



## **TESINA**

presentada para acceder al título de grado de la carrera de  
**LICENCIATURA EN KINESIOLOGÍA Y FISIATRÍA**

### **Título:**

**“EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO ASISTIDO EN  
RECIÉN NACIDOS PREMATUROS INTERNADOS  
EN CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES”**

### **Autor:**

**Williner, María Sol UGR 5443**

### **Director/a:**

**Lic. Speziale, Pablo**

**Fecha de Presentación:  
28/08/2020**

**Firma de autor**

## **RESUMEN**

La enfermedad metabólica ósea del prematuro es una complicación propia de la prematuridad, que se caracteriza por una reducción del tejido osteoide y del componente mineral óseo y por alteraciones bioquímicas del metabolismo fosfocálcico, que puede ser propiciada por varios factores nutricionales y biomecánicos como el déficit de nutrientes, la inmovilización y la nutrición parenteral prolongadas y el empleo de medicaciones antagónicas con el metabolismo óseo.

La principal herramienta descrita para su tratamiento es la prevención. La bibliografía describe como principal elemento preventivo a la nutrición adecuada. Sin embargo, estudios recientes proponen programas de actividad física asistida para recién nacidos pretérmino como tratamiento coadyuvante para atenuar la disminución de la masa ósea.

El objetivo de este trabajo de investigación es analizar los efectos del ejercicio físico asistido sobre la mineralización ósea en recién nacidos prematuros hospitalizados en neonatología, para ello se realizó una revisión bibliográfica de evidencia científica publicada entre los años 2000 y 2020, a partir de la cual se incluyeron 15 artículos para su análisis que cumplían con los criterios de inclusión propuestos.

El 93% de estudios analizados sugieren que el ejercicio físico asistido es beneficioso para el metabolismo óseo debido a que atenúa la disminución de la resistencia ósea y disminuye el riesgo de desarrollar osteopenia en los bebés prematuros. Además, lo recomiendan como una práctica segura y posible de aplicar en unidades neonatales. Debido a que los protocolos de terapia motora propuestos son breves, presentan relativa facilidad de aplicación y no se asociaron con "efectos secundarios", podrían servir como modelo para diseñar programas que tengan como objetivo aumentar los niveles de actividad física y masa ósea en bebés prematuros.

**PALABRAS CLAVES:** Recién nacido pretérmino. Enfermedad metabólica ósea del prematuro. Terapia motora

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>Introducción</b>	1
<b>II.</b>	<b>Objetivos</b>	3
	II a- Objetivo general	3
	II b- Objetivos específicos	3
<b>III.</b>	<b>Marco teórico</b>	4
	III a- Prematurez	4
	III.a.1- Definición	4
	III.a.2- Clasificación	4
	III.a.3- Causas	5
	III.a.4- Situación en argentina	6
	III b- Neonatología	6
	III.b.1 Definición	6
	III.b.2 Unidad de cuidado intensivo neonatal	8
	III c- Enfermedad metabólica ósea del prematuro	8
	III.c.1- Introducción	8
	III.c.2- Factores de riesgo	11
	III.c.3- Diagnóstico	13
	III.c.3.1- Diagnóstico clínico	13
	III.c.3.2- Diagnóstico radiológico	13
	III.c.3.3- Marcadores bioquímicos	14
	III.c.3.4- Estudios complementarios	16
	III.c.4- Prevención	17
	III.c.5- Tratamiento	18
	III.c.6- Actividad física como tratamiento preventivo de la osteopenia	20
	III.c.7- Estrés en el recién nacido	22
<b>IV.</b>	<b>Justificación</b>	24
<b>V.</b>	<b>Métodos</b>	25
<b>VI.</b>	<b>Resultados</b>	29
<b>VII.</b>	<b>Discusión</b>	77
<b>VIII.</b>	<b>Conclusión</b>	82
<b>IX.</b>	<b>Referencias bibliográficas</b>	84

## I. INTRODUCCIÓN

Un recién nacido prematuro es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación, siendo la gestación una variable fisiológica fijada en 280 días, (+/- 15 días). La mayor parte de la morbilidad afecta a los recién nacidos muy pretérmino, cuya edad gestacional (EG) es inferior a 32 semanas y especialmente a los extremadamente pretérmino que son los nacidos antes de la semana 28 de EG. <sup>(1)</sup>

Los cambios fisiológicos que implica el paso de la vida intrauterina a la extrauterina son los que determinan las características del recién nacido normal y de aquellos que nacen con alguna patología. El organismo del recién nacido debe adaptarse rápidamente a su vida fuera del útero y realizar muchos cambios que inician al momento del nacimiento y continúan a través del período neonatal. Esto requiere una adaptación de todos los órganos y sistemas que incluye la maduración de diversos sistemas enzimáticos y la puesta en marcha de diferentes mecanismos, que en el útero eran asumidos por la madre. El primer y más importante cambio es iniciar su respiración, posteriormente debe regular su propia temperatura, alimentación y desarrollar la habilidad de combatir las infecciones. Todos indispensables desde el nacimiento para sobrevivir en el ambiente extrauterino, un recién nacido grave es aquel que por alguna circunstancia no logró adaptarse a estos cambios o presentó alguna patología que amerita cuidados especiales en una unidad intensiva. <sup>(2)</sup>

Dentro de las diversas dificultades que presenta el recién nacido pretérmino por haber tenido menor tiempo de vida intrauterina se encuentra la alteración del metabolismo del calcio y del fósforo, conocida como enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP), la cual consiste en una mineralización ósea insuficiente de origen multifactorial que afecta principalmente a recién nacidos pretérmino (RNPT) en las primeras semanas posnatales, condicionando una densidad ósea menor que la densidad ósea intrauterina correspondiente para su edad gestacional (EG).

Durante la vida fetal, la acumulación de mineral óseo es máxima durante el tercer trimestre (específicamente entre las 32 a 36 semanas de gestación), con una reserva de calcio y fosfato suficiente para responder al período de rápido crecimiento óseo en el esqueleto en desarrollo. En el tercer trimestre de gestación se genera aproximadamente el 80% de la acumulación de minerales óseos fetales. Esto explica una de las causas por la que los bebés nacidos prematuramente se verán privados de este depósito de minerales <sup>(3)</sup>

La etiología de la EMOP es multifactorial, el factor más importante en el prematuro son los bajos depósitos de calcio y fósforo esqueléticos al nacer comparado con los recién nacidos de término. Además, contribuyen con la desmineralización esquelética: la prolongación de nutrición parenteral, la morbilidad postnatal y algunos medicamentos como diuréticos, esteroides y cafeína. <sup>(4)</sup>

La edad gestacional y el peso al nacer han sido identificados como los factores de riesgo independientes más fuerte para EMOP. La bibliografía sugiere que todos los bebés nacidos de menos de 27 semanas de gestación o con un peso al nacer inferior a 1000 gramos tienen un alto riesgo de EMOP. <sup>(5)</sup>

El riesgo de desmineralización ósea, se ve agravado en los RNPT por la inactividad debido a la debilidad inherente, el tono deficiente y el anidamiento que conducen a un aumento en resorción ósea y disminución de la densidad mineral ósea.

Durante la vida intrauterina, el feto desarrolla actividad física al mover los miembros contra la resistencia que le opone la pared uterina, estímulo que se asocia con otros factores descritos para promover un crecimiento óseo ordenado. Esta reducción fisiológica de la resistencia a los movimientos después del nacimiento, asociada con el aporte deficiente de minerales, ayuda a provocar la osteopenia del prematuro. <sup>(6)</sup>

Por este motivo, se sugiere aplicar un programa de ejercicio físico asistido como una medida para disminuir el riesgo de desarrollo de osteopenia y futuras fracturas en RNPT. <sup>(7)</sup>

La presente tesina propone estudiar esta problemática mediante la búsqueda y el análisis de investigaciones realizadas sobre el uso del ejercicio físico asistido en la prevención de enfermedades metabólicas óseas del prematuro. Esto es ¿El ejercicio físico asistido influye en el proceso de mineralización ósea en recién nacidos prematuros?

## **II. OBJETIVOS**

### **II.a - OBJETIVO GENERAL**

- Analizar los efectos del ejercicio físico asistido sobre la mineralización ósea en recién nacidos prematuros hospitalizados en neonatología.

### **II.b - OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar en la literatura cuáles son las características que deben tener los recién nacidos para considerar la utilización de ejercicio asistido como terapia.
- Analizar los efectos del ejercicio físico asistido en la resistencia ósea y en el desarrollo de osteopenia
- Analizar según la bibliografía la frecuencia y duración de la aplicación de esta modalidad.

### III. MARCO TEÓRICO

#### III.a - PREMATUREZ

##### III.a.1- DEFINICIÓN

Se considera prematuro a todo recién nacido (RN) vivo con una edad gestacional menor o igual a 37 semanas completas de gestación. En estos niños el peso de nacimiento (PN) guarda una relación inversa con la mortalidad y la presencia de morbilidades asociadas: a menor peso de nacimiento, mayor morbimortalidad. Se considera de bajo peso de nacimiento (BPN) a aquellos recién nacidos con un peso inferior a 2500 gramos y de extremadamente bajo peso (EBPN) a los que pesan menos de 1500 g.

Los niños que nacen con menos de 1500 gramos constituyen poblaciones altamente vulnerables, con alto riesgo de morir o de enfrentar graves problemas en las primeras semanas de vida; para quienes sobreviven y egresan de las unidades de neonatología, aún queda, en muchos casos, un curso pediátrico diferente y complejo.

(8)

##### III.a.2- CLASIFICACIÓN

Existen diferentes definiciones y clasificaciones de los recién nacidos pretérmino para una mejor organización de los aspectos a tener en cuenta. Las definiciones de uso común son las siguientes (9)

EDAD GESTACIONAL	Tiempo transcurrido desde el primer día del último período menstrual normal hasta el día del parto. La edad gestacional se describe en semanas completas.
EDAD CRONOLÓGICA	Tiempo transcurrido desde el nacimiento
EDAD POST MENSTRUAL	Es la suma de la edad gestacional más la edad cronológica. Se utiliza para describir la edad durante el período perinatal en la estancia en el hospital. Un bebé nacido a las 28 semanas que ahora tiene 4

	semanas de edad, tiene una edad post menstrual de 32 semanas.
EDAD CORREGIDA	<p>Edad cronológica reducida al número de semanas nacidas antes de las 40 semanas de gestación. Se usa para describir la edad de los niños que nacieron prematuros hasta la edad de 3 años. Un bebé nacido a las 28 semanas, el cual tiene una edad cronológica de 6 meses, tiene una edad corregida de 14 semanas.</p> <p>El cálculo es:</p> $\text{edad cronológica (semanas)} - (40 - 28 \text{ semanas}) =$ $26 \text{ semanas} - 12 \text{ semanas} =$ <p style="text-align: center;"><u>14 semanas</u></p>
Recién nacido a término (RNT)	37 a 42 semanas de gestación y edad menor a un mes
Recién nacido pretérmino (RNPT)	Menos de 37 semanas de gestación
Recién nacido prematuro extremo	Menos de 28 semanas de gestación
Bajo peso al nacer (BPN):	Menos de 2500 gramos
Muy bajo peso al nacer (MBPN)	Menos de 1500 gramos
Extremadamente bajo peso al nacer (EBPN)	Menos de 1000 gramos

### III.a.3- CAUSAS

El parto prematuro se concibe hoy como un síndrome, es decir, una condición causada por múltiples patologías, cuya expresión última y común denominador son las contracciones uterinas y dilatación cervical iniciadas antes de las 37 semanas de gestación. Evidencias clínicas, anatomopatológicas, microbiológicas, experimentales y bioquímicas han permitido identificar hasta hoy las siguientes causas: infección intraamniótica, isquemia uteroplacentaria, malformaciones fetales, sobredistensión uterina, factores inmunológicos y estrés.

Las etiologías mencionadas se encuentran, en su mayoría, en etapa de comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados, como la determinación de su prevalencia. Para el caso de infección, existe convincente evidencia de que ella juega un papel fundamental.

El tratamiento clásico consiste en reposo, tocolíticos e inducción de madurez pulmonar. En la actualidad, el diagnóstico precoz de la infección intrauterina se ha transformado en otro elemento terapéutico importante en el manejo de las pacientes con amenaza de parto prematuro.

La forma como la prematurez puede producir daño es a través de la exposición a la vida extrauterina de un niño aún no preparado para ella. El impacto de la vida extrauterina puede afectar como un todo al neonato, desde la nutrición, la regulación térmica, la respiración, hasta el desarrollo neurológico. <sup>(10)</sup>

El parto prematuro es la causa más importante de morbilidad y mortalidad perinatal. Excluidas las malformaciones congénitas, la mayor parte de las muertes perinatales y de las anomalías neurológicas son atribuibles directamente a la prematurez, lo que ilustra la magnitud del problema. Aun cuando la incidencia de esta patología no ha mostrado modificaciones significativas en los últimos años, la morbimortalidad neonatal atribuible a ella muestra una tendencia descendente. La reducción mencionada se atribuye a la mejoría en el cuidado neonatal de los prematuros, más que al éxito de las estrategias preventivas y terapéuticas del trabajo del parto prematuro.

En los últimos años, los avances en la atención perinatal han reducido las tasas de mortalidad neonatal y aumentado las posibilidades de supervivencia, especialmente para los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (MBPN). A medida que la edad gestacional y el peso al nacer aumentan en estos bebés prematuros, la tasa de mortalidad disminuye y las tasas de morbilidad siguen siendo altas y presentan problemas motores, sensoriales y de desarrollo. La retinopatía del prematuro, la pérdida de audición, la enfermedad pulmonar crónica, los trastornos neurológicos, el déficit de atención y la alteración de la mineralización ósea son las afecciones que más frecuencia pueden desarrollarse en bebés prematuros. <sup>(11)</sup>

#### III.a.4- SITUACIÓN EN ARGENTINA

En Argentina, la mortalidad infantil (MI) muestra una tendencia descendente. En el más reciente reporte de la Dirección de Estadísticas e Información del Ministerio de Salud (2013), la mortalidad infantil fue de un 10,8% y la mortalidad neonatal (MN) de 7,4%.

En Argentina, aproximadamente 6 de cada 10 muertes en menores de un año ocurren antes de los 28 días de vida y un alto porcentaje de estas muertes son consideradas evitables; esto es, podrían haberse prevenido con mejor calidad de atención, como control adecuado del embarazo y parto y una atención del recién nacido oportuna y eficiente.

En nuestro país, el 10% de los recién nacidos vivos son prematuros, el 7,5% del total de los nacimientos corresponde a recién nacidos con un peso inferior a 2500 gramos y el 1,1% a los nacidos con un peso inferior a 1500 g. <sup>(8)</sup>

### III.b - NEONATOLOGÍA

#### III.b.1 - DEFINICIÓN

La neonatología es la rama de la pediatría que se dedica al estudio y manejo integral del ser humano desde su nacimiento hasta los 28 días de vida extrauterina. Los cambios fisiológicos que implica el paso de la vida intrauterina a la extrauterina son los que determinan las características del recién nacido normal y de aquellos que nacen con alguna patología. El organismo del recién nacido debe adaptarse rápidamente a su vida fuera del útero y realizar muchos cambios que inician al momento del nacimiento y continúan a través del período neonatal. Esto requiere una adaptación de todos los órganos y sistemas que incluye la maduración de diversos sistemas enzimáticos y la puesta en marcha de diferentes mecanismos, que en el útero eran asumidos por la madre. El primer y más importante cambio es iniciar su respiración, posteriormente debe regular su propia temperatura, alimentación y desarrollar la habilidad de combatir las infecciones. Todos indispensables desde el nacimiento para sobrevivir en el ambiente extrauterino, un recién nacido grave es aquel que por alguna circunstancia no logra adaptarse a estos cambios o presenta alguna patología que amerita cuidados especiales en una unidad intensiva. <sup>(2)</sup>

### III.b.2 - UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO NEONATAL (UCIN)

Es un área del hospital que combina tecnología avanzada y profesionales de la salud capacitados para brindar cuidado especializado para los pacientes recién nacidos, ya sean estos pretérmino o nacidos a término. La UCIN puede también contar con áreas de cuidados continuos o intermedios para bebés que no están enfermos, pero necesitan un cuidado especializado. <sup>(12)</sup>

La unidad neonatal no es solo el lugar donde los recién nacidos enfermos o muy prematuros tienen que recuperarse de sus enfermedades, también es el lugar en el que sus cerebros van a madurar en un momento en el que miles de nuevas sinapsis se están produciendo a cada minuto. Los estímulos que recibe el recién nacido ingresado no solo influyen en su evolución, sino que modifican la estructura de su cerebro.

El diseño de las unidades neonatales tiene que ser el adecuado para que a los recién nacidos se les puedan prestar los cuidados necesarios para que mejoren de las patologías que presenten, y a su vez, estas unidades tienen que constituir un ambiente protector de su cerebro y facilitador de estímulo en sintonía con sus capacidades. Además, tiene que permitir la estancia de la familia y satisfacer las necesidades de los padres a lo largo del ingreso del niño que, en muchos casos, es muy prolongado. Por otro lado, tendrá que cubrir los requerimientos de los profesionales que desarrollan su actividad en la unidad neonatal, en la que pasan largas horas sometidos a situaciones muy estresantes. Es obvio que algunas de las necesidades sensoriales de los niños serán similares a las de sus cuidadores, pero otras pueden ser muy diferentes. El diseño de la unidad tendrá que intentar cubrir las necesidades de unos y otros. <sup>(13)</sup>

### III.c - ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA DEL PREMATURO

#### III.c.1 - INTRODUCCIÓN

La enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP) es la nueva designación para la osteopenia del prematuro, complicación propia de la prematuridad, que se caracteriza por una reducción del tejido osteoide y del componente mineral óseo

(CMO) y por alteraciones bioquímicas del metabolismo fosfo-cálcico, que puede ser propiciada por varios factores nutricionales y biomecánicos como el déficit de nutrientes, la inmovilización y la nutrición parenteral prolongadas y el empleo de medicaciones antagónicas con el metabolismo óseo.

Aunque previamente la incidencia de esta patología era similar o incluso mayor a la actual, la disminución progresiva de la mortalidad en los últimos años y la mayor experiencia clínica, han hecho que hoy en día la búsqueda sistemática de la EMOP sea una práctica clínica habitual en los centros con experiencia en neonatología. Este hecho permitiendo que cada vez con mayor frecuencia se esté diagnosticando y tratando precozmente la patología, incluso en formas leves que previamente no se detectaban. <sup>(14)</sup>

Se define a la EMOP también como una reducción en el contenido mineral óseo en relación con el nivel esperado de mineralización para un bebé de tamaño o edad gestacional comparable en combinación con cambios radiográficos y bioquímicos.

La mineralización ósea es un proceso de 2 fases: primero los osteoblastos forman osteoide (matriz ósea orgánica) seguido de la incorporación de minerales (calcio y fósforo) en el osteoide recién formado. El contenido mineral óseo es una medida de la cantidad de minerales en un segmento de hueso.

El sistema esquelético tiene muchas funciones en el cuerpo, incluida la homeostasis mineral, el tampón ácido-base, la desintoxicación, la hematopoyesis y el almacenamiento de energía. En la homeostasis mineral, la movilización de calcio, magnesio y fósforo para mantener el equilibrio mineral es una prioridad, incluso si es a costa de perder la integridad ósea. Por lo tanto, los bebés prematuros con un sistema esquelético ya debilitado movilizarán minerales hacia la sangre y, en consecuencia, perderán más resistencia ósea. <sup>(15)</sup>

Para la formación del hueso en el feto es necesario un aporte adecuado de proteínas, energía, calcio y fósforo. Para la formación de la matriz orgánica son importantes las proteínas y la energía; el calcio y el fósforo son necesarios para la posterior mineralización.

El desarrollo óseo comienza en la octava semana de vida intrauterina y la mineralización se produce principalmente durante el último trimestre. <sup>(16)</sup> Durante el último trimestre de gestación, la transferencia placentaria de calcio y fósforo es de 310 mg/kg/día y de 170 mg/kg/día, respectivamente, mientras que la acreción cálcica es mucho menor: 120 a 160 mg/kg/día. A pesar de que estas cifras no cuentan con

un aval universal, ya que la dispersión de datos es muy amplia, lo que representan es que no se deben confundir las cifras de transferencia placentaria de minerales con aquellas que se depositan definitivamente en el hueso (acreción ósea).

