

Il trattamento manipolativo osteopatico ha ottenuto una riduzione nella durata della degenza e nei costi per i neonati pretermine - una revisione sistematica e meta - analisi

Osteopathic manipulative treatment showed reduction of length of stay and costs in preterm infants A systematic review and meta-analysis

Link all'articolo originale:

http://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2017/03240/Osteopathic_manipulative_treatment_showed.43.aspx

Traduzione a cura di: Silvia Clara Tuscano

Autori:

Diego Lanaro, PhD(a), Nuria Ruffini, DO(a), Andrea Manzotti, DO(b), Gianluca Lista, Md(c)

(a)Clinical-based Human Research Department, C.O.ME. Collaboration, (b)SOMA - School of Osteopathic Manipulation, Milano, (c)NICU-"V.Buzzi"-Ospedale dei Bambini-ASST-FBF-Sacco-Milan-Italy.

Giornale: Medicine (2017) 96:12(e6408)

Abstract:

Contesto: L'utilizzo della medicina osteopatica in neonatologia è una metodica emergente e complementare.

Metodi: È stata condotta una ricerca completa sulla letteratura, controllando gli studi (quasi)-randomizzati e controllati (RCT), pubblicati sulle riviste dalla data di inizio delle pubblicazioni fino al maggio 2015. Gli studi erano considerati eleggibili se prevedevano in considerazione il trattamento dei neonati prematuri in culla o sul lettino, e nei quali il trattamento manipolativo osteopatico (TMO) veniva eseguito da osteopati. Per estrarre i dati è stato adottato un rigoroso metodo analogo a quello raccomandato dalla Cochrane per lo screening e la selezione degli studi, per la valutazione dei fattori confondenti e per la presentazione dei dati. Per sintetizzare i dati è stata effettuata una meta-analisi con un modello a effetti fissi. Come obiettivi primari si è posta la differenza media nella durata del ricovero (LOS) e i costi, confrontati tra il gruppo sottoposto all'osteopatia e quello che riceveva il trattamento alternativo.

Risultati: i criteri di inclusione sono stati soddisfatti da 5 studi, che in totale avevano arruolato 1306 neonati. Nonostante l'eterogeneità fosse moderata ($I^2 = 61\%$, $P = 0,03$), la meta-analisi condotta su

tutti i cinque studi ha dimostrato che i neonati prematuri trattati con TMO mostrano una riduzione significativa della LOS pari a 2,71 giorni (IC 95% -3,99, -1,43, $P < 0,001$). Per quanto concerne i costi, la meta-analisi ha dimostrato una riduzione nel gruppo sottoposto al TMO (-1.545,66 €, -1.888,03 €, -1.203,29 €, $P < 0,0001$). Nessuno studio ha riportato eventi avversi associati al TMO. L'analisi dei sottogruppi ha mostrato che il beneficio del TMO è inversamente correlato all'età gestazionale.

Conclusioni: la presente revisione sistematica ha dimostrato l'efficacia clinica del TMO sulla riduzione della LOS e dei costi in una vasta popolazione di neonati prematuri.

Abbreviazioni: SNA = sistema nervoso autonomo, CBA=controllo prima/dopo, CI= intervallo di confidenza, GA= età gestazionale, ITS=serie temporale interrotta, LOS= durata della degenza, MD = differenza media; UTIN= unità di terapia intensiva neonatale, TMO = trattamento manipolativo osteopatico, RCT= studio randomizzato controllato, RR = rischio relativo, DS= disfunzione somatica.

Parole chiave: durata della degenza, UTIN, trattamento manipolativo osteopatico, neonati pretermine, revisione sistematica

Articolo

1. Introduzione

La nascita pretermine è un grave problema sanitario.[1] Rispetto ai neonati a termine, durante il primo anno di vita i neonati prematuri hanno maggiore probabilità di avere problemi di salute nonché ritardi cognitivi e dello sviluppo.[2-3] Ciò si traduce, a sua volta, in gravi costi psicologici, fisici ed economici.[1-3] Uno dei principali fattori che contribuiscono ai costi è la durata della degenza ospedaliera (LOS),[4] anche considerata una variabile approssimativa legata alla condizione di salute del neonato.[4-7]

La medicina osteopatica è una medicina manuale non invasiva, che non prevede la somministrazione di farmaci ed è classificata come medicina complementare e alternativa basata sulle tecniche di manipolazione manuale[8-10] e ha dimostrato di essere una strategia emergente per migliorare gli outcome relativi allo stato di salute dei neonati. Uno dei concetti fondamentali dell'osteopatia è la disfunzione somatica (DS) definita come «una funzione compromessa o alterata delle componenti correlate al sistema somatico (struttura corporea): le strutture scheletriche, artrodiali e miofasciali, e i relativi elementi vascolari, linfatici e neurali».[11] La DS è diagnosticata sulla base di criteri specifici della palpazione, come alterazione tissutale, asimmetria, ampiezza del movimento e dolorabilità, abbreviate in inglese con la sigla TART (Tissue alteration, Asymmetry, Range of motion e Tenderness).[11] La disfunzione somatica della testa, nota anche come modello di strain craniale, viene definita come uno strain articolare membranoso derivante dalla tensione anomala della membrana durale. La terapia osteopatica si articola in due componenti principali: la valutazione strutturale del paziente per effettuare la diagnosi a cui fa seguito l'applicazione di una serie di tecniche manipolative per il trattamento.[28] La valutazione osteopatica specifica per i neonati è stata descritta in letteratura.[12] Gli studi sembrano indicare una possibile correlazione tra la DS e precise condizioni cliniche, anche se sarà necessario raccogliere dati più robusti.[13,14]

