarrolló un terapeuta y posteriormente la madre ⁴⁵.

Frecuencia del ejercicio

La frecuencia del ejercicio cambió entre los diferentes estudios que utilizaron el protocolo de Moyer-Mileur. El número de movilizaciones varió en los diferentes trabajos revisados, 5 movilizaciones en cada articulación tanto de la extremidad superior (hombro, codo y tobillo) como inferior (cadera, rodilla y tobillo) ^{45,46}, 8 movilizaciones ^{48,51,56} y 10 repeticiones ^{47,52}. De la misma forma, tres estudios ^{50,53,54} realizados con el protocolo de Moyer-Mileur, no especifican la frecuencia del ejercicio.

El trabajo revisado que no implementa el protocolo de Moyer-Mileur ⁵⁵, realizó terapia de masajes para un grupo, y terapia de masaje con estimulación cinestésica para el otro grupo. La frecuencia del masaje fue de seis repeticiones con una duración de 10 s cada una en posición prona y, por otro lado, en el grupo que recibió estimulación

cinestésica, los prematuros fueron transferidos a una posición supina y la frecuencia fue de 6 movilizaciones de codo y seis de rodilla.

Asimismo, en el protocolo de la estimulación táctil-cinestésica ⁴⁹, la frecuencia consistió en la aplicación de seis movimientos como en el estudio⁵⁵, pero con movilizaciones en extensión y flexión, realizadas 5 veces en cada articulación.

Número de sesiones

El número de sesiones también varió dependiendo de los estudios, unos realizaron 5 sesiones semanales ^{46,47,50,51,52,54,56}, 6 sesiones semanales ^{49,53} o 7 sesiones semanales ^{45,48,55}. Además, algunos trabajos incluyen 2 sesiones diarias de terapia ^{46,49,55} e incluso de forma más específica, que se efectúe a la misma hora ⁴⁸.

Duración del tratamiento y estudio

La duración de los ensayos clínicos está dividida entre la duración del estudio y la duración de la intervención del tratamiento.

En cuanto a la duración total de los ensayos, periodo que incluye desde la recogida de datos del estudio hasta su conclusión, el periodo medio tuvo un desarrollo entre los 6 y los 18 meses ^{45,46,48,52,54, 56}.

Solo un trabajo tuvo un período de estudio más corto, con un tiempo aproximado ≤ 28 días ⁴⁹. Por otro lado, hay dos investigaciones que superan el rango medio de duración de los estudios. Uno de ellos, plantea una duración del estudio de 4 años, entre Julio de 2000 y Julio de 2004 ⁵³ y, el otro, por su parte se extendió 3 años y medio, desde Agosto (2003) a Marzo (2007) ⁵⁵.

Asimismo, tres de ellos, no especifican la duración del estudio ^{47,50,51}.

La duración de la intervención en todos los estudios varió entre 2 semanas en el ⁴⁹, 4 semanas ^{46,48,50,51,52,54,56}, aproximadamente 7 semanas en el ⁴⁵, mientras que el máximo tiempo de intervención fue entre 15 y 23 semanas ⁵⁵.

Además, dos ensayos no especifican el tiempo de tratamiento ^{47,53}

4.4 Criterios de valoración y síntesis de resultados

La tabla 5 muestra las variables analizadas, los instrumentos de medida, los resultados obtenidos y las conclusiones logradas en cada uno de los ensayos clínicos revisados (Anexo IV).

Todos los estudios analizan distintas variables;

La variable más evaluada en los estudios fue el peso corporal ^{45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56}. Las siguientes medidas más utilizadas fueron la longitud o talla del prematuro ^{45,46,47,48,49,50,51,52,53,55,56}, el perímetro cefálico o la circunferencia occipitofrontal (OFC) ^{45,46,48,50,51,53,55,56}, y, además, el SOS tibial ^{45,46,48,49,50,51,54,56}.

Por otro lado, fueron analizados diferentes biomarcadores químicos, entre ellos; Ca, P, Magnesio (Mg) o fosfatasa alcalina ^{45,47,50,52,53,54}. Además, en algunos trabajos de investigación se valoraron los niveles de PTH ^{47,52} y los niveles de OC ^{49,54}. También, se midieron los marcadores de resorción ósea, como la desoxipiridinolina urinaria (DpD) ^{47,49} y piridinolina (Pyd) ^{49,53}.

En cuanto a los exámenes radiológicos, tres estudios ^{47,52,53} utilizan el DEXA, que se encarga de evaluar la mineralización ósea.

En relación a los índices antropométricos, también se midieron los resultados de la longitud tibial ^{48,51}, la longitud del pecho o perímetro del tórax, además, de la circunferencia de la parte media del brazo ^{48,51,56} y, los valores de creatinina ^{49,53}.

También se analizaron los datos maternos de los bebés prematuros como los antecedentes personales, la evolución durante el embarazo o la medicación administrada ^{47,48}.

Por último, hubo variables que fueron analizadas sólo una vez, como la duración hospitalaria ⁵⁵, el grosor del pliegue cutáneo del tríceps ⁴⁸ y la distribución étnica ⁴⁹.

5. DISCUSIÓN:

La prematuridad ocasiona mayor riesgo de desarrollar enfermedades; trastorno del crecimiento, del desarrollo motor o sensorial que conduce a futuras complicaciones. Entre ellas, prevalece la presencia de la EMO, que se ha visto beneficiada de la fisioterapia, a través de las movilizaciones asistidas, masajes, ejercicio pasivo o estimulación cinestésica.

Comparación de técnicas fisioterapéuticas en los diferentes estudios

El protocolo de Moyer-Mileur-et al. fue el más utilizado en la mayoría de los estudios de esta revisión, consiste en movilizaciones pasivas, tanto en miembro superior como inferior, concretamente en las articulaciones de la muñeca, el codo, el hombro, el tobillo, la rodilla y la cadera. Este protocolo se ha visto modificado en algunos estudios, en los que se aplica movimientos suaves de compresión ^{45,47,50,52}, mientras que en otros trabajos de investigación se incluyen ejercicios de extensión y flexión en el rango de movimiento contra la resistencia de las extremidades ^{46,48,51,53,54,56}.

A pesar de que realiza la misma intervención, se encuentran diferencias en los tiempos de intervención, frecuencias y dosis de tratamiento.

En cuanto al tiempo de sesión, algunos autores utilizan en su protocolo tiempos más amplios de 20 minutos ⁴⁹ frente a otros que proponen intervenciones más cortas, entre 5 y 10 minutos ^{48,50,51,53,54,56}. La reducción del tiempo de intervención en RNPT supone en este tipo de pacientes un beneficio sobre los niveles de estrés a los que están sometidos durante el ingreso. Además, entre los estudios revisados un trabajo ⁴⁵ que propone un tiempo mayor de 15 minutos no obtiene resultados favorables y, comparándolo con otro estudio ⁵¹ con un tamaño muestral similar, no hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al SOS tibial ($p < 0,001$), en cambio, al menor tiempo de sesión sí se obtienen resultados significativos.

De la misma forma sucede con la frecuencia empleada en el protocolo de Moyer-Mileur. Por un lado, la frecuencia varía en los trabajos revisados entre 5 a 10 movilizaciones por articulación con resultados igual de significativos en los estudios que emplean entre 5 a 8 movilizaciones por articulación ^{45,46,48,51,56} frente a los trabajos de investigación que utilizan 10 movilizaciones por articulación ^{47,52}.

Tal y como afirma Mesenguez ⁵⁹ en su tesis sobre los protocolos de intervención mínima en RNPT las manipulaciones se deberán de realizar en un tiempo máximo de 10 a 15 minutos para evitar la sobreestimulación. De la misma manera, Rodríguez González ⁶⁰ indica que es importante tanto la calidad como la cantidad de los estímulos que reciben, de tal manera, que las intervenciones en bebés prematuros deben tener un tiempo máximo de 15 minutos para un correcto desarrollo. En consecuencia, es preferible disminuir el tiempo y la frecuencia de la sesión, resultando igual de beneficioso y provocando menor estrés en el prematuro.

En cuanto al número de sesiones, dos trabajos de investigación ^{46,55} señalan que realizando el tratamiento fisioterapéutico 2 veces al día se obtienen resultados favorables para la mejoría de la mineralización ósea en RNPT. En concreto, en el trabajo ⁴⁶, estudian la dosis necesaria, comparando la intervención dos veces al día frente a una vez al día, demostrando que el grupo que recibió dos dosis diarias tuvo una atenuación en la disminución de la fuerza ósea ($p=0,03$), reduciendo el riesgo de osteopenia. Pero, en el resto de los estudios, sólo se aplica una dosis diaria, ^{45,46,47,48,50,51,52,53,54,56}, y en todos excepto en el ⁴⁵, concluyen con efectos positivos en el grupo intervenido con fisioterapia. Por lo tanto, no se puede interpretar que a mayor número de sesiones tendrán resultados más positivos en el RNPT, de hecho, los estudios nos indican que con 5 sesiones diarias es suficiente para obtener efectos positivos en los neonatos.

Sin embargo, las diferencias en el tiempo, frecuencia y número de sesiones del protocolo de Moyer-Mileur et al. así como las diferencias entre la forma de administración por parte de los diferentes investigadores, podría atribuirse a la gran variabilidad en los estados de salud de esta población, sin embargo, en la revisión no se encontró ninguna explicación a las modificaciones realizadas por los autores sobre el protocolo original.

Por otro lado, además de las movilizaciones pasivas, se ha encontrado evidencia de la mejoría de la mineralización ósea a través de otros tratamientos como la estimulación táctil/ cinestésica (TSK) ^{49,55}, demostrando una modificación en el recambio óseo en los lactantes a favor de la acumulación ósea. Este tipo de estimulación se realiza a través de la aplicación de seis movimientos moderados colocando al bebé en posición supina. Además, se ha estudiado la utilidad de la estimulación táctil/cinestésica junto con el uso de la masoterapia (M/KS) ⁵⁵, creando

mejores beneficios en los prematuros, produciendo un aumento de peso significativamente mayor en los lactantes con peso al nacer >1000 g ($p=0,008$). Asimismo, estudios recientes (38,61), han demostrado otros beneficios de estas intervenciones sobre otras variables que podrían estar relacionadas con la mineralización tales como son los niveles de estrés o la ganancia ponderal. En un trabajo de revisión sobre Estrategias de intervención en la UCI neonatal: un enfoque fisioterapéutico, de López Rodríguez L. V (2021) ⁶¹, señala entre sus conclusiones que estas estrategias de intervención fisioterapéutica contribuyen al logro de un desarrollo integral adecuado en el neonato y a un aumento de respuestas conductuales y motoras óptimas que conlleven a un desarrollo sensorio motriz adecuado.