Después del nacimiento, la provisión de calcio y fósforo es menor por la dificultad que presenta la solubilidad de estos minerales, tanto en las soluciones parenterales como en las fórmulas lácteas. Esta situación es la que potencia el riesgo de osteopenia.

La osificación de la matriz fibrosa conduce a la formación de los huesos planos, mientras que la osificación endocondral ocurre en los huesos largos y determina su crecimiento longitudinal.

Durante la segunda parte del embarazo se producen primero las estructuras membranosas de los huesos planos y el primordio cartilaginoso de los huesos largos. En el último trimestre de la gestación, se intensifican los depósitos de hidroxapatita sobre los huesos, con un flujo placentario elevado de calcio, que produce una "hipercalcemia" relativa en el feto. Esta acreción de calcio se relaciona de manera exponencial con la edad gestacional para que a partir de los 5 gramos de calcio corporal al comienzo del embarazo el feto acumule 30 gramos de este mineral a su llegada a término.

En el momento del nacimiento se produce la interrupción brusca del suministro de nutrientes a través de la placenta, entre ellos el calcio y el fósforo, lo que genera hipocalcemia en los recién nacidos prematuros. Esto se ve favorecido por la alta concentración de calcitonina y la lenta reacción de las glándulas paratiroides para regular el nivel plasmático de estos minerales.

Una vez estabilizado el recién nacido, el aporte de minerales no sólo debe perseguir la homeostasis, sino asegurar una acreción ósea eficiente. En el recién nacido de muy bajo peso, este objetivo trata de conseguirse mediante la implementación temprana de nutrición parenteral y enteral.

Es necesario destacar que la densidad ósea de los huesos largos declina un 30% en el primer semestre de vida, como resultado del agrandamiento progresivo de la cavidad medular a expensas del crecimiento cortical.

Durante la vida intrauterina, el feto desarrolla actividad física al mover los miembros contra la resistencia que le opone la pared uterina, estímulo que se asocia con otros factores descritos para promover un crecimiento óseo ordenado. Esta reducción fisiológica de la resistencia a los movimientos después del nacimiento, asociada con el aporte deficiente de minerales, ayuda a provocar la osteopenia del prematuro.

La causa de la enfermedad metabólica ósea del prematuro se ha atribuido al problema particular de disponibilidad de sustrato mineral. Los factores que contribuyen a la enfermedad ósea del parto prematuro incluyen enfermedades crónicas, hiperalimentación prolongada, displasia broncopulmonar y el uso de medicamentos hipercalcúricos como furosemida y metilxantinas, que aumentan las pérdidas de calcio. Además, la falta de actividad física y contracción muscular en contra de resistencia en el prematuro aumenta la resorción ósea y desmineralización. <sup>(6)</sup>

La patología se desarrolla generalmente a partir de las 4 semanas de vida, con amplia variabilidad clínica, desde formas leves asintomáticas, hasta el clásico raquitismo, favorecedor de múltiples fracturas y alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, si la desmineralización es grave.

Aunque la EMOP es una enfermedad autolimitada en el tiempo, la recuperación puede durar hasta 2 años. Algunos estudios evidencian incluso retrasos de crecimiento postnatal a los 8-12 años de edad. Por tanto, si fracasa la prevención, se estará favoreciendo la presencia de fracturas y retrasos en la velocidad de crecimiento, además de otros efectos a largo plazo, como la osteopenia en edad adulta. <sup>(17)</sup>

### III.c.2- FACTORES DE RIESGO

La osteopenia del prematuro es de origen multifactorial. El riesgo está estrechamente asociado con la edad gestacional, el peso del recién nacido, el tipo de alimentación, el retraso de los aportes enterales y con la gravedad del proceso total. Así, el riesgo de afectación ósea es mayor en los prematuros en situación clínica grave; siendo común la historia de prematuridad extrema con muy bajo peso. <sup>(17)</sup>

El conocimiento y la identificación de los factores predisponentes permiten anticiparse a situaciones de grave compromiso óseo. El control temprano de la osteopenia y su detección posibilitan una intervención precoz que permite evitar un padecimiento más serio en estos lactantes.

La prematuridad es el factor primario, ya que la exposición intrauterina limitada de estos niños conduce a una mineralización deficiente al nacer.

Las principales dificultades de los prematuros para poder mantener una adecuada mineralización ósea son:

- El aporte de calcio y fósforo por vía enteral puede administrarse en cantidad inadecuada según la leche o el enriquecimiento utilizado o chocar con el inconveniente de la intolerancia digestiva.
- La baja solubilidad de estos minerales en las soluciones parenterales condiciona también situaciones de bajo aporte cuando se las utiliza durante períodos prolongados.
- Las dificultades se multiplican cuando la nutrición del prematuro debe efectuarse con base en la restricción de líquidos, como ante la de presencia de displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas con insuficiencia cardíaca o conducto arterioso permeable.
- El gasto energético elevado, como en el caso de los cuadros de sepsis o de dificultad respiratoria, conduce también a un alto riesgo de aparición de osteopenia, sobre todo en pequeños que cursan varios episodios de este tipo durante su hospitalización. En estos casos, la osteopenia sería el resultado de la sumatoria de episodios repetidos de hipercatabolismo global.
- La terapia prolongada con diuréticos y xantinas es responsable de altas pérdidas urinarias de estos minerales.
- Los corticoesteroides utilizados por vía sistémica son potentes inhibidores de la función osteoblástica disminuyendo la mineralización ósea, lo que se confirma por la reducción de la fosfatasa alcalina sérica hueso-específica y la osteocalcina, como se evidencia al cabo de tres semanas de tratamiento con corticoides sistémicos. Estos cambios pueden ser reversibles al suspender la medicación.
- La falta de actividad física, por lo general subestimada por el neonatólogo, es otro de los factores que convergen como causales de EMOP. La falta de actividad física y de contracción muscular en contra de resistencia en el prematuro aumenta la resorción ósea y la desmineralización.
- Uno de los factores que inciden sobre el desarrollo del esqueleto pasa por los estímulos funcionales a los que están sometidos los huesos. El hueso crece y su fuerza aumenta en aquellos sectores más estimulados, lo que genera estabilidad esquelética. Se observa in vitro un aumento de la actividad osteoblástica en respuesta a una carga mecánica, mientras que ante la ausencia estimulación se ha demostrado aumento de la resorción ósea, acompañada por pérdida de calcio urinario y disminución de la masa ósea.

- La alteración del crecimiento óseo también se ha visto en casos de déficit de interacción músculo-hueso, como ante enfermedad muscular con hipotonía congénita.
- La parálisis cerebral con la reducción espontánea de la movilidad de los miembros conduce a la disminución de la fortaleza ósea.

Estos estados han sido documentados por estudios de densitometría ósea.

El prematuro tiene una tasa de recambio óseo que decuplica a la del adulto y sextuplica a la del escolar. <sup>(6)</sup>

### III.c.3 - DIAGNÓSTICO

#### III.c.3.1 - Diagnóstico clínico

La osteopenia representa el estadio inicial de la metabolopatía ósea del prematuro.

Este cuadro puede ser asintomático y sólo es descubierto por:

- Antecedentes de riesgo
- Índices bioquímicos para el control del metabolismo fosfocálcico que deben practicarse en forma sistemática y con cierta periodicidad.

Se miden los niveles séricos de:

- Fosfatasa alcalina
- Calcemia
- Fosforemia

Es importante tener en cuenta que la radiografía no es un método confiable para detectar este cuadro.

El diagnóstico tradicional de este estado mediante la determinación de los niveles séricos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina se ha visto enriquecido por la determinación sérica de la osteocalcina y, fundamentalmente, por las imágenes proporcionadas por la absorciometría dual con energía proporcionada por rayos X (DEXA) <sup>(6)</sup>

#### III.c.3.2 - Diagnóstico radiológico

En ocasiones, la osteopenia se descubre como un hallazgo accidental en las radiografías de rutina, con características de hipomineralización o fracturas cicatrizadas.

Se recomienda la radiografía de la muñeca y/o rodilla porque estas regiones tienen una alta actividad metabólica. Desafortunadamente, la desmineralización ósea puede no ser fácilmente evidente mediante esta técnica hasta que se haya producido al menos el 20% de la pérdida ósea.

Koo et al desarrollaron el siguiente esquema para evaluar la gravedad:

- Normal: densidad normal con línea blanca en la región metafisaria
- Grado 1: pérdida de la línea blanca densa en las metáfisis, adelgazamiento de la corteza
- Grado 2: pérdida de la línea blanca densa en las metáfisis, adelgazamiento de la corteza, deshilachado irregular o ahuecado en las metáfisis
- Grado 3: cambios óseos observados en los grados 1 y 2 además de la fractura.

(15)

El examen físico también constituye, junto con la radiología convencional, un elemento insuficiente para el diagnóstico, que hoy se apoya, fundamentalmente, en la densitometría ósea y los índices bioquímicos convencionales. <sup>(6)</sup>

### III.c.3.3 - Marcadores bioquímicos

Varios marcadores bioquímicos séricos, entre ellos calcio, fósforo y fosfatasa alcalina se han utilizado para la detección temprana de la osteopenia de la prematuridad.

Los marcadores bioquímicos del recambio óseo están constituidos por una enzima relacionada directamente con la actividad osteoblástica u osteoclástica, o un constituyente de la matriz ósea, cuantificables en sangre u orina y que indica la calidad de la remodelación ósea.

La calcemia no es útil como prueba de pesquisa para osteopenia, ya que el organismo regula el nivel de calcio en sangre a través de mecanismos compensadores para mantenerlo estable. Puede también estar elevada en caso de depleción de fósforo con hipofosfatemia.

En cambio, la fosfemia es un buen marcador de la suficiencia de fósforo orgánico. Niveles de fosfemia persistentemente bajos reflejan un aporte de fósforo inadecuado y pueden indicar una probabilidad creciente desarrollar osteopenia. Así, el monitoreo

seriado y la suplementación adecuada pueden prevenir la osteopenia debida a la deficiencia de sustrato fósforo.

Dado que el hueso es un tejido dinámico que alterna ciclos de resorción con otros de neoformación ósea, esta remodelación continua tiene su expresión sérica a través de distintas sustancias que reflejan la calidad de crecimiento. Estos marcadores nos orientan acerca de un crecimiento óseo anormal debido a la falta de minerales o al crecimiento rápido, con falta de equilibrio en el aporte de los distintos nutrientes.

Se han creado diversos métodos para evaluar el recambio óseo. No obstante, en la práctica diaria los más empleados son los marcadores bioquímicos por su carácter no invasivo, bajo costo, disponibilidad y rapidez.

Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo han aportado una nueva visión de la fisiología del hueso y de la patogenia de sus enfermedades. <sup>(6)</sup>

**La formación ósea** se evalúa mediante mediciones de fosfatasa alcalina total, fosfatasa alcalina ósea específica circulante (BSAP), el propéptido C-terminal del procolágeno tipo I (PICP) y la osteocalcina. <sup>(18)</sup>

Fosfatasa alcalina total: Se trata de una enzima liberada desde la membrana del osteoblasto y por otras poblaciones celulares extra óseas, como el hígado, placenta y riñón. Así el valor sérico total representa la suma de las distintas isoformas, por lo que no representa especificidad en cuanto al metabolismo óseo exclusivo. En ausencia de enfermedad hepática, su incremento sérico indica un aumento de la actividad osteoblástica.

Fosfatasa alcalina ósea específica: Es una enzima liberada desde la membrana del osteoblasto, que promueve la formación de hueso al liberar fosfato hacia la matriz ósea para la formación de cristales de hidroxapatita. Su incremento sérico indica un aumento de la actividad osteoblástica.

Propéptido C-terminal del procolágeno tipo I (PICP): Los péptidos de extensión del procolágeno I representan la forma previa a la escisión de sus extremos terminales, lo que libera péptidos que representan marcadores útiles de formación ósea, en consideración a que el colágeno es, por mucho, el componente orgánico más abundante de la matriz ósea.

Al ser el colágeno tipo I el principal producto de síntesis del osteoblasto, los propéptidos carboxi y aminotermiales serían, teóricamente, los marcadores ideales de formación ósea. Sin embargo, el hecho de que el colágeno tipo I aparezca también

en otros tejidos distintos del hueso, limita su uso en el estudio de la patología metabólica ósea.

Osteocalcina: es una proteína no colágena de la matriz ósea, secretada específicamente por las células de formación ósea, se relaciona estrechamente con la actividad osteoblástica. Se trata de la proteína no colágena más abundante del hueso, tiene 49 aminoácidos y es específica del hueso y la dentina.

Su función no está definitivamente aclarada y sólo una pequeña fracción escapa hacia la circulación sanguínea y puede ser medida por radioinmunoensayo. Se relaciona íntimamente con estados de aumento de la remodelación ósea. <sup>(6)</sup>

Los **marcadores de resorción ósea** miden la actividad osteoclástica. Los más importantes y usados corresponden a exámenes urinarios.

Telopéptido de enlaces cruzados carboxi terminales del colágeno tipo I (ICTP): Es utilizado como marcador de la resorción ósea que refleja la actividad osteoclástica.

<sup>(18)</sup>

Piridolinas: Se distinguen las siguientes sustancias:

- Piridolina (Pyd)
- Desoxipiridinolina (D-Pyd)

La Pyd se distribuye ampliamente, aunque solo en pequeñas cantidades en el colágeno tipo I del hueso, colágeno tipo II del cartílago y en otras zonas del tejido conectivo, excluyendo la piel.

La D-Pyd se distribuye sólo a nivel del colágeno I del hueso.

La proporción en la matriz ósea entre Pyd/D-Pyd presenta un cociente cercano a 3. Las piridolinas no son reutilizadas en la síntesis de colágeno ni metabolizadas in vivo y se excretan en la orina de forma libre (40%) o ligada a péptidos. Las piridolinas urinarias expresan bien las diferentes situaciones de cambio de metabolismo óseo, en las distintas situaciones en las que la remodelación se encuentra alterada.

#### III.c.3.4 - Estudios complementarios

- Ultrasonografía cuantitativa (QUS) Es un método diseñado para medir la velocidad de propagación de los ultrasonidos (SOS) en múltiples sitios esqueléticos mediante una transmisión axial. De manera concisa, la medición del SOS se basa en el hecho de que las ondas de ultrasonido se propagan más rápidamente a través del hueso que a través del tejido blando. Tiene las ventajas de ser portátil, relativamente

barato y no implica ninguna radiación. <sup>(6)</sup> Los parámetros medidos por QUS se relacionan con la densidad mineral y la estructura ósea, pero no con el espesor cortical. La velocidad de propagación de los ultrasonidos se mide en metros/segundo (m/s) y varía en función de la densidad y de la organización estructural del hueso. <sup>(20)</sup>

- Absorciometría dual con energía de rayos X (DEXA) La DEXA usa 2 X-ray de relativamente alto y bajo nivel de energía para estimar la densidad mineral ósea corporal total o regional. Es actualmente el estándar de oro para la medición de la masa ósea en los adultos y los resultados se correlacionan bien con el riesgo de fractura. No es invasiva y produce buena resolución de imagen. Su uso en pacientes con baja masa corporal ahora se ha validado y la DEXA es conveniente para la determinación de la composición corporal y la densidad mineral ósea en los niños prematuros y de término, como también para la estimación de la composición de ganancia de peso y de la acreción mineral.

DEXA evalúa la composición corporal (cuerpo total) midiendo el contenido mineral óseo (mg), la densidad mineral ósea ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ), área ósea ( $\text{cm}^2$ ), masa magra (LM, g) y masa grasa (g). <sup>(21)</sup>

Su costo operativo es bajo.

Mediante esta técnica se observó:

- 100% de prematuros menores de 1500 g tienen menos de 1 desvío estándar (DS) de densidad ósea.
- 46% de prematuros menores de 1000 g tienen menos de 2 DS de densidad ósea. <sup>(6)</sup>

#### III.c.4 - PREVENCIÓN

Lo más importante en la prevención y tratamiento de la EMOP es aportar una cantidad adecuada de Calcio, Fósforo y Vitamina D a todos los RN menores a 1500 gramos.

Se indica como prevención:

- Vitamina D: 400 UI/día hasta el año de edad corregida. La suplementación con vitamina D no debe superar las 400 UI/día, ya que una cifra mayor no incrementa la absorción intestinal de calcio ni de fósforo.
- Calcio y Fósforo: Se sugiere el aporte de calcio de 150-200 mg/kg/día y fósforo 75-100 mg/Kg/día, al menos hasta los 3 Kg. de peso y/o 40 semanas de edad corregida, teóricamente hasta que recupera reservas y alcanza el

estándar de crecimiento del RN de término, esto es cercano a los 3 meses de edad corregida y/o hasta normalización de los niveles de fosfatasa alcalina en los casos de osteopenia demostrada. Las necesidades de calcio y fósforo pueden ser cubiertas de distintas formas, dependiendo del tipo de alimentación láctea que reciba el RN, la edad gestacional, el peso, patologías que presente y la etapa de crecimiento en que se encuentre.

- Uso de fortificadores de leche materna: El contenido de calcio en la leche materna es muy variable, con un promedio de 35mg/dl. La absorción por el prematuro es de un 70%, con una acreción del 63%. Esto ha conducido a la suplementación de la leche materna y a la formulación de productos artificiales con alta concentración de calcio y fósforo.

- Ejercicios pasivos: Movilizaciones de las extremidades por 5-10 minutos al día para promover la mineralización. <sup>(7)</sup> La actividad física que desarrolla el feto en el útero contribuye a evitar el desarrollo de crecimiento defectuoso del hueso por disfunción en la interacción músculo-hueso. Para imitar esta situación, se han utilizado programas de evaluación de actividad física en prematuros recurriendo a la movilización pasiva de los cuatro miembros, contra resistencia espontánea, lo que demostró: mayor progreso ponderal, mayor longitud del hueso del antebrazo, masa libre de grasa y mayor densidad ósea. <sup>(6)</sup>

La prevención de la fractura patológica es la meta más importante en el tratamiento de la osteopenia. Los huesos osteopénicos son muy vulnerables y propensos a sufrir fracturas patológicas con manipulaciones mínimas.

Se debe revisar toda la medicación administrada al prematuro, dado que algunos fármacos conducen a la pérdida de minerales (corticoides, xantinas, diuréticos). <sup>(7)</sup>

### III.c.5 - TRATAMIENTO

El tratamiento de la osteopenia neonatal es muy difícil y debe encararse, en principio, con una revisión cuidadosa de los nutrientes aportados. La referencia habitual pasa por el reconocimiento de una provisión inadecuada de minerales para la acreción ósea cuando se formulan las soluciones parenterales.

La nutrición parenteral está indicada a partir del primer día de vida en los recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento y debe mantenerse hasta que el aporte

enteral pueda asegurar, como mínimo, la cobertura calórico-proteica requerida por el prematuro para atravesar sin déficit el período de transición.

Las cantidades de calcio y fósforo necesarias para equiparar la acreción ósea intrauterina no se consiguen con la provisión única de aporte nutricional a través de la alimentación parenteral.

La cantidad del requerimiento de vitamina D no ha sido aun claramente establecida; se considera que 140 a 400 UI diarios son suficientes. Aunque no se ha demostrado el efecto directo de la vitamina D en solución parenteral sobre la mineralización ósea, su uso es necesario hasta conseguir un aporte enteral adecuado.

Cuando el prematuro se encuentra en condiciones hemodinámicas y clínicas de estabilidad, se incorpora el aporte enteral de nutrientes, en forma temprana y progresiva. La vía enteral condiciona una menor disponibilidad de nutrientes que la vía parenteral. Por lo que se deben tener consideraciones para optimizar la absorción de los nutrientes. En los prematuros, la absorción de calcio es del 60 al 70%, mientras que su retención se relaciona con el abastecimiento de fósforo. La complementación de la leche materna con fósforo normaliza la calciuria y permite que la retención de calcio llegue aproximadamente a 35 mg/kg/día.