Nel sito della DS sono state individuate alterazioni metaboliche e neurologiche specifiche. Queste comprendono stati di ipersimpaticotonia[15] e cambiamenti metabolici.[16,17] In generale, la ricerca in vitro e in vivo ha suggerito che il trattamento manipolativo osteopatico (TMO) ha effetti anti-infiammatori oltre che effetti parasimpatici.[18-21] Anche se recenti studi hanno dimostrato risultati clinici promettenti per la medicina osteopatica nel campo dei neonati prematuri, una recente revisione della letteratura pubblicata in pediatria ha dimostrato risultati poco conclusivi.[22] Nonostante la metodologia opinabile utilizzata nella revisione e l'argomento relativamente ampio, la qualità generale delle ricerche incluse è risultata bassa.[22] Uno degli aspetti meno studiati per quanto riguarda i prematuri è l'effetto del TMO sulla LOS. Non sono state effettuate revisioni sistematiche focalizzate su questo outcome. Pertanto, una revisione approfondita delle evidenze relative a questa fragile popolazione viene ritenuta utile per meglio comprendere i diversi studi emersi nella letteratura osteopatica e può contribuire a fornire un obiettivo per futuri interventi nell'ambito dei programmi in corso presso le UTIN. Scopo della presente revisione sistematica è valutare l'efficacia della medicina osteopatica rispetto al gruppo di controllo nel ridurre la LOS, i costi ospedalieri e gli eventi avversi nei neonati prematuri.

2. Materiali e metodi

2.1 Studi

La presente revisione sistematica comprende studi randomizzati e controllati (RCT) monocentrici e multicentrici, studi quasi-RCT, e studi clinici controllati. A causa della mancanza di studi controllati sull'argomento, abbiamo incluso gli studi "prima e dopo", con almeno un sito di intervento e un sito di controllo; esperimenti a serie temporali interrotte purché presentassero almeno due punti di misura

degli outcome pre e post intervento. Sono stati inclusi gli studi dove la LOS era un outcome primario, o quelli che riportavano la LOS come esito secondario riferito a un programma di assistenza sanitaria. Non è stata applicata alcuna restrizione rispetto alla lingua. Sono state escluse le sperimentazioni che riguardavano esclusivamente la raccolta di dati relativi a neonati. Inoltre, sono stati esclusi gli studi caso-controllo, le serie di casi, i case-report, gli atti di convegni e gli abstract.

2.2 Popolazione

La popolazione eleggibile per la presente revisione era rappresentata da neonati pretermine clinicamente stabili e da neonati in convalescenza da malattia acuta.

2.3 Intervento

L'intervento di interesse è il TMO. Il termine TMO attualmente comprende quasi venticinque tipi di trattamenti manuali. Queste tecniche vengono utilizzate per il trattamento delle DS presenti nel corpo, che possono interessare la struttura scheletrica, artrodiale e miofasciale.[11] Le procedure del TMO sono state classificate come dirette o indirette.[11]

Per essere eleggibili, gli studi dovevano trattare i neonati prematuri direttamente nella culla o nel lettino e il TMO doveva essere somministrato da osteopati. A causa della variabilità clinica intrinseca delle tecniche manuali in termini di intensità, frequenza e tempo, non sono state applicate restrizioni riguardo al dosaggio (frequenza e tempo). Il confronto doveva essere la terapia simulata oppure nessun trattamento. Gli studi che prevedevano una combinazione di trattamenti manuali sono stati esclusi. L'intervento mediante TMO e/o il trattamento simulato potevano essere somministrati in associazione con le cure abituali/routine.

2.4 Esiti

L'outcome primario era la differenza media nella LOS tra il gruppo sottoposto all'osteopatia e quello esposto al trattamento alternativo, misurata in giorni.

Gli outcome secondari erano:

- riduzione dei costi (misurato in euro);
- aumento ponderale, peso medio in grammi per chilo al giorno, considerato sia come variabile continua (differenza media) o categorica (classificata in base al punteggio Z);
- morbilità, misurata in termini di eventi clinici avversi, ovvero di effetti collaterali respiratori, gastrointestinali, neurologici, cardiovascolari e genito-urinari (misurata come la quota di soggetti con complicanze cliniche nel gruppo osteopatico rispetto al confronto);
- outcome relativi allo sviluppo neurologico a lungo termine, misurati a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi con test di tipo motorio e cognitivo.

2.5 Metodi di ricerca

Per individuare gli studi è stata condotta una ricerca computerizzata approfondita su Science Direct, MEDLINE, SCOPUS, Google scholar, clinicaltrial.gov, la Cochrane Library, chiloras/MANTIS, Pubmed Europe, OSTMED.DR e Osteopathic Research Web. Tra le altre fonti sono state considerate anche le seguenti: ricerche sul web, letteratura grigia, atti di convegni, registri nazionali per le sperimentazioni. I termini utilizzati per la ricerca possono essere riassunti come segue: osteopathic (MeSH and Free term), manipulat* (Free term and MeSH), treatment(Free Term and MeSH), medicine (MeSH), premature* (Free term and MeSH), infant*(Free term and MeSH), preemie*(MeSH), newborn*(MeSH).

