



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Efectos del tratamiento osteopático en trastornos neurocognitivos asociados y la calidad de vida relacionada con la salud en el trastorno del espectro alcohólico fetal

Ramon Cases Solé

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Efectos del tratamiento osteopático en trastornos
neurocognitivos asociados y la calidad de vida
relacionada con la salud en el Trastorno del Espectro
Alcohólico Fetal (TEAF)**

Memoria para optar al grado de doctor por la Universidad de Barcelona

Programa de Doctorat: Medicina i Recerca Translacional
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Doctorando

RAMON CASES SOLÉ

Director de Tesis Doctoral

Óscar García-Algar

Jefe de Servicio de Servicio de Neonatología
Hospital Clínic-Maternitat, ICGON, BCNatal, Barcelona

Profesor Titular

Departamento de Cirugía y Especialidades Medicoquirúrgicas
Universidad de Barcelona

Barcelona, 01 de febrero de 2023


centre
osteopatia
la seu

 Clínic
Barcelona

Agraïments

A la fi d'aquest camí, vull agrair primerament al Prof. Óscar García-Algar la seva confiança i compromís en aquest projecte. Fa temps que en vàrem començar a parlar i ens hem mantingut fermes fins al final. Desitjo que aquest sigui de fet, només l'inici del camí.

Gràcies als meus pares Ramon i Antonieta, i a la meva germana Pilar, per ser un veritable exemple d'humilitat i de treball.

Gràcies a tots/totes els/les que d'una manera o d'una altra, han col·laborat en aquest projecte. No és possible nombrar a tothom qui s'ho mereix, doncs el temps que ha transcorregut des de l'inici faria que la llista fos molt extensa. Amb la participació activa o el consell puntual, moltes persones han estat importants perquè aquest treball arribi a bon port.

Així doncs, dono les gràcies genèricament a tots/totes els professors i professores, mestres, companys/es i pacients per ensenyar-me amb tanta paciència. Faig menció especial de: Dr. David Varillas-Delgado, Mn. Ignasi Navarri, P. Ignasi M. Fossas i P. Bernat Juliol. Ells han ajudat a que, en diversos moments de *match point*, aquest treball hagi acabat guanyant.

Gràcies també al *Registro de Osteópatas de España (ROE)* pel suport i el reconeixement oferts mitjançant la *Beca de Investigación* y la *Beca de Doctorado*, atorgades l'any 2018.

I per finalitzar, l'agraïment més important, el darrer, que és el primer. Per a tots els/les nens/es, adolescents i famílies que han participat en aquest treball, en

especial per als/les afectats/des pel TEAF. Tractar-los et canvia la vida, doncs estudiar i palpar de ben a prop la seva realitat no et deixa indiferent.

He conegut la combinació del dany a l'innocent encara no nascut i el del seu abandó, en el cas dels infants adoptats. A la vegada, també he conegut l'esperança que es mantè en un dels millors trets de la persona: la compassió d'unes famílies que els/les acullen, no sense dificultats, i la capacitat de superació d'uns/unes nens/es que tenen molt a dir sobre l'essència i la dignitat humanes.

A tots/es plegats/des, gràcies.

*El Senyor li respon:
Pot oblidar-se una mare del seu infantó,
pot deixar d'estimar el fill de les seves entranyes?
Però, ni que alguna l'oblidés,
jo mai no t'oblidaria.*

Isaïes 49:15


centre
osteopatia
la seu

 **Clínic
Barcelona**

Agradecimientos

Al final de este camino, quiero agradecer primero al Prof. Óscar García-Algar su confianza y compromiso en este proyecto. Hace tiempo que empezamos a hablar de ello y nos hemos mantenido firmes hasta el final. Deseo que este sea de hecho, solo el inicio del camino.

Gracias a mis padres Ramon y Antonieta, y a mi hermana Pilar, por ser un verdadero ejemplo de humildad y de trabajo.

Gracias a todos/as los/as que de una u otra forma, han colaborado en este proyecto. No es posible nombrar a todos los que se lo merecen, pues el tiempo que ha transcurrido desde el inicio haría que la lista fuera muy extensa. Con la participación activa o el consejo puntual, muchas personas han sido importantes para que este trabajo llegue a buen puerto.

Así pues, doy las gracias genéricamente a todos/as los profesores y profesoras, maestros/as, compañeros/as y pacientes por enseñarme con tanta paciencia. Hago mención especial de: Dr. David Varillas-Delgado, Mn. Ignasi Navarri, P. Ignasi M. Fossas y P. Bernat Juliol. Ellos han ayudado a que en varios momentos de *match point*, este trabajo haya terminado ganando.

Gracias también al Registro de Osteópatas de España (ROE) por el apoyo y reconocimiento ofrecidos mediante la *Beca de Investigación* y la *Beca de Doctorado*, otorgadas el año 2018.