Estas estrategias de intervención afectarían de manera positiva no sólo al crecimiento óseo postnatal, sino también al desarrollo motor de los RNPT, mejorando la mineralización ósea durante el desarrollo temprano.

Efecto de la participación materna en las intervenciones

En dos de los estudios revisados se implicó a los padres en el desarrollo de la intervención propuesta, en uno de ellos ⁴⁵ tras una semana de tratamiento realizado por un fisioterapeuta y una enfermera capacitada, se entrenó a los progenitores en el protocolo de tratamiento concretamente a las madres, que se encargaría de realizar dicha intervención a partir de la primera semana. En este caso, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las variables fortaleza ósea, ganancia de peso y del contenido mineral óseo entre los grupos control e intervención. Sin embargo, en otro ensayo evaluado en el que también intervinieron las progenitoras ⁵³, el programa de actividad física fue realizado por la propia madre en uno de los dos grupos de intervención existentes. A diferencia del anterior, mostró resultados favorables cuando las madres intervenían, de manera que los autores concluyen que estas intervenciones fueron igual de beneficiosa como el ejercicio físico administrado por un terapeuta capacitado ($p=0,001$).

Además, las unidades de neonatología en las que se suelen encontrar estos prematuros son espacios fundamentales para la supervivencia de los RNPT más vulnerables, suelen ser espacios donde estos pacientes están sometidos a numerosos agentes ambientales estresantes, tal y como indica entre sus conclusiones Mira et al ⁶²

que señalan la necesidad de la interacción entre las madres y sus bebés durante la hospitalización y los efectos positivos que tienen sobre ambos.

Biomarcadores y su relación con el ejercicio físico

Se observa que los biomarcadores son uno de los puntos con mayores diferencias entre los trabajos de investigación, los más relacionados con las técnicas de fisioterapia son los estudios de:

Sezer et al. (48) estudió que los niveles de cortisol juegan un papel importante en el desarrollo de la osteopenia del prematuro. Esta relación se debe a que el cortisol aumenta en situaciones de estrés, frecuente en los RNPT y afecta de manera negativa, a su estado clínico, concluyendo que es recomendable la realización de los programas de ejercicios para la reducción de los niveles de cortisol sérico para prevenir la EMO. Además, es el primer estudio que demuestra los efectos del ejercicio sobre el cortisol en RNPT. No obstante, existen estudios previos (Álvarez et al., 2017; Asadollahi et al, 2016; Campo, 2016; Niemi, 2017) que sugieren diferentes técnicas fisioterapéuticas como el masaje o la estimulación táctil teniendo un efecto positivo sobre los niveles de cortisol y a su vez, reduciendo la BMD.

Otro biomarcador que demuestra el efecto positivo de las intervenciones de fisioterapia y evaluado en el trabajo Vignochi et al. ⁴⁷, son los puentes piridinolínicos (Dpd y Pyd), utilizados para la medición de la resorción ósea. Su utilidad actual frente a otros biomarcadores se debe a que al ser un método no invasivo que utiliza muestras de orina, y que no se absorbe por vía enteral, se puede medir sin restricciones alimentarias, por lo que es ventajoso para los RNPT en comparación con otros marcadores. Lo emplea cómo el biomarcador más específico para evaluar el tejido óseo evitando posibles molestias a los bebés prematuros. Además, los resultados de este trabajo indican disminución de la Dpd en el GI ($p < 0,001$).

Ciertos biomarcadores explorados en la revisión son de uso frecuentes como la FA o ALP y la excreción urinaria de Ca y P. Sin embargo, en esta revisión, se ha podido observar que no son los más indicados para evaluar la EMO. Por un lado, la ALP es el biomarcador más antiguo y que se ha relacionado más estrechamente con el estudio de la desmineralización ósea, en cambio, en esta revisión sólo 5 de los 12 artículos lo emplean ^{45,47,50,53,54}. Dos de estos estudios ^{45,54}, no encontraron diferencias

estadísticamente significativas en los valores de fosfatasa alcalina entre el grupo control y el grupo de intervención, y los autores no los consideran el principal biomarcador para la osteopenia del prematuro. Por otro lado, la mitad de los estudios usan los biomarcadores de excreción urinarios de Ca y P ^{45,47,49,50,52,54}, pero ninguno de ellos encuentra diferencias significativas entre los grupos estudiados.

Por otro lado, se encuentra la OC, pero hay discrepancia sobre el uso correcto en prematuros. En el estudio de Haley et al. ⁴⁹, utilizan la forma metabólicamente activa de la osteocalcina, osteocalcina infracarboxilada urinaria (unOC), y los fragmentos medios de osteocalcina (U-MidOC), como índice del recambio óseo basal. Los valores elevados parecen reflejar un aumento general de la acumulación ósea, además de tener implicaciones metabólicas. En este caso, se estudiaron con relación a la TSK, que demostró niveles más altos en el GI ($p=0,07$), demostrando ser un biomarcador a favor de la acumulación ósea que puede emplearse en la EMO. En cambio, en el estudio de Chen et al. ⁵⁴, utilizan la OC y la osteoprotegerina que ejerce una acción restrictiva sobre la reabsorción ósea en circunstancias fisiológicas. Sin embargo, estos autores en los resultados no encontraron diferencias significativas e incluso los consideran indicadores inapropiados para el diagnóstico precoz de la osteopenia de la prematuridad.

En cuanto a los marcadores radiológicos, cabe destacar que se ha clasificado a la densitometría ósea (DEXA) como la “Gold Standard” para el diagnóstico de la mineralización ósea ²¹. En efecto, varios estudios de esta revisión utilizan el DEXA ^{47,50,52,53} dando resultados significativos para el contenido mineral óseo (BMC) y la densidad mineral ósea (DMO). En el trabajo de investigación de El-Farrash et al. ⁵⁰ se produce un aumento significativo en la DMO de todo el cuerpo al final del protocolo de ejercicio en el GI en comparación con el GC ($p<0,001$) y, en el estudio de Moyer-Mileur et al. ⁵³ también se muestran resultados significativos en los cuales las ganancias ajustadas por tamaño para área ósea y CMO fueron mayores en los bebés del grupo experimental donde intervienen las madres y el grupo de intervención desarrollado por los terapeutas ($p<0,001$).

Sin embargo, no se puede descartar el uso del QUS, ya que ha mostrado resultados positivos para medir el CMO, sobre todo en aquellos trabajos de investigación que no utilizan biomarcadores séricos o urinarios. ^{46,51,56} Además, el

ultrasonido cuantitativo no emite radiaciones, por lo que se puede considerar aún más apropiado para la utilización en bebés prematuros.⁶³

Es por ello, que podemos considerar la utilización del DEXA y el QUS, como marcadores idóneos para evaluar el estado de mineralización en RNPT.

Técnicas vibratorias en adultos

Se ha comprobado a través de los diferentes estudios que componen esta revisión sistemática el efecto de diferentes técnicas fisioterapéuticas en RNPT; como son el protocolo de Moyer- Mileur^{45,46,47,48,50,51,52,53,54,56}, la estimulación cinestésica^{49,55} o terapias de masaje.⁵⁵ Sin embargo, realizando una búsqueda de diferentes tratamientos aplicados en adultos con algún tipo de enfermedad ósea como la osteoporosis, se ha encontrado evidencia de que la terapia de vibración de distintos tipos como la compuesta por estimulación de baja amplitud y alta intensidad, propuesta en el trabajo de Cao et al.⁶⁴ son un buen método para mejorar la formación y plastificación ósea. Desde una perspectiva biológica, este tipo de vibraciones afecta el crecimiento y la diferenciación de las células óseas y, mejora el estado de salud de los huesos y las articulaciones.

Por otro lado, utilizando vibraciones de baja intensidad tal y como indica Rajapakse⁶⁵ en un artículo de 2020 sobre “Los efectos de la vibración de baja intensidad sobre la resistencia, la microestructura y la adiposidad óseas en mujeres posmenopáusicas preosteoporóticas”, sugieren que el tratamiento con vibraciones como estrategia preventiva puede tener potencial como alternativa no farmacológica en los problemas de desmineralización.

También, Verschueren et al.⁶⁶ relaciona los efectos de las vibraciones en mujeres posmenopáusicas con resultados favorables en la DMO total de la cadera, encontrando que aumenta con el tiempo en el grupo de entrenamiento. Estos autores utilizan plataformas de vibración de cuerpo completo (WBV).

Por tanto, se sugiere que en un futuro se realicen estudios en RNPT que incorporen nuevas técnicas como las vibraciones como posible tratamiento de la EMO.

LIMITACIONES:

Entre las limitaciones de esta revisión encontramos:

- Aunque se realizaron diferentes búsquedas lo más detalladas posibles, no se puede afirmar que se hayan incluido todos los artículos relacionados con los términos de la búsqueda o datos importantes que podrían haber modificado los resultados de la revisión sistemática.
- En los resúmenes de los artículos, en muchas ocasiones no aparecen todos los datos relevantes del estudio, por lo que, durante la primera lectura pudieron quedar excluidos ciertos artículos de cierta relevancia que cumplían todos los criterios de selección para esta revisión.
- Se ha podido incluir en la revisión, artículos de una evidencia o calidad metodológica inferior para proporcionar una imagen más completa de los diferentes protocolos de ejercicio existentes, aunque al hacerlo, pueden proporcionar datos altamente sesgados.
- Se han encontrado escaso número de artículos en las diferentes bases de datos, de hecho, esto llevó a modificar el límite de fecha, de 2011-2022 a 2008-2022, para poder ampliar el número de estudios para la revisión.
- Algunos de los artículos tienen limitaciones metodológicas, como la no existencia de doble ciegos, que pueden cambiar la eficacia de los resultados. Sin embargo, debido al escaso número de artículos, fue necesario incluirlos.

FUTURAS INVESTIGACIONES:

Las limitaciones que presentan los ensayos incluidos en esta revisión permiten establecer una serie de sugerencias a tener en cuenta en posibles investigaciones futuras. La mayoría de los trabajos coinciden en que es necesario realizar más estudios con mejor calidad metodológica, con un tamaño muestral más grande para definir mejor el papel del ejercicio físico asistido en los recién nacidos prematuros. También, la realización de estudios de seguimiento más prolongados para verificar el efecto protector del ejercicio en etapas posteriores como la niñez o la edad adulta. Además, precisar la duración, la frecuencia y el tipo de ejercicio óptimos para el desarrollo óseo en los lactantes prematuros, y tal y como se sugirió realizar nuevos estudios que

incluyan técnicas como los diferentes tipos de vibraciones para determinar si serían idóneas para estos pacientes.