La ricerca è stata condotta dall'inizio della pubblicazione delle riviste fino al 17 maggio 2015. I

doppioni nei risultati sono stati individuati con il programma EndNOTE e scartati.

2.6 Selezione degli studi

Due revisori (DL e NR) hanno condotto in modo indipendente la selezione degli studi, in base alla strategia di ricerca esplicitamente prevista. Le discrepanze sono state risolte per consenso, con un arbitro esterno. Avvalendosi dei criteri di inclusione, i revisori hanno valutato autonomamente i titoli e gli abstract. Dopo di che sono stati reperiti ed esaminati i testi integrali. Un pediatra indipendente (GL) e un osteopata (MA) hanno controllato la rilevanza scientifica della letteratura.

2.7 Raccolta e valutazione dei dati

L'estrazione dei dati è stata effettuata in maniera indipendente dai due revisori, considerando il tipo di intervento, il numero di pazienti, i risultati degli studi e le altre caratteristiche descrittive degli studi inclusi. I punti per cui sussisteva disaccordo sono stati discussi e risolti per consenso. Nel caso di dati mancanti negli studi, sono stati contattati gli autori. Tutti i dati sono stati conservati in un apposito disco rigido, gestito esclusivamente dai 2 revisori.

Ciascuno studio è stato valutato in base al rischio di errori e confondimenti come definiti dalla Cochrane. Per la valutazione è stata elaborata una scala Likert a 4 punti che specificava un rischio di bias definito come molto basso, basso, alto e incerto, in riferimento a 5 diversi ambiti: generazione delle sequenze; mascheramento dell'allocazione; cecità del personale; cecità rispetto all'analisi degli esiti e altri bias.[23] Gli studi CBA e ITS sono stati valutati utilizzando gli strumenti proposti dal Cochrane Effective Practice and Organization of Care Group.[24]

2.8 Misure dell'effetto del trattamento

Per l'analisi dei dati continui sono state analizzate le differenze medie riportando gli intervalli di confidenza al 95% (MD; IC 95%). Gli esiti dicotomici sono stati presentati come rischio relativo (RR) con intervalli di confidenza (IC) al 95%. In caso di dati mancanti, sono stati contattati gli autori per ottenere ulteriori informazioni. Ove conosciute, sono state specificate le ragioni per cui i dati mancavano.

2.9 Valutazione di eterogeneità

Gli studi sono stati combinati solo se presentavano significativa omogeneità. Quest'ultima è stata valutata mediante il test I², per stimare la misura in cui la variazione tra gli studi era dovuta all'eterogeneità piuttosto che al caso.[25] Valori oltre il 75% indicano notevole eterogeneità, tuttavia la sua significatività dipendeva anche dalla grandezza e direzione dell'effetto e dalla forza delle evidenze. La presenza di eterogeneità può essere ascritta a numerosi fattori di tipo metodologico, statistico o clinico. Per individuare i bias da pubblicazione, sono stati utilizzati grafici a imbuto.[25]

2.10 Sintesi dei dati

L'analisi è stata condotta in base all'intenzione al trattamento. I dati sono stati riportati come media, stima puntuale, percentuale e intervallo. La dispersione è stata espressa come deviazione standard (SD) e l'intervallo di confidenza è stato fissato al 95% (IC). In caso di esito dicotomico, il rischio relativo (RR) risultava maggiore di 1 quando il numero di pazienti del gruppo osteopatico trattati con successo era più alto rispetto al gruppo di intervento. È stata calcolata una media ponderata combinata degli RR, utilizzando il metodo a effetti fissi Mantel-Haenszel, con un IC del 95%. A causa della possibilità che alcuni studi riportassero dati continui sotto forma di media e intervallo, sono stati

utilizzati metodi per stimare la media del campione e la deviazione standard.[26]

Dove non è stato possibile condurre la meta-analisi, i risultati sono stati presentati sotto forma di sintesi e statistiche descrittive.

Laddove fattibili, le analisi dei sottogruppi si sono concentrate su: età alla nascita (categorizzata in meno di 31 settimane, tra 32 e 34 settimane e tra 35 e 37 settimane), la tempistica della prima seduta osteopatica, il gruppo relativo alla diagnosi e il tipo di trattamento. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati Review Manager v. 5.2.6 e i pacchetti 'meta' del software statistico R v3.12.

3. Risultati

Il processo di revisione è illustrato nel diagramma di flusso dello studio (Fig. 1): le ricerche iniziali hanno individuato 670 articoli e abstract. Dopo la rimozione dei duplicati, 613 articoli sono stati valutati per l'eleggibilità; 600 sono stati esclusi, in quanto già dall'abstract o dal titolo era chiaro che non soddisfacevano i criteri di inclusione. Tra le ragioni più comuni per la non ammissibilità vi erano l'uso di tecniche e approcci diversi dal TMO, l'attenzione verso una popolazione pediatrica differente, le sperimentazioni che non prevedevano un intervento e le revisioni su campioni pediatrici generici. Le 13 pubblicazioni rimanenti sono state sottoposte a revisione dell'intero testo, infine otto sono state escluse per i motivi mostrati in Fig. 1. Cinque studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati quindi inclusi nella revisione sistematica.

3.1 Caratteristiche degli studi inclusi

Il totale della popolazione degli studi inclusi era di 1306 neonati pretermine, nati in UTIN pubbliche europee. Quattro studi sono stati condotti in Italia[27-30] e 1 in Austria.[31] Il periodo di pubblicazione era compreso tra il 2007 e il 2015.