Se podría aceptar que el crecimiento óseo y el depósito mineral óseo son dos fenómenos distintos, que se complementan para conseguir un incremento mineral adecuado en lactantes de muy bajo peso al nacer.

Se deduce que la leche materna enriquecida con fortificador constituye el alimento en el cual la interacción entre el crecimiento de la matriz ósea y el depósito mineral lo convierten en la mejor alternativa para la alimentación temprana de los neonatos con menos de 1500 gramos de peso al nacer.

Es necesario utilizar una fórmula enriquecida en los prematuros. Para los que reciben leche materna exclusiva es preciso contar con suplementos de calcio y fósforo. El tiempo en que deben utilizarse estos fortificadores no se ha precisado en forma unánime, pero considerando que el raquitismo complica la osteopenia alrededor del cuarto mes de edad corregida, se sugiere no suspender los aportes antes de los seis meses.

Sin embargo, hasta la fecha parece poco probable evitar el déficit nutricional y de la mineralización ósea al alta de estos prematuros.

Algunas consideraciones respecto al tratamiento:

- En general, un aporte de 200 mg de calcio y 100 mg de fósforo por kg/día es adecuado.
- Aporte de proteínas: mayor aporte de proteínas, dentro del rango permitido, provoca mayor aumento de peso y disminuye la pérdida de calcio urinario.
- Terapia física: movimientos espontáneos restringidos (especialmente antigraedad) en menores de 1500 g, durante 5 a 10 minutos por día, acompañados por movimientos pasivos con resistencia pasiva suave se asocian con mejor crecimiento óseo (controlado por DEXA)
- Seguimiento a largo plazo: los prematuros son más pequeños y livianos que sus pares nacidos a término, con una concentración mineral ósea corregida por talla y peso igual a sus pares nacidos a término: a los 8 años de edad, la osteocalcina permanece algo elevada en los nacidos con peso inferior a 1500 gramos.

La diferencia entre la prevención y el tratamiento de estos estados no tiene límites precisos, por lo que comparten prácticamente las mismas indicaciones. <sup>(6)</sup>

### III.c.6 - ACTIVIDAD FÍSICA COMO TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA OSTEOPENIA

La mayoría de los esfuerzos terapéuticos para prevenir la osteopenia de la prematuridad se han centrado en cambios nutricionales. Sin embargo, a pesar de la mejora en la nutrición parenteral y enteral, los grandes avances en los cuidados posnatales intensivos, la reducción en el uso de esteroides sistémicos y de diuréticos con pérdida de calcio; estos esfuerzos han sido solo parcialmente exitosos en mejorar la mineralización ósea prematura. <sup>(22)</sup>

Estudios recientes sobre el uso de intervenciones de actividad física en recién nacidos prematuros han demostrado ser prometedores en efectos protectores para la resistencia y el metabolismo óseo. Estos estudios indicaron que los ejercicios pasivos asistidos en rango de movimiento realizados en las grandes articulaciones resultaron en mejoras de la mineralización y la resistencia ósea.

En 1995 Laurie Moyer-Mileur <sup>(23)</sup> propone un programa de ejercicios físicos asistidos para prematuros basándose en el concepto de que la actividad física mejora la calidad ósea. Su fundamento se basa en que la tensión mecánica en los huesos y las articulaciones estimula la formación y el crecimiento óseo. Los osteoblastos, las

células responsables de la formación de hueso, aumentan la actividad en respuesta a la tensión mecánica. La actividad física aumenta la masa ósea en niños, adultos jóvenes y personas mayores. La falta de actividad física, como se observa en los adultos postrados en cama, aumenta la resorción ósea y la hipercalcemia y disminuye la densidad ósea.

La atención estándar de los bebés prematuros hospitalizados en neonatología incluye el posicionamiento dentro de nidos para el cuidado postural (“anidamiento”) y la disminución de la estimulación sensorial y física. Por lo tanto, los bebés prematuros hospitalizados tienen actividad física limitada, lo que puede aumentar la resorción ósea y la desmineralización y conducir al raquitismo. A partir de estas consideraciones, Moyer Mileur llevó a cabo un estudio comparativo para evaluar si un programa de actividad física promovería la mineralización ósea en esta población de alto riesgo. El programa de actividad física que aplicó al grupo ejercicio consistió en ejercicios asistidos de amplitud de movimiento con compresión suave, realizando movimientos de extensión y flexión de las extremidades superiores e inferiores. Cada movimiento se realizó cinco veces en la muñeca, el codo, el hombro, el tobillo, la rodilla y la cadera cinco veces por semana. Debido a que la estimulación táctil podría haber influido en el crecimiento y el desarrollo, los pacientes del grupo control tuvieron un período interactivo diario que consistía en sostenerlos y acariciarlos, pero sin estimulación motriz.

La conclusión que arrojó este estudio fue que un programa de actividad física puede aumentar los efectos de una nutrición adecuada en bebés prematuros sanos con muy bajo peso al nacer al promover el aumento de peso y de la masa ósea y al disminuir el riesgo de osteopenia.

La utilización de ejercicios para prevención de la osteopenia puede explicarse por la "Ley de Wolff" <sup>(24)</sup> que describe las adaptaciones estructurales de los huesos a la estimulación mecánica. La carga mecánica sobre los huesos y las articulaciones puede estimular la formación y el crecimiento de los huesos, como se vio en estudios previos en niños, jóvenes y ancianos y en animales. Frost propuso la teoría del mecanostato para explicar este fenómeno. Las cargas voluntarias más grandes en los huesos que soportan carga (incluidas tibias, fémures y caderas) determinan la mayor parte de su fuerza después del nacimiento. La carga ósea está asociada con el impacto directo del hueso contra otro objeto y la carga activa y pasiva que el hueso realiza a partir de los músculos adheridos al hueso. Por lo tanto, la fuerza o el

crecimiento óseo podría promoverse o adaptarse a partir de contracciones musculares fuertes.

Los recién nacidos pretérmino suelen ser hipotónicos y tienen movimientos menos activos en comparación con los bebés a término después del nacimiento. Según la teoría del mecanostato óseo propuesta por Frost, podría haber una modulación posnatal para aumentar la resorción ósea en los lactantes de MBPN. Esto podría explicar parte del mecanismo de la EMOP y por qué la actividad física pasiva en sus primeros años de vida podría mejorar esta condición.

Otro enfoque, propuesto en el año 2012 por Haley y Cols. <sup>(25)</sup> sostiene que la estimulación táctil/kinestésica (TKS), una forma de masaje infantil que incluye movimiento kinestésico, optimiza el desarrollo óseo postnatal en bebés prematuros. La intervención propuesta, llamada TKS, consiste en la aplicación de seis golpes moderados al bebé colocado en posición supina en las siguientes áreas: 1) piernas desde la parte superior de los muslos hasta los tobillos y pies, 2) el pecho sobre la caja torácica, 3) hombros a manos, 4) cabeza desde la coronilla hasta el cuello e incluyendo la cara, 5) hacia atrás desde el cuello hasta la cintura (realizado con el bebé permaneciendo en posición supina). El procedimiento es aplicado por un masajista con licencia durante 20 minutos, dos veces al día, 6 días a la semana, durante dos semanas.

Se propone a la TKS como un método que optimiza la resistencia ósea en los bebés prematuros al atenuar la disminución que normalmente sigue al parto prematuro.

### III.c.7 - ESTRÉS EN EL RECIÉN NACIDO

Otro factor de riesgo que influye negativamente en la mineralización ósea es el aumento de los niveles de cortisol durante un período prolongado. El cortisol es una hormona esteroidea producida por la glándula suprarrenal. Se libera como respuesta al estrés y a un nivel bajo de glucocorticoides en la sangre. Un nivel alto de cortisol es un factor de riesgo de EMOP al aumentar la resorción ósea. <sup>(22)</sup>

Los bebés prematuros de MBPN hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales enfrentan factores estresantes a causa de estímulos ambientales como, luces y ruidos, estímulos sensoriales limitados e intervenciones dolorosas repetitivas. Además, las interacciones madre-hijo que les permiten afrontar el estrés son limitadas

y los niveles de estrés aumentan. Todos estos factores producen que la liberación de cortisol en respuesta al estrés aumente y, por lo tanto, el estado clínico del lactante prematuro puede verse afectado negativamente.

La experiencia estresante provoca un aumento del cortisol y se cree que la respuesta máxima del cortisol a cualquier estímulo doloroso ocurre entre 20 y 30 minutos después del estímulo. Diferentes estudios han medido el nivel de cortisol salival para valorar el nivel de estrés en los RNPT.

Para objetivar el estrés sufrido por el paciente también se utiliza la medición del cortisol sérico <sup>(11)</sup> y se usan escalas que se basan en la observación de cambios conductuales, como los movimientos faciales, el llanto y el comportamiento general, y otras incluyen, además, cambios fisiológicos, como la frecuencia cardíaca (FC), la frecuencia respiratoria (FR) y la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>). En los prematuros, la expresión del dolor está más relacionada con estos cambios fisiológicos que con los conductuales, por lo cual algunas escalas validadas para prematuros dan más peso a la respuesta fisiológica.

La bibliografía refiere que, en una estadía de tres meses en la unidad de cuidados intensivos neonatales, un RNPT puede ser sometido a alrededor de 300 procedimientos dolorosos. Debido a la inmadurez de su sistema nervioso, los RN son particularmente vulnerables a los efectos del dolor y el estrés. <sup>(26)</sup>

En los últimos años, el reconocimiento de la existencia del dolor en el RN y su tratamiento se han constituido en uno de los paradigmas de buena práctica clínica. Hoy se conoce que el dolor agudo produce cambios adversos a corto plazo y que el dolor crónico reiterado altera su procesamiento, los sistemas de respuesta ante el estrés y el neurodesarrollo a largo plazo.

Debido a los efectos deletéreos que produce el dolor y el estrés sobre el desarrollo general del recién nacido, en los últimos años se le ha prestado más atención a este factor nocivo y se han desarrollado estrategias farmacológicas y no farmacológicas para prevenir, evaluar y tratar estrés que sufren estos recién nacidos inmaduros en la UCIN. <sup>(27)</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

La supervivencia de prematuros cada vez más pequeños obliga a los profesionales de salud a buscar herramientas que busquen disminuir la enfermedad asociada a la prematurez en el corto, mediano y largo plazo.

La EMOP está descrita como una de las complicaciones frecuentes y se ofrecen distintas herramientas para su prevención, pero la mayoría de ellas asociadas a la nutrición y administración de complejos vitamínicos. Existen algunas recomendaciones sobre la aplicación de un programa de ejercicios asistidos, pero hay disparidad entre la frecuencia y modo de aplicación.

Debido a la necesidad de encontrar alternativas para el cuidado de los recién nacidos internados surge la propuesta de analizar en la bibliografía la influencia que tiene el ejercicio físico en la prevención de enfermedades metabólicas óseas en el prematuro.

#### **IV. MÉTODOS**

Para desarrollar los objetivos expuestos anteriormente se llevó a cabo una Revisión bibliográfica poniendo especial atención a la aplicación de ejercicios físicos asistidos a pacientes recién nacidos pretérmino internados en neonatología y a la influencia de los mismos sobre el metabolismo óseo.

Se realizó la búsqueda bibliográfica en los períodos comprendidos entre el año 2000 y la actualidad, en las siguientes bases de datos: Pubmed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Scielo. Se utilizó también la Biblioteca Electrónica de Ciencia y Tecnología del MinCyT para la búsqueda bibliográfica, en la cual no se encontró ningún artículo de interés.

Se incluyeron los estudios publicados desde el año 2000 en adelante, aplicados en recién nacidos prematuros internados en neonatología. Por su parte se excluyeron los estudios que no eran ensayos clínicos y los que no consideraron al tratamiento kinésico como una herramienta terapéutica.

Se utilizaron las siguientes Palabras Clave:

##### Término libre

- Prematuro
- Osteopenia

##### Términos DeCs

- Fisioterapia
- Recién nacido prematuro
- Enfermedades óseas metabólicas
- Ejercicio

##### Términos MeSH

- Physical Therapy Speciality
- Infant, Premature
- Bone Diseases, Metabolic
- Exercise

## Estrategias de búsqueda

Las combinaciones de palabras claves en inglés fueron:

- (physical therapy modalities[MeSH Terms]) AND (infant, premature[MeSH Terms])
  - En PubMed: 225 artículos
  - En BVS: 114 artículos
  - En Scielo: 6 artículos
  - En Google académico: 25 artículos
- ((physical therapy modalities[MeSH Terms]) AND (infant, premature[MeSH Terms])) AND (bone disease, metabolic[MeSH Terms])
  - En PubMed: 4 artículos
  - En BVS: 1 artículo
  - En Scielo: 0 artículos
  - En Google académico: 0 artículos
- (exercise[MeSH Terms]) AND (infant, premature[MeSH Terms])
  - En PubMed: 68 artículos
  - En BVS: 260 artículos
  - En Scielo: 6 artículos
  - En Google académico: 282
- ((exercise[MeSH Terms]) AND (infant, premature[MeSH Terms])) AND (bone disease, metabolic[MeSH Terms])
  - En PubMed: 4 artículos
  - En BVS: 7 artículos
  - En Scielo: 0 artículos
  - En Google académico: 11 artículos

Las combinaciones de palabras clave en español fueron:

- (tw:(prematuro)) AND (tw:(ejercicio)) AND (tw:(osteopenia))
  - En PubMed: 0 artículos
  - En BVS: 7 artículos
  - En Scielo: 0 artículos
  - En Google académico: 41

- tw:(Enfermedades Óseas Metabólicas)) OR (tw:(osteopenia)) AND (tw:(recien nacido prematuro))
  - En PubMed: 0 artículos
  - En BVS: 138 artículos
  - En Scielo: 2 artículos
  - En Google académico: 1 artículo
  
- (tw:(enfermedades óseas metabólicas)) OR (tw:(osteopenia)) AND (tw:(recién nacido prematuro)) AND (tw:(ejercicio))
  - En PubMed: 0 artículos
  - En BVS: 6 artículos
  - En Scielo: 0 artículos
  - En Google académico: 49

Para la selección de artículos se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

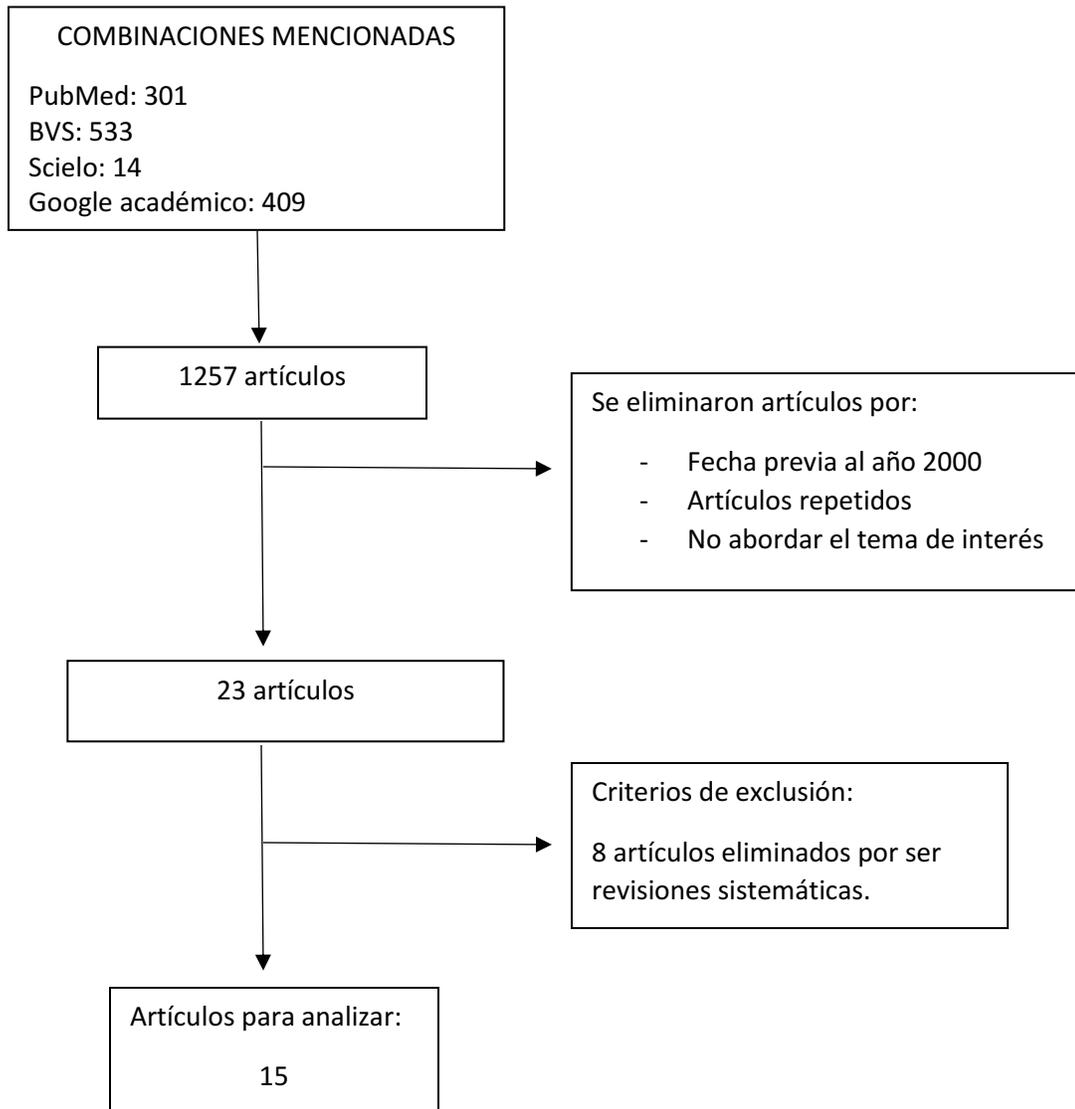
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Estudios realizados en recién nacidos prematuros
- Estudios que propongan la terapia física como tratamiento
- Publicaciones desde enero del 2000 a agosto del 2020
- Artículos de ensayos clínicos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Estudios que no consideran a la terapia física como tratamiento
- Revisiones sistemáticas

## DIAGRAMA DE FLUJO DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



## **V. RESULTADOS**

El análisis de resultados se realizó a partir de 15 artículos, seleccionados mediante la búsqueda en las bases de datos científicas, que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados anteriormente.

Se ordenó a los estudios por orden cronológico de elaboración, exponiendo primero los que se realizaron con anterioridad y luego los más recientes. Se organizó la información en tablas a modo de resumen de cada uno de ellos con el objetivo de que su comprensión sea más organizada y sencilla. En cada una de las tablas se detalla: título, autor, año de publicación, diseño, objetivo, muestra, intervención, resultado y conclusión de cada uno de los estudios analizados.

TÍTULO	Evidencia de formación ósea inducida por ejercicio en bebés prematuros			
AUTOR	Litmanovitz I, Nemet D, Dolfin T, Kestenbaum R, Lis M, Eliakim A <sup>(18)</sup>			
AÑO	2001			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo clínico prospectivo aleatorizado			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Evaluar el efecto de ejercicios aplicados durante cuatro semanas en bebés prematuros sobre marcadores de recambio óseo.	Veinticuatro bebés prematuros de muy bajo peso al nacer fueron divididos aleatoriamente en el grupo ejercicio (n=12) y en el grupo control (n=12).	El ejercicio consistió en ejercicios pasivos con una compresión suave de las extremidades superiores e inferiores que duró de 5 a 10 minutos cada día, 5 días a la semana durante 4 semanas. La formación de hueso se evaluó mediante mediciones de fosfatasa alcalina específica de hueso circulante (BSAP) y el péptido de procolágeno C-terminal	Se observó un aumento significativo en BSAP (37,2 +/-14,6 frente a 4,1 +/-8.4% en bebés prematuros del grupo ejercicio y del grupo control, respectivamente). El PICP aumentó después del ejercicio (34.6 +/-18.9 versus 5.4 +/-9.1% en sujetos entrenados y de control, respectivamente), sin embargo, este aumento no fue estadísticamente	Los ejercicios realizados a bebés prematuros demostraron evidencia bioquímica de aumento en la formación de hueso.