Por consiguiente, es necesario llevar a cabo nuevos estudios con biomarcadores más actuales, como son (Cortisol sérico, OC, Dpd y Pyd) o la PTH, la CTx o la Alanina transferasa (ALT). Es por ello que resulta conveniente realizar futuras investigaciones acerca de los biomarcadores y marcadores radiológicos más aceptados y específicos para la EMO en prematuros.

6. CONCLUSIONES

Los resultados de esta revisión indican:

- Los protocolos fisioterapéuticos más utilizados en la EMO son las movilizaciones pasivas con una presión articular suave o ROM (Moyer-Mileur) y la estimulación táctil cinestésica (TSK) junto con el uso de la masoterapia.
- Estas intervenciones han demostrado ser eficaces para mejorar la mineralización ósea en recién nacidos pretérminos.
- Demostró que, tanto el DEXA como el SOS, son marcadores radiológicos adecuados para la detección o seguimiento de la EMO.
- Los biomarcadores; cortisol sérico y puentes piridinolínicos, se mostraron como novedosos y más eficaces en la determinación y seguimiento de la EMO del prematuro.
- Además, en algunos estudios se muestran buenos resultados en la intervención madre e hijo, por lo que puede ser una nueva variante de tratamiento junto al terapeuta.
- Será necesario nuevos estudios que determinen los tiempos, la frecuencia y las dosis diarias necesarios en RNPT con EMO.
- Se insiste en la necesidad de realizar nuevas investigaciones con mejor calidad metodológica y estudios a largo plazo para ampliar la evidencia sobre las intervenciones de fisioterapia en la enfermedad metabólica ósea.

7. OTRA INFORMACIÓN

- **REGISTRO Y PROTOCOLO:** No se ha registrado
- **FINANCIACIÓN:** No se ha recibido ningún apoyo financiero
- **CONFLICTO DE INTERESES:** No
- **DISPONIBILIDAD DE DATOS, CÓDIGO Y OTROS MATERIALES:**

Estudio económico

<i>Material utilizado</i>	<i>Precio</i>
Bonos de transporte	100,00€
Bolígrafos	2,00€

BIBLIOGRAFÍA

1. Schulz EV, Wagner CL. History, epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. Febrero de 2020 [citado el 23 de enero de 2022];25(1):101069. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101069>
2. Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* [Internet]. 25 de noviembre de 2020 [citado el 23 de enero de 2022];12(4):332-9. Disponible en: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0091>
3. Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballal J, Mandiá N, Sucasas-Alonso A, Couce ML. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Risk Factors and Associated Short-Term Outcomes. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado el 26 de enero de 2022];12(12):3786. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3786/htm>
4. Torró Ferrero G. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. Effect of physiotherapy on the promotion of bone mineralization in preterm infants; Julio de 2015 [citado el 26 de enero de 2022]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/07/NCT04356807/Prot_SAP_000.pdf
5. Stalnaker KA, Poskey GA. Osteopenia of Prematurity: Does Physical Activity Improve Bone Mineralization in Preterm Infants? *Neonatal Network* [Internet]. 2016 [citado el 8 de junio de 2022];35(2):95-104. Disponible en: <https://doi.org/10.1891/0730-0832.35.2.9>
6. Alonso Farto JC, Orcajo Rincón J, Zamudio Rodríguez D, Hernández Pérez R. Alteraciones gammagráficas en las enfermedades metabólicas óseas. *Rev Esp Enferm Metab Óseas* [Internet]. 2009 [citado el 26 de diciembre de 2021];18(2):25–33. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-reemo-70-articulo-alteraciones-gammagraficas-las-enfermedades-metabolicas-13140533>
7. Tapia-Rombo CA, Villalobos-Granja KP, Ramírez-Pérez J, Uscanga-Carrasco H, Robles-Espinosa LA. Time of onset of osteopenia in preterm newborn in a neonatology service. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [Internet]. 2013 [citado el 26 de diciembre de 2021] ; 70(6): 432-440. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000600004&lng=es.
8. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, Groh-Wargo S, Kumar D. Metabolic Bone Disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* [Internet]. 20 de agosto de 2013 [citado el 26 de diciembre de 2021];38(8):982-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0148607113499590>

9. Nallagonda S, Nallagonda M, Deorukhkar A. Metabolic bone disease of prematurity – an overview. *Paediatr Child Health* [Internet]. 2017 [citado el 26 de diciembre de 2021];27(1):14-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2016.10.004>
10. Caro NC, Dolores Elorza Fernández M. Prevención de la osteopenia del prematuro. *An Pediatr Contin* [Internet]. 2014 [citado el 30 de diciembre de 2021];12(6):336-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1696-2818\(14\)70213-6](https://doi.org/10.1016/s1696-2818(14)70213-6)
11. Guerra MC. Enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP) [Internet]; 2015 [citado el 30 de diciembre de 2021]. Disponible en: [http://www.saludinfantil.org/Guia_Alegria/guia/16.-%20Enfermedad%20metabolica%20osea%20delprematuro%20\(EMOP\).htm](http://www.saludinfantil.org/Guia_Alegria/guia/16.-%20Enfermedad%20metabolica%20osea%20delprematuro%20(EMOP).htm)
12. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2019 [citado el 15 de febrero de 2022];104(5):F560—F566. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316330>
13. Abrams SA. Vitamin D in preterm and full-term infants. *Annals of Nutrition and Metabolism* [Internet]. 2020 [citado el 15 de febrero de 2022];76(2):6-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000508421>
14. Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Alfonso Diego J, Barrio Gómez de Agüero MI, Callejón Callejón A, Cortell Aznar I, de la Serna Blázquez O, Domingo Miró X, García García ML, García Hernández G, Luna Paredes C, Mesa Medina O, Moreno Galdó A, Moreno Requena L, Pérez Pérez G, Salcedo Posadas A, Sánchez Solís de Querol M, Torrent Vernetta A, Valdesoiro Navarrete L, Vilella Sabaté M. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2016 [citado el 10 de febrero de 2022];84(1):61.e1-61.e9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.04.020>
15. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, D'Amato G. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2019 [citado el 30 de diciembre de 2021];7:143. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00143>
16. Alonso-Díaz C, Utrera-Torres I, de Alba-Romero C, Flores-Antón B, López-Maestro M, Lora-Pablos D, Pallás-Alonso CR. Prácticas de alimentación con leche materna en recién nacidos menores de 1.500 g o de menos de 32 semanas. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2016 [citado el 10 de febrero de 2022];85(1):26-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.08.013>

17. Albornoz Paredes ER, Cerna Portal LY. DSpace Principal Uwiener [Internet]. Eficacia del uso de suplemento de Vitamina D para prevenir la osteopenia en el recién nacido prematuro; 2018 [citado el 9 de febrero de 2022]. Disponible en:
<http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/2514/TRABAJO%20ACADÉMICO%20Albornoz%20Erika%20-%20Cerna%20Lily.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
18. Clark P. Osteopenia of the preterm newborn. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2013 [citado el 9 de febrero de 2022];70(6):419-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2013/hii136b.pdf>
19. Huacón Mazón JD, Chango Macas A. La alimentación con lactancia materna exclusiva es un factor de riesgo para osteopenia en prematuros menores de 1500 gramos y menores de 32 semanas en gestación en comparación leche materna fortificada o leche de fórmula. *Rev. Ecuat. Pediatr.* [Internet]. 2018 [citado el 9 de febrero de 2022];19(2):47-54. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/05/996448/diagramacion-cientifica-sep-19-02-2018final-48-55.pdf>
20. Muñoz Torres M, Mezquita Raya P, Lopez Rodriguez F. Utilidad de los marcadores de remodelado óseo. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2000 [citado el 4 de enero de 2022];47(9):267–76. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-utilidad-marcadores-remodelado-oseo-12587>
21. Montaner Ramón A, Fernández Espuelas C, Calmarza Calmarza P, Rite Gracia S, Oliván Del Cacho MJ. Risk factors and biochemical markers in metabolic bone disease of premature newborns. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2017 [citado el 15 de febrero de 2022];88(4):487–94. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
22. Nieto Flores AG, Pinacho Velázquez JL, Iglesias Leboireiro J, Bernárdez-Zapata I, Martínez Ramos-Méndez A, Pérez Lara A, Acuña Tovar M. Asociación de niveles séricos de paratohormona intacta con marcadores de enfermedad metabólica ósea en prematuros. *Rev. Mex. de Pediatría* [Internet]. 2018 [citado el 3 de abril de 2022];85(6):201-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2018/sp186b.pdf>
23. Moreira A, Swischuk L, Malloy M, Mudd D, Blanco C, Geary C. Parathyroid hormone as a marker for metabolic bone disease of prematurity. *J*

- Perinatol[Internet]. 2014[citado el 3 de abril de 2022];34(10):787-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/jp.2014.97>
24. Rehman MU. Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. World Journal of Methodology [Internet]. 2015 [citado el 3 de abril de 2022];5(3):115. Disponible en: <https://doi.org/10.5662/wjm.v5.i3.115>
25. Jiménez Ramos JJ. Osteopenia del prematuro. Arch Pediatr Urug [Internet] 2006 [citado el 15 de febrero de 2022];77(3):290–2. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492006000300014
26. Hung YL, Chen PC, Jeng SF, Hsieh CJ, Peng SS, Yen RF, Chou HC, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. Paediatr Child Health [Internet].2010 [citado el 3 de abril de 2022];47(3):134-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01901.x>
27. Czech-Kowalska J, Czekuc-Kryskiewicz E, Pludowski P, Zaniuk K, Jaworski M, Łuba A, Grzybowska K, Piłat K, Dobrzanska A. The Clinical and Biochemical Predictors of Bone Mass in Preterm Infants. PLOS ONE [Internet]. 2016 [citado el 3 de abril de 2022];11(11):e0165727. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165727>
28. Maas C, Pohlandt F, Mihatsch W, Franz A. Knochenmineralmangel bei Frühgeborenen: Prävention mittels Urinmonitoring von Kalzium und Phosphat. Klinische Pädiatrie [Internet]. 2012 [citado el 3 de abril de 2022];224(02):80-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1295422>
29. Rapun Lopez M, Olmedillas H, Pradas de la Fuente F, Gómez-Cabello A, González-Agüero A, Casajús JA, et al. Metabolismo óseo en niños y adolescentes deportistas: revisión sistemática. Nutr Hosp [Internet]. 2017[citado el 3 de abril de 2022] 34(6):1469-1481. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v34n6/30_rapun.pdf
30. Crofton PM, Shrivastava A, Wade JC, Stephen R, Kelnar CJ, Lyon AJ, McIntosh N. Bone and Collagen Markers in Preterm Infants: Relationship with Growth and Bone Mineral Content over the First 10 Weeks of Life. Pediatr. Res. [Internet].1999 [citado el 3 de abril de 2022];46(5):581. Disponible en: <https://doi.org/10.1203/00006450-199911000-00015>