La metodologia applicata negli studi ha rivelato elevata omogeneità in termini di metodo di reclutamento, setting per il reclutamento, popolazione e tipo del gruppo di controllo.

Tutti gli studi hanno considerato la LOS come outcome clinico, e tra questi quattro come esito primario[27-30] e 1 come esito secondario.[31] Ulteriori obiettivi degli studi erano: media dei sintomi gastrointestinali quotidiani,[27] costi,[28-30] aumento ponderale giornaliero,[28-30] evacuazione del meconio, alimentazione completamente enterale, e aumento di peso alle dimissioni.[31]

È stato rilevato un tipo di progettazione degli studi abbastanza omogeneo, 4 erano RCT[28-31] e 1 era studio osservazionale non randomizzato.[27] Quattro su 5 sperimentazioni erano monocentriche[27-29,31] e 1 multicentrica.[30] La popolazione dei neonati variava dalla prematurità grave a quella tardiva (Tabella 1).

3.2 Dettagli dell'intervento

Quattro su 5 studi hanno previsto un approccio basato sulle esigenze[27-30] mentre Hayden et al[31] hanno scelto un protocollo di trattamento predeterminato. Le tecniche utilizzate erano indirette[27-30] e viscerali.[31] In particolare, le tecniche indirette specifiche erano: rilasciamento miofasciale, bilanciamento delle tensioni legamentose/membranose, tecniche indirette sui fluidi e v-spread. La durata del protocollo di trattamento è stata riportata solo in quattro sperimentazioni[27-30] e variava da 20 a 30 minuti. La frequenza variava da 2 a 3 volte alla settimana e il trattamento veniva protratto per l'intera durata della degenza[27-30] oppure per 1 settimana.[31] L'unico studio che riportava i dettagli sul tipo e la sequenza di intervento e sul piano di trattamento era quello di Hayden et al.[31]

In tutti gli studi, il trattamento veniva eseguito da osteopati[27-30] oppure da studenti di osteopatia,[31] ma solo 2 studi[28-29] specificavano i dati relativi al numero di operatori arruolati, rispettivamente 4 e 2.

Ai gruppi di controllo venivano somministrati i consueti protocolli di cura. Oltre alle cure standard, 3 studi[28-30] includevano la valutazione osteopatica, senza alcun trattamento, che simulava una sessione di TMO in termini di ripetizione nel tempo, dosaggio e durata. Tutti gli interventi osteopatici e le procedure di controllo venivano effettuati in ospedale.

3.3. Qualità degli studi - rischio di bias

3.3.1. Assegnazione. Tutti gli studi sono stati valutati a basso rischio di bias derivante dalla sequenza generata, infatti avevano adottato un metodo di randomizzazione adeguata, fatta eccezione per quello di Pizzolorusso et al.[27] in quanto il disegno dello studio non era un RCT. A causa della natura della popolazione, è stato stabilito che vi fosse un basso rischio di bias per quanto riguardava l'occultamento relativo all'assegnazione.

3.3.2. Accecamento del personale e dei valutatori degli outcome. Tre studi hanno specificato che il personale dell'UTIN non conosceva l'assegnazione dei pazienti e nemmeno il disegno dello studio e gli outcome. A uno studio è stato attribuito un alto rischio di bias perché né gli osteopati né i pazienti erano in cieco;[31] mentre uno degli studi non specificava informazioni sull'accecamento dei partecipanti e del personale, per cui il suo rischio di bias performing è stato definito incerto.[27]

3.3.3. Bias da selezione. I protocolli di studio sono stati reperiti per tutte le ricerche ad eccezione dello studio di Pizzolorusso et al.[27] Pertanto, a 4 studi è stato attribuito un basso rischio di attrition e reporting bias,[28-31] mentre a 1 studio è stato attribuito un bias incerto.[27]

3.3.4. Altri bias. La qualità degli studi inclusi è stata ulteriormente valutata prendendo in considerazione: conflitto di interessi, fonte di finanziamento, approvazione etica, consenso informato, riservatezza, dichiarazione di interessi, accesso ai dati, registrazione dello studio, raccolta dei dati, gestione dei dati e comitato di monitoraggio dei dati. Tutti gli studi inclusi, a parte Pizzolorusso et al,[27] fornivano informazioni sufficienti e adeguate riguardo a fonti di finanziamento, dichiarazione etica e consenso informato. Specificavano anche i dettagli relativi alla registrazione dello studio. Per quanto riguarda la raccolta dei dati, il conflitto e la dichiarazione di interesse, gli studi riportavano informazioni adeguate. Nessuna delle ricerche includeva informazioni dettagliate riguardanti la riservatezza, l'accesso ai dati, la gestione dei dati e il comitato di monitoraggio dei dati (Fig. 2).

3.4. Outcome primario: durata della degenza ospedaliera (LOS)

3.4.1. TMO contrapposto alle cure routinarie. Tutti e 5 gli studi hanno valutato la LOS (n = 1306 pretermine, dei quali 645 assegnati al gruppo TMO e 661 al gruppo di controllo). Nonostante l'eterogeneità fosse moderata ($I^2 = 61\%$, $P = 0,03$), la meta-analisi effettuata su tutti e 5 gli studi ha dimostrato che i pretermine sottoposti a TMO oltre alle cure tradizionali hanno mostrato una riduzione significativa della LOS, pari a 2,71 giorni (IC 95% -3,99, -1,43, $P < 0,001$, Fig. 3) rispetto ai neonati che non hanno ricevuto alcuna cura osteopatica.