Y para finalizar, el mayor agradecimiento, el último, que es el primero. Para todos/as los/as niños/as, adolescentes y familias que han participado en este

trabajo, en especial para los/as afectados/as por el TEAF. Tratarlos/as te cambia la vida, pues estudiar y palpar de cerca su realidad no te deja indiferente.

He conocido la combinación del daño al/a la inocente todavía no nacido/a y el de su abandono, en el caso de los/as niños/as adoptados/as. A la vez, también he conocido la esperanza que se mantiene en uno de los mejores rasgos de la persona: la compasión de unas familias que los/as acogen, no sin dificultades, y la capacidad de superación de unos/as niños/as que tienen mucho que decir sobre la esencia y la dignidad humanas.

A todos/as, gracias.

*El Señor le responde:
¿Acaso olvida una mujer a su niño de pecho,
sin compadecerse del hijo de sus entrañas?
Pues aunque esas llegasen a olvidar,
yo no te olvido.*

Isaías 49:15


centre
osteopatia
la seu

 Clínic
Barcelona

ÍNDICE

	Páginas
ÍNDICE	9
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	13
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	15
Enumeración de los artículos de la tesis	18
RESUMEN	19
<i>ABSTRACT</i>	23
INTRODUCCIÓN	27
1. Salud infantil y de la mujer durante el embarazo	27
El desarrollo de la primera infancia	29
2. Consumo de sustancias durante el embarazo y sus efectos	30
Alcohol	32
Concepto de orígenes y desarrollo de la salud y la enfermedad (<i>Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)</i>)	36
3. Adopción: prevalencia, adopción internacional y problemas de salud relacionados con la adopción	36
Problemas de salud y dificultades	37
4. Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF)	40
Definición	40
Epidemiología	41
Diagnóstico	43
Fisiopatología	45
Clínica	50
Retraso de crecimiento	50
Rasgos faciales	51

Trastornos neurocognitivos y conductuales	52
Salud mental	54
Funciones ejecutivas	54
Sensorial	55
Ocular	56
Desarrollo motriz	56
Tratamiento	57
5. Calidad de vida de los/as niños/as con TEAF y sus familias	63
6. Osteopatía y Tratamiento Manipulativo Osteopático (TMO)	67
Definición	67
Situación actual	68
Mecanismos de acción y efectos	69
HIPÓTESIS	73
OBJETIVOS	74
Principales	74
Secundarios	74
MATERIAL Y MÉTODOS	75
Diseño del estudio	75
Ámbito	75
Participantes y selección de la muestra	75
Intervenciones y planificación	77
Fase 1	78
Fase 2	79
Implementación	79
Variables de estudio e instrumentos de medición	82
Descripción de las técnicas de TMO aplicadas	86

Análisis estadístico	87
Hoja de información al / a la participante. Fase 1	89
Hoja de consentimiento informado. Fase 1	92
Hoja de renuncia. Fase 1	94
Hoja de información al / a la participante. Fase 2	96
Hoja de consentimiento informado. Fase 2	99
Hoja de renuncia. Fase 2	101
Informe del Comité Ético de Investigación Clínica	103
Historia clínica: modelo preescolar y primaria (3-9 años)	104
Historia clínica: modelo adolescentes y jóvenes (10-18 años)	108
Exploración física osteopática	111
Signos de alarma y diagnósticos diferenciales que deben considerarse contraindicaciones a la aplicación del TMO	122
RESULTADOS	123
DISCUSIÓN	137
Limitaciones y fortalezas	158
Posibles mecanismos de acción del TMO	163
TMO, salud de la mujer y embarazo	168
Aspectos diferenciales entre la Fase 1 y Fase 2	169
Seguridad y eventos adversos	170
<i>Disability paradox</i>	171
Teratología. EPA. Responsabilidad individual y profesional	172
Propuestas de presente y futuro	174
CONCLUSIONES	177
BIBLIOGRAFÍA	181
ANEXOS	219

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Páginas

Tablas

Tabla 1. Características basales de los grupos de estudio. Fase 1	124
Tabla 2. Puntuaciones percentiles medias de la prueba de madurez neuropsicológica para la atención	124
Tabla 3. Puntuaciones percentiles medias de la prueba de madurez neuropsicológica para la estructuración espacial	125
Tabla 4. Puntuaciones percentiles medias de la prueba de madurez neuropsicológica para la percepción visual	125
Tabla 5. Puntuaciones percentiles medias de la prueba de madurez neuropsicológica para la memoria icónica	126
Tabla 6. Diferencias de puntaje promedio después de la intervención para los valores percentiles en los dos grupos de estudio	126
Tabla 7. Localización de las disfunciones somáticas (DSs). Fase 1	127
Tabla 8.1. Características basales del grupo de estudio. Fase 2: sexo diagnóstico y edad de ingreso	128
Tabla 8.2. Características basales del grupo de estudio. Fase 2: Cuestionario Kidscreen	129
Tabla 9. Estadísticos de prueba para modelos lineales generales (ANOVA bidireccional con diseño de medidas repetidas)	130
Tabla 10. Análisis de las dimensiones del Kidscreen entre la medición pre y post en los grupos de cuestionarios administrados a los/as niños/as y a los/as padres/madres	131
Tabla 11. Localización de las disfunciones somáticas (DSs). Fase 2	134
Tabla 12. Análisis de las dimensiones del Kidscreen entre los grupos de cuestionarios administrados a los/as niños/as y a los/as padres/madres en el período pre y post	136