31. Shamir R, Turck D, Phillip M. Prematurity and bone health. *World Rev Nutr Diet.* [Internet]. 2013 [citado el 3 de abril de 2022];106:181-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23428699/>
32. Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr* [Internet]. 2007 [citado el 3 de junio de 2022];96(7):969-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00336.x>
33. Correa Rodríguez M, Rueda Medina B, González Jiménez E, Navarro Pérez CF, Schmidt-RioValle J. Los niveles de mineralización ósea están influenciados por la composición corporal en niños y adolescentes. *Nutr Hosp* [Internet]. 2014 [citado el 8 de junio de 2022];30(4):763–8. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112014001100006
34. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* [Internet]. 2014 [citado el 10 de febrero de 2022];1(3):85-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2014.06.004>)
35. Gijón Ortego A. Beneficios de la fisioterapia en niños prematuros estables [Trabajo de fin de grado en Internet]. Soria: Universidad de Valladolid; 2018 [citado el 30 de diciembre de 2021]. 39 p. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/31790/TFG-O-1346.pdf?sequence=1>
36. Schulzke SM, Kaempfen S, Trachsel D, Patole SK. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 [citado el 7 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005387.pub3>
37. Pepino VC, Mezzacappa MA. Application of tactile/kinesthetic stimulation in preterm infants: a systematic review. *J Pediatr* [Internet]. 2015 [citado el 7 de febrero de 2022];91(3):213-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.10.005>
38. Mónica D. Repositorio ECR [Internet]. Kinesiterapia como método de intervención en niños prematuros en unidad de cuidado intensivo neonatal; 2019 [citado el 8 de junio de 2022]. Disponible en: <https://ecr-dspace.metabiblioteca.com.co/bitstream/001/323/1/Monica%20Díaz%20-%20Carolina%20Duque%20-%20Katherine%20Arevalo.pdf>
39. Körnmann M, Christmann V, Gradussen C, Rodwell L, Gotthardt M, Van Goudoever J, Van Heijst A. Growth and Bone Mineralization of Very Preterm

Infants at Term Corrected Age in Relation to Different Nutritional Intakes in the Early Postnatal Period. *Nutrients* [Internet]. 2017 [citado el 8 de junio de 2022];9(12):1318. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu9121318>

40. Torró-Ferrero G, Fernández-Rego FJ, Gómez-Conesa A. Physical therapy to prevent osteopenia in preterm infants: A systematic review. *Children*[Internet]. 2021 [citado el 15 de febrero de 2022];8(8):664. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/8/664/htm>
41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021[citado el 15 de febrero de 2022];74(9):790–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
42. Escala PEDro - Español [Internet]; 1999 [citado el 10 de abril de 2022]. Disponible en: https://pedro.org.au/wp-content/uploads/PEDro_scale_spanish.pdf
43. Cashin AG, McAuley JH. Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale. *J. Physiother.* [Internet]. 2020 [citado el 12 de abril de 2022];66(1):59. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2019.08.005>
44. Da Silva FC, Valdivia Arancibia BA, Da Rosa R, Gutierrez Filho JB, Da Silva R. Evaluation lists and scales for the quality of scientific studies. *ACIMED* [Internet]. 2013 [citado el 10 de abril de 2022];24(3). Disponible en: <http://www.acimed.sld.cu/index.php/acimed/article/view/438/318>
45. Shaw SC, Sankar MJ, Thukral A, Natarajan CK, Deorari AK, Paul VK, Agarwal R. Assisted Physical Exercise for Improving Bone Strength in Preterm Infants Less than 35 Weeks Gestation: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr* [Internet]. 2017 [citado el 14 de abril de 2022];55(2):115-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13312-018-1242-3>
46. Litmanovitz I, Erez H, Eliakim A, Bauer-Rusek S, Arnon S, Regev RH, Sirota G, Nemet D. The Effect of Assisted Exercise Frequency on Bone Strength in Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Randomized Control Trial. *Calcified Tissue International* [Internet]. 2016 [citado el 14 de abril de 2022];99(3):237-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0145-3>
47. Vignochi C, Silveira R, Miura E, Canani L, Procionoy R. Physical Therapy Reduces Bone Resorption and Increases Bone Formation in Preterm Infants.

Am J.Perinatol [Internet]. 2012 [citado el 14 de abril de 2022];29(08):573-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1310520>

48. Sezer Efe Y, Erdem E, Güneş T. 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* [Internet]. 2020 [citado el 14 de abril de 2022];51:e6-e12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.05.021>
49. 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* [Internet]. 2012 [citado el 14 de abril de 2022];51(4):661-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.07.016>
50. El-Farrash RA, Abo-Seif IS, El-Zohiery AK, Hamed GM, Abulfadl RM. Passive Range-of-Motion Exercise and Bone Mineralization in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Am J. Perinatol*[Internet]. 2019 [citado el 14 de abril de 2022];37(03):313-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678559>
51. 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. *An. Hum. Biol*[Internet]. 2011 [citado el 14 de abril de 2022];38(5):635-9. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/03014460.2011.598187>
52. Vignochi CM, Miura E, Canani LH. Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: a randomized controlled study. *J. Perinatol*[Internet]. 2008 [citado el 14 de abril de 2022];28(9):624-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/jp.2008.60>
53. Moyer-Mileur, L., Ball, S., Brunstetter, V. et al. Maternal-administered physical activity enhances bone mineral acquisition in premature very low birth weight infants. *J Perinatol* [Internet]. 2008 [citado el 14 de abril de 2022]28, 432–437. Disponible en: <https://doi-org.accedys2.bbt.ull.es/10.1038/jp.2008.17>
54. 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: Bone strength in premature infants. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2010[citado el 26 de abril de 2022];46(11):653–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01822.x>

55. Massaro AN, Hammad TA, Jazzo B, Aly H. Massage with kinesthetic stimulation improves weight gain in preterm infants. *J Perinatol* [Internet]. 2009 [citado el 26 de abril de 2022];29(5):352–7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jp2008230>
56. 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*[Internet]. 2014 [citado el 14 de abril de 2022];33(3):329-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0594->
57. Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Magee DJ. Scales to Assess the Quality of Randomized Controlled Trials: A Systematic Review. *Physical Therapy* [Internet]. 2008 [citado el 1 de mayo de 2022];88(2):156-75. Disponible en: <https://doi.org/10.2522/ptj.20070147>
58. González Viada C, Fors López M, Ballesteros J, Álvarez Cardona M. et al. Metodología y sistemas para meta-análisis de ensayos clínicos. *Rev. Cuba. de Medicina Gen. Integral*. [Internet]. [citado el 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubinfmed/cim-2018/cim182m.pdf>
59. Mesenguez LA. Cumplimiento del protocolo de intervención mínima, las características laborales y la organización del trabajo, de médicos y enfermeros de una sala de neonatología de un hospital de la ciudad de Granadero Baigorria [Protocolo de investigación en Internet]. Rosario: Universidad Nacional de Rosario; 2020 [citado el 10 de junio de 2022]. 59 p. Disponible en: <https://rehip.unr.edu.ar/bitstream/handle/2133/21686/PTE2139-MesenguezLA-2020.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
60. Rodríguez González L. Procedimiento de mínima intervención en el neonato. *Rev. Enferm.CyL* [Internet]. 2014 [citado el 11 de junio de 2022];6(2):58-64. Disponible en: <http://revistaenfermeriacyl.com/index.php/revistaenfermeriacyl/article/view/115/101>
61. López Rodríguez LV. Estrategias de intervención en la UCI neonatal: un enfoque fisioterapéutico. *Méd.UIS* [Internet]. 2021 [citado 9 de junio de 2022];34(1):63-72. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v34n1/0121-0319-muis-34-01-63.pdf>

62. Mira A, Bastías R. Interacciones entre las madres y sus bebés prematuros durante el período de hospitalización. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional* [Internet]. 2020 [citado el 10 de junio de 2022];28(3):875-89. Disponible en: <https://doi.org/10.4322/2526-8910.ctoao2042>
63. Rack B, Lochmüller EM, Janni W, Lipowsky G, Engelsberger I, Friese K, et al. Ultrasound for the assessment of bone quality in preterm and term infants. *J Perinatol* [Internet]. 2012 [citado el 2 de junio de 2022];32(3):218–26. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jp201182>
64. Cao S, Wang Z, Li C, Wang Q. The effect of whole-body vibration exercise on postmenopausal women with osteoporosis. *Medicine* [Internet]. 2021 [citado el 2 de junio de 2022];100(18):e25606. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000025606>
65. Rajapakse CS, Johncola AJ, Batzdorf AS, Jones BC, Al Mukaddam M, Sexton K, Shults J, Leonard MB, Snyder PJ, Wehrli FW. Effect of Low-Intensity Vibration on Bone Strength, Microstructure, and Adiposity in Pre-Osteoporotic Postmenopausal Women: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JBMR*. [Internet]. 2020 [citado el 2 de junio de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4229>
66. Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S. Effect of 6-Month Whole Body Vibration Training on Hip Density, Muscle Strength, and Postural Control in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Pilot Study. *JBMR* [Internet]. 2003 [citado el 2 de junio de 2022];19(3):352-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1359/jbmr.0301245>

ANEXO I:

Escala PEDro-Español

1. Los criterios de elección fueron especificados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos)	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
3. La asignación fue oculta	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
5. Todos los sujetos fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por "intención de tratar"	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:
11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	donde:

La escala PEDro está basada en la lista Delphi desarrollada por Verhagen y colaboradores en el Departamento de Epidemiología, Universidad de Maastricht (Verhagen AP et al (1998). *The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology*, 51(12):1235-41). En su mayor parte, la lista está basada en el consenso de expertos y no en datos empíricos. Dos ítems que no formaban parte de la lista Delphi han sido incluidos en la escala PEDro (ítems 8 y 10). Conforme se obtengan más datos empíricos, será posible "ponderar" los ítems de la escala, de modo que la puntuación en la escala PEDro refleje la importancia de cada ítem individual en la escala.

El propósito de la escala PEDro es ayudar a los usuarios de la bases de datos PEDro a identificar con rapidez cuales de los ensayos clínicos aleatorios (ej. RCTs o CCTs) pueden tener suficiente validez interna (criterios 2-9) y suficiente información estadística para hacer que sus resultados sean interpretables (criterios 10-11). Un criterio adicional (criterio 1) que se relaciona con la validez externa ("generalizabilidad" o "aplicabilidad" del ensayo) ha sido retenido de forma que la lista Delphi esté completa, pero este criterio no se utilizará para el cálculo de la puntuación de la escala PEDro reportada en el sitio web de PEDro.