3.5. Outcome secondari

3.5.1. Costo per neonato per ospedalizzazione. Tre dei 5 studi inclusi contenevano dati relativi ai costi (n = 915 neonati prematuri, di cui 462 trattati con TMO e 453 controlli). La meta-analisi di questi 3 studi ha dimostrato che per i neonati pretermine sono stati sostenuti costi significativamente

inferiori rispetto a quelli del gruppo di controllo (-1,545.66 €, -1,888.03 €, -1,203.29 €, $P < 0,0001$, Tabella 2), anche se i risultati hanno indicato elevata eterogeneità ($I^2 = 90\%$, $P < 0,0001$).

3.5.2. Morbilità. Tutti gli studi hanno riportato l'assenza di eventi avversi associati all'intervento osteopatico. Nel loro studio, Hayden et al[31] hanno avanzato l'ipotesi che il tempo più lungo necessario al gruppo sottoposto a TMO per raggiungere la completa alimentazione enterale potesse essere interpretato come un possibile effetto avverso.

Cerritelli et al[27,30] sono stati gli unici 2 studi, che hanno riportato i dati relativi agli abbandoni. Per quanto riguarda lo studio del 2015, gli autori hanno riferito che il tasso del gruppo sottoposto a TMO è stato del 2,2% (8/360) rispetto al 4,7% (17/360) nel gruppo che riceveva le cure consuete ($X^2 = 3,36$; $RR = 0,47$; $IC\ 95\% 0,21-1,08$; $Z = 1,76$, $P = 0,07$), mentre nello studio del 2013, gli autori hanno riferito che vi sono stato 8 abbandoni nel gruppo dei neonati pretermine sottoposti a sperimentazione contro 1 solo nel gruppo di controllo.

3.5.3. Outcome a lungo termine. Nessuno degli studi inclusi ha misurato gli outcome relativi allo sviluppo neurologico a lungo termine in nessun punto della scala temporale, né ha effettuato valutazioni riguardo allo sviluppo neurologico.

3.6. Analisi dei sottogruppi

L'analisi dei sottogruppi è stata effettuata in base all'età gestazionale, considerando una prematurità grave (<32 settimane), moderata (32,0-33,6 settimane) e tardiva (34,0-36,6 settimane) (Tabella 2).[32]

3.6.1. Neonati molto prematuri. Due studi hanno arruolato neonati partoriti prima della 32esima settimana di gestazione ($n=118$, di cui 58 hanno ricevuto il TMO e 60 assegnati al gruppo di controllo). La meta-analisi ha mostrato che i neonati prematuri sottoposti a cure osteopatiche venivano dimessi, in media, circa 9 giorni prima dei controlli ($IC\ 95\% -13,46, -3.81$ giorni; $P < 0,001$; vedi Fig. 3).

3.6.2. Neonati moderatamente prematuri. La meta-analisi dei 3 studi che avevano caratteristiche paragonabili nel riportare i dati relativi alla prematurità moderata ($n = 311$, di cui 163 trattati con TMO e 148 controlli) ha mostrato che i neonati prematuri assegnati al gruppo dell'osteopatia venivano dimessi con significativo anticipo rispetto ai pretermine del gruppo di controllo, con una media di 3,08 giorni ($IC\ 95\% -5,16, -0,99$ giorni; $P < 0,01$; vedi Fig. 3).

3.6.3. Neonati con prematurità tardiva. I neonati pretermine tardivi sono stati considerati in 3 studi ($n = 477$, di cui 233 nel gruppo del TMO e 244 nel gruppo di controllo). La meta-analisi ha mostrato che i neonati sottoposti a TMO venivano dimessi con significativo anticipo, in media più di due giorni, rispetto al gruppo di controllo ($IC\ 95\% -3,63, -0,78$ giorni; $P < 0,01$; vedi Fig. 3).

4. Discussione

La presente revisione sistematica si propone di valutare l'efficacia del TMO nei neonati prematuri. Ha incluso 5 RCT per un totale 1306 pazienti. L'analisi degli studi inclusi nella presente revisione

suggerisce che la somministrazione della medicina osteopatica ai bambini nati prematuramente produce una significativa riduzione della LOS, in media pari a quasi 3 giorni. Questo si traduce in una riduzione dei costi per il sistema sanitario locale stimato in un importo di oltre € 1500 per ciascun neonato pretermine per LOS.

È interessante notare che quanto più precocemente viene somministrato il TMO, tanto maggiore è il beneficio per i neonati. In effetti, si evidenzia che i neonati a più elevata prematurità (<32 settimane GA) beneficiano del massimo effetto osteopatico (riduzione di quasi 9 giorni), mentre i neonati con prematurità tardiva beneficiano dell'effetto più basso (2 giorni). Questi risultati possono essere compresi più facilmente alla luce delle differenze tra i 3 sottogruppi di pretermine (GA <32; 32-33,6; 34-36,6 settimane): la durata media della LOS è maggiore per i neonati molto prematuri; le strategie adottate negli ospedali locali (la probabilità di ricoverare un neonato con prematurità tardiva è significativamente inferiore) e la necessità di cure (i neonati molto prematuri hanno bisogno di cure più prolungate e più accurate). Per quanto riguarda gli eventi avversi, nessuno degli studi inclusi ha riportato alcun evento avverso. Questo potrebbe implicare che il trattamento osteopatico può essere considerato una procedura sicura.