Figuras

Figura 1. Desarrollo temporal del Cuestionario Kidscreen

131

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A: atención

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARBD: siglas en inglés de *Alcohol-Related Birth Defects*: trastornos congénitos relacionados con el alcohol

ARND: siglas en inglés de *Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorders*: trastornos del neurodesarrollo relacionados con el alcohol

AVD: Actividades de la Vida Diaria

BDNF: siglas en inglés de *Brain-Derived Neurotrophic Factor*: factor neurotrófico derivado del cerebro

BLT: siglas en inglés de *Balanced Ligamentous Tension*: técnicas de tensión ligamentosa equilibrada

BMT: siglas en inglés de *Balanced Membranous Tension*: técnicas de tensión membranosa equilibrada

CDC: siglas en inglés de *Centers for Disease Control and Prevention*: Centros para el control y la prevención de enfermedades

CdV: Calidad de Vida

CI: Cociente de Inteligencia

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

DOHaD: siglas en inglés de *Developmental Origin of Health and Disease*: orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad

DS: Disfunción Somática

DSM-V: siglas en inglés de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*: Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, 5ª edición

EE: Estructuración Espacial

ELS: siglas en inglés de *Early Life Stress*. Estrés al principio de la vida

EPA: Exposición Prenatal al Alcohol

EtOH: alcohol etílico

FAE: siglas en inglés de *Fetal Alcohol Effects*: efectos del alcoholismo fetal

FASD: siglas de *Fetal Alcohol Spectrum Disorder*: Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF)

GRIE: Grup de Recerca Infància i Entorn

HHS: hipotálamo-hipofisario-suprarrenal

HRQoL: siglas en inglés de *Health-Related Quality of Life*: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

HUI3: siglas en inglés de *Health Utilities Index Mark 3*

MI: Memoria Icónica

IMC: Índice de Masa Corporal

IOM: siglas en inglés de *Institute of Medicine*: Instituto de Medicina

MILE: siglas en inglés de *Math Interactive Learning Experience*: experiencia de aprendizaje interactiva en matemáticas

ND-PAE: siglas en inglés de *Neurobehavioral Disorder associated with Prenatal Alcohol Exposure*: trastorno neuroconductual asociado con la exposición prenatal al alcohol

NGF: siglas en inglés de *Nerve Growth Factor*: factor de crecimiento nervioso

OCF: siglas en inglés de *Osteopathy in the Cranial Field*: Osteopatía en el campo craneal

OIA: Osteopathic International Alliance

OMS: Organización Mundial de la Salud

PACT: siglas en inglés de *Psychobiological Approach to Couples Therapy*: enfoque psicobiológico de la terapia de pareja

PAE: siglas en inglés de *Prenatal Alcohol Exposure*: exposición prenatal al alcohol

PC: Parálisis Cerebral

PPI: siglas en inglés de *Prepulse Inhibition*: inhibición prepulso

PV: Percepción Visual

RM: resonancia magnética

ROS: siglas en inglés de *Reactive Oxygen Species*: especies reactivas de oxígeno

SAF: FAS, siglas en inglés de *Fetal Alcohol Syndrome*: Síndrome Alcohólico Fetal

SAN: Síndrome de Abstinencia Neonatal

SMSL: Síndrome de Muerte Súbita del Lactante

SNC: Sistema Nervioso Central

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

TEAF: Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal

TMO: Tratamiento Manipulativo Osteopático

Enumeración de los artículos de la tesis

Tesis en formato clásico con 1 artículo anexo.

La tesis consta de 3 objetivos principales y 2 secundarios y 1 artículo.

Cases-Solé R, Varillas-Delgado D, Astals-Vizcaino M and García-Algar Ó (2022) Efficacy and Feasibility of an Osteopathic Intervention for Neurocognitive and Behavioral Symptoms Usually Associated With Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Front. Behav. Neurosci.* 16:860223. doi: 10.3389/fnbeh.2022.86022

Revista: *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. Factor de Impacto 3.617. 1er cuartil.