		<p>(PICP). La resorción ósea se determinó mediante mediciones en suero de telopéptido de enlaces cruzados C-terminales de colágeno tipo I (ICTP).</p>	<p>significativo. El ejercicio condujo a una disminución significativa en ICTP (-24.7 +/-3.1 versus -5.5 +/-5.4% en sujetos entrenados y de control, respectivamente). El aumento de peso fue significativamente mayor en grupo ejercicio (P&lt;0.05) (767 +/-49 en GE frente a 586 +/-24 gr en GC).</p>	
--	--	---	--	--

TÍTULO	La actividad física temprana previene la disminución de la fuerza ósea en bebés con muy bajo peso al nacer			
AUTOR	Litmanovitz I, Dolfin T, Friedland O, Arnon S, Regev R, Kestenbaum R, Lis M, Eliakim A <sup>(20)</sup>			
AÑO	2003			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo prospectivo aleatorizado			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Evaluar el efecto de la intervención temprana de actividad física sobre la resistencia ósea y el recambio óseo en lactantes de muy bajo peso al nacer.	Veinticuatro recién nacidos (peso promedio al nacer: 1135 +/- 247 g; edad gestacional media: 28.5 +/- 2.3 semanas) fueron emparejados por edad gestacional y peso al nacer y luego asignados aleatoriamente al grupo ejercicio (n 12) y al grupo control (n 12)	El protocolo de ejercicio comenzó en la primera semana de vida e incluyó ejercicios diarios de flexión/ extensión contra resistencia pasiva de las extremidades superiores e inferiores (5 minutos por día, 5 días por semana durante 4 semanas).	Se midieron parámetros antropométricos, marcadores bioquímicos y la resistencia ósea al momento de la inscripción y después de 4 semanas.  La resistencia ósea se determinó utilizando una medición cuantitativa por ultrasonido de la velocidad de propagación del ultrasonido (SOS) en el eje tibial izquierdo  El SOS óseo disminuyó significativamente en el	Hay una disminución posnatal significativa en el SOS óseo de los recién nacidos de muy bajo peso. Un breve ejercicio de rango de movimiento atenúa la disminución de la resistencia ósea y puede disminuir el riesgo de osteopenia.

			<p>grupo de control durante el período de estudio (de 2892 30 m/seg a 2799 +/-26), mientras que el SOS óseo del grupo de ejercicio permaneció estable (2825 +/-32 m/seg y 2827 +/-26 m/seg al inicio y 4 semanas, respectivamente). Esta diferencia significativa en el SOS óseo no se expresó en los marcadores bioquímicos de la homeostasis ósea.</p>	
--	--	--	--	--

TÍTULO	La actividad física combinada con el masaje mejora la mineralización ósea en bebés prematuros: un ensayo aleatorizado			
AUTOR	Aly H, Moustafa M, Hassanein S, Massaro A, Hammer A, Patel K <sup>(29)</sup>			
AÑO	2004			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo aleatorizado prospectivo doble ciego			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Comprobar si el masaje combinado con la actividad física puede estimular la formación de hueso y disminuir la resorción ósea en bebés prematuros.	Treinta bebés prematuros (de 28 a 35 semanas de gestación) fueron asignados aleatoriamente al grupo de control (Grupo I, n=15) o al grupo de intervención (Grupo II, n=15).	Los bebés en el grupo de intervención recibieron un protocolo diario de masaje combinado con actividad física.  Los pacientes del grupo de control recibieron los cuidados rutinarios de la unidad neonatal.  Se usó como indicador de formación ósea el propéptido C-terminal de colágeno tipo I (PICP) en suero y como indicador de resorción ósea los	En el grupo de control, el PICP sérico disminuyó con el tiempo de 82.3 +/-8.5 a 68.78 +/-14.6 (p <0.01), mientras que la Pyd urinaria aumentó de 447.7 +/-282.8 a 744.9 +/-373.6 (p <0.01), lo que indica una menor formación de hueso y un aumento de la resorción ósea, respectivamente.  En el grupo de intervención, el PICP sérico aumentó con el	Un protocolo combinado de masaje y actividad física mejoró la formación ósea (PICP) pero no afectó la resorción ósea (Pyd). Pyd aumentó con el tiempo en ambos grupos, posiblemente debido a la resorción ósea continua.

		<p>enlaces cruzados de piridinolina urinaria de colágeno (Pyd).</p> <p>También se midieron el calcio sérico, la fosfatasa alcalina y la hormona paratiroidea (PTH) al inicio del estudio y a 1,8 kg. de peso corporal.</p>	<p>tiempo de 62.5 +/-13.8 a 73.84 +/-12.9 (p &lt;0.01).</p> <p>La pyd urinaria también aumentó con el tiempo de 445.7 +/-266.5 a 716.8 +/-301.8 (p &lt;0.01).</p>	
--	--	--	---	--

TÍTULO	Ejercicio asistido y fuerza ósea en bebés prematuros			
AUTOR	Litmanovitz I, Dolfin T, Arnon S, Regev H, Nemet D, Eliakim A <sup>(28)</sup>			
AÑO	2006			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo prospectivo aleatorizado			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Examinar el efecto de 8 semanas de ejercicio asistido sobre la resistencia ósea y el metabolismo en lactantes prematuros de muy bajo peso al nacer.	16 neonatos fueron asignados al azar al grupo ejercicio (n=8) y al grupo control (n=8).	La intervención comenzó en la primera semana de vida hasta las 8 semanas. Las actividades consistieron en ejercicios diarios de extensión y flexión pasiva en el rango de movimiento en las extremidades superiores e inferiores.	Los marcadores bioquímicos del recambio óseo se midieron al inicio y después de 8 semanas. La resistencia ósea se midió según SOS del hueso tibial semanalmente mediante ultrasonido. El SOS óseo disminuyó significativamente en el grupo control (-108.1 ± 33.7 m/segundo, P <0.0001) durante el período de estudio, mientras que se mantuvo	8 semanas de ejercicio asistido atenúa la disminución de la resistencia ósea y puede disminuir el riesgo de osteopenia en bebés prematuros.

			<p>estable en el grupo de ejercicio (<math>11.3 \pm 22.8</math> m / segundo).</p> <p>El principal efecto beneficioso del ejercicio ocurrió en las primeras 4 semanas de la intervención. No hubo diferencias significativas en los cambios en los marcadores de recambio óseo entre los grupos.</p> <p>Hay una disminución posnatal significativa en el SOS óseo en lactantes prematuros de muy bajo peso al nacer.</p>	
--	--	--	---	--

TÍTULO	Efectos de la fisioterapia motora sobre la mineralización ósea en recién nacidos prematuros: un estudio controlado aleatorio			
AUTOR	Vignochi CM, Miura E, Canani LH <sup>(21)</sup>			
AÑO	2007			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo controlado aleatorizado			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Estudiar el efecto de la terapia física en la mineralización ósea, el aumento de peso y el crecimiento en recién nacidos prematuros.	29 recién nacidos prematuros fueron asignados aleatoriamente al grupo de terapia física (GE, n=15) y al grupo control (GC, n=14).	El GE recibió terapia motora durante 15 minutos diarios, 5 veces por semana hasta el alta hospitalaria.  Se midió la mineralización ósea al inicio y al final del estudio mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en ambos grupos.	El GE presentó una mayor ganancia de peso corporal por día (27.4 ±2.4 vs 21.01 ±4.4 g, P<0.001) y longitud (1.3 ±0.3 vs 0.8 ±0.2 cm semana 1, P <0.001) que el GC.  Los valores de composición corporal verificados por DEXA fueron mayores para el GE.  La ganancia media en el contenido mineral óseo	Estos resultados mostraron que la terapia física en recién nacidos prematuros produjo mayores ganancias en el crecimiento, el peso corporal, el contenido mineral óseo, la densidad mineral ósea, el área ósea y la masa magra.

			<p>(BMC) (mg) fue mayor en el GE (434 +/-247.5 frente a 8.9 +/- 11.4, P&lt;0.001), al igual que la ganancia media de densidad mineral ósea (DMO) (8.4 +/-5.6 frente a 3.1 +/- 5.5, P &lt;0.001). La ganancia en el área ósea (BA, cm2) fue de 10.3 +/-5 en el GE vs 1.5 +/-2 en el GC (P&lt;0.001). La ganancia en masa magra (LM) (g) en el GE también fue mayor que en el GC (271.1 +/-21.4 vs 109.1 +/- 1.0, P&lt;0.009).</p> <p>La masa grasa (g) fue similar entre los grupos (P=0.432)</p>	
--	--	--	--	--

TÍTULO	El ejercicio asistido mejora la resistencia ósea en prematuros de muy bajo peso al nacer medido por ecografía cuantitativa ósea			
AUTOR	Lin Chen H, Lee Ling C, Tseng H, Nan Yang S, Yang R, Ching Jao H. <sup>(24)</sup>			
AÑO	2010			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo controlado aleatorizado			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Evaluar si el ejercicio asistido podría prevenir el desarrollo de osteopenia de la prematuridad.	16 bebés prematuros con peso al nacer por debajo de 1500 g. se asignaron al azar al grupo ejercicio (n=8) y al grupo de control (n=8).	El ejercicio asistido implicó la extensión y flexión completa en el rango de movimiento de las extremidades superiores e inferiores. Cada sesión se realizó durante 10 minutos al día, cinco veces por semana durante 4 semanas por una enfermera capacitada.	La resistencia ósea se midió cuantitativamente con ultrasonido según la densidad ósea tibial cada 2 semanas durante el período de estudio. Hubo una menor disminución estadísticamente significativa de la densidad ósea en el hueso tibial en el grupo de ejercicio en la sexta y octava semana de vida.	Este estudio reveló que el ejercicio asistido temprano podría mejorar la resistencia ósea en bebés con muy bajo peso al nacer. Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, la osteocalcina y la osteoprotegerina, no podrían ser los indicadores para el diagnóstico precoz de la

			<p>Se realizaron muestreos de sangre al nacer y semanalmente para el control de rutina de electrolitos y pruebas bioquímicas como calcio, magnesio y niveles de fosfatasa alcalina. Durante el período de estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, osteocalcina y osteoprotegerina, entre los dos grupos.</p>	<p>osteopenia del prematuro.</p>
--	--	--	--	----------------------------------

TÍTULO	Actividad física diaria en bebés prematuros de bajo riesgo: impacto positivo en la resistencia ósea y en la circunferencia del brazo.			
AUTOR	Tosun Ö, Erdem E, Bayat M y Günes T <sup>(16)</sup>			
AÑO	2011			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo controlado aleatorizado			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Evaluar los cambios en la resistencia ósea y en los índices antropométricos en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer sometidos a actividad física diaria.	40 neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer, de 800 a 1600 gramos y de 26 a 32 semanas de edad gestacional fueron reclutados. 20 neonatos se asignaron al grupo intervención y 20 al grupo control.	A los neonatos del grupo intervención se les realizó un programa de ejercicios diario, además del cuidado de enfermería estándar mientras que los integrantes del grupo control recibieron atención de enfermería estándar. Antes y después del estudio, se midieron los índices antropométricos y los valores de SOS de la tibia.	Los valores de SOS tibial aumentaron en el grupo de intervención ( $p < 0.001$ ) y disminuyeron en el grupo de control ( $p = 0.002$ ). El aumento en el porcentaje de la circunferencia media del brazo de los lactantes fue significativamente mayor en el grupo de intervención que en el grupo control ( $p < 0,001$ ).	Un programa de actividad física diaria aumenta la SOS de la tibia y la circunferencia del brazo en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

TÍTULO	La fisioterapia reduce la resorción ósea y aumenta la formación ósea en bebés prematuros			
AUTOR	Vignochi C, Silveira R, Miura E, Canani H, Procianoy R <sup>(30)</sup>			
AÑO	2011			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo clínico controlado aleatorizado			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Evaluar el metabolismo óseo en recién nacidos prematuros antes y después de un protocolo de terapia física.	30 recién nacidos prematuros de 35 semanas de edad gestacional y peso apropiado para la edad, fueron aleatoriamente asignados al grupo control (n=15) y el grupo de terapia física (n=15).	El protocolo de terapia física consistió en 15 minutos de movimientos pasivos diarios con compresión articular suave por 5 días a la semana. Se obtuvieron datos diarios sobre: -Alimentación -Peso corporal Antes y después de la intervención en ambos grupos fueron recogidos:	El aumento del nivel de BASP en el grupo intervención fue 22.44 +/- 3.49 U/l, mientras que en el grupo control fue de 2.87 +/- 3.99 U/l (p=0.003). Hubo una reducción de los niveles de D-Pyd en el grupo intervención de 28.21 +/-11.05 nmol/mmol, y un aumento de 49,95 +/-11,05 nmol/mmol (p<0,001) en el grupo control.	La prevención y el tratamiento de la enfermedad metabólica ósea de la prematuridad, además de una dieta adecuada, debería incluir estos ejercicios pasivos con compresiones articulares suaves para mejorar la calidad de los huesos del bebé prematuro.

		-Fosfatasa alcalina específica para hueso (BSAP) -Desoxipiridinolina urinaria (D-Pyd)		
--	--	---	--	--

TÍTULO	La estimulación táctil-kinestésica aumenta la densidad ósea tibial y la osteocalcina urinaria en bebés prematuros (de 29 a 32 semanas de edad gestacional) <sup>(25)</sup>			
AUTOR	Haley S, Beachy J, Ivaska K, Slater H, Smith S, Moyer-Mileur LJ			
AÑO	2012			
TIPO DE ESTUDIO	Estudio longitudinal prospectivo enmascarado aleatorizado			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Comprobar si la estimulación táctil-kinestésica (TKS), aumenta la resistencia ósea y los marcadores de acreción ósea en los recién nacidos prematuros.	40 recién nacidos prematuros (29-32 semanas de edad gestacional) fueron asignados aleatoriamente al grupo TKS (n=20) o al grupo control (n=20).	Al grupo TKS se le aplicó el tratamiento dos veces al día 6 días por semana durante 2 semanas. Los lactantes del grupo control recibieron la misma atención sin estimulación táctil/kinestésica. El tratamiento fue enmascarado para los padres, el personal de salud y el personal de estudio.	El grupo intervención presentó una disminución atenuada de la densidad ósea comparada con los lactantes del grupo control ( $p < 0.05$ ). Los enlaces cruzados de piridinio urinario disminuyeron con el tiempo en ambos grupos ( $p < 0.005$ ). Los bebés con TKS experimentaron mayores aumentos en la osteocalcina urinaria.	La estimulación táctil-kinestésica mejora la resistencia ósea en bebés prematuros al atenuar la disminución que normalmente sigue al parto prematuro. Además, los biomarcadores del metabolismo óseo sugieren que el grupo intervención presentó una modificación en el recambio óseo a favor de la acumulación de hueso.

		<p>Se midieron al inicio y a la segunda semana de iniciado el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-La SOS tibial con ultrasonido cuantitativo.</li><li>-Marcadores de orina de metabolismo óseo: enlaces cruzados de piridinio y osteocalcina</li></ul>		<p>Este estudio considera que la estimulación táctil/kinestésica mejora la mineralización del hueso.</p>
--	--	--	--	--

TÍTULO	Actividad física diaria en recién nacidos prematuros de bajo riesgo y peso extremadamente bajo al nacer: impacto positivo en la densidad mineral ósea y en las medidas antropométricas			
AUTOR	Tosun O, Erdem E, Bayat M, Korkmaz Z, Halis H, Günes T <sup>(31)</sup>			
AÑO	2014			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo controlado aleatorizado			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Evaluar los cambios en la densidad mineral ósea y en los índices antropométricos de recién nacidos prematuros extremadamente bajo peso al nacer sometidos a actividad física diaria.	28 recién nacidos prematuros de bajo riesgo con un peso al nacer inferior a 1000 g y edad gestacional de 26 a 32 semanas fueron reclutados. Se asignaron al azar al grupo intervención (n=14) y grupo control (n=14)	Los lactantes prematuros en el grupo control recibieron cuidados de enfermería estándar, mientras que los del grupo de intervención recibieron, además de la atención de enfermería estándar, un programa diario de actividad física. Antes y después del estudio, se midieron los índices antropométricos y la densidad ósea tibial.	La densidad ósea tibial aumentó en el grupo de intervención (+111.14 m/s) (p=0.001) y disminuyó en el grupo control (-58.21 m/s) (p=0.030). El aumento en el peso corporal, la altura y la longitud tibial de los bebés en el grupo de intervención fue significativamente mayor que en el grupo control	El programa de actividad física diario aumenta el peso corporal, la altura, la longitud tibial y los valores de densidad ósea en la tibia en lactantes prematuros de extremadamente bajo peso al nacer.

			(respectivamente; p=0,002, p=0,015, p<0.001).	
--	--	--	---	--

TÍTULO	El efecto de la frecuencia de ejercicio asistido en la resistencia ósea en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer: un ensayo controlado aleatorizado			
AUTOR	Litmanovitz I, Erez H, Eliakim A, Bauer Rusek S, Arnon S, Regev R, Sirota G, Nemet D <sup>(22)</sup>			
AÑO	2016			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo controlado aleatorizado			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Evaluar si dos intervenciones diarias de un programa de ejercicio asistido tendrá un mayor efecto sobre la resistencia ósea en comparación con una intervención diaria o ninguna intervención en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer.	34 recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (promedio de peso al nacer 1217 +/- 55 y de edad gestacional 28.6 +/-1.1 semanas) fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de estudio: -Intervenciones dos veces al día (n = 13) -una intervención una vez al día (n = 11) -ninguna intervención (control, n = 10).	La intervención se inició a una media de 8 ± 2.4 días de vida y continuó durante 4 semanas. Los ejercicios incluyeron extensión y flexión en rango de movimiento contra la resistencia pasiva tanto de las extremidades superiores como inferiores. Los movimientos se realizaron cinco veces en las articulaciones de la	La resistencia ósea se midió al inicio del programa y luego a las 2 y 4 semanas midiendo la SOS del hueso tibial usando ultrasonido cuantitativo. Al inicio, la densidad ósea fue similar en los tres grupos: -Grupo 2 veces/día: 2918 ± 78 m/s -Grupo 1 vez/día: 2943 ± 119 m/s	Un programa de dos intervenciones diarias de ejercicio asistido atenúa la disminución de la resistencia ósea y puede disminuir el riesgo de osteopenia y futuras fracturas en lactantes prematuros de muy bajo peso al nacer.

		<p>muñeca, codo, hombro, tobillo, rodilla y cadera. El tiempo total para cada sesión fue de 10 minutos.</p>	<p>-Grupo control: <math>2910 \pm 48</math> m/s La densidad ósea disminuyó en todos los grupos durante el período de estudio: -Grupo 2 veces/día: <math>-23.6 \pm 24</math> m/s -Grupo 1 vez/día: <math>-68.8 \pm 28</math> m/s -Grupo control: <math>-115.8 \pm 30</math> m/s. (<math>p &lt; 0.05</math>) Se observó una disminución significativamente atenuada de la resistencia ósea en el grupo de dos intervenciones diarias (<math>p = 0.03</math>).</p>	
--	--	---	---	--

TÍTULO	Ejercicio físico asistido para mejorar la fuerza ósea en bebés prematuros de menos de 35 semanas de gestación: un ensayo controlado aleatorizado			
AUTOR	Shaw SC, Sankar MJ, Thukral A, Natarajan CK, Deorari AK, Vinod KP, Agarwal R. <sup>(4)</sup>			
AÑO	2017			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo controlado aleatorizado			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Evaluar la eficacia del ejercicio físico asistido diario en la resistencia ósea en neonatos de 27 a 34 semanas de edad gestacional.	50 recién nacidos prematuros asignados al azar al grupo ejercicio (n = 26) o grupo control (n = 24)	Los recién nacidos en el grupo de ejercicio se sometieron a una sesión de ejercicio diario a partir de la semana de edad de vida hasta cumplir las 40 semanas de edad post menstrual. Los ejercicios consistían en movilizaciones con compresión suave, flexión y extensión de todas las extremidades con movimientos en cada articulación. Se realizaron	Se realizaron mediciones a las 40 semanas de edad gestacional (según fecha de última menstruación) -SOS de la tibia izquierda medida con ultrasonido cuantitativo. -Antropometría: Peso, talla y perímetro cefálico. -Parámetros bioquímicos: (calcio sérico, fósforo y fosfatasa alcalina). La SOS ósea fue similar en ambos grupos (2858	El ejercicio físico asistido diario no afecta la resistencia ósea, los parámetros antropométricos y bioquímicos en lactantes prematuros (27 a 34 semanas).