Per quanto concerne le caratteristiche delle sperimentazioni: gli studi inclusi sono stati condotti in setting clinici diversi e in diversi paesi europei, benché 4 su 5 siano stati condotti in Italia, il che induce a ritenere che i risultati sarebbero più applicabili in questi ultimi contesti. Le ricerche incluse hanno inoltre compreso trattamenti somministrati da professionisti esperti senza alcun impatto evidente sui risultati. Va sottolineato che gli studi erano omogenei, tanto per il disegno quanto per gli outcome, il che lascia ipotizzare l'affidabilità e la validità dei risultati.

4.1. Implicazioni per la pratica

Il TMO sembra essere efficace nel trattamento dei neonati prematuri, in termini di riduzione sia dei giorni di ospedalizzazione che dei costi (al netto dei costi delle cure osteopatiche). Inoltre, si è dimostrato una procedura sicura, per quanto attiene gli outcome a breve termine.

La presente revisione introduce nuove evidenze, riscontrando che l'utilizzo dell'osteopatia determina maggiori miglioramenti nei neonati molto prematuri piuttosto che in quelli a prematurità tardiva. Dal punto di vista clinico, il ricorso alle procedure osteopatiche sembrerebbe essere una scelta desiderabile se confrontato alle sole cure standard. Per il suo impatto sul sistema sanitario locale, l'uso dell'osteopatia potrebbe essere raccomandato come terapia adiuvante da integrare nella pratica routinaria dell'UTIN. Ciò potrebbe suffragare l'idea della medicina integrativa multidisciplinare, promossa dall'OMS e in linea con gli obiettivi delle strategie sanitarie a livello locale e centrale per l'ottimizzazione dei costi. Per quanto attiene alle strategie politiche, si possono prevedere potenzialità in termini di: implementazione all'interno del sistema di assistenza sanitaria, accessibilità a terapie complementari e sostenibilità dei costi di assistenza sanitaria. Tuttavia, l'implementazione nel sistema sanitario deve essere considerata alla luce di: (a) solidità dei risultati: numerosi aspetti della ricerca osteopatica sono ancora mancanti, come per esempio specifici effetti sulla base delle patologie, cure elettive contrapposte a cure acute; (b) pratica multidisciplinare basata sulle evidenze: il ruolo dell'osteopatia all'interno dell'ambiente UTIN che adotta la multidisciplinarietà come base routinaria; (c) evoluzione delle terapie neonatali: approfondita comprensione degli attuali processi all'interno dei quali si somministrano le procedure sanitarie in ambito neonatologico.

4.2. Possibili meccanismi d'azione

È stato suggerito che i neonati pretermine sono associati a più elevati livelli di sostanze pro-infiammatorie circolanti e a immaturità del sistema vegetativo. Matoba et al,[33] più recentemente, hanno affermato che i livelli di 12 biomarker (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, sIL-6RA, sTNF-RI, TNF α e TREM-1) risultano più elevati nei neonati pretermine rispetto a quelli a

termine, mentre IL-1b e IL-18 risultano inferiori. Secondo un altro recente studio di McElrath et al,[34] le citochine misurate nel primo giorno di vita risultano più elevate nei neonati prematuri nati in seguito a complicanze associate con infezioni, rispetto a quelle di neonati prematuri nati in seguito ad altro tipo di complicanze, come la pre-eclampsia. Inoltre, i neonati prematuri sembrano presentare anomalie nella maturazione del sistema nervoso autonomo. Yiallourou et al[35] hanno riferito che rispetto ai neonati a termine, i pretermine presentano minore modulazione parasimpatica del cuore associata a maggiori variazioni mediate a livello respiratorio, e una minore modulazione simpatica della pressione arteriosa. Inoltre, Longin et al[36] hanno dimostrato che l'età gestazionale dei neonati è correlata con cambiamenti della variabilità della frequenza cardiaca.

Riflettendo sui possibili meccanismi di azione dell'osteopatia nei neonati prematuri, si può affermare che il TMO sembra associato a una riduzione di sostanze pro-infiammatorie sia in vitro[37] che in vivo[38-39] il che induce a ipotizzare un ruolo anti-infiammatorio del TMO, sebbene confermato solo parzialmente da una recente ricerca su base clinica.[39] Pertanto, il TMO potrebbe ridurre il rilascio di citochine e l'attività simpatica, creando una cascata di eventi biologici e neurologici in grado di modulare i meccanismi infiammatori e neurovegetativi.[40,41]

Più di recente, alcune iniziali evidenze di laboratorio hanno mostrato l'effetto di specifiche tecniche osteopatiche sul potenziamento del sistema linfatico e immunitario[42-43] migliorando la conta dei leucociti e l'interleuchina-8 (IL-8). I risultati sono stati confermati da un articolo pubblicato nel 2014 che ha rilevato differenze significative nei livelli di molecole del sistema immunitario, tra cui IL-8, tra un gruppo sottoposto a TMO e un controllo sottoposto a trattamento simulato con tocco delicato.[44] Il TMO potrebbe quindi avere un effetto sul profilo immunologico di specifiche citochine e leucociti circolanti. Ciononostante, la mancanza di studi specifici sui neonati impedisce qualsiasi ipotesi formale riguardo agli effetti biologici dell'osteopatia in questa popolazione, rendendo auspicabile la conduzione di sperimentazioni più sistematiche e pragmatiche.