RESUMEN

Título: Efectos del tratamiento osteopático en trastornos neurocognitivos asociados y la calidad de vida relacionada con la salud en el Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF)

Introducción: La exposición prenatal al alcohol (EPA) puede provocar discapacidades físicas, mentales, cognitivas, conductuales y de aprendizaje, con repercusiones en la vida adulta de la persona afectada, en el entorno familiar y en la sociedad. El Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF) causado por la EPA del embrión o el feto es considerado el trastorno teratológico más frecuente en el mundo occidental, con un incremento de los índices de prevalencia durante los últimos años. La presencia de factores como el estrés al principio de la vida (ELS), por ejemplo, en poblaciones de riesgo como son los/as niños/as procedentes de la adopción internacional, puede agravar los efectos del TEAF. La literatura científica subraya la necesidad de más investigación en intervenciones específicas, dirigidas al tratamiento precoz e individualizado. La mejora de los síntomas neuropsicológicos y de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los/as afectados/as se consideran áreas clave en el presente y el futuro del abordaje del TEAF. Esta tesis doctoral tiene como principal objetivo la evaluación de los efectos de la osteopatía, aplicada mediante intervenciones de tratamiento manipulativo osteopático (TMO), en síntomas neurocognitivos comúnmente asociados y en la CVRS de niños/as y adolescentes con TEAF.

Hipótesis:

1. Una intervención de TMO mejora el desarrollo motriz, perceptivo y cognitivo infantil
2. Una intervención de TMO mejora los niveles de CVRS
3. Una intervención de TMO es aplicable y efectiva en el tratamiento de síntomas asociados al TEAF

4. Una intervención de TMO tiene un efecto favorable en la CVRS de niños/as y adolescentes con TEAF
5. La osteopatía, mediante la aplicación del TMO, es un abordaje terapéutico aplicable y efectivo en niños/as y adolescentes con TEAF

Objetivos:

Principales:

1. Conocer el efecto del TMO en trastornos neurocognitivos y conductuales y en la CVRS
2. Conocer la aplicabilidad y eficacia de una intervención de TMO en niños/as con síntomas neurocognitivos asociados al TEAF
3. Conocer el efecto de una intervención de TMO en la CVRS de niños/as y adolescentes con TEAF

Secundarios:

1. Evaluar la aplicación del Cuestionario Kidscreen-52 en la medición de la CVRS previa y posterior a una intervención de TMO en niños/as y adolescentes con TEAF
2. Evaluar la concordancia de los resultados de CVRS entre los cuestionarios administrados a los/as niños/as y a los/as padres/madres

Métodos: Diseñamos un plan de investigación dividido en 2 fases, mediante los dos trabajos de investigación que forman la presente tesis doctoral: el primero, una intervención preliminar realizada a través de un estudio piloto, que es la primera publicación: *Efficacy and feasibility of an osteopathic intervention for neurocognitive and behavioral symptoms usually associated with fetal alcohol spectrum disorder*, y una segunda aplicación que evalúa el efecto del TMO en la CVRS de niños/as y adolescentes con TEAF. En la primera fase, 32 niños/as sintomáticos/as, sin TEAF, de 3 a 6 años de edad, con bajos niveles de atención, fueron reclutados/as en un estudio piloto prospectivo aleatorizado a un grupo de tratamiento manipulativo osteopático [TMO] o a un grupo control [solo con

medidas de apoyo estándar]. Los resultados de atención (A), memoria icónica (MI), estructuración espacial (EE) y percepción visual (PV) fueron registrados mediante una prueba de madurez neurocognitiva, pre y postintervención. En la segunda fase, 12 niños/as y adolescentes con TEAF, de 8 a 16 años de edad, fueron reclutados en un estudio observacional pre/post (ensayo clínico), en el que cada participante actuó como control propio previo a la intervención. Los resultados de la variable CVRS fueron recogidos mediante las versiones autoadministradas y de padres/madres del Cuestionario Kidscreen-52.

Resultados principales: En la primera fase se encontraron diferencias estadísticamente significativas intergrupales postintervención en la A, EE y MI, siendo $p = 0,005$, $p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente; no observándose para la PV ($p = 0,097$). No se comunicaron efectos adversos y ninguno de los/as participantes abandonó el estudio. En la segunda fase se detectaron diferencias significativas de la variable CVRS en los valores pre-post intervención (*Main effect score*; $p = 0,001$) y en los valores del efecto de interacción del grupo (*Interaction group x score*; $p = 0,048$). No se detectó significación estadística en la comparación por grupos (*Main effect group*; $p = 0,820$). En el análisis por categorías, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de cuatro dimensiones (Estado de ánimo, $p = 0,008$; Autopercepción, $p = 0,016$; Entorno escolar, $p = 0,008$; y Aceptación social, $p = 0,017$) y en la valoración global ($p = 0,002$) de la versión para padres/madres. No se comunicaron efectos adversos graves en ninguna de las intervenciones. Se informó de un efecto adverso leve (dolor/incomodidad) por parte de un/a participante (8,3 % del total de la muestra) posterior a una sesión (0,96 % del total de sesiones). Ningún/a participante abandonó el estudio antes de su finalización. En relación con la concordancia de los resultados entre los grupos de niños/as y padres/madres, se encontraron diferencias significativas en la dimensión Recursos económicos ($p = 0,017$) en los cuestionarios previos y en las dimensiones Estado de ánimo ($p = 0,023$); Entorno escolar ($p = 0,015$) y Aceptación social ($p = 0,012$) en los cuestionarios posteriores a la intervención.