La escala PEDro no debería utilizarse como una medida de la "validez" de las conclusiones de un estudio. En especial, avisamos a los usuarios de la escala PEDro que los estudios que muestran efectos de tratamiento significativos y que puntúan alto en la escala PEDro, no necesariamente proporcionan evidencia de que el tratamiento es clínicamente útil. Otras consideraciones adicionales deben hacerse para decidir si el efecto del tratamiento fue lo suficientemente elevado como para ser considerado clínicamente relevante, si sus efectos positivos superan a los negativos y si el tratamiento es costo-efectivo. La escala no debería utilizarse para comparar la "calidad" de ensayos realizados en las diferentes áreas de la terapia, básicamente porque no es posible cumplir con todos los ítems de la escala en algunas áreas de la práctica de la fisioterapia.

Última modificación el 21 de junio de 1999. Traducción al español el 30 de diciembre de 2012

ANEXO II:

Escala PEDro-Español

1. Los criterios de elección fueron especificados	No <input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/>	dónde: "Métodos"
2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos)	No <input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/>	dónde: "Métodos"
3. La asignación fue oculta	No <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	dónde: "No específica"
4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes	No <input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/>	dónde: "Resultados"
5. Todos los sujetos fueron cegados	No <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	dónde: "No específica"
6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados	No <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	dónde: "No específica"
7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados	No <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	dónde: "No específica"
8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos	No <input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/>	dónde: "Resultados"
9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por "intención de tratar"	No <input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/>	dónde: Cuadro III
10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para la menos un resultado clave	No <input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/>	dónde: Tabla II y Cuadro III
11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	No <input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/>	dónde: Tabla II y Cuadro III

Neurología. 2018;33:590-601

ANEXO III:

Escala de Jadad	SI	NO
Aleatorización del estudio	+1	0
Estudio doble ciego		
Se especifican abandonos y retiradas		
Aleatorización adecuada	+1	-1
Enmascaramiento adecuado		

ANEXO IV (TABLA 3)

AUTOR Y AÑO	POBLACIÓN	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	PROTOCOLOS DE INTERVENCIÓN
Shaw 2017 (45)	<p>n = 50 Semanas de gestación: 27-34</p> <p>GI: 26 GC: 24</p>	<p>-Bebés prematuros nacidos entre la semana 27-34</p>	<p>-Lactantes con malformaciones importantes</p> <p>-Hemorragia intraventricular grado 3 o 4</p> <p>-Enterecolitis necrosante estadio IIB</p> <p>-Cirugía abdominal</p> <p>-Pacientes que precisan ventilación de alta frecuencia</p> <p>-Shock cardiogénico que precisen inotrópicos</p> <p>-Displasia ósea</p>	<p>GI: Moyer-Mileur. 10-15 min por día. Flexión y extensión pasiva de todas las articulaciones tanto miembro superior como inferior con compresiones suaves. 5 veces por cada articulación.</p> <p>GC: Recibieron atención de rutina y no fueron sometidos a ningún masaje o ejercicio</p> <hr/> <p>GI: Se perdió el seguimiento de 1 (n=25)</p> <p>GC: Se perdió el seguimiento de 2 (n=22) n = 47</p>
Litmanovitz 2016 (46)	<p>n = 34 Semanas de gestación media de 28,6 ± 1,1 semanas</p> <p>GI 2 veces/día= 13 GI 1 vez/día = 11 GC= 10</p>	<p>-Bebés prematuros con peso medio de 1217 ± 55 g (< 1500 g) y edad gestacional media de 28,6 ± 1,1 semanas.</p> <p>-Peso apropiado para ganancia articular</p> <p>Consentimiento informado de los padres.</p>	<p>-Retraso del crecimiento intrauterino</p> <p>-Trastorno grave del sistema nervioso central</p> <p>-Cualquier otra anomalía congénita importante</p>	<p>GI (una o dos veces por semana): Moyer-Mileur et al. y se inició después de la estabilización cardiorrespiratoria inicial. 10 min por sesión. Flexión y extensión de todas las articulaciones tanto miembro superior como inferior contra resistencia pasiva. 5 veces por cada articulación. 5 veces a la semana. 4 semanas</p> <p>GC: Períodos interactivos diarios similares de sostener y acariciar durante 10 min/día sin actividad de rango de movimiento</p> <hr/> <p>No se produjo el abandono de ninguno de los sujetos. n = 34</p>
Vignochi 2012 (47)	<p>n=30 Niños prematuros <35 semanas de gestación.</p> <p>GI= 15 GC= 15</p>	<p>-Recién nacidos prematuros con edades gestacionales de 35 semanas o menos, apropiados para la edad gestacional.</p> <p>Hemodinámicamente estable.</p> <p>-Aptos para recibir la alimentación enteral para proporcionar un aporte calórico medio de 110 kcal/kg/d.</p>	<p>-Ventilación mecánica u oxigenoterapia</p> <p>-Bebés con grados 3 y 4 de hemorragia intraventricular</p> <p>-Displasia broncopulmonar</p> <p>-Trastornos neurológicos</p> <p>-Malformaciones congénitas</p> <p>-Trastornos genéticos/síndromes</p> <p>-Uso de diuréticos o corticosteroides</p>	<p>GI= 15 min de movimientos pasivos con compresiones suaves. 5 veces/semana. Se realizaron movimientos de flexión y extensión con compresiones articulares blandas al final de cada movimiento.</p> <p>GC= Cuidados de rutina, así como cuidados maternos o caricias.</p> <hr/> <p>No hubo abandonos n=30</p>

AUTOR	POBLACIÓN	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	PROTOCOLOS DE INTERVENCIÓN
Sezer 2019 (48)	<p>n=24</p> <p>Semanas de gestación: 28-32</p> <p>GI= 12 GC= 12</p>	<p>-Edad postnatal: 1-5 días</p> <p>-Edad gestacional: 28-32 semanas</p> <p>-Peso al nacer: 1000-1500g</p>	<p>- Diagnóstico de enterocolitis necrotizante</p> <p>-Anomalías del sistema digestivo o cromosómicas</p> <p>-Enfermedades de la piel</p> <p>-Retraso del crecimiento uterino</p> <p>-Intervenciones quirúrgicas</p> <p>-Tratamiento médico (excepto suplementos y antibióticos)</p> <p>-Estado general deteriorado</p> <p>-Bebés conectados con ventilación o enfermedad respiratoria</p>	<p>GI: Moyer- Mileur et al. Ejercicios contra resistencia Extensión y flexión de las extremidades superiores e inferiores. Se repite 5-8 veces. 1 sesión/día. 30 días 7-0 min/sesión.</p> <p>GC: rutina clínica estándar</p> <hr/> <p>-Al principio del estudio había 44 participantes y se perdió el seguimiento de 12 pacientes del GI y de 8 del GC</p>
Haley 2012 (49)	<p>n= 40</p> <p>Semanas de gestación: 29-32</p> <p>GI= 20 GC= 20</p>	<p>- Bebés clínicamente estables</p> <p>-Crecimiento adecuado para edad gestacional (percentil 5 a 95)</p> <p>-Tolerancia a una alimentación enteral de 100 ml/kg/d al día de vida</p>	<p>-Lesiones de nacimiento</p> <p>-Anomalías congénitas</p> <p>-Lesiones graves del SNC (asfixia de nacimiento, hidrocefalia, hidrocefalia congénita), defectos cardíacos complejos, hipotiroidismo o errores del metabolismo</p>	<p>GI: Estimulación táctil/Kinestésica (TKS). Aplicación de seis golpes moderados al bebé colocado en posición supina. Extensión y flexión contra resistencia de tobillos, rodillas, caderas, muñecas, codos y hombros y se repite 5 veces. 20 minutos. 2 veces/día. 6 días/semana. 15 días.</p> <p>GC: Se coloca a los bebés en posición supina sin estimulación táctil y sin movimientos.</p> <hr/> <p>Pérdidas y abandono:</p> <p>-Consentimiento informado de los padres de 51 lactantes.</p> <p>-11 bebés (4 TKS y 7 Control) tuvieron una recopilación de datos incompleta debido a la transferencia del hospital o al alta antes del día 15 del estudio (n = 9) o la retirada del consentimiento de los padres (n = 2). Por lo que se concluyó con n=40 bebés (20 TKS, 20 Control).</p>

AUTOR Y AÑO	POBLACIÓN	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	PROTOCOLOS DE INTERVENCIÓN
El-Farrash 2020 (50)	<p>n=38</p> <p>Semanas de gestación: 32</p> <p>GI=18 GC=18</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bebés prematuros de 32 semanas -Peso al nacer \geq 1500 g -Tamaño corporal adecuado a edad gestacional -Edad postnatal de 1 semana -Condición médicamente estable -Bebés que no recibieron fisioterapia por otra patología que no fuera osteopenia 	<ul style="list-style-type: none"> -Anomalías congénitas o adquiridas graves de las vías respiratorias -Cardiopatía congénita, defecto del tubo neural, onfalocele, anomalías citogenéticas, hemorragia intraventricular grave (grados 3 y 4) o shock séptico. -Bebés sometidos a una cirugía mayor en las primeras 2 semanas de vida -Uso de medicamentos (diuréticos, metilxantinas y corticosteroides) 	<p>GI= Moyer-Mileur et al. Ejercicios con compresión, extensión y flexión suave de todas las articulaciones. 10 min/día 5 veces/semana 4 semanas.</p> <p>GC= Cuidados rutinarios</p> <hr/> <p>No hubo abandonos \rightarrow n=38</p>
Tosun 2011 (51)	<p>n= 40</p> <p>Semanas de gestación: 26–32 semanas.</p> <p>GI= 20 GC= 20</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Lactantes cuyo peso al nacer fue entre 800 y 1600 g. -Edad gestacional osciló entre 26 y 32 semanas -Edad posnatal de 3 días o menos, no recibieron leche materna, pero podían tolerar los nutrientes administrados. -Nutrición enteral 	<ul style="list-style-type: none"> -Medicamentos excepto suplementos vitamínicos adecuados y tratamiento antibiótico. 	<p>GI= Programa diario de actividad física además de la atención de enfermería estándar durante el estudio. Se basó en el protocolo utilizado por Moyer-Mileur et al. (2000), incluía ejercicios de extensión y flexión en el rango de movimiento (ROM) contra la resistencia de las extremidades</p> <p>GC= Atención de enfermería estándar</p> <hr/> <p>No hubo pérdidas ni abandonos \rightarrow n= 40</p>
Vignochi 2008 (52)	<p>n= 29</p> <p>Semanas de gestación: 26 y 34</p> <p>GI= 15 GC= 14</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Recién nacidos prematuros en UCI -Edad gestacional entre 26 y 34 semanas -Alimentación enteral a una media calórica de 110 cal/kg/ día -Peso al nacer menor de 1600 g, en condición estable, tamaño adecuado para la edad gestacional y evolución favorable -Sin enfermedades asociadas. -No requirieron oxígeno o ventilación mecánica. -Consentimiento informado de los padres 	<ul style="list-style-type: none"> -Diagnóstico de hemorragia periventricular grave (grados 3 y 4) -Sepsis grave y uso de medicamentos (diuréticos y corticoides). 	<p>GI= El programa de actividad física se basó en el protocolo de Moyer-Mileur, aumentando el tiempo a 15 min. Se realizaron 10 repeticiones de cada articulación y 10 movimientos con las manos sobre el tórax del bebé, siguiendo los movimientos respiratorios.</p> <p>GC= Cuidados de rutina por parte del equipo de enfermería y cuidados maternos cotidianos, sin movimiento y compresión articular estandarizada</p> <hr/> <p>No hubo abandonos \rightarrow n = 29</p>