		<p>durante 10-15 minutos por cinco días. Los recién nacidos del grupo control recibieron la atención de rutina.</p>	<p>(142) m/s vs 2791 (122) m/s; diferencia promedio 67,6 m/s; IC del 95%: 11 a 146 m / s; P=0,38].</p> <p>No hubo diferencia en la antropometría ni en los parámetros bioquímicos.</p>	
--	--	---	--	--

TÍTULO	Ejercicio físico asistido y estrés en recién nacidos prematuros			
AUTOR	Shaw SC, Sankar MJ, Thukral A, Agarwal R, Deorari A, Vinod P <sup>(32)</sup>			
AÑO	2018			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo clínico			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Evaluar los marcadores de estrés antes y después de una sesión de ejercicio físico asistido en bebés nacidos antes de las 35 semanas de gestación.	25 bebés recién nacidos de entre 28 y 34 semanas de edad gestacional fueron sometidos a sesiones ejercicio físico asistido diario durante 10-15 minutos.	Se les realizó a los bebés prematuros sesiones de ejercicio físico asistido diariamente durante 10-15 minutos por una semana. Se midieron el cortisol salival y el puntaje del perfil de dolor infantil prematuro (PIPP)	Los resultados se midieron el día 5 ( $\pm$ 1) de ejercicio. No hubo diferencia en el cortisol salival entre el valor basal e inmediatamente después (P=0.16), a los 90 min (P=0.6) o 120 min (P=0.7) después del ejercicio. El cortisol salival fue menor a los 30 minutos después del ejercicio en comparación con el valor basal (diferencia promedio -0.08 $\mu$ g/dl; IC	El ejercicio físico asistido no parece generar estrés en los bebés prematuros.

			<p>del 95%: -0.16 a -0.002; P=0.04).</p> <p>La puntuación mediana (IQR) del PIPP fue significativamente mayor a los 5 min de ejercicio (4 (3-6) frente a 4 (3-5); P=0,04) y al finalizar el ejercicio 6 (4-8) frente a 4 (3-5); P&lt;0,01), en comparación con los datos basales.</p>	
--	--	--	---	--

TÍTULO	Ejercicios pasivos en rango de movimiento y mineralización ósea en lactantes prematuros: Un ensayo controlado aleatorio			
AUTOR	El-Farrash RA, Abo-Seif I, El-Zohiery AK, Hamed GM, Abulfadl RM <sup>(33)</sup>			
AÑO	2018			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo controlado aleatorio doble ciego			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Evaluar el efecto de un programa de ejercicios sobre la mineralización ósea y el crecimiento corporal de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer.	36 bebés prematuros de muy bajo peso al nacer fueron asignados al azar a dos grupos: -18 bebés recibieron movilizaciones pasivas en rango de movimiento -18 bebés recibieron cuidados de rutina de la unidad neonatal.	Las intervenciones se llevaron a cabo durante 4 semanas. Al inicio y al final del estudio se midieron: -Calcio sérico -Fósforo sérico -Magnesio -Fosfatasa alcalina -Proporción de calcio/ fosfato urinario -Telopéptido reticulado carboxiterminal sérico de colágeno tipo 1 (CTX).	La tasa de aumento de peso fue significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) en el grupo de ejercicio en comparación con el grupo control. Además, se observó mayor fósforo sérico, menor fosfatasa alcalina y una menor proporción de calcio/fosfato urinario después del estudio en el grupo de ejercicio ( $p=0.001$ , $p=0.005$ y	Se puede sugerir que el ejercicio en rango de movimiento presenta beneficios sobre el metabolismo óseo, la densidad mineral ósea y el crecimiento a corto plazo en lactantes con muy bajo peso al nacer.

		<p>Se midieron los parámetros antropométricos: peso, talla y perímetro cefálico. Al final del ejercicio, se realizó absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) para medir el mineral óseo contenido, densidad mineral ósea (DMO), área ósea, masa magra y masa grasa</p>	<p>p=0.04, respectivamente) mientras que CTX sérico no mostró diferencia entre los dos grupos (p=0.254). La densidad mineral ósea mejoró significativamente en el grupo de ejercicio (p&lt;0.001) en comparación con el grupo control.</p>	
--	--	--	--	--

TÍTULO	El efecto de un programa de ejercicio diario sobre la densidad mineral ósea y el nivel de cortisol en recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer: un ensayo controlado aleatorizado.			
AUTOR	Sezer Efe Y, Erdem E y Güneş T <sup>(11)</sup>			
AÑO	2019			
TIPO DE ESTUDIO	Ensayo controlado aleatorizado			
OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Determinar los efectos de un programa de ejercicio diario sobre la densidad mineral ósea y el nivel de cortisol en recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer.	24 recién nacidos prematuros hospitalizados. 12 neonatos fueron asignados al grupo ejercicio y 12 al grupo control.	Se implementó un programa de ejercicio diario en bebés prematuros en el grupo de ejercicio durante 30 días, una vez al día durante 7-10 min. Antes y después del estudio se evaluó en ambos grupos: -Medidas antropométricas - Densidad ósea de la tibia por ultrasonido cuantitativo	Después del estudio, en el grupo ejercicio los niveles séricos de cortisol ( $p=0.05$ ) disminuyeron y los valores de densidad ósea aumentaron ( $p=0.009$ ). La diferencia entre los valores de densidad ósea antes y después del estudio y los valores de cortisol en suero de los lactantes en el grupo de ejercicio fueron altos ( $p>0.05$ ).	El programa de ejercicio diario tiene un efecto positivo en los valores de densidad ósea y cortisol sérico en recién nacidos prematuros.

		-Niveles séricos de cortisol	El aumento porcentual de los valores antropométricos en el grupo ejercicio fue más alto en todos los valores que el grupo control después del estudio (p>0.05)	
--	--	------------------------------	--	--

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se analizaron 15 artículos científicos que consistieron en ensayos clínicos controlados, los mismos investigaron la influencia de la actividad física sobre la mineralización ósea en recién nacidos pretérmino teniendo en cuenta diferentes parámetros para su valoración.

Las variables consideradas fueron los marcadores bioquímicos de formación y de resorción ósea en 10 estudios, 9 estudios valoraron la velocidad de propagación ósea medida por ultrasonido cuantitativo (QUS), en 9 ensayos se consideraron los parámetros antropométricos, 2 estudios midieron la densidad mineral ósea mediante densitometría ósea (DEXA: absorciometría de rayos X de energía dual). Dos estudios consideraron el estrés como variable a analizar, uno de ellos midió el cortisol sérico y el otro midió el cortisol salival y utilizó la escala de dolor PIPP: Score de dolor en el infante prematuro.

Todos los estudios analizados en esta revisión fueron iniciados en recién nacidos prematuros durante el período de internación en unidades de cuidados neonatales y finalizados al alta. Sólo uno de ellos, Shaw y Cols. <sup>(4)</sup> continuó en el hogar hasta las 40 semanas de edad gestacional y fue realizado por las madres, quienes habían sido previamente entrenadas.

El estudio de Shaw y Cols. <sup>(4)</sup> es el único que no encuentra modificaciones estadísticamente significativas luego de la intervención de ejercicio físico asistido aplicado diariamente en ninguno de los parámetros medidos: la resistencia ósea, los parámetros antropométricos ni los marcadores bioquímicos en recién nacidos prematuros (de 27 a 34 semanas de edad gestacional). El resto de los estudios concluye que el ejercicio físico asistido modifica alguno de los parámetros y considera que podrían ser recomendados como tratamiento preventivo de la enfermedad metabólica ósea del prematuro.

A continuación, se desarrollará un breve resumen de los artículos utilizados con sus correspondientes análisis de resultados

El estudio de Litmanovitz y Cols (2001) <sup>(18)</sup> evaluó el efecto de la aplicación de ejercicio físico asistido durante cuatro semanas sobre los marcadores de recambio óseo en recién nacidos prematuros. Veinticuatro bebés prematuros de muy bajo peso al nacer se emparejaron según edad gestacional, peso al nacer, sexo, edad y el peso corregidos al inicio del estudio. Luego, los pacientes se dividieron aleatoriamente en

un grupo ejercicio (GE) (n=12) y un grupo control GC (n=12). Al GE se le aplicó el protocolo Moyer-Mileur durante 5 a 10 minutos cada día, 5 días a la semana durante 4 semanas. Al grupo control se le realizaron los cuidados estándar correspondientes a la unidad neonatal. Se valoró la influencia de la actividad física sobre el tejido óseo considerando los parámetros bioquímicos. La formación ósea se evaluó mediante mediciones de fosfatasa alcalina específica de hueso circulante (BSAP) y el propéptido C-terminal del protocógeno tipo I (PICP). La resorción ósea se determinó mediante mediciones en suero de telopéptido de enlaces cruzados carboxi terminales del colágeno tipo I (ICTP). Las mediciones se han realizado previas al inicio del tratamiento y al finalizar las cuatro semanas. Los resultados muestran que el aumento de peso fue significativamente mayor en grupo ejercicio ( $P < 0.05$ ) (767 +/-49 en GE frente a 586 +/-24 gr en GC. También hubo un aumento significativo en BSAP (37,2 +/-14,6 frente a 4,1 +/-8.4% en bebés prematuros del grupo ejercicio y del grupo control, respectivamente. El PICP aumentó después del ejercicio (34.6 +/-18.9 frente a 5.4 +/-9.1% en GE y GC, respectivamente) sin embargo, este aumento no fue estadísticamente significativo. El ejercicio condujo a una disminución significativa en ICTP (-24.7 +/-3.1 versus -5.5 +/-5.4% en pacientes del GE y de GC, respectivamente). Este estudio concluye que la realización de ejercicio relativamente breve en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer se asocia con una evidencia bioquímica de formación de hueso.

En 2002, Litmanovitz y Cols. <sup>(20)</sup> realizan un ensayo prospectivo aleatorizado para evaluar el efecto de la actividad física temprana durante la primera semana de vida en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer. En este estudio, además de medir los marcadores bioquímicos de formación ósea, se consideran los parámetros antropométricos (peso, talla y perímetro cefálico) y la resistencia ósea medida por ultrasonido cuantitativo. Veinticuatro RNPT (peso medio al nacer: 1135 +/-247 g; edad gestacional media: 28,5 2 +/-,3 semanas) se emparejaron por edad gestacional y peso al nacer y luego se asignaron al azar a los grupos de ejercicio (GE) (n 12) y control (GC) (n 12). Al GE se le aplicó el protocolo de Moyer-Mileur a partir de la primera semana de vida durante 5 minutos al día, 5 días a la semana por 4 semanas. Al grupo control se le realizaron los cuidados estándar correspondientes a la unidad neonatal. Las mediciones se realizaron al inicio y después de cuatro semanas. Se midieron parámetros antropométricos, marcadores bioquímicos y la resistencia ósea al momento de la inscripción y después de 4 semanas. La resistencia ósea se determinó

utilizando una medición cuantitativa por ultrasonido de la velocidad de propagación del ultrasonido (SOS) en el eje tibial izquierdo. En este estudio se demostró que el SOS óseo disminuyó significativamente en el grupo de control durante el período de estudio (de 2892 +/-30 m/s a 2799 +/-26), mientras que el SOS óseo del grupo de ejercicio permaneció estable (2825 +/-32m/s y 2827 +/-26 m/s al inicio y 4 semanas, respectivamente). Esta diferencia significativa en el SOS óseo no se expresó en los marcadores bioquímicos de la homeostasis ósea. La conclusión de este estudio demuestra que hay una disminución posnatal significativa en el SOS óseo de los recién nacidos de muy bajo peso y sugiere que una intervención breve de ejercicio físico asistido podría atenuar la disminución de la resistencia ósea y así, disminuir el riesgo de osteopenia.

Otro ensayo realizado en 2006 por Litmanovitz y Cols. <sup>(28)</sup> considera los estudios previos que demostraron que 4 semanas de ejercicios pasivos en rango de movimiento es beneficioso para el desarrollo óseo de RNPT de muy bajo peso al nacer. Por lo que en 2006 diseñó un estudio para evaluar el efecto de 8 semanas de ejercicios sobre la resistencia ósea y el metabolismo óseo. Dieciséis RNPT (peso medio al nacer 1.009 +/-55 g y edad gestacional 27,3 +/- 0,3 semanas) fueron asignados aleatoriamente al grupo ejercicio (n=8) y al grupo control (n=8). La intervención se inició en la primera semana de vida e involucró 8 semanas de aplicación del protocolo Moyer-Mileur. Al grupo control se le realizaron los cuidados estándar de la unidad neonatal. Los marcadores bioquímicos del recambio óseo fueron medidos al momento de la inscripción y después de 8 semanas. La resistencia ósea se midió semanalmente mediante ultrasonido cuantitativo según la SOS en el hueso tibial. La SOS ósea disminuyó significativamente en el grupo control (-108,1 +/- 33,7 m/s, P <0,0001) durante el período de estudio, mientras se mantuvo estable en el grupo ejercicio (11,3 +/-22,8 m/s). El principal efecto beneficioso del ejercicio se produjo en las primeras 4 semanas de la intervención. No hubo diferencias significativas en los marcadores bioquímicos de recambio óseo. Hay una significativa disminución posnatal del SOS óseo en recién nacidos prematuros de MBPN. Utilizando ultrasonido cuantitativo este estudio ha demostrado con éxito que el inicio temprano de un programa diario de ejercicios de rango de movimiento de 8 semanas (de solo aproximadamente 10 minutos/día) previene la disminución posnatal del SOS óseo en bebés de MBPN. Los resultados sugieren que el ejercicio juega un papel importante en el desarrollo y el metabolismo de los huesos en esta población única.

Si bien el mayor efecto beneficioso del ejercicio se produjo durante las primeras 4 semanas del programa, continuar con el programa de ejercicio también resultó ser beneficioso. Este estudio no pudo comprobar si los efectos positivos en los huesos están relacionados solo con la sesión corta de ejercicio asistido o con cambios metabólicos relacionados con una mayor actividad física diaria. Además, considera que aún deben determinarse la duración, la frecuencia y el tipo de ejercicio óptimos para el desarrollo óseo en los bebés prematuros.

Nuevamente, en el año 2016 Litmanovitz y Cols. <sup>(22)</sup> propone un nuevo estudio cuyo objetivo fue evaluar si un programa de intervención con ejercicios asistidos dos veces al día tiene un mayor efecto sobre la resistencia ósea en comparación con una intervención diaria o ninguna intervención en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (MBPN). Treinta y cuatro recién nacidos prematuros de MBPN (peso medio 1217 +/-55 g y edad gestacional media 28,6 +/-1,1 semanas) se asignaron al azar a uno de tres grupos de estudio: intervenciones dos veces al día (n=13), una intervención una vez al día (n=11) y ninguna intervención (control, n=10). La intervención se inició a una media de 8 +/-2,4 días de vida y continuó durante 4 semanas. Se aplicó el protocolo de Moyer-Mileur. La resistencia ósea se midió en el momento de la inscripción y después de 2 y 4 semanas usando ultrasonido cuantitativo que midió la SOS en el hueso tibial. También se consideraron los parámetros antropométricos (peso, talla y perímetro cefálico). En el momento de la inscripción, el SOS óseo medio fue comparable entre los grupos intervenciones dos veces al día, la intervención una vez al día y de control (2918 +/-78, 2943 +/-119 y 2910 +/-48 m/s, respectivamente). La densidad ósea disminuyó en todos los grupos durante el período de estudio: Grupo 2 veces/día: -23.6 +/- 24 m/s, Grupo 1 vez/día: -68.8 +/- 28 m/s, Grupo control: -115.8 +/- 30 m/s.  $p < 0.05$ . Se observó una disminución significativamente atenuada de la resistencia ósea en el grupo de dos intervenciones diarias ( $p=0.03$ ). Este estudio demuestra que la respuesta de la resistencia ósea al ejercicio en bebés prematuros está relacionada con la dosis, una intervención dos veces al día tiene un efecto mayor sobre la resistencia ósea que un protocolo de una vez al día. Este estudio destaca el hecho de que aún deben determinarse la duración, la frecuencia y el tipo de ejercicio óptimos para el desarrollo óseo en los bebés prematuros. No se observaron cambios estadísticamente significativos en los parámetros antropométricos.

El estudio Aly y Cols. <sup>(29)</sup> propone comprobar si el masaje combinado con la actividad física puede estimular la formación ósea y mejorar la resorción ósea en bebés prematuros. Treinta bebés prematuros (de 28 a 35 semanas de gestación) fueron asignados aleatoriamente al grupo de control (Grupo I, n=15) o al grupo de intervención (Grupo II, n=15). Los bebés en el grupo de intervención recibieron un protocolo diario de masaje combinado con actividad física. Los pacientes del grupo de control recibieron los cuidados rutinarios de la unidad neonatal. Se usó como indicador de formación ósea el el propéptido C-terminal del protocógeno tipo I (PICP) en suero y como indicador de resorción ósea los enlaces cruzados de piridinolina urinaria de colágeno (Pyd). También se midieron el calcio sérico, la fosfatasa alcalina y la hormona paratiroidea (PTH) al inicio del estudio y a 1,8 kg. de peso corporal. En el grupo de control, el PICP sérico disminuyó con el tiempo de 82.3 +/-8.5 a 68.78 +/-14.6 ( $p < 0.01$ ), mientras que la Pyd urinaria aumentó de 447.7 +/-282.8 a 744.9 +/-373.6 ( $p < 0.01$ ), lo que indica una menor formación de hueso y un aumento de la resorción ósea, respectivamente. En el grupo de intervención, el PICP sérico aumentó con el tiempo de 62.5 +/-13.8 a 73.84 +/-12.9 ( $p < 0.01$ ). La pyd urinaria también aumentó con el tiempo de 445.7 +/-266.5 a 716.8 +/-301.8 ( $p < 0.01$ ). Este estudio concluye que un protocolo combinado de masaje y actividad física mejora la formación ósea (PICP) pero no afecta la resorción ósea (Pyd). Se observa que la Pyd aumentó con el tiempo en ambos grupos, posiblemente debido a la resorción ósea continua.

Vignochi y Cols. <sup>(21)</sup> en el año 2007 diseñan un estudio controlado aleatorizado para evaluar los efectos de la terapia motora sobre la mineralización ósea en recién nacidos prematuros. Se analizaron 30 RNPT que fueron emparejados por edad gestacional y peso al nacer y luego asignados al azar al grupo de ejercicio (GE, n=15) y al grupo control (GC, n=14). El GE recibió terapia motora según el protocolo de Moyer-Mileur durante 15 min diarios, 5 veces por semana hasta el alta hospitalaria. Al grupo control se le administraron los cuidados neonatales de rutina. La mineralización ósea se midió mediante absorciometría de haz de rayos X de energía dual de cuerpo total (DEXA) al inicio y al final del estudio. También se consideraron los parámetros antropométricos (peso, talla y perímetro cefálico). El GE presentó una mayor ganancia de peso corporal por día (27.4 +/-2.4 frente a 21.01 +/-4.4 g,  $P < 0.001$ ) y talla (1.3 +/-0.3 vs 0.8 +/-0.2 cm semana,  $P < 0.001$ ) que el GC. Los valores de composición corporal verificados por DEXA fueron mayores para el GE. La ganancia

media en el contenido mineral óseo (BMC) (mg) fue mayor en el GE (434 +/-247.5 frente a 8.9 +/- 11.4,  $P < 0.001$ ), al igual que la ganancia media de densidad mineral ósea (DMO) (8.4 +/-5.6 frente a 3.1 +/- 5.5,  $P < 0.001$ ). La ganancia en el área ósea (BA, cm<sup>2</sup>) fue de 10.3 +/-5 en el GE vs 1.5 +/-2 en el GC ( $P < 0.001$ ). La ganancia en masa magra (LM) (g) en el GE también fue mayor que en el GC (271.1 +/-21.4 vs 109.1 +/-1.0,  $P < 0.009$ ). La masa grasa (g) fue similar entre los grupos ( $P = 0.432$ ). Este estudio concluye que la terapia motora en recién nacidos prematuros durante 15 minutos por día, 5 veces por semana durante 4 semanas permite un aumento de peso, longitud, BMC, BMD, BMD, BA y LM significativamente mayores, lo que podría contribuir a la prevención de la osteopenia en la prematuridad. Como los efectos a corto plazo de este tratamiento fueron favorables y seguros, recomienda una observación de los efectos a largo plazo de este tipo de tratamiento sobre el crecimiento y el desarrollo para estudios futuros.