4.3. Limitazioni

La presente revisione è stata condotta in conformità con le raccomandazioni della Cochrane Collaboration, utilizzando ove necessario l'analisi di sensibilità. Il metodo utilizzato per l'analisi dei dati si è avvalso di ipotesi che non hanno potuto essere verificate per l'impossibilità di accedere ai dati originali. In particolare, si è ipotizzato che i dati avessero distribuzione parametrica; questo potrebbe non essere corretto, in particolare per quanto riguarda i costi. Ciò potrebbe aver condotto a raggiungere risultati conservativi, ovvero a sottovalutare le differenze. Sebbene il numero totale dei pazienti fosse elevato, le analisi dei sottogruppi è stata effettuata su campioni di piccole dimensioni. Questo potrebbe essere considerato un punto critico ai fini delle variabili di outcome (per esempio la LOS). Un ulteriore limite è connesso con il piano farmacologico, che nessuno degli studi ha riportato. Si potrebbe obiettare che gli effetti dei farmaci potrebbero influire in modo significativo sul beneficio clinico del trattamento. Inoltre, controllando gli autori degli studi si nota che diversi autori hanno partecipato a 4 dei 5 studi inclusi. Questo potrebbe essere un potenziale fattore di bias. Tuttavia, la probabilità di un influsso significativo sulla validità dei risultati è molto bassa, a causa della grande dimensione del campione incluso nella revisione. Infine, un'ulteriore limitazione del ritenere la procedura osteopatica necessaria nell'ambito della gestione dei pretermine, specie se molto prematuri, risiede nella mancanza di dati riguardo all'effetto del TMO sugli outcome respiratori e neurologici a lungo termine.

5. Conclusione

La presente revisione sistematica ha dimostrato l'efficacia clinica del TMO ai fini della riduzione della LOS, con conseguenti vantaggi economici, in un'ampia popolazione di neonati prematuri. Nonostante i risultati positivi, sono necessarie ulteriori ricerche per definire potenziali limitazioni, connesse al tipo

di pazienti per i quali la medicina osteopatica è appropriata, e per determinare lo scenario clinico e di ricerca ottimale che giustifica il trattamento osteopatico. Inoltre, queste ulteriori sperimentazioni dovrebbero prevedere il monitoraggio e la segnalazione degli eventi avversi, nonché degli outcome relativi alla crescita a lungo termine e allo sviluppo neurologico, anche considerando la possibilità che l'apporto nutrizionale, la somministrazione di farmaci e le strategie di empowerment dell'UTIN potrebbero mascherare gli effetti del trattamento osteopatico. Oltre a ciò, le future ricerche dovrebbero studiare i meccanismi che stanno alla base del trattamento osteopatico nei pretermine, sia che si tratti di soggetti sani che affetti da patologie specifiche, per consentire ulteriori progressi nella comprensione degli effetti della medicina manuale a livello biologico. Questo andrebbe considerato come una pietra miliare in vista della pianificazione di future applicazioni della medicina osteopatica a livello neonatologico clinico. In conclusione, sulla base della letteratura precedente, l'osteopatia può rivelarsi vantaggiosa rispetto alle sole cure di routine.

Ulteriori informazioni

Ringraziamenti

Gli autori esprimono il loro ringraziamento al dr. James Fontini e al dr. Jorge Esteves per i loro gentili commenti durante la revisione delle bozze, e a Luca Cicchitti per il contributo che ha dato allo studio.

Bibliografia

- [1] WHO March of Dimes, PMNCH, Save the Children. Born to soon: The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization, Geneva:2012.
- [2] Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010;88:31-8.
- [3] Goldenberg RL, McClure EM, Berguella V. The epidemiology of preterm birth. *Preterm Birth: Prevention and Management*. 2010;Oxford, 22-38.
- [4] Bakewell-Sachs S, Medoff-Cooper B, Escobar GJ, et al. Infant functional status: the timing of physiologic maturation of premature infants. *Pediatrics* 2009;123:e878-86.
- [5] Hospital discharge of the high-risk neonate—proposed guidelines. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1998;102:411-7.
- [6] Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. National Academy Press, 2007. Available at: www.marchofdimes.com/peristats. Accessed December 05, 2015.
- [7] Silber JH, Lorch SA, Rosenbaum PR, et al. Time to send the preemie home? Additional maturity at discharge and subsequent health care costs and outcomes. *Health Serv Res* 2009;44:444-63.
- [8] Ward RC. *Foundations for Osteopathic Medicine*. 2nd revised ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- [9] Girsberger W, Bänziger U, Lingg G, et al. Heart rate variability and the influence of craniosacral therapy on autonomous nervous system regulation in persons with subjective discomforts: a pilot study. *J Integr Med* 2014;12:156-61.
- [10] Magoun HI. *Osteopathy in the Cranial Field*. 3rd edn Journal Priming Co, Kirksville, MO:1976.
- [11] Glossary of Osteopathic Terminology. American Association of Colleges of Osteopathic Medicine (AACOM), Chevy Chase, MD:2011.
- [12] Cerritelli F, Martelli M, Renzetti C, et al. Introducing an osteopathic approach into neonatology ward: the NE-O model. *Chiropr Man Therap* 2014;22:18.
- [13] Frymann V. Relation of disturbances of craniosacral mechanisms to symptomatology of the newborn: study of 1,250 infants. *J Am Osteopath Assoc* 1966;65:1059-75.
- [14] Pizzolorusso G, Cerritelli F, D’Orazio M, et al. Osteopathic evaluation of somatic dysfunction and craniosacral strain pattern among preterm and term newborns. *J Am Osteopath Assoc* 2013;113:462-7.
- [15] Korr I. Osteopathic research: the needed paradigm shift. *JAOA* 1991;91:156-71.
- [16] Snider K, Johnson J, Degenhardt B, et al. Low back pain, somatic dysfunction, and segmental bone mineral density T-score variation in the lumbar spine. *JAOA* 2011;111:89-96.
- [17] Van Buskirk RL. Nociceptive reflexes and the somatic dysfunction: a model. *J Am Osteopath Assoc* 1990;90:792-4.
- [18] Meltzer KR, Standley PR. Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human fibroblast proliferation and interleukin secretion. *J Am Osteopath Assoc* 2007; 107:527-36.
- [19] Standley PR, Meltzer K. In vitro modeling of repetitive motion strain and manual medicine treatments: potential roles for pro- and anti-inflammatory cytokines. *J Bodyw Mov Ther* 2008;12:201-3.
- [20] Giles PD, Hensel KL, Pacchia CF, et al. Suboccipital decompression enhances heart rate variability indices of cardiac control in healthy subjects. *J Altern Complement Med* 2013;19:92-6.
- [21] Henley CE, Ivins D, Mills M, et al. Osteopathic manipulative treatment and its relationship to autonomic nervous system activity as demonstrated by heart rate variability: a repeated measures study. *Osteopath Med Prim Care* 2008;5:7.
- [22] Posadzki P, Lee MS, Ernst E. Osteopathic manipulative treatment for pediatric conditions: a systematic review. *Pediatrics* 2013;132: 140-52.
- [23] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Version 5.1.0]. 2001
- [24] Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group, Risk of Bias, 2009.
- [25] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.