AUTOR Y AÑO	POBLACIÓN	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	PROTOCOLOS DE INTERVENCIÓN
Moyer-Mileur 2008 (53)	<p>n = 33</p> <p>Semanas de gestación: 26 a 31 semanas</p> <p>Actividad física proporcionada por la madre del bebé (MOM)</p> <p>GI (Terapeuta capacitado) = 11 GC= 11 MOM = 11</p>	<p>-Edad gestacional de 26 a 31 semanas</p> <p>-Cuerpo apropiado tamaño para la edad gestacional</p> <p>-Capacidad para tolerar la alimentación enteral de leche materna fortificada a >110 kcal por kg de peso corporal por día</p> <p>medicamentos que no sean suplementos vitamínicos apropiados</p> <p>-Consentimiento informado de los padres.</p>	<p>-Aquellos medicamentos que no sean suplementos vitamínicos apropiados.</p>	<p>GI (Terapeuta capacitado) = El programa de actividad física se basó en el Moyer-Mileur, 15 min. 5 veces por semana</p> <p>MOM= El terapeuta proporcionó instrucción y revisión semanal sobre el protocolo de actividad física y su administración a las madres. La madre del bebé llevó un diario para documentar la administración del programa.</p> <p>GC= Sin actividad física, recibieron un período interactivo diario de 5 minutos de ser sostenidos y acariciados por su madre.</p> <hr/> <p>50 bebés inscritos en el estudio: 16 MAM, 16 GI y 18 GC</p> <p>Pérdida de seguimiento: 11 fueron transferidos a otro centro (cinco MOM, uno GI y cinco GC) y 6 se omitieron del análisis debido al cambio de leche materna fortificada a fórmula para bebés prematuros durante el período de estudio (cuatro GI y dos GC) → (n= 33)</p>
Chen 2010 (54)	<p>n = 16</p> <p>Semanas de gestación: 28-30</p> <p>GI=8 GC=8</p>	<p>-Peso al nacer inferior a 1500 g que ingresaron en la UCIN del Hospital Universitario Médico de Kaohsiung (KMUH) desde octubre de 2007 hasta septiembre de 2008.</p> <p>-Consentimiento informado de los padres.</p>	<p>- Pacientes con anomalías congénitas o anomalías congénitas importantes</p>	<p>GI = El protocolo de ejercicio fue Moyer-Mileur. Consistió en un RMO de flexión y extensión en todas las articulaciones de ambas extremidades superiores bilaterales. 10 min al día, 5 veces por semana, durante 4 semanas por una enfermera capacitada.</p> <p>GC= Se asistió y sostuvo las articulaciones sin actividad de ROM.</p> <hr/> <p>20 bebés prematuros con peso al nacer inferior a 1500 g. Se excluyeron 4 lactantes debido a complicaciones graves con signos vitales inestables durante la primera semana de vida (insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal aguda y con hemorragia intraventricular grave).</p> <p>n=16</p>

AUTOR Y AÑO	POBLACIÓN	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	PROTOCOLOS DE INTERVENCIÓN
Massaro 2009 (55)	<p>n= 60</p> <p>Semanas de gestación: ≤ a 32 semanas</p> <p>GII = 20 GI2 Masaje/estimulación cinestésica (M/KS) = 20 GC=20</p>	<p>-Peso al nacer <1500g</p> <p>-Edad gestacional ≥ 1 32 semanas</p> <p>-Edad postnatal >7 días</p> <p>-Estabilidad médica relativa</p> <p>-Peso actual >1000g</p> <p>-Presión positiva continua en las vías respiratorias o alimentación enteral</p>	<p>-Anomalía congénita mayor (anomalías cromosómicas, trastornos neuromusculares, cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural y malformación gastrointestinal)</p> <p>-Restricciones en su movimiento o capacidad para someterse a la intervención (incluidos aquellos bebés con fracturas patológicas, deformidades óseas o contracturas)</p>	<p>GII=aplicación de seis golpes, con una duración de 10 s, en las siguientes zonas: cabeza desde la coronilla hasta el cuello, hombros desde la mitad de la espalda hasta los brazos, espalda desde el cuello hasta la cintura, piernas desde la parte superior de los muslos hasta los tobillos y brazos desde el hombro hasta la muñeca.</p> <p>GI2(M/KS) = Protocolo de masaje anterior + estimulación cinestésica en la que se realizó una transición del bebé a una posición supina y seis movimientos de cada brazo y piernas.</p> <p>GC= Cuidados de enfermería</p> <hr/> <p>2 bebés pertenecientes al GII fueron excluidos (un bebé diagnosticado con citomegalovirus congénito y otro con hidrocefalia congénita transferido a otro hospital para intervención neuroquirúrgica)</p>
Erdem 2013 (56)	<p>n=28</p> <p>Semanas de gestación: 28-32 semanas</p> <p>GI= 14 GC= 14</p>	<p>-Peso apropiado a la edad gestacional</p> <p>-Peso al nacer <1000g</p> <p>-Edad gestacional:28-32 semanas</p> <p>-Edad postnatal <3 días</p> <p>-Tolerar los nutrientes administrados en la nutrición enteral</p>	<p>-Aquellos medicamentos que no sean suplementos vitamínicos apropiados o tratamiento con antibióticos</p>	<p>GI= Moyer-Mileur et al. Consistió en movimientos de flexión y extensión de las articulaciones y ejercicios contra resistencia. Cada actividad se repite 5-8 veces Se realizó 5 días/semana durante 1 mes.</p> <hr/> <p>GC= Cuidados de enfermería</p> <p>No hubo abandonos ni pérdidas de seguimiento</p> <p>n=28</p>

ANEXO V (TABLA 4)

AUTOR Y AÑO	TIEMPO DE SESIÓN	Nº DE SESIONES DÍA/SEMANA	FRECUENCIA DEL EJERCICIO	TIPO DE EJERCICIO	DURACIÓN	LUGAR
Shaw 2017(45)	10-15 minutos	Todos los días	5 veces en cada articulación	Protocolo Moyer-Mileur. Compresión suave, flexión y extensión de todas las articulaciones	Duración del estudio: 40 semanas Intervención: 48,7 días	Domicilio de la madre
Litmanovitz 2016(46)	10 minutos	5 días/semana, entre 1 a 2 veces al día	5 veces en cada articulación	Protocolo Moyer-Mileur. Flexión y extensión de todas las articulaciones	Duración del estudio: 18 meses Intervención: 4 semanas	Centro médico Meir (Israel)
Vignochi 2012(47)	15 minutos	5 días/semana	10 veces en cada articulación	Protocolo Moyer-Mileur. Compresión suave, flexión y extensión de todas las articulaciones	No especifica	Hospital de Porto Alegre (Brasil)
Sezer 2019(48)	7-10 minutos	Todos los días	5-8 veces en cada articulación	Protocolo Moyer-Mileur. Flexión y extensión de todas las articulaciones	Duración del estudio: 15 de abril de 2016 y 31 de agosto de 2017 Intervención: 30 días (4 semanas)	Hospital en Turquía
Haley 2012(49)	20 minutos	2 veces/día 6 días/semana	Estimulación táctil-cinestésica: 6 movimientos moderados. Movilización en extensión y flexión: 5 veces en cada articulación	Estimulación táctil-cinestésica: aplicación de 6 golpes moderados al bebe colocado en posición supino. A la vez se acompaña de flexo-extensiones de tobillos, rodillas, caderas, muñecas, codos y hombros.	Duración del estudio: ≤ 28 días Intervención: 2 semanas	Hospital de la Universidad de Utah y el Hospital Intermounta in en Utah

AUTOR Y AÑO	TIEMPO DE SESIÓN	Nº DE SESIONES DÍA/SEMANA	FRECUENCIA DEL EJERCICIO	TIPO DE EJERCICIO	DURACIÓN	LUGAR
El-Farrash 2020(50)	10 minutos	5 veces/semana	No especifica	Protocolo Moyer-Mileur. Compresión suave, flexión y extensión de todas las articulaciones	Intervención: 4 semanas	Universidad Ain Shams
Tosun 2011(51)	10 minutos	5 días/semana	5-8 veces en cada articulación	Protocolo Moyer-Mileur. Flexión y extensión de las siguientes articulaciones (hombro, codo,muñeca, cadera, rodilla y tobillo)	Intervención: 4 semanas	Hospital en Turquía
.Vignochi 2008(52)	15 minutos	5 días/semana	10 repeticiones de cada articulación	Protocolo Moyer-Mileur. Compresiones suaves. Flexión y extensión de las siguientes articulaciones (hombro, codo,muñeca, cadera, rodilla y tobillo)	Duración del estudio: 28 semanas Intervención: 4 semanas	Hospital de Porto Alegre (Brasil)
Moyer-Mileur 2008 (53)	5-10 minutos	6 días/semana	No especifica	Protocolo Moyer-Mileur, movimientos de todas las articulaciones contra resistencia.	Duración del estudio: Julio de 2000 a junio de 2004	Hospital de la Universidad de Utah
Chen 2010(54)	10 minutos	5 dias/semana	No especifica	Protocolo Moyer-Mileur. Flexión y extensión de 12 articulaciones, entre ellas: (hombro, codo,muñeca, cadera, rodilla y tobillo)	Duración del estudio: octubre de 2007 a septiembre de 2008 Intervención: 4 semanas	Hospital Universitario Kaohsiung