En el año 2011 Vignochi y Cols.<sup>(30)</sup> realizaron un estudio para evaluar el metabolismo óseo en recién nacidos prematuros antes y después de la aplicación de un protocolo de terapia física. Este ensayo clínico incluyó a 30 recién nacidos prematuros con una edad gestacional de 35 semanas y un peso apropiado para la edad gestacional, que fueron asignados al azar al grupo de control (GC n=15) y al grupo de terapia física (GE n=15). El protocolo de terapia física consistió en 15 minutos de movimientos pasivos diarios con compresión articular suave según el protocolo Moyer-Mileur por 5 días a la semana. Se obtuvieron datos diarios sobre la alimentación y el peso corporal. Las mediciones de fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP) y desoxipiridinolina urinaria (D-Pyd) se recopilaron antes y después de la intervención en ambos grupos. Los resultados mostraron un aumento del nivel de BSAP en el grupo intervención de 22.44 +/-3.49 U/l, mientras que en el grupo control fue de 2.87 +/- 3.99 U/l ( $p = 0.003$ ). Hubo una reducción de los niveles de D-Pyd en el grupo intervención de 28.21 +/- 11.05 nmol/mmol, y un aumento de 49,95 +/- 11,05 nmol/mmol ( $p < 0,001$ ) en el grupo control. La conclusión de este estudio determina que la prevención y el tratamiento de la enfermedad metabólica ósea de la prematuridad, además de una dieta adecuada, debería incluir ejercicios pasivos con compresiones articulares suaves para mejorar la calidad de los huesos del bebé prematuro. El estudio de Vignochi y Cols realizado en 2007<sup>(21)</sup> evaluó la mineralización ósea mediante absorciometría dual de rayos X de cuerpo entero (DEXA), considerada el estándar de oro, pero no se midieron los marcadores bioquímicos. Mediante la medición del contenido mineral

óseo sólo se obtiene una evaluación estática. Por este motivo, en el año 2011, Vignochi y Cols. <sup>(30)</sup> proponen el análisis bioquímico como un método auxiliar de evaluación dinámica del metabolismo óseo que muestra si hay déficit en la mineralización debido a una mala formación ósea o a una resorción exagerada. Además, se eligió la desoxipiridinolina urinaria (D-Pyd) como marcador de resorción por ser un método no invasivo que utiliza muestras de orina; no se necesitan muestras de sangre, y es más específico para evaluar el tejido óseo, ya que no se ve afectado por la dieta. También se eligió el marcador de fosfatasa alcalina específico del hueso porque sufre menos interferencia preanalítica que la fosfatasa alcalina total y es más específico en la evaluación del tejido óseo.

Lin Chen y Cols <sup>(24)</sup> diseñaron un estudio para evaluar si el ejercicio asistido podría prevenir el desarrollo de osteopenia del prematuro. Se inscribieron en este estudio dieciséis bebés prematuros con un peso al nacer inferior a 1500 g y se asignaron al azar al grupo ejercicio (n=8) y al grupo control (n=8). Al grupo ejercicio se le aplicó el protocolo de Moyer-Mileur durante 10 minutos al día, cinco veces por semana durante 4 semanas. Se midió la resistencia ósea mediante ultrasonido cuantitativo en la tibia cada 2 semanas durante el período de estudio. Se realizaron muestreos de sangre al nacer y semanalmente para el control de rutina de electrolitos y pruebas bioquímicas como calcio, magnesio y niveles de fosfatasa alcalina. Se observó que hubo una disminución menor estadísticamente significativa de la densidad ósea en el hueso tibial en el grupo de ejercicio en la sexta y octava semana de vida. Durante el período de estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los datos bioquímicos de la sangre, incluidos calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, osteocalcina y osteoprotegerina, entre los dos grupos. Este estudio sugiere que el ejercicio asistido temprano podría mejorar la resistencia ósea en bebés con muy bajo peso al nacer. Además, revela que los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, la osteocalcina y la osteoprotegerina, no pueden ser los indicadores para el diagnóstico precoz de la osteopenia del prematuro.

Tosun y Cols. <sup>(16)</sup> en el año 2011 realizaron un estudio con el objetivo de evaluar los cambios en la resistencia ósea y en los índices antropométricos en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer sometidos a actividad física diaria. Para llevar a cabo la investigación reclutaron a 40 neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer, de 800 a 1600 gramos y de 26 a 32 semanas de edad gestacional, 20 neonatos se asignaron al grupo intervención y 20 al grupo control. A los neonatos del grupo

intervención se les realizó un programa de ejercicios diario, basado en el protocolo de Moyer-Mileur además de los cuidados neonatales estándar mientras que los integrantes del grupo control recibieron la atención estándar. Antes y después del estudio, se midieron los índices antropométricos y los valores de densidad ósea de la tibia mediante ultrasonido cuantitativo. Los resultados mostraron que los valores de densidad ósea tibial aumentaron en el grupo de intervención ( $p < 0.001$ ) y disminuyeron en el grupo de control ( $p = 0.002$ ). El parámetro antropométrico que se modificó fue la circunferencia media del brazo, el aumento fue significativamente mayor en el grupo de intervención que en el grupo control ( $p < 0.001$ ). La conclusión de este estudio determina que un programa de actividad física diaria aumenta la densidad ósea de la tibia y la circunferencia del brazo en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer. Sugiere la aplicación de esta práctica en las unidades neonatales por su impacto positivo en los resultados clínicos y en los parámetros antropométricos.

Tosun y Cols.<sup>(31)</sup> en 2014 diseñan un estudio que se propone evaluar los cambios en la densidad mineral ósea y en los índices antropométricos de recién nacidos prematuros extremadamente bajo peso al nacer sometidos a actividad física diaria. La novedad de este estudio con respecto al anterior, Tosun y Cols.<sup>(16)</sup> es que modifica la población que estudia considerando como criterio de inclusión a los prematuros con un peso al nacer inferior a los 1000 gramos, e incluye los índices antropométricos menos conocidos (circunferencia del pecho, circunferencia del brazo medio superior y longitud de la tibia) además de los índices antropométricos comúnmente utilizados (peso, talla y perímetro cefálico). La muestra estudiada es de 28 recién nacidos prematuros de bajo riesgo con un peso al nacer inferior a 1000 g y edad gestacional de 26 a 32 semanas. Se asignaron al azar al grupo intervención ( $n = 14$ ) y grupo control ( $n = 14$ ). Los lactantes prematuros en el grupo control recibieron cuidados estándar, mientras que los del grupo de intervención recibieron un programa diario de actividad física basado en el protocolo Moyer-Mileur. Antes y después del estudio, se midieron los índices antropométricos y la densidad ósea tibial mediante ultrasonido cuantitativo. Después de la aplicación del tratamiento, se observó que la densidad ósea tibial aumentó en el grupo de intervención (+111.14 m/s) ( $p = 0.001$ ) y disminuyó en el grupo control (-58.21 m/s) ( $p = 0.030$ ). El aumento en el peso corporal, la altura y la longitud tibial de los bebés en el grupo de intervención fue significativamente mayor que en el grupo control (respectivamente;  $p = 0,002$ ,  $p = 0,015$ ,  $p < 0.001$ ). Este estudio

concluye que el programa de actividad física diario aumenta el peso corporal, la altura, la longitud tibial y los valores de densidad ósea en la tibia en lactantes prematuros de extremadamente bajo peso al nacer, por lo que considera positivo aplicarlo en las salas de neonatología.

Haley y Cols. <sup>(25)</sup> propone una investigación para comprobar si la estimulación táctil-kinestésica (TKS), aumenta la resistencia ósea y los marcadores de acreción ósea en los recién nacidos prematuros. La TKS es considerada una forma de masaje infantil que incorpora movimiento kinestésico. 40 recién nacidos prematuros (29-32 semanas de edad gestacional) fueron asignados aleatoriamente al grupo TKS (n=20) o al grupo control (n=20). Al grupo TKS se le aplicó el tratamiento dos veces al día 6 días por semana durante 2 semanas. Los lactantes del grupo control recibieron la misma atención sin estimulación táctil/kinestésica. El tratamiento fue enmascarado para los padres y el personal de salud. Luego de finalizada la segunda semana de tratamiento se realizaron las mediciones en las que se observó que el grupo intervención presentó una disminución atenuada de la densidad ósea comparada con los lactantes del grupo control ( $p < 0.05$ ). La desoxipiridinolina (D-Pyd) urinaria disminuyó con el tiempo en ambos grupos ( $p < 0.005$ ). Los bebés con TKS experimentaron mayores aumentos en la osteocalcina urinaria. Esta evidencia apoya la idea de que TKS afecta positivamente el crecimiento óseo posnatal y proporciona un medio no invasivo de bajo riesgo para mejorar la mineralización ósea durante el desarrollo temprano.

Shaw y Cols. <sup>(4)</sup> en 2017 realiza un ensayo controlado aleatorizado con la finalidad de evaluar la eficacia del ejercicio físico asistido diario en la resistencia ósea en neonatos nacidos entre 27 y 34 semanas de gestación. La aplicación de la intervención comienza a partir de la primera semana de vida y continúa hasta las 40 semanas de edad post menstrual. 50 recién nacidos prematuros fueron asignados al azar al grupo ejercicio (n=26) o grupo control (n=24). Los recién nacidos en el grupo de ejercicio se sometieron a una sesión de ejercicio diario a partir de la semana de edad de vida. Los ejercicios consistían en movilizaciones con compresión suave, flexión y extensión de todas las extremidades con movimientos en cada articulación basados en el protocolo de Moyer-Mileur, durante 10- 15 minutos por cinco días. Los recién nacidos del grupo control recibieron la atención de rutina. Se realizaron mediciones a las 40 semanas de edad post menstrual de la densidad ósea de la tibia izquierda medida con ultrasonido cuantitativo, de los parámetros antropométricos: peso, talla y perímetro cefálico y de los parámetros bioquímicos: calcio sérico, fósforo y fosfatasa alcalina.

La densidad ósea fue similar en ambos grupos (2858 (142) m/s vs 2791 (122) m/s; diferencia promedio 67,6 m/s; IC del 95%: 11 a 146 m / s; P=0,38. No hubo diferencia en la antropometría ni en los parámetros bioquímicos. Este estudio concluye que el ejercicio físico asistido diario no afecta la resistencia ósea, los parámetros antropométricos y bioquímicos en lactantes prematuros (27 a 34 semanas).

Shaw y Cols. <sup>(32)</sup> elaboraron un estudio con la finalidad de evaluar los marcadores de estrés, antes y después de una sesión de ejercicio físico asistido en bebés nacidos antes de las 35 semanas de gestación. 25 bebés recién nacidos de entre 28 y 34 semanas de edad gestacional fueron sometidos a sesiones ejercicio físico asistido diario durante 10-15 minutos basados en el protocolo de Moyer-Mileur. Se les realizó a los bebés prematuros sesiones de ejercicio diariamente durante una semana. Se midieron el cortisol salival y el puntaje del perfil de dolor infantil prematuro (PIPP). Los resultados se midieron el día 5 ( $\pm 1$ ) de ejercicio y demostraron que no hubo diferencia en el cortisol salival entre el valor basal e inmediatamente después (P=0.16), a los 90 min (P=0.6) o 120 min (P=0.7) después del ejercicio. El cortisol salival fue menor a los 30 minutos después del ejercicio en comparación con el valor basal (diferencia promedio -0.08  $\mu\text{g/dl}$ ; IC del 95%: -0.16 a -0.002; P=0.04). La puntuación mediana (IQR) del PIPP fue significativamente mayor a los 5 min de ejercicio (4 (3-6) frente a 4 (3-5); P=0,04) y al finalizar el ejercicio 6 (4-8) frente a 4 (3-5); P<0,01), en comparación con los datos basales. La conclusión que arroja este estudio es que el ejercicio físico asistido no parece generar estrés en los bebés prematuros.

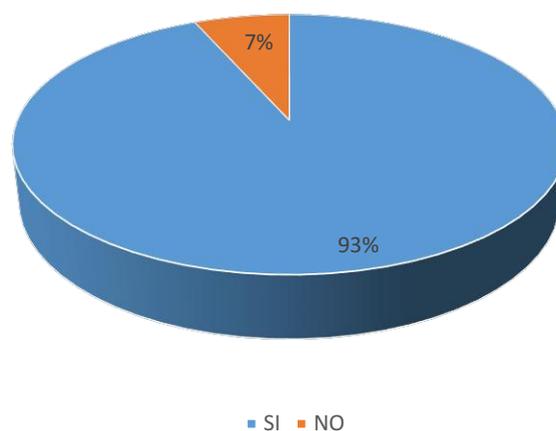
El-Farrash y Cols. <sup>(33)</sup> realiza un ensayo controlado aleatorizado con la finalidad de evaluar el efecto de un programa de ejercicios sobre la mineralización ósea y el crecimiento corporal de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Analiza a 36 bebés prematuros de muy bajo peso al nacer, los cuales fueron asignados al azar a dos grupos: 18 bebés recibieron movilizaciones pasivas en rango de movimiento según el Protocolo de Moyer-Mileur y 18 bebés recibieron cuidados de rutina de la unidad neonatal. Las intervenciones se llevaron a cabo durante 4 semanas. Al inicio y al final del estudio se midieron: calcio sérico, fósforo sérico, magnesio, fosfatasa alcalina (FAL), proporción de calcio/fosfato urinario, telopéptido reticulado carboxiterminal sérico de colágeno tipo 1 (CTX). Se midieron también los parámetros antropométricos: peso, talla y perímetro cefálico. Al final del ejercicio, se realizó absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) para medir el mineral óseo contenido, densidad mineral ósea (DMO), área ósea, masa magra y masa grasa. Los

resultados mostraron que la tasa de aumento de peso fue significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) en el grupo de ejercicio en comparación con el grupo control. Además, se observó mayor fósforo sérico, menor fosfatasa alcalina y una menor proporción de calcio/fosfato urinario después del estudio en el grupo de ejercicio ( $p=0.001$ ,  $p=0.005$  y  $p=0.04$ , respectivamente) mientras que CTX sérico no mostró diferencia entre los dos grupos ( $p=0.254$ ). La densidad mineral ósea mejoró significativamente en el grupo de ejercicio ( $p < 0.001$ ) en comparación con el grupo control. Este ensayo sugiere que el ejercicio en rango de movimiento presenta beneficios sobre el metabolismo óseo, la densidad mineral ósea y el crecimiento a corto plazo en recién nacidos con muy bajo peso al nacer.

El estudio realizado por Sezer Efe y Cols. <sup>(11)</sup> se propuso determinar los efectos de un programa de ejercicio diario sobre la densidad mineral ósea y el nivel de cortisol en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer. Se estudiaron 24 recién nacidos prematuros hospitalizados. 12 neonatos fueron asignados al grupo ejercicio y 12 al grupo control. Se implementó un programa de ejercicio diario en bebés prematuros en el grupo de ejercicio durante 30 días, una vez al día durante 7-10 min basado en el protocolo de Moyer-Mileur. Antes y después del estudio se evaluaron en ambos grupos: las medidas antropométricas, la densidad ósea de la tibia por ultrasonido cuantitativo y los niveles séricos de cortisol. Los resultados después del estudio mostraron que en el grupo ejercicio los niveles séricos de cortisol ( $p=0.05$ ) disminuyeron y los valores de densidad ósea aumentaron ( $p=0.009$ ). La diferencia entre los valores de densidad ósea antes y después del estudio y los valores de cortisol en suero de los lactantes en el grupo de ejercicio fueron altos ( $p > 0.05$ ). El aumento porcentual de los valores antropométricos en el grupo ejercicio fue más alto en todos los valores que el grupo control después del estudio ( $p > 0.05$ ). A partir de estos resultados, este ensayo concluye determinando que el programa de ejercicio diario tiene un efecto positivo en los valores de densidad ósea y cortisol sérico en recién nacidos prematuros.

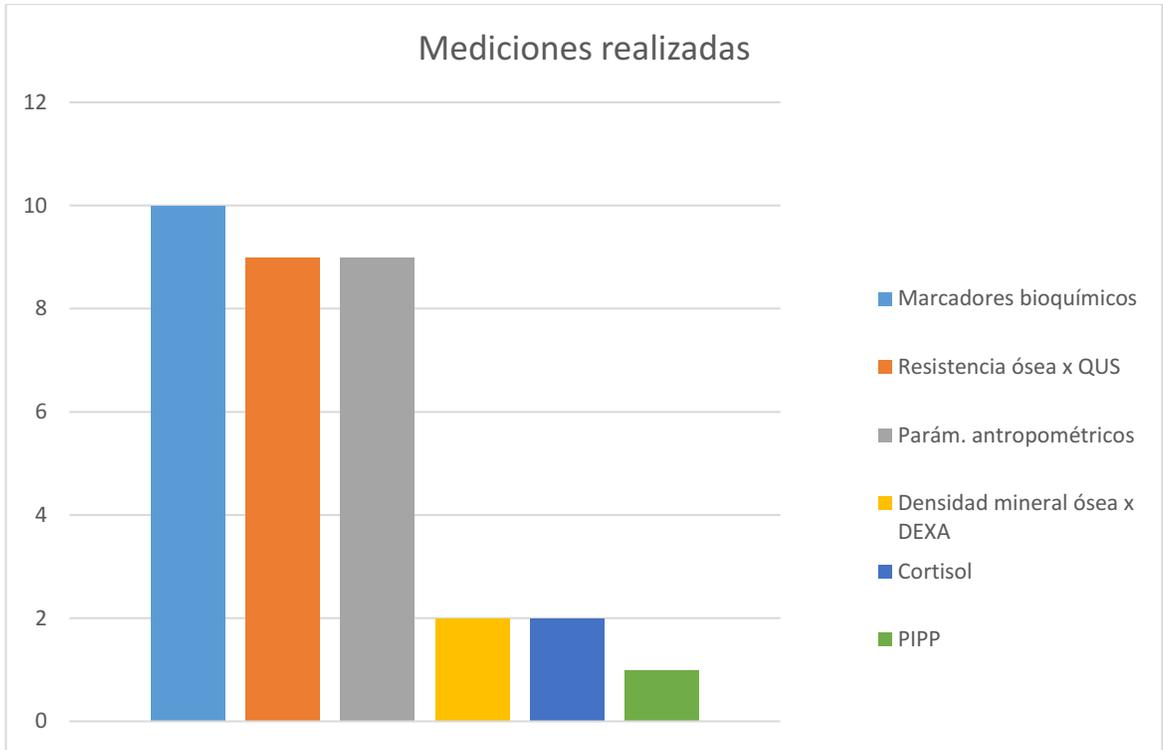
A continuación, para una mejor comprensión de los artículos analizados, se exponen los resultados en gráficos.