Conclusiones: El TMO puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento del TEAF, objetivando mejoras postintervención en funciones neurocognitivas comúnmente afectadas y en la CVRS de un grupo de niños/as y adolescentes con TEAF. Los resultados obtenidos demuestran que el TMO puede ser una herramienta terapéutica válida, segura y eficaz en síntomas asociados al TEAF y en la mejora de la CVRS. Asimismo, puede aplicarse de manera precoz e individualizada según las discapacidades secundarias de cada presentación clínica. En términos de tiempo y de recursos empleados, el TMO puede ser una intervención rentable y eficiente en el tratamiento de los/as niños/as y adolescentes con TEAF. Este trabajo justifica la realización de más estudios de TMO pediátrico con niños/as y adolescentes afectados/as por TEAF, a la vez que puede abrir un campo de estudio acerca del efecto del TMO en patologías con afectación neuropsicológica de origen prenatal.

Palabras clave: Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF); Tratamiento Manipulativo Osteopático (TMO); Trastornos neurocognitivos; Atención; Adopción; Calidad de vida relacionada con la salud

ABSTRACT

Title: Effects of osteopathic treatment on associated neurocognitive disorders and health-related quality of life in Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD)

Introduction: Prenatal Alcohol Exposure (PAE) can cause physical, mental, cognitive, behavioral and learning disabilities, with repercussions in the adult life of the person affected, in the family environment and in society. Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD) caused by the PAE of the embryo or fetus is considered the most frequent teratological disorder in the Western world, with an increase in prevalence rates in recent years. The presence of factors such as Early Life Stress (ELS), for example, in high-risk populations such as children coming from international adoption, can aggravate the effects of FASD. The scientific literature underlines the need for more research into specific interventions, aimed at early and individualized treatment. The improvement of neuropsychological symptoms and the Health-Related Quality of Life (HRQoL) of those affected are considered key areas in the present and future approach to FASD. This doctoral thesis has as its main objective the evaluation of the effects of osteopathy, applied through Osteopathic Manipulative Treatment (OMT) interventions, on commonly associated neurocognitive symptoms and HRQoL of children and adolescents with FASD.

Hypotheses:

1. An OMT intervention improves children's motor, perceptual and cognitive development
2. An OMT intervention improves HRQoL levels
3. An OMT intervention is applicable and effective in the treatment of symptoms associated with FASD
4. An OMT intervention has a favorable effect on the HRQoL of children and adolescents with FASD

5. Osteopathy, through the application of OMT, is an applicable and effective therapeutic approach for children and adolescents with FASD

Objectives:

Main:

1. Know the effect of OMT on neurocognitive and behavioral disorders and HRQoL
2. Know the applicability and effectiveness of an OMT intervention in children with neurocognitive symptoms associated with FASD
3. Know the effect of an OMT intervention on the HRQoL of children and adolescents with FASD

Secondary:

1. Evaluate the application of the Kidscreen-52 Questionnaire in the measurement of HRQoL before and after an OMT intervention in children and adolescents with FASD
2. Evaluate the concordance of HRQoL results between the questionnaires administered to children and parents

Methods: We designed a research plan divided into 2 phases, through the two research projects that make up this doctoral thesis: the first, a preliminary intervention carried out through a pilot study, which is the first publication: *Efficacy and feasibility of an osteopathic intervention for neurocognitive and behavioral symptoms usually associated with fetal alcohol spectrum disorder*, and a second application that evaluates the effect of OMT on the HRQoL of children and adolescents with FASD. In the first phase, 32 symptomatic children, without FASD, aged 3 to 6 years, with low levels of attention, were recruited in a randomized prospective pilot study to an osteopathic manipulative treatment group [OMT] or to a control group [with only standard support measures]. The results of Attention (A), Iconic memory (IM), Spatial Structure (SS) and Visual Perception (VP) were recorded by means of a neurocognitive maturity test, pre

and postintervention. In the second phase, 12 children and adolescents with FASD, aged 8 to 16, were recruited in a pre/post observational study (clinical trial), in which each participant acted as their own control prior to the intervention. The results of the HRQoL variable were collected using the self-administered and parental versions of the Kidscreen-52 Questionnaire.