AUTOR Y AÑO	TIEMPO DE SESIÓN	Nº DE SESIONES DÍA/SEMANA	FRECUENCIA DEL EJERCICIO	TIPO DE EJERCICIO	DURACIÓN	LUGAR
Massaro 2009(55)	15 minutos	2 veces al día	Masaje: 6 golpes, cada uno con una duración de 10 s Grupo que recibió estimulación cinestésica: 6 movimientos	Grupo de masaje: 6 golpes (10 s/ cada uno) en las siguientes zonas en posición prona: cabeza desde la coronilla hasta el cuello, hombros desde la mitad de la espalda hasta los brazos, espalda desde el cuello hasta la cintura, piernas desde la parte superior de los muslos hasta los tobillos y brazos desde el hombro hasta la muñeca. Grupo de masaje y estimulación cinestésica: Protocolo de masaje anterior + estimulación cinestésica en la que se realizó una transición del bebé a una posición supina y seis movimientos de cada brazo a nivel del codo y piernas a nivel de la rodilla.	Duración del estudio: Entre agosto de 2003 y marzo de 2007. Intervención: Entre 15-23 semanas	Hospital Universitario George Washington
Erdem 2013(56)	10 minutos	5 días/semana	5-8 veces en cada articulación	Protocolo Moyer-Mileur Flexión y extensión de las siguientes articulaciones (hombro, codo, muñeca, cadera, rodilla y tobillo)	Duración de la intervención: 10 meses desde (noviembre de 2011 a agosto de 2012) Intervención: 4 semanas	Hospital Universitario de Erciyes

ANEXO VI (TABLA 5)

AUTOR Y AÑO	VARIABLES ANALIZADAS	INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Shaw 2017(45)	-Fortaleza ósea: Velocidad del sonido (SOS) del hueso tibial izquierdo	- Por ultrasonido cuantitativo (QUS) Sunlight Omnisense 7000P/8000P (BeamMed Ltd, Israel)	-No hubo diferencia en el SOS tibial a las 40 semanas.	Las principales conclusiones refieren que las sesiones diarias de ejercicio físico asistido desde una semana de edad posnatal hasta las 40 semanas de edad posmenstrual no parecen ser efectivas en promover la fortaleza ósea y el aumento de peso. -Además, indican la necesidad de realizar estudios con una muestra más grande para explicar el papel del ejercicio físico asistidos en prematuros con EMO.
	-Biomarcadores químicos (Calcio, fósforo y fosfatasa alcalina)	-Autoanalizador Roche Hitachi 917 (Roche Diagnostics, Suiza).	-Los niveles séricos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina a las 40 semanas fueron similares en los dos grupos	
	-Peso corporal	- Peso: Báscula electrónica para bebés ADE (M10615, Alemania)	-No hubo diferencia en el peso, la longitud o la circunferencia de la cabeza entre los dos grupos a las 40 semanas.	
	- Longitud corporal	Utilizando el infantómetro SECA (Seca 416, Alemania)		
	-Perímetro cefálico	-Con una precisión de 0,1 cm utilizando una cinta métrica no estirable.		
Litmanovitz 2016(46)	-Fortaleza ósea: SOS de la tibia izquierda	- Se midió mediante ultrasonido cuantitativo (Omnisense, Premier™; Sunlight, Tel Aviv, Israel) -Puntaje Z de SOS óseo	El SOS óseo disminuyó en todos los grupos durante las 4 semanas del estudio, pero el SOS del grupo de control fue significativamente más bajo que el SOS de los 2 grupos de ejercicio asistido a las 2 semanas. (p=0,04) -La diferencia en el SOS óseo entre el grupo de intervención de ejercicio asistido dos veces al día y el grupo de control a las 4 semanas fue significativa. (p=0,03) -En cuanto al puntaje Z de SOS óseo, no fue significativa en la intervención de dos veces al día, pero se encontró una disminución significativa en la intervención de una vez al día y el grupo control (p<0,005)	Una de las principales conclusiones de este estudio fue determinar que la respuesta de la fortaleza ósea al ejercicio en bebés prematuros está relacionada con la dosis, de manera que una intervención de dos veces al día tiene un mayor efecto sobre la fortaleza ósea que un protocolo de una vez al día. -Asimismo, concluyen con programas de actividad física asistida combinados con una nutrición adecuada pueden atenuar la disminución de la fuerza ósea.
	-Longitud corporal/ Peso Corporal/ Circunferencia de la cabeza	-No especifican las herramientas empleadas para las diferentes mediciones.	-No hubo diferencias durante el período de estudio	

AUTOR Y AÑO	VARIABLES ANALIZADAS	INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Vignochi 2012 (47)	-Mineralización ósea	-Absorciometría dual de rayos X de cuerpo entero (DEXA)	-El efecto de 15 minutos al día es mejor que solo períodos de ejercicio de 5 a 10 minutos, con una mayor ganancia de masa ósea medida por DEXA.	El aumento de los niveles de BAP y en especial la disminución de la DPD después de aplicar el protocolo de ejercicio muestra que el desequilibrio entre la formación y la resorción ósea parece reducirse con la fisioterapia.
	-Marcadores de formación ósea: fosfatasa alcalina específica del hueso (BAP)	-Prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) METRA BAP-Quidel (Quidel Corporation, San Diego, CA)	-Fue significativamente mayor en el GI después de la intervención. (p=0,003)	
	-Marcadores de resorción ósea: Se eligió la desoxipiridinolina urinaria (DpD)	-Prueba METRA DPDQuidel mediante ELISA.	-Los valores de DPD del GI disminuyeron hasta el final del estudio (reducción de la resorción ósea), y el GC tuvo un aumento del mismo marcador (aumento de la resorción ósea) (p<0,001)	
	-Otros biomarcadores químicos: Calcio, fósforo sérico, orina y la hormona paratiroidea (PTH)	-Se midió semanalmente el Ca, P sérico y orina. -Al inicio y al alta: PTH No especifican el instrumento de medición	-Los niveles séricos de calcio, fósforo y PTH fueron similares en ambos grupos antes y después de la intervención.	
	-Peso al nacer	-Se registran diariamente, pero no especifican el instrumento de medición utilizado. Además, se relaciona el peso con la DPD y BAP.	Hubo ganancias de peso significativamente mayor en el GI. (p< 0,001). Hubo una correlación negativa entre el aumento de peso y los niveles de DpD. No hubo una correlación significativa entre BAP y el aumento de peso.	
	-Longitud al nacer	-No detallan el método de medición	-No especifican cambios	
	-Datos maternos		-2 madres de GC y tres de GI eran fumadoras. -Infección del tracto urinario en 5 mujeres: 3 madres GC y 2 madres de GI. -Se observó preeclampsia en 13 embarazos: 8 en el GC y 5 en el GI. -Corticosteroides prenatales por 2 mujeres del GC y 3 con bebés GI. -Asma en una madre (GI) -No hubo casos de alcoholismo, consumo de drogas, ni diabetes gestacional o diabetes previa al embarazo.	

AUTOR Y AÑO	VARIABLES ANALIZADAS	INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Sezer 2019 (48)	-Fortaleza ósea y niveles de cortisol sérico: para medir el SOS óseo.	-Se utilizó ultrasonido cuantitativo (QUS) (Tel Aviv, Israel) -El dispositivo QUS calculó el valor SOS medio, Z-puntaje y porcentaje de valores repitiendo esta medición al menos tres veces.	-Los niveles de cortisol sérico en el grupo de ejercicio disminuyeron, mientras que aumentó en el GC. (p=0,184) -Los valores de SOS óseo en el grupo de ejercicio aumentaron (p=0,563) y los valores en el GC se redujeron (p=0,001). -La diferencia entre los valores de SOS óseo de ambos grupos fue significativa. (p=0,009)	El programa de ejercicios demuestra que el nivel de cortisol juega un papel en el desarrollo de la osteopenia prematura. Además, los aumentos en los valores de SOS de la tibia demostraron un efecto positivo en la densidad ósea, y se recomendó para prevenir la osteopenia prematura o posibles complicaciones en un futuro.
	-Medidas antropométricas (altura, longitud de la tibia, circunferencia de la cabeza, el pecho y la cintura y la parte media del brazo)	-Cinta de papel no estirable, se midieron tres veces por sesión de prueba.	-Los bebés prematuros en GI y GC aumentaron en peso corporal, altura, longitud tibial, grosor del pliegue cutáneo del tríceps y valores de circunferencia de la cabeza, el pecho y la cintura después del estudio.	
	-Peso corporal	-Los prematuros fueron medidos desnudos con la balanza electrónica digital (Alemania).	No obstante, en cuanto a los aumentos porcentuales en el peso corporal, la altura, la longitud de la tibia y los valores	
	-Grosor del pliegue cutáneo del tríceps	-Se tomaron con un calibrador de pliegues cutáneos Holtain (Reino Unido).	de la circunferencia de la cabeza, el pecho y la cintura fueron mayores en el GI que en el GC después del estudio (p>0,05)	
	-Datos maternos	-50,0% tenían entre 20 y 28 años. -66,7% experimentaron molestias gestacionales (preeclampsia, trastornos de la coagulación, ruptura prematura de membranas, etc.). -Todas las madres tenían seguro social y recibieron suplementos vitamínicos y de hierro durante el embarazo		

AUTOR Y AÑO	VARIABLES ANALIZADAS	INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Haley 2012 (49)	-Fortaleza ósea: Velocidad del sonido tibial (tSOS, m/seg)	-Mediante ultrasonido cuantitativo (Sunlight8000) -Realizaron dos series de ciclos de medición en cada extremidad y se calculó el promedio de las dos mediciones.	-No hubo diferencias significativas en la tSOS inicial entre los dos grupos. -Sin embargo, en la segunda semana en el GI (TKS), fue significativamente mayor que los controles (p<0,05)	Teniendo en cuenta los biomarcadores del metabolismo óseo, podemos observar la mejoría en el recambio óseo en los lactantes en favor de la acumulación ósea. Por lo que, la TKS afecta positivamente el crecimiento óseo posnatal y es un medio no invasivo de bajo riesgo para mejorar la mineralización ósea durante el desarrollo temprano.
	Piridinio urinario, desoxipiridinolina (Dpd) y piridinolina (Pyd), indicativa del recambio óseo	-Los entrecruzamientos (Dpd) y (Pyd), se analizaron usando análisis HPLC (ARUP Laboratories, Universidad de Utah).	-La relación DpD Y Pyd (recambio óseo), disminuyeron significativamente en la segunda semana tanto en el GI, como en el GC. (p<0,005)	
	Fragmentos medios de osteocalcina; (U-MidOC), Osteocalcina subcarboxilada; (unOC o Glu-OC)	-Los fragmentos medios de osteocalcina (U-MidOC) mediante un inmunoensayo basado en anticuerpos monoclonales 6F9 y 3H8. -La osteocalcina subcarboxilada (unOC o Glu-OC), la forma metabólicamente activa de la osteocalcina, se detectó en muestras de orina con un kit EIA (Takara Bio Inc.).	-Los niños del GI experimentaron mayores aumentos en la osteocalcina urinaria. (p=0,07) -El fragmento medio de osteocalcina urinaria (U-MidOC) aumentó significativamente en el GI después de dos semanas de intervención. (p<0,001) - La infracarboxilada de osteocalcina (unOC) aumentó en los lactantes del GI desde el inicio hasta la segunda semana. (p<0,05)	
	Distribución étnica y de género, edad gestacional, el peso corporal y la longitud corporal	-No se especifican los instrumentos de medición.	Los resultados fueron similares para los bebés TKS y Control.	
	Valores de creatinina	-Espectrofotometría cuantitativa		