## EL EJERCICIO FÍSICO ASISTIDO PRESENTA EFECTOS POSITIVOS EN LA MINERALIZACIÓN ÓSEA DE LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO

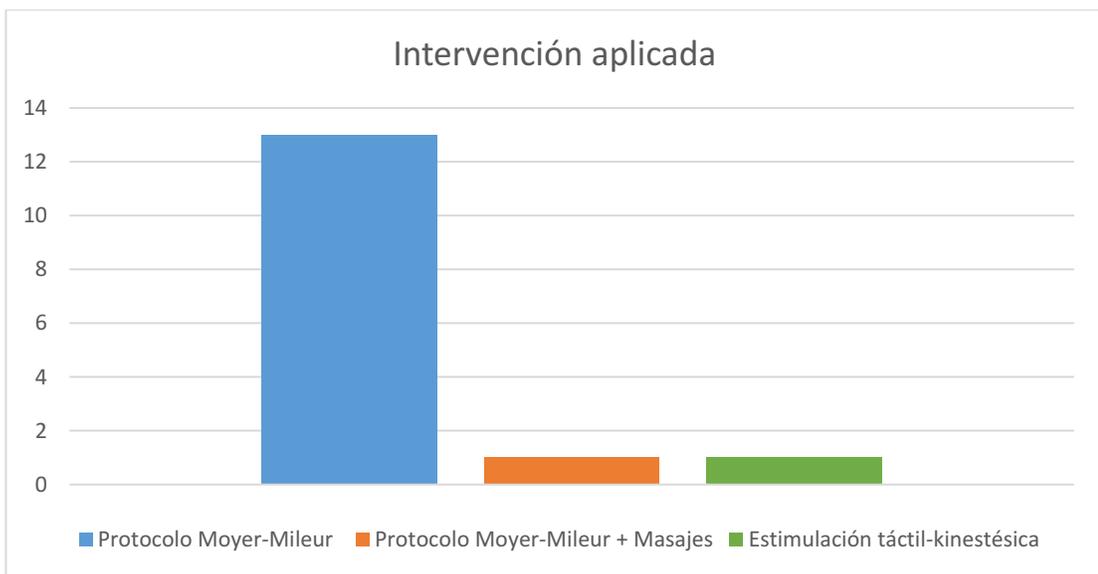


De los 15 estudios analizados, 14 de ellos sugieren que el ejercicio físico asistido es beneficioso para el metabolismo óseo en los bebés prematuros y lo recomiendan como una práctica posible de aplicar en unidades neonatales.

Los diferentes estudios miden distintos parámetros para demostrar los efectos del ejercicio físico. Algunos ensayos consideraron solamente una variable, pero la mayoría consideraron más de una para evaluar los efectos sobre el metabolismo óseo y el crecimiento. A continuación, se detallan las variables consideradas. En 10 estudios midieron los marcadores bioquímicos de formación y de resorción ósea, 9 estudios valoraron la velocidad de propagación de los ultrasonidos en el tejido óseo medida por ultrasonido cuantitativo (QUS), en 9 ensayos se consideraron los parámetros antropométricos, 2 estudios midieron la densidad mineral ósea mediante densitometría ósea (DEXA: absorciometría de rayos X de energía dual). Dos estudios consideraron el estrés como variable a analizar, uno de ellos midió el cortisol sérico y el otro midió el cortisol salival y utilizó la escala de dolor PIPP: Score de dolor en el infante prematuro.

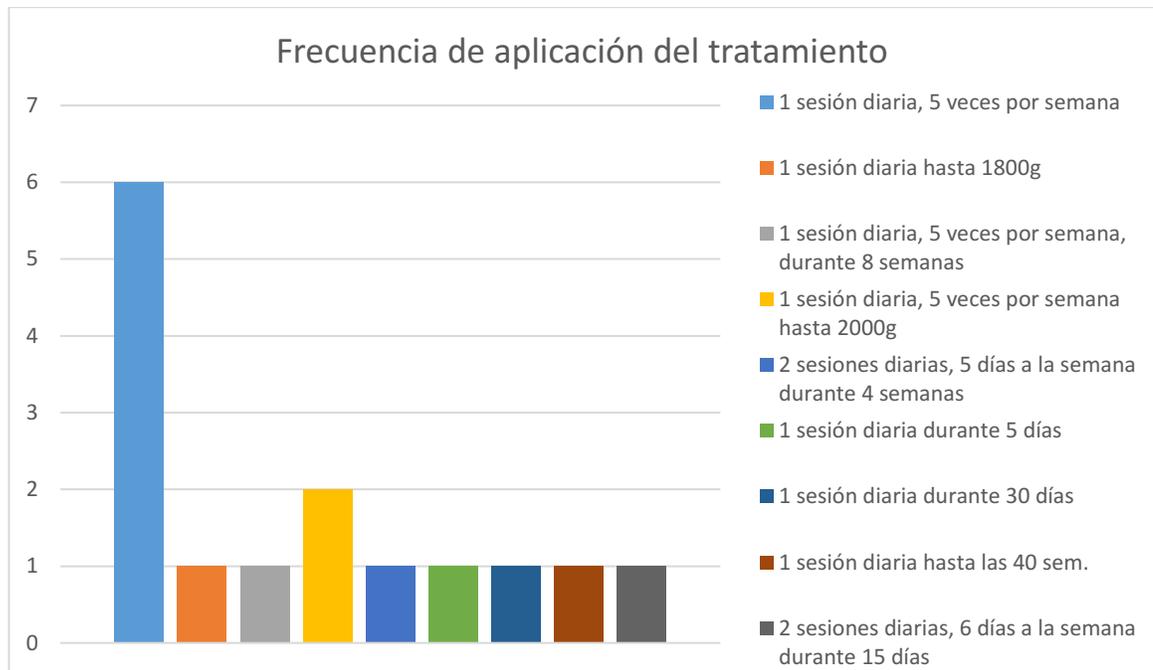


Los diferentes estudios propusieron distintos modos de aplicar actividad física asistida a los neonatos. 13 de los estudios analizados basaron su intervención en el protocolo de Moyer-Mileur, el estudio de Aly y Cols. <sup>(29)</sup> aplicó el protocolo de Moyer-Mileur combinado con masajes y comparó los resultados con un grupo control y el ensayo de Haley y Cols. <sup>(25)</sup> utilizó la estimulación táctil kinestésica.



A pesar de que la mayoría de los estudios aplicaron el Protocolo de Moyer-Mileur existió variabilidad entre la frecuencia, la duración y el profesional que administraba dicho tratamiento.

En el siguiente gráfico se describen las diferentes frecuencias con la que fueron aplicadas las intervenciones y la duración del tratamiento total.



La mayoría de los estudios aplicaron una sesión diaria. Excepto el ensayo de Haley y Cols. <sup>(25)</sup> que aplicó TKS dos veces por día, 6 días a la semana durante 15 días.

El estudio que aplicó 2 sesiones diarias fue el de Litmanovitz y Cols. <sup>(22)</sup> debido a que justamente el objetivo de dicho estudio fue comprobar si dos sesiones diarias son más efectivas que una sesión diaria. A partir de la medición del SOS tibial mediante QUS demostró que la respuesta de resistencia ósea al ejercicio en bebés prematuros está relacionada con la dosis, ya que dos sesiones diarias tienen un efecto mayor sobre la resistencia ósea que un protocolo aplicado una vez al día.

El estudio de Shaw y Cols. <sup>(32)</sup> de 2018 aplicó el protocolo durante sólo 5 (+/-1) días porque el objetivo de este estudio era valorar los marcadores de estrés antes y después de una sesión de ejercicio físico asistido. Los parámetros utilizados para medir el estrés fueron el cortisol salival y escala de dolor PIPP: Score de dolor en el

infante prematuro. Para medir estos valores los diseñadores del estudio consideraron suficientes 5 días.

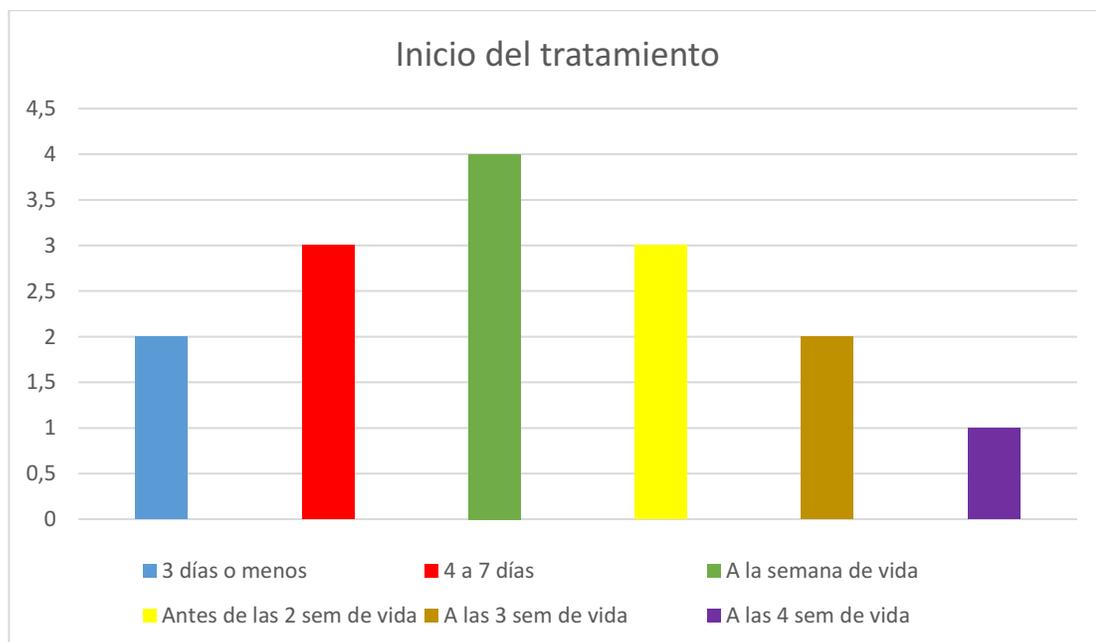
Tres estudios <sup>(21)(30)(29)</sup> utilizaron como parámetro para la finalización de la intervención el peso alcanzado por el RNPT. Los estudios de Vignochi y Cols. <sup>(21)(30)</sup> se interrumpieron cuando el recién nacido alcanzaba 2 kg de peso corporal, debido a que es criterio para ser dado de alta del hospital en el cual se estaba llevando a cabo el estudio. El estudio de Aly y Cols. <sup>(29)</sup> establece como parámetro de finalización del tratamiento cuando el bebé alcanza los 1800 gramos sin argumentar la causa.

El estudio de Shaw y Cols. <sup>(32)</sup> continúa con la aplicación del ejercicio físico asistido hasta las 40 semanas de edad post menstrual, aunque el niño haya sido dado de alta. Para aplicar el tratamiento, el investigador principal (IP) y cinco enfermeras designadas fueron capacitados por un fisioterapeuta calificado. Se estandarizó el procedimiento y se crearon videos. Las madres fueron capacitadas por el IP en la primera semana utilizando los videos estandarizados. Después de la primera semana de inicio del ejercicio, la actividad física asistida fue ejecutada por las madres bajo la supervisión del IP o las enfermeras designadas hasta el alta, y fueron revisadas periódicamente por el fisioterapeuta. A partir del alta, se les proporcionó a las madres videos de la actividad física como referencia y se les pidió que continuaran en sus casas hasta las 40 semanas de edad post menstrual. El cumplimiento del programa de educación física en el hogar se aseguró mediante recordatorios telefónicos semanales y asesoramiento durante el seguimiento quincenal en la clínica de alto riesgo. Se pidió a las madres en cada seguimiento quincenal que mostraran cómo estaban realizando el ejercicio de sus bebés, para ver la corrección del procedimiento. También se pidió a las madres que mantuvieran registros diarios de la actividad realizada en una hoja de papel marcada que se les proporcionó al momento del alta. Seis de los estudios <sup>(16)(18)(20)(24)(31)(33)</sup> emplearon el tratamiento una vez al día por 5 días a la semana durante cuatro semanas, los seis arrojan resultados positivos sobre el metabolismo óseo de los recién nacidos medidos mediante diferentes parámetros. El estudio de Litmanovitz y Cols. <sup>(28)</sup> en el año 2006 aplicó una sesión diaria por 5 días a la semana, pero durante 8 semanas, porque justamente el objetivo de este estudio es comprobar si 8 semanas de tratamiento son más efectivas que 4 semanas. Los informes anteriores demostraron que una intervención de ejercicio asistido de 4 semanas aplicada a bebés prematuros con MBPN después de un período inicial de estabilización, aumenta la densidad mineral ósea y previene la disminución del SOS

óseo. Con este estudio los autores observan que la disminución del SOS óseo en los pacientes del grupo control fue mayor durante las primeras 4 semanas de vida. Por lo tanto, el mayor efecto protector del ejercicio se produjo durante este período. Sin embargo, los efectos del ejercicio sobre la resistencia ósea durante el segundo mes (semanas 4 a 8) de la vida posnatal no deben ignorarse, ya que el SOS óseo continuó disminuyendo en el grupo de control, pero permaneció estable en los recién nacidos prematuros que realizaban ejercicio. Estos resultados sugieren que la estimulación mecánica es beneficiosa para la resistencia ósea y el metabolismo en los bebés prematuros.

Existe gran disparidad en el comienzo de la aplicación de la terapia motora. Todos los estudios comienzan a aplicar la terapia cuando el RNPT se encuentra hemodinámicamente estable y consideran como criterio de inclusión la edad gestacional menor a 35 semanas. Pero hay una amplia brecha en relación al inicio del tratamiento que va desde los primeros 3 días a las 4 semanas de vida.

En el siguiente gráfico se representa el inicio del tratamiento elegido por los diferentes estudios.



Como criterio de inclusión los estudios de Tosun y Cols. <sup>(31)(16)</sup> determinaron 3 días de edad postnatal o menos (rango de edad gestacional 26-32 semanas). Los estudios de Litmanovitz y Cols <sup>(20)(28)</sup> comenzaron a aplicar el tratamiento cuando el paciente

se encontraba estable cardiorrespiratoriamente, entre los 4 a 7 días de vida. Sezer Efe y Cols <sup>(11)</sup> tuvieron como criterio de inclusión de 1 a 5 días de edad postnatal.

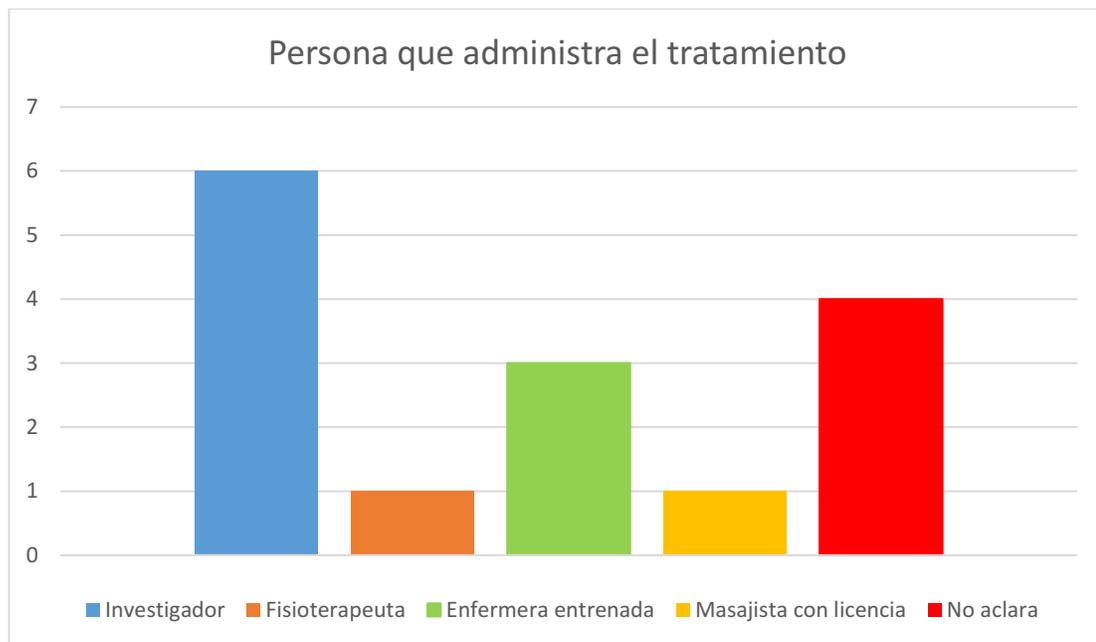
Los estudios de Shaw y Cols <sup>(4)</sup>, Lin Chen y Cols. <sup>(24)</sup>, Haley y Cols. <sup>(25)</sup>, El-Farrash y Cols <sup>(33)</sup> tomaron como parámetro de inicio la primera semana de vida.

Los estudios que iniciaron la aplicación de la intervención a las 2 semanas de vida de los pacientes fueron los de Litmanovitz y Cols. <sup>(22)</sup>, Aly y Cols <sup>(29)</sup> y Shaw y Cols. <sup>(32)</sup>

Los estudios de Vignochi y Cols. <sup>(21)(30)</sup> iniciaron el tratamiento a las 3 semanas de vida.

El estudio de Litmanovitz y Cols <sup>(18)</sup> aplicó la intervención a partir de las 4 semanas de vida.

En el siguiente gráfico se representan las personas encargadas en los diferentes ensayos de administrar el tratamiento.



Seis estudios <sup>(18)(22)(28)(29)(30)(33)</sup> refieren que es un investigador, pero no detallan la profesión que tiene. El estudio de Vignochi y Cols. 2007 <sup>(21)</sup> refiere que el tratamiento es llevado a cabo por un fisioterapeuta que es siempre el mismo. Los estudios de Lin Chen y Cols. <sup>(24)</sup>, Shaw y Cols. <sup>(4)(32)</sup> describen que el protocolo es aplicado por una enfermera entrenada. El estudio de Shaw y Cols. <sup>(32)</sup> además aclara que antes de comenzar el estudio un fisioterapeuta capacitó al investigador principal y a cinco enfermeras designadas. El procedimiento fue estandarizado y se crearon videos. Las madres fueron capacitadas por el investigador en la primera semana usando los

videos estandarizados. Después de la primera semana de inicio del ejercicio, la actividad física fue ejecutada por madres bajo la supervisión del investigador o de la enfermera designada, hasta el alta, y fueron revisadas periódicamente por el fisioterapeuta. A partir del alta, las madres continuaron con los ejercicios en la casa hasta que los prematuros cumplían 40 semanas de edad post menstrual.

El estudio de Haley y Cols. <sup>(25)</sup> aplica como tratamiento TKS, la cual es realizada por una masajista con licencia.

Cuatro de los estudios <sup>(11)(16)(20)(31)</sup> no aclaran quién es la persona que aplica el tratamiento y si es siempre la misma. Describen la duración, cantidad de sesiones diarias y la frecuencia semanal, pero no el profesional que lleva a cabo la intervención.

## VI. DISCUSIÓN

Considerando a la EMOP como una complicación propia de la prematuridad, debido a que el factor etiológico principal es la deficiencia de sustratos y la presencia de una masa ósea baja al nacer, se ha intentado a lo largo de los años dar respuesta para evitar su aparición o, al menos, limitar su evolución. La bibliografía refiere que la patología se desarrolla generalmente a partir de las 4 semanas de vida, con amplia variabilidad clínica, desde formas leves asintomáticas, hasta el clásico raquitismo, favorecedor de múltiples fracturas y alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, si la desmineralización es grave.

Debido al desarrollo temprano de la patología, el principal tratamiento es la prevención.

Además de otros factores de riesgo asociados principalmente a la prematuridad, la falta de estimulación física puede contribuir a la enfermedad ósea metabólica de los bebés prematuros, lo que resulta en una mineralización y un crecimiento deficientes de los huesos. Por lo tanto, se abordó como objetivo principal de esta revisión analizar los efectos del ejercicio físico asistido sobre la mineralización ósea en recién nacidos prematuros internados en neonatología.

El 93% de estudios analizados sugieren que el ejercicio físico asistido es beneficioso para el metabolismo óseo debido a que atenúa la disminución de la resistencia ósea y disminuye el riesgo de desarrollar osteopenia en los bebés prematuros y lo recomiendan como una práctica posible de aplicar en unidades neonatales. Pero los distintos estudios valoran parámetros diferentes para validar que esta intervención optimiza el desarrollo y crecimiento óseo.

La totalidad de los artículos analizados corresponden al diseño metodológico: ensayos clínicos controlados aleatorizados que fueron aplicados en recién nacidos pretérmino internados en unidades de cuidados intensivos neonatales.