Main results: In the first phase statistically significant postintervention intergroup differences were found in A, SS and IM, being $p = 0.005$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively; not observed for VP ($p = 0.097$). No adverse effects were reported and none of the participants left the study. In the second phase, significant differences in the HRQoL variable were detected in the pre/post intervention values (Main effect score; $p = 0.001$) and in the values of the interaction effect (Interaction group x score; $p = 0.048$). No statistical significance was detected in the group comparison (Main effect group; $p = 0.820$). In the analysis by categories, statistically significant differences were found in the results of four dimensions (Moods & Emotions, $p = 0.008$; Self-Perception, $p = 0.016$; School Environment, $p = 0.008$; and Social Acceptance, $p = 0.017$) and in the overall rating ($p = 0.002$) of the parent version. No serious adverse effects were reported in any of the interventions. A mild adverse effect (pain/discomfort) was reported by one participant (8.3 % of the total sample) after one session (0.96 % of the total sessions). No participant left the study before its completion. In relation to the concordance of the results between the groups of children and parents, significant differences were found in the dimension Financial Resources ($p = 0.017$) in the pre questionnaires and in the dimensions Moods & Emotions ($p = 0.023$); School Environment ($p = 0.015$); and Social Acceptance ($p = 0.012$) in the questionnaires after the intervention.

Conclusions: OMT can have a beneficial effect in the treatment of FASD, aiming for post-intervention improvements in commonly affected neurocognitive functions and HRQoL in a group of children and adolescents with FASD. The results obtained demonstrate that OMT can be a valid, safe and effective therapeutic tool in symptoms associated with FASD and in improving HRQoL. Likewise, it can be applied early and individually according to the secondary

disabilities of each clinical presentation. In terms of time and resources used, OMT can be a cost-effective and efficient intervention in the treatment of children and adolescents with FASD. This work justifies the carrying out of more pediatric OMT studies with children and adolescents affected by FASD, at the same time may open a field of study on the effect of OMT in pathologies with neuropsychological impairment of prenatal origin.

Keywords: Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD); Osteopathic Manipulative Treatment (OMT); Neurocognitive Disorders; Attention; Adoption; Health-Related Quality of Life

INTRODUCCIÓN

1. Salud infantil y de la mujer durante el embarazo

Durante las últimas décadas, bajo el concepto general de programación fetal, la ciencia ha otorgado una especial relevancia al estudio de las primeras fases de la vida (períodos embrionario y fetal) para la comprensión del posterior desarrollo infantil y del adulto en todas las áreas, por ejemplo, neurocognitiva. Para la realización del presente trabajo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica sistemática mediante la búsqueda en las bases de datos Pubmed, Medline, Biblioteca Cochrane, Web of Science, Osteomed.dr, clinicaltrials.gov y Google académico, usando las palabras: *fetal alcohol spectrum disorder, fetal alcohol syndrome, osteopathic manipulative treatment, neurocognitive disorders, attention, adoption* y *quality of life*. En resumen, la literatura revisada expone un convincente y creciente conjunto de evidencias que demuestran la importancia de las etapas iniciales del desarrollo humano para la salud y el potencial del individuo a lo largo de su vida.

De esta manera, se considera que el desarrollo humano es un proceso continuo, iniciándose en el momento que un ovocito es fertilizado por un espermatozoide (1). Según el embriólogo alemán E. Blechschmidt (2) el desarrollo humano prenatal comienza inmediatamente tras la fecundación, comprendiendo 3 fases o períodos: el período de desarrollo temprano de todo el *conceptus* (de la semana 1 a 3 después de la fecundación), el período de desarrollo embrionario dentro del *conceptus* (de la semana 4 a la 8) y el período de desarrollo fetal (desde los 3 meses al nacimiento). La precisión de los movimientos de crecimiento y formación fue demostrada mediante observaciones morfológicas, durante las 2 primeras fases del desarrollo prenatal. Mediante estas observaciones, Blechschmidt objetivó que la completa evolución temprana es una condición previa imprescindible para las funciones posteriores del individuo (2), afirmando que *la ontogenia y el desarrollo de la función durante la ontogenia son los requisitos para la construcción del cuerpo humano y de todos los logros*

del adulto (2, p.5). Así pues, estos estudios exponen que la esencial diferencia del ser humano en relación con las demás especies es consecuencia de 2 condiciones previas: la peculiaridad temprana del óvulo humano y la integridad de los posteriores procesos de crecimiento y desarrollo (3). Según Blechschmidt, ser un ser humano se decide para un organismo en el momento de la fecundación del óvulo (2, p.17), a la vez que lo que llamamos desarrollo en el sentido de ontogénesis es más bien una diferenciación con una originalidad decreciente de algo ya existente en su esencia, en lugar de ser un progreso en el sentido de una ascensión continua de comienzos supuestamente insignificantes (2, p.17). En ese sentido, Blechschmidt apunta que no solo los eventos moleculares sino incluso los submoleculares difieren en el metabolismo de diferentes óvulos. Así, un óvulo humano crece en estrecha dependencia metabólica del organismo materno (2, p.18).