- [26] Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:135.
- [27] Pizzolorusso G, Turi P, Barlafante G, et al. Effect of osteopathic manipulative treatment on gastrointestinal function and length of stay of preterm infants: an exploratory study. *Chiropr Man Therap* 2011; 19:15.
- [28] Cerritelli F, Pizzolorusso G, Ciardelli F, et al. Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2013;13:65.
- [29] Pizzolorusso G, Cerritelli F, Accorsi A, et al. The effect of optimally timed osteopathic manipulative treatment on length of hospital stay in moderate and late preterm infants: results from a RCT. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:243539.
- [30] Cerritelli F, Pizzolorusso G, Renzetti C, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of osteopathic manipulative treatment on preterms. *PLoS One* 2015;10:e0127370.
- [31] Haiden N, Pimpel B, Kreissl A, et al. Does visceral osteopathic treatment accelerate meconium passage in very low birth weight infants?—a prospective randomized controlled trial. *PLoS One* 2015;10:e0123530.
- [32] Jain L, Raju TN. Moderate preterm, late preterm and early term births. *Clin Perinatol* 2013;40:601–806.
- [33] Matoba N, Yu Y, Mestan K, et al. Differential patterns of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age. *Pediatrics* 2009;123:1320–8.
- [34] McElrath TF, Fichorova RN, Allred EN, et al. ELGAN Study Investigators Blood protein profiles of infants born before 28 weeks differ by pregnancy complication. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:418.
- [35] Yiallourou SR, Witcombe NB, Sands SA, et al. The development of autonomic cardiovascular control is altered by preterm birth. *Early Hum Dev* 2013;89:145–52.
- [36] Longin E, Gerstner T, Schaible T, et al. Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants. *J Perinat Med* 2006;34:303–8.
- [37] Licciardone JC, Kearns CM, Hodge LM, et al. Associations of cytokine concentrations with key osteopathic lesions and clinical outcomes in patients with nonspecific chronic low back pain: results from the OSTEOPATHIC Trial. *J Am Osteopath Assoc* 2012;112: 596–605.
- [38] Licciardone JC, Kearns CM, Hodge LM, et al. Osteopathic manual treatment in patients with diabetes mellitus and comorbid chronic low back pain: subgroup results from the OSTEOPATHIC Trial. *J Am Osteopath Assoc* 2013;113:468–78.
- [39] Degenhardt BF, Johnson JC, Fossum C, et al. Changes in cytokines, sensory tests, and self-reported pain levels after manual treatment of low back pain. *J Spinal Disord Tech* 2014.
- [40] Ruffini N, D'Alessandro G, Mariani N, et al. Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: randomized controlled trial. *Front Neurosci* 2015;9:260.
- [41] D'Alessandro G, Cerritelli F, Cortelli P. Sensitization and interoception as key neurological concepts in osteopathy and other manual medicines. *Front Neurosci* 2016;10:100.
- [42] Schander A, Padro D, King HH, et al. Lymphatic pump treatment repeatedly enhances the lymphatic and immune systems. *Lymphat Res Biol* 2013;11:219–26.
- [43] Schander A, Downey HF, Hodge LM. Lymphatic pump manipulation mobilizes inflammatory mediators into lymphatic circulation. *Exp Biol Med (Maywood)* 2012;237:58–63.
- [44] Walkowski S, Singh M, Puertas J, et al. Osteopathic manipulative therapy induces early plasma cytokine release and mobilization of a population of blood dendritic cells. *PLoS One* 2014;9:e90132.

Allegati

- [Figura 1-2-3](#)
- [Tabella 2](#)
- [Tabella 1](#)



Copyright: © 2017 Lanaro et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.