El ultrasonido cuantitativo (QUS) fue el dispositivo más utilizado para la evaluación de la resistencia ósea <sup>(4)(11)(16)(20)(22)(24)(25)(28)(31)</sup> En todos los estudios que utilizaron este dispositivo, el lugar de medición fue la tibia izquierda, excepto que el RNPT presente algún impedimento que dificulte su medición, como por ejemplo, un catéter endovenoso. Los parámetros medidos por QUS se relacionan con la densidad mineral y la estructura ósea, pero no con el espesor cortical. La velocidad de propagación de los ultrasonidos (SOS) varía en función de la densidad y de la organización estructural

del hueso. Si bien el estándar de oro para la medición de la masa ósea es la absorciometría dual con energía de rayos X (DEXA), la mayoría de los estudios eligieron QUS por ser portátil (evita el traslado del paciente), relativamente barato y no expone al recién nacido a la radiación.

La mayoría de los artículos analizados, excepto el estudio de Haley y Cols <sup>(25)</sup> utiliza el Protocolo de Moyer Mileur. Sin embargo, existe disparidad entre el comienzo de la aplicación. Todos los estudios comienzan a aplicar la terapia cuando el RNPT se encuentra hemodinamicamente estable, pero hay una amplia brecha que va desde los primeros 3 días a las 4 semanas de vida.

El estudio de Litmanovitz y Cols <sup>(18)</sup> elaborado en el año 2001 inicia la aplicación del tratamiento a las 4 semanas de vida del paciente. Los estudios posteriores de los mismos autores Litmanovitz y Cols <sup>(20)(28)</sup> realizados en el año 2002 y 2006 respectivamente, tomaron como parámetro de inicio los 4 a 7 días de edad postnatal cuando el paciente se encontraba estable cardiorrespiratoriamente. En el estudio de Litmanovitz y Cols <sup>(18)</sup> se demuestra un aumento inducido por el ejercicio en los marcadores de formación ósea (BSAP y procolágeno C-terminal) y una disminución en los marcadores de resorción ósea (ICTP) en bebés prematuros de MBPN que comenzaron su intervención de ejercicio a una edad postnatal de 4 a 5 semanas, por su parte el estudio de Litmanovitz y Cols <sup>(20)</sup> no encontró efectos del ejercicio que se expresen en los marcadores bioquímicos de la homeostasis ósea. Los autores consideran que la diferencia de este hallazgo a pesar de haber utilizado el mismo protocolo de tratamiento se debe a la diferencia de la edad de inicio, debido a que el estudio de Litmanovitz y Cols <sup>(20)</sup> el protocolo de ejercicio se inició entre los días 4 a 7 de vida. Por lo tanto, es posible que el marcado aumento postnatal temprano en estos marcadores haya enmascarado efectos asociados con la actividad física más sutiles y sean atribuibles a un estado de alto recambio óseo que ocurre en las primeras 3 semanas postnatales.

Son 9 los estudios que recomiendan comenzar con la aplicación de la intervención antes de la semana de vida. <sup>(4)(11)(16)(20)(24)(25)(28)(31)(33)</sup>. Por su parte, el estudio de Sezer-Efe y Cols <sup>(11)</sup> considera como criterio de inclusión de 1 a 5 días de edad postnatal, dicho estudio es el más reciente de los analizados, elaborado en el año 2019, y es el que propone una intervención más temprana, se podría deducir que a partir de la comprobación de la “inocuidad” del tratamiento comprobada por los estudios previos

y del carácter preventivo de la terapia, la recomendación es aplicarla lo más tempranamente posible.

Un parámetro común considerado en todos los estudios analizados en cuanto al inicio de la terapia es la consideración de que el paciente debe encontrarse estable cardiorrespiratoriamente. Es decir, que no cuente con asistencia ventilatoria y sin requerimiento de inotrópicos.

En lo que se refiere la duración de la intervención, ninguno de los tratamientos aplicados excede los 20 minutos de aplicación y se monitorizan los signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno) antes, durante y después de la intervención, para evaluar la adaptación fisiológica del recién nacido al tratamiento.

La mayoría de los estudios aplicaron una sesión diaria. Excepto el ensayo de Haley y Cols. <sup>(25)</sup> que aplicó TKS dos veces por día, 6 días a la semana durante 15 días. El estudio que aplicó 2 sesiones diarias fue el de Litmanovitz y Cols. <sup>(22)</sup> debido a que justamente el objetivo de dicho estudio fue comprobar si dos sesiones diarias son más efectivas que una sesión diaria. A partir de la medición del SOS tibial mediante QUS demostró que la respuesta de resistencia ósea al ejercicio en bebés prematuros está relacionada con la dosis, ya que dos sesiones diarias tienen un efecto mayor sobre la resistencia ósea que un protocolo aplicado una vez al día.

En cuanto a la duración del tratamiento, 4 semanas es la duración que se utiliza con mayor frecuencia. Litmanovitz y Cols <sup>(28)</sup> demostraron que el mayor efecto protector del ejercicio se produjo durante las 4 primeras semanas. Pero consideran que los efectos del ejercicio sobre la resistencia ósea durante el segundo mes (semanas 4 a 8) de la vida posnatal no deben ignorarse, ya que el SOS óseo continuó disminuyendo en el grupo de control, pero permaneció estable en los recién nacidos prematuros que realizaban ejercicio. Estos resultados sugieren que la estimulación mecánica es beneficiosa para la resistencia ósea y el metabolismo en los bebés prematuros.

Respecto a la frecuencia del tratamiento la mayoría de los estudios demostraron beneficios en el metabolismo óseo con una intervención diaria. Litmanovitz y Cols. <sup>(22)</sup> aplicaron 2 sesiones diarias y demostraron que la respuesta de resistencia ósea al ejercicio en bebés prematuros está relacionada con la dosis, ya que dos sesiones diarias tienen un efecto mayor sobre la resistencia ósea que un protocolo aplicado una vez al día.

El ensayo de Shaw y Cols <sup>(4)</sup> es el único estudio analizado que considera que la actividad física no modifica ninguno de los parámetros medidos en los recién nacidos. Debido a que los resultados contrastan con la mayoría de los estudios realizados hasta ese momento, año 2017, los autores describen como principales limitaciones del estudio: la falta de potencia adecuada del equipo de QUS para detectar cualquier diferencia en la resistencia ósea y la posibilidad de la contaminación de la intervención en el grupo control debido a que el masaje de rutina para bebés es una práctica doméstica común en la India, país en el que se realizó el estudio. Los autores describen como fortaleza de este estudio: administración de la intervención por parte de las madres en el hogar y la administración de la intervención durante más tiempo que los estudios anteriores.

Existe disparidad entre los profesionales que aplican el tratamiento en los diferentes estudios, se considera que esto puede deberse a las diferencias en las competencias de cada profesión según el país en el que se llevó a cabo la intervención, como así también a la organización de cada institución.

Shaw y Cols. <sup>(32)</sup> evaluaron en su estudio si la aplicación de un programa de actividad física asistida es una estimulación es estresante para los bebés prematuros. A partir de la medición del cortisol salival concluyeron que el ejercicio físico asistido no parece provocar estrés en los bebés prematuros. Por otra parte, Sezer Efe y Cols. <sup>(11)</sup> realiza un estudio con el fin de comprobar si es posible reducir los niveles de cortisol en bebés prematuros mediante un programa de ejercicios. Los resultados en el nivel de cortisol, demostraron el efecto positivo del ejercicio, ya que dicho nivel ha disminuido en grupo al que se le aplicó el programa de ejercicios. Ambos estudios consideraron el estrés en los RNPT, uno evaluó si la actividad física podría aumentarlo y otro consideró a la actividad física como una medida para disminuirlo.

Ninguno de estudios analizados en la presente revisión evalúa los daños ni los efectos a largo plazo. Se necesitan ensayos adicionales que evalúen los efectos de esta intervención en el tiempo para verificar si el efecto protector del ejercicio en esta etapa persiste en la infancia y adultez.

Los criterios de exclusión de los diferentes ensayos analizados representan a pacientes que presentan mucho riesgo de desarrollar osteopenia. A saber: lactantes prematuros con retraso del crecimiento intrauterino, trastorno grave del sistema nervioso central o anomalías congénitas importantes. Por lo que se necesitan estudios adicionales que incorporen lactantes con un alto riesgo inicial de osteopenia.

El limitante principal de la revisión es que los diferentes artículos analizados utilizan distintas variables de medición. Los marcadores bioquímicos son los que más variabilidad representan. Debido a que los diferentes estudios evalúan distintos marcadores y comienzan a aplicar el tratamiento a distintos días de vida posnatal, se dificultó extraer una conclusión del análisis de los mismos, ya que los parámetros bioquímicos se modifican según la cantidad de días de vida posnatal y es muy heterogéneo en los distintos estudios.

Todos los artículos analizados están en idioma inglés, a pesar de utilizar los traductores disponibles en línea, muchos de los términos utilizados corresponden al vocabulario técnico, lo que a veces complicaba la correcta interpretación del estudio.

## VII. CONCLUSIÓN

La prevención es el mejor enfoque para abordar la enfermedad metabólica ósea del prematuro, debido a que la misma es asintomática y sólo presenta síntomas en estadios avanzados de la enfermedad.

Son muchos los factores que predisponen a los recién nacidos pretérmino a desarrollar EMOP. Uno de ellos es la inactividad y el tono muscular deficiente que contribuyen a la reducción de la densidad mineral ósea. Se ha comprobado que mediante la aplicación de un programa de intervención física diaria se atenúa la disminución de la resistencia ósea en los bebés prematuros. Además, se describieron beneficios en los parámetros antropométricos, como la ganancia de peso más rápida en los prematuros que recibieron actividad física asistida, lo que generó la disminución del tiempo de estancia hospitalaria.

Aunque la EMOP es una enfermedad autolimitada en el tiempo, la recuperación puede durar hasta 2 años. Algunos estudios evidencian incluso retrasos de crecimiento postnatal a los 8-12 años de edad. Incluso si la mineralización ósea mejora espontáneamente en la mayoría de los bebés, no implica que el período de desmineralización sea aceptable, por lo tanto, la prevención de la enfermedad es la principal prioridad.

Los programas de actividad física combinados con una nutrición adecuada son las medidas que se utilizan para disminuir el riesgo de EMOP, debido a que se considera a la terapia motora como una herramienta para atenuar la disminución de la resistencia ósea en los RNPT.

El programa de ejercicios físicos asistidos que fue utilizado con mayor frecuencia fue el protocolo de Moyer-Mileur. La modalidad de aplicación que fue más utilizada fue una sesión diaria, 5 veces a la semana durante cuatro semanas. La duración de la intervención por sesión no excede a los 15 minutos en ninguno de los estudios analizados.

La literatura propone el comienzo de la intervención cuando el RNPT se encuentre estable hemodinámicamente. Si bien existe disparidad en el comienzo de la aplicación, hay una amplia brecha que va desde los primeros 3 días a las 2 semanas de vida, al ser la osteopenia una patología que se desarrolla generalmente a partir de las 4 semanas de vida, se considera aplicar este tratamiento lo más tempranamente posible.

Debido a que los protocolos de terapia motora propuestos son breves, presentan relativa facilidad de aplicación y no se asociaron con efectos secundarios indeseados, podrían servir como modelo para diseñar programas que tengan como objetivo aumentar los niveles de actividad física y masa ósea en bebés prematuros.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Rellan Rodríguez S, García de Ribera C, Aragón García MP. El recién nacido prematuro. Protocolos de neonatología de la Asociación Española de Pediatría [Internet]. 2008. [citado el 25 de junio de 2020] 8: 68-70. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8\\_1.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf)
- 2) Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Guatemala; 2014 [acceso 25 de junio de 2020]. Guía para el manejo integral del recién nacido grave. [588]. Disponible en: [https://www.paho.org/gut/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=773-guia-para-el-manejo-integral-del-recien-nacido-grave&category\\_slug=boletines-en-web&Itemid=518](https://www.paho.org/gut/index.php?option=com_docman&view=download&alias=773-guia-para-el-manejo-integral-del-recien-nacido-grave&category_slug=boletines-en-web&Itemid=518)
- 3) Mac Donald MG, Seshia MMK. Avery Neonatología. Diagnóstico y tratamiento del recién nacido. 7ª ed. Buenos Aires: Wolters Kluwer; 2017.
- 4) Shaw SC, Sankar MJ, Thukral A, Natarajan CK, Deorari AK, Vinod KP et al. Assisted Physical Exercise for Improving Bone Strength in Preterm Infants Less than 35 Weeks Gestation: A Randomized Controlled Trial [Internet] 2017 [citado el 23 de octubre de 2019] 55(2):115-120 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29242413/>
- 5) Sola, A. Cuidados neonatales. Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo. 1ª ed. Buenos Aires: Edimed- Ediciones Médicas; 2011
- 6) Winter J, Piñero P. Enfermedad metabólica ósea del prematuro. En: Ceriani Cernadas JM, Mariani G, Lázaro C. Proneo: Programa de actualización en neonatología. Argentina: Editorial Panamericana; 2005. p.11-57
- 7) Rubio, L. Enfermedad ósea metabólica del prematuro. EOM. [Internet]. 2015 [citado el 28 de septiembre de 2019]; 1-4. Disponible en: [http://200.72.129.100/hso/guiasclinicasneo/16\\_Enfermedad\\_Oseo\\_Metabolica.pdf](http://200.72.129.100/hso/guiasclinicasneo/16_Enfermedad_Oseo_Metabolica.pdf)
- 8) Fundación Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. El niño que fue prematuro. Buenos Aires: Fundación Garrahan editora; 2015
- 9) Walker I. The premature and ex-premature infant. Peri-operative period: general principles. 2013; 2 (9): 79-85
- 10) Tapia JL, González A. Neonatología. 3a ed. Chile: Mediterráneo; 2008.

- 11) Sezer Efe Y, Erdem E y 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 [Internet] 2019. [citado el 3 de junio de 2019] 51:6-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882596319301605>
- 12) Basso G. Neurodesarrollo en Neonatología. España. Editorial médica Panamericana. 2016
- 13) White RD. The newborn intensive care unit environment of care: how we got, where we're headed, and why. *Seminars Perinatol.* 2011; 35: 2-7
- 14) Miller M. The Bone Disease of Preterm Birth: A Biomechanical Perspective [Internet]. 2003 [citado el 15 de noviembre de 2019]; 53:10-15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr20035>
- 15) Moreira A, Jacob R, Lavender L, Escaname E. Metabolic bone disease of prematurity. 2015; 16 (11): 631-641.
- 16) Tosun Ö, Erdem E, Bayat M y Günes T. Daily physical activity in low-risk preterm infants: Positive impact on bone strength and mid-upper arm circumference [Internet]. 2011 [citado el 26 de julio de 2020] 38(5):635-639. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21745153/>
- 17) Montaner Ramón A, Fernández Espuelas A, Calmarza P, Rite Gracia S, Oliván del Cacho MJ. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro. [Internet]. 2017. [citado el 24 de agosto de 2020]; 8(4): 487-494. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062017000400007](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000400007)
- 18) Litmanovitz I, Nemet D, Dolfin T, Kestenbaum R, Lis M, Eliakim A. Evidence for Exercise-induced Bone Formation in Premature Infants. [Internet]. 2001 [citado el 28 de mayo de 2020]. 23(2):82-85 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11842353/>
- 19) Narbona Lopez E, Contreras Chova F, Pérez lañez R, García Iglesias F, Miras Baldo MJ. Metabolismo fosfocálcico en el período neonatal. [Internet]. 2008 [citado el 26 de junio de 2020]; 8:169-176. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19\\_0.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19_0.pdf)
- 20) Litmanovitz I, Dolfin T, Friedland O, Arnon S, Regev R, Kestenbaum R et al. Early Physical Activity Intervention Prevents Decrease of Bone Strength

- in Very Low Birth Weight Infants [Internet]. 2003 [citado el 30 de mayo de 2020] 122(1):15-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12837861/>
- 21) Vignochi CM, Miura E, Canani LH. Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: a randomized controlled study [Internet]. 2007 [citado el 15 de mayo de 2020]. 28:624-631. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18633420/>
- 22) Litmanovitz I, Nemet D, Eliakim A, Bauer Rusek S, Arnon S, Regev R et al. The Effect of Assisted Exercise Frequency on Bone Strength in Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Randomized Control Trial [Internet] 2016 [citado el 25 de junio de 2020] 99:237-242. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-016-0145-3>
- 23) Moyer Mileur L, Luetkemeier M, Boomer L, Chan M. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants [Internet] 1995 [citado el 30 de marzo de 2020] 124(4): 620-625. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347695701273>
- 24) Lin Chen H, Lee Ling C, Tseng H, Nan Yang S, Yang R, Ching Jao H. Assisted exercise improves bone strength in very low birthweight infants by bone quantitative ultrasound [Internet]. 2010 [citado el 18 de febrero de 2020] 46:653-659. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/46008426\\_Assisted\\_exercise\\_improves\\_bone\\_strength\\_in\\_very\\_low\\_birthweight\\_infants\\_by\\_bone\\_quantitative\\_ultrasound](https://www.researchgate.net/publication/46008426_Assisted_exercise_improves_bone_strength_in_very_low_birthweight_infants_by_bone_quantitative_ultrasound)
- 25) Haley S, Beachy J, Ivaska K, 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 (29–32 weeks PMA) [Internet] 2012 [citado el 18 de julio de 2020] 51:661-666. Disponible en: [https://research.utu.fi/converis/portal/Publication/21517381;jsessionid=15216dc2dd35767611bf240a1c8a?lang=en\\_GB](https://research.utu.fi/converis/portal/Publication/21517381;jsessionid=15216dc2dd35767611bf240a1c8a?lang=en_GB)
- 26) Fernández Jonusas S, Funes S, Galetto S, Herrera S, Juárez C, Lew A et al. Manejo del dolor en neonatología [Internet]. 2019 [citado el 15 de agosto de 2020]; 7 (5):180-194. Disponible en: [https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos\\_manejo-del-dolor-en-neonatologia--89.pdf](https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_manejo-del-dolor-en-neonatologia--89.pdf)

- 27) Egan F, Quiroga A, Chattás G. Cuidado para el neurodesarrollo. [Internet]. 2016 [citado el 25 de mayo de 2020]; 20: 4-14. Disponible en: <https://www.fundasamin.org.ar/web/wp-content/uploads/2012/12/Cuidado-para-el-neurodesarrollo.pdf>
- 28) Litmanovitz I, Dolfin T, Arnon S, Regev H, Nemet D, Eliakim A. Assisted Exercise and Bone Strength in Preterm Infants [Internet]. 2006 [citado el 18 de julio de 2020]. 80:39-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17164971/>
- 29) Aly H, Moustafa M, Hassanein S, Massaro A, Hammer A, Patel K. Physical Activity Combined with Massage Improves Bone Mineralization in Premature Infants: A Randomized Trial [Internet]. 2004 [citado el 15 de julio 2020] 24:305–309. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/7211083>
- 30) Vignochi C, Silveira R, Miura E, Canani H, Procianoy R. Physical Therapy Reduces Bone Resorption and Increases Bone Formation in Preterm Infants [Internet]. 2011 [citado el 18 de julio de 2020]. 29:573-578. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773291/>
- 31) Tosun O, Erdem E, Bayat M, Korkmaz Z, Halis H, Günes T. Daily physical activity in low-risk extremely low birth weight preterm infants: positive impact on bone mineral density and anthropometric measurements. [Internet] 2014 [citado el 25 de junio de 2020] 33:329-334. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00774-014-0594-6>
- 32) Shaw SC, Sankar MJ, Thukral A, Agarwal R, Deorari A, Vinod P. Assisted Physical Exercise and Stress in Preterm Neonates [Internet] 2018. [citado el 24 de julio de 2020] 55(8):679-682. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218515/>
- 33) El-Farrash RA, Abo-Seif I, El-Zohiery AK, Hamed GM, Abulfadl RM. Passive Range-of-Motion Exercise and Bone Mineralization in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial [Internet] 2018 [citado el 3 de junio de 2020] 37(3):313-321. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30731480/>