En consecuencia, la salud y el bienestar de la mujer embarazada son factores determinantes para la correcta evolución de los procesos de crecimiento y desarrollo prenatal. El acompañamiento obstétrico y sanitario de la mujer gestante, el diagnóstico y vigilancia de patologías previas y la detección de factores de riesgo, son aspectos clave para una gestación segura y saludable (4). Coincidiendo con las observaciones descritas por Blechsdchmidt (2,3), García-Algar et al. (5) apuntan que el útero materno es el entorno íntimo del desarrollo embrionario y fetal en el que suceden las fases de crecimiento y formación individual. Según Lussier et al. (6), la presencia de factores ambientales nocivos como la exposición a sustancias y el estrés en la mujer gestante, pueden afectar permanentemente los sistemas fisiológicos y neurobiológicos del individuo en formación. Así pues, según Lunde et al. (7) la afectación temprana puede conllevar dificultades cognitivas y conductuales y un aumento de la vulnerabilidad a enfermedades o trastornos a lo largo de la vida de la persona afectada. En ese sentido, la hipótesis sobre los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (*DOHaD*, siglas en inglés de *Developmental Origin of Health and Disease*) sugiere que los insultos durante el período prenatal producen un efecto en la aparición y evolución de patologías crónicas en el adulto (7).

El desarrollo de la primera infancia

La investigación en los campos de la embriología, la biología y las neurociencias ha puesto en relieve la importancia de los primeros años de vida del/de la niño/a en relación con su desarrollo físico, cognitivo, lingüístico y socioafectivo (8,9). Según la OMS (10), el desarrollo en la primera infancia es un determinante de la salud, el bienestar y la capacidad de aprendizaje durante toda la vida de la persona, convirtiéndose en un aspecto clave para determinar el grado de éxito de la sociedad a la que pertenece. Por consiguiente, un desarrollo individual adecuado es sinónimo de mayores niveles de salud, mejores índices de productividad laboral y una disminución de los costes sanitarios, sociales y legales de los estados (10).

En esta misma línea, la Asamblea General de las Naciones Unidas, reunida el 25 de septiembre del 2015, mediante el documento final *Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible* (11), constató su compromiso con *la prevención y el tratamiento de las enfermedades no transmisibles, incluidos los trastornos conductuales, evolutivos y neurológicos, que constituyen un grave impedimento para el desarrollo sostenible* (9, p.8). Lamentablemente, se estimó que unos 250 millones de niños/as menores de 5 años (un 43 % del total mundial de este segmento de población en 2016) estaban en riesgo de no llegar a desarrollar todas sus potencialidades humanas (9).

Según la OMS (10), el concepto de desarrollo engloba tanto a la maduración en los aspectos físicos, cognitivos, lingüísticos, socioafectivos y conductuales, como al desarrollo de la motricidad. Así pues, la promoción de un mejor desarrollo psicológico y físico sería la consecuencia de la aplicación de intervenciones centradas en el desarrollo infantil, incluyendo acciones dirigidas a los/as padres/madres. Citando la publicación de Richter et al. (9) en *Lancet*, *existen argumentos - biológicos, psicosociales y económicos - sólidos para intervenir tan pronto como sea posible, incluso antes de la concepción, con el fin de promover, proteger y estimular el desarrollo infantil* (9, p.7).

2. Consumo de sustancias durante el embarazo y sus efectos

Si bien hace unas décadas se creía erróneamente que la placenta actuaba como barrera de protección para el embrión y feto de los efectos adversos de la exposición a ciertos productos, actualmente es plenamente reconocido el potencial teratogénico de algunas sustancias, ya sean sustancias de abuso, fármacos y/o químicos sintéticos. La comunidad científica abrió un campo de estudio acerca del potencial efecto nocivo sobre el desarrollo embrionario y fetal de cualquier sustancia administrada o consumida por la mujer gestante. Existe evidencia de una sobreexposición a productos químicos en nuestro entorno, que entran en contacto con nuestro organismo y pueden actuar como potenciales teratógenos (5,12–14).

En este marco de estudio, el consumo de sustancias por parte de la mujer embarazada merece un análisis particular. Las consecuencias potenciales del consumo de alcohol, tabaco, cocaína o cannabis durante la gestación son un importante problema de salud pública internacional (5,13). En términos generales estos embarazos tienen un alto riesgo y una alta prevalencia de comorbilidades, tanto para la madre como para el embrión o el feto en desarrollo. En Lamy et al. (13) se apunta que el 75 % de los individuos expuestos prenatalmente a una o más sustancias presentará problemas de salud durante la infancia, con un mayor riesgo de: aborto espontáneo o duración reducida de la gestación, hemorragia uterina y placenta previa, partos prematuros y/o hipotrofia, síndrome de abstinencia del/ de la recién nacido/a, alteraciones en el desarrollo infantil relacionadas con trastornos del crecimiento, del aprendizaje o motores, del lenguaje, cognitivos (atención, memoria, funciones ejecutivas), trastornos por déficit de atención con impulsividad o con hiperactividad (TDAH), depresión y ansiedad (13). La exposición prenatal al alcohol (EPA), el tabaco y otras sustancias de abuso se relaciona también con un aumento del riesgo de consumo de las mismas en la adolescencia y la juventud (15). Las consecuencias sobre el posterior desarrollo y la salud infantil dependerán de la sustancia consumida, de la dosis, del patrón de consumo, del tiempo de exposición, de la combinación de consumo de distintas sustancias y de la

susceptibilidad individual de la mujer gestante y del embrión o el feto en desarrollo (12).

Carter et al. (16) estudiaron los efectos de la exposición prenatal a ciertas sustancias en la placenta humana. Según sus análisis, la EPA está relacionada con una disminución del peso de la placenta, una menor proporción del peso placentario en el nacimiento y un aumento del riesgo de hemorragia. La exposición a metanfetaminas y marihuana se asocia con un aumento del peso de la placenta. Estos resultados sugieren distintos mecanismos de acción de estas sustancias y una posible relación entre la afectación placentaria y los efectos en las posteriores alteraciones del neurodesarrollo (16). Tai et al. (17) también objetivaron disfunción placentaria, asociando la EPA con mala perfusión uteroplacentaria. Esta última asociación se considera un efecto de la aberrante remodelación de las arterias espirales endometriales al comienzo del embarazo, en la revisión sistemática de Steane et al. (18). Asimismo, esta reciente revisión objetiva la relación positiva entre la EPA y el bajo peso placentario, así como un aumento de la probabilidad de desprendimiento de la placenta (18). Además, incluye el estudio de Neven et al. (19), en el que se encontraron niveles reducidos de yodo en placentas expuestas a alcohol, hallazgo de particular interés debido a que se han relacionado los niveles bajos de yodo materno durante la gestación con discapacidades intelectuales en la infancia (18).

La realización de estudios de prevalencia de consumo de sustancias durante el embarazo en comunidades de distintos países permite cuantificar una realidad muchas veces invisible en la sociedad (20–24). En Estados Unidos, según datos de los CDC - siglas en inglés de *Centers for disease control and prevention* - (21), los casos cuantificados de consumo de opioides por parte de las mujeres embarazadas se cuadruplicaron desde 1999 a 2014. El trastorno por consumo de opioides durante el embarazo se ha relacionado con prematuridad, muerte fetal, mortalidad materna y síndrome de abstinencia neonatal (SAN). En la revisión de Gómez-Roig et al. (14) se apunta que en 2017, 194.000 mujeres embarazadas habían consumido drogas ilegales durante el último mes en Estados Unidos,

siendo el cannabis, la cocaína, la heroína y las metanfetaminas las sustancias más consumidas (14).

El consumo de tabaco en la gestación aumenta el riesgo de prematuridad, bajo peso al nacer, labio leporino, paladar hendido y muerte súbita del lactante (SMSL) (22), así como de aborto, problemas de desarrollo y crecimiento, cardiopatía congénita, defectos en el tubo neural y malformaciones gastrointestinales (14). Asimismo, existe evidencia que puede determinar los patrones de peso, tensión arterial o de enfermedad cardiovascular en el futuro del/de la niño/a a medio-largo plazo. La preeclampsia también ha sido relacionada con el consumo de tabaco durante el embarazo (14). También se ha asociado con volúmenes cerebrales reducidos del lóbulo frontal y el cerebelo, de igual manera que con alteraciones en la activación cerebral durante tareas relacionadas con la memoria de trabajo (25). Cabe subrayar que el efecto del consumo de cigarrillos electrónicos y de *snus - moist snuff*, muy popular en los países escandinavos - es el mismo que el del consumo de tabaco porque una vez la nicotina es absorbida y alcanza el plasma materno, afecta al embrión o al feto a través de la placenta (14). El consumo de marihuana durante el embarazo está relacionado con un consumo elevado de otras sustancias como el tabaco y problemas de desarrollo cognitivo y conductual en adolescentes (22).

Alcohol

El alcohol es considerado el teratógeno más común en todas las culturas y civilizaciones a lo largo de la historia, convirtiéndose en la actualidad en un complejo problema de salud pública (5). Exceptuando las causas de origen genético, el consumo de alcohol durante la gestación es el factor determinante más importante en la aparición de trastornos mentales y de conducta en la descendencia, siendo la primera causa evitable y no genética de discapacidad intelectual en el mundo occidental (20). La gravedad del daño debido a la EPA depende, principalmente, de la dosis consumida, del tiempo y del patrón de consumo, así como de la predisposición genética y metabólica individual (26). Existen múltiples evidencias del efecto deletéreo del alcohol. Entre ellas, Khuen

et al. (27) objetivaron que un 80 % de niños/as que habían tenido una elevada exposición al alcohol intrauterino mostraron una o más anomalías asociadas a la EPA a largo plazo. Se considera que un 40 % de niños/as expuestos/as prenatalmente al alcohol