AUTOR Y AÑO	VARIABLES ANALIZADAS	INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
El-Farrash 2020 (50)	Medidas antropométricas: peso (gramos) longitud (cm), circunferencia occipitofrontal (OFC), como la tasa de aumento de peso (g/día), ganancia de longitud (cm/semana); y aumento de OFC, (cm/semana)	-No especifican el método utilizado para las mediciones.	-No se encontraron diferencias significativas entre el GI y el GC con respecto a sus hallazgos antropométricos. Al final del estudio; aumento significativo en el peso y la tasa de aumento de peso en el GI en comparación con el GC. (p<0,001)	Sugieren efectos prometedores del ejercicio de rango de movimiento sobre el aumento de peso y la mineralización ósea en bebés prematuros con MBPN
	Nivel de CTX y proteína C reactiva	Se recogieron muestras de sangre con ácido etilendiaminotetraacético para un recuento sanguíneo completo (CBC) utilizando el Coulter LH 750 con examen de frotis teñidos de Leishman. El suero obtenido de las muestras coaguladas se utilizó para la medición de la proteína C reactiva (PC) utilizando CRP-TurbiLatex y el suero CTX mediante ensayo inmunoenzimático.	El nivel de CTX fue mayor en el grupo de control al final del período de estudio, pero no alcanzó un nivel significativo.	
	-Análisis bioquímico: Calcio sérico, fósforo sérico, magnesio sérico, enzima alanina aminotransferas (ALT,) ALP y relación Ca/PO4 urinario	Con Synchron CX Pro System (Beckman Coulter Inc.).	-Niveles más altos de P sérico(p=0,001). Niveles más bajos de ALP sérica y cociente Ca/PO4 urinario en el GI. (p=0.005 y p=0.04 respectivamente) -La ALT disminuyó en el GI, y aumentó en el GC(p= 0.836 y p=0.837 respectivamente) -No mostraron una diferencia significativa en el Ca sérico ni en el Mg sérico entre los dos grupos de estudio	
	Características de radiológicas de osteopenia y fracturas	Rayos X. Se utilizó de forma rutinaria y cuando se necesitó clínicamente	Se hizo visible la presencia de una fractura en el fémur (GC). DEXA confirma que dicha fractura se produjo secundaria a osteopenia.	
	Mineralización ósea	DEXA, se utilizó al final del protocolo de ejercicio para medir el BMC de cuerpo entero (g), la densidad mineral ósea de cuerpo entero (BMD, g/cm2), área ósea (cm2), masa magra y grasa (g)	-Aumento significativo en la DMO de todo el cuerpo al final del protocolo de ejercicio en el GI en comparación con el GC (p<0,001). El resto de variables no mostró diferencias significativas.	

AUTOR Y AÑO	VARIABLES ANALIZADAS	INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Vignochi 2008 (52)	Peso corporal	No se especifica, pero se evaluó diariamente	Mayor en el GI que en el GC (p<0,001).	El programa de actividad física en bebés prematuros produjo mayores ganancias en crecimiento, peso corporal, BMC, BMD, BA y ganancia de masa magra (LM) (g)
	Talla	Regla antropométrica horizontal. Se realizó las medidas 2 veces y se hizo una media	Mayor en el GI que en el GC (p<0,001)	
	Mineralización ósea	DEXA (Equipo HOLOGIC)	El BMC y DMO mostraron ganancias durante el estudio del GI con respecto al GC (p =0,005 y 0,001, respectivamente)	
	Niveles séricos de Ca y P	No especifica el instrumento de medición, Se recogieron datos semanalmente.	Todos los parámetros fueron similares durante el estudio	
	Niveles séricos de PTH	Se recogieron los datos al principio y en el alta. No especifica el instrumento de medición		
Moyer-Mileur 2008 (53)	Peso corporal	No especifica	Mayor en los bebés del grupo MOM y el GI (p=0,001)	El programa de actividad física administrado por la propia madre es igual de efectivo como un programa de ejercicio físico administrada por un terapeuta para promover un mayor crecimiento óseo y adquisición de minerales en bebés prematuros
	Longitud	Tabla de longitud	No hubo diferencias significativas	
	Perímetro cefálico	Cinta plástica		
	Características óseas: Área ósea Contenido mineral óseo	DEXA	Los valores del área ósea del antebrazo fueron mayores en el GMOM y el GI en comparación con los bebés del GC(p=0,03). Las ganancias del área ósea y CMO fueron significativamente mayores en los bebés MOM y GI (p<0,001).	
	Marcadores séricos y urinarios de actividad ósea: -Fosfatasa alcalina en suero -Pyd	BAP: Se utilizó un inmunoensayo enzimático (BAP, MetraBAP, Quidel, San Diego, CA, EE. UU.) Pyd: Para medir la formación ósea y la excreción urinaria de Pyd (Pyd, MetraPYD)	Los valores BAP en suero fueron constantes desde el inicio en el GMOM y del GI, mientras que el GC tenían niveles de BAP en suero más bajos (p=0,04). La excreción de Pyd en orina no difirió al inicio. Los niveles séricos de BAP como los de Pyd en orina estaban dentro de los límites normales para todos los grupos.	
Excreción urinaria de creatinina	Ensayo colorimétrico	No especifica		

AUTOR Y AÑO	VARIABLES ANALIZADAS	INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Chen 2010 (54)	SOS del hueso tibial	Escáner Sunlight Omnisense 7000S QUS. Se realizaron las medidas en la tibia izquierda. Las mediciones se realizaron al nacer, segunda, cuarta, sexta y octava semana posnatal.	Hubo una tendencia decreciente en el SOS del hueso tibial para los dos grupos medido cada 2 semanas. Se encontraron diferencias significativas entre los GI y GC sólo en la octava semana posnatal (p=0,049)	Entre las conclusiones, se recaló el estudio de dos biomarcadores, la osteocalcina y osteoprotegerina, que determinaron no utilizarlos como indicadores para el diagnóstico precoz de la osteopenia de la prematuridad Por otro lado, el programa de ejercicio temprano asistido podría prevenir la osteopenia en prematuros, Además, el seguimiento con QUS podría evitar futuras fracturas ósea en los lactantes y mejorar la calidad de la atención en la UCIN.
	Peso corporal	No específica	No hubo diferencias entre los dos grupos	
	Marcadores bioquímicos: Niveles de Calcio, Fósforo, Magnesio Niveles de ALP	Muestra de sangre	Calcio: Los niveles en ambos grupos fueron similares en el primer día de vida. Fósforo y magnesio: Se mantuvieron dentro del rango normal en el seguimiento c/2 semanas. ALP: Los niveles medidos c/2 semanas mostraron un aumento en ambos grupos, pero no hubo una diferencia significativa entre el GC y el GI.	
	Biomarcadores séricos: Osteocalcina y osteoprotegerina	Se realizó la medición mediante kits ELISA instantáneos humanos (Bender Med-Systems GmbH Campus Vienna Biocenter 2A-1030 Viena, Austria, Europa)	Osteocalcina: En la cuarta semana en el GC y en la segunda semana en el GI aparecieron los niveles más altos, aunque no hubo diferencia estadística entre los dos grupos. Osteoprotegerina: Ambos grupos se mantuvieron constantes durante el período del estudio.	
Massaro 2009 (55)	Peso	No específica	Dividieron a los sujetos por peso al nacer en prematuros con un peso <1000g o >1000g. Hubo un aumento de peso en los lactantes con peso al nacer >1000 g (p=0,008). Esta diferencia fue atribuible al grupo GI2 (M/KS). El aumento de peso no fue significativamente diferente en los lactantes con peso al nacer <1000 g	Un programa de intervención que incluye un protocolo de masaje en combinación con estimulación cinestésica puede crear mayores beneficios a los prematuros, entre ellos, la ganancia de peso y los posibles cambios metabólicos.
	Duración de la estancia hospitalaria	Dependiente de edad gestacional y condición médica	No fue significativamente diferente entre los grupos	
	Perímetro cefálico	No específica	Fueron similares entre los tres grupos de estudio	
	Longitud	No específica		

AUTOR Y AÑO	VARIABLES ANALIZADAS	INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Erdem 2013 (56)	Peso corporal	Báscula digital con el prematuro desnudo	Hubo un aumento porcentual significativamente mayor en el GI en comparación al GC Peso corporal (p=0,02) Altura (p=0,015) Longitud tibial (p<0,001)	Un programa diario de actividad física que incluyó ejercicios contra la resistencia de las extremidades y ejercicios de extensión y flexión de extremidades inferiores y superiores afectó positivamente a la densidad mineral ósea e índices antropométricos como el peso corporal, la talla y la longitud de la tibia en recién nacidos con muy bajo peso al nacer
	Altura	Cinta no elástica		
	Longitud tibial	Regla en forma de L. Se midió desde el borde interno del cóndilo medial hasta el punto más alejado del maléolo medial		
	Circunferencia de la cabeza	Cinta métrica. Se midió anteriormente desde por encima de las cejas y alrededor de la parte posterior de la protuberancia occipital	No hubo diferencias significativas entre ambos grupos	
	Circunferencia del tórax	Cinta métrica, colocándola alrededor del pecho a la altura del pezón		
	Circunferencia de la parte media del brazo	Cinta métrica, la medida se obtuvo del brazo izquierdo, en el punto medio entre el acromion y el olécranon, con el recién nacido prematuro en decúbito dorsal con el brazo en posición lateral al tronco.		
	Fortaleza ósea: SOS de la tibia derecha	Se realizó la medición con el dispositivo de ultrasonido cuantitativo (Sunlight Omnisense 7000S, Israel)	Antes del estudio, los valores de SOS tibial eran más altos en el grupo de control. En el análisis de los valores de SOS tibial de los prematuros con peso extremadamente bajo al nacer se observó un aumento significativo en el GI (p=0,001) y, una disminución significativa en el GC (p=0,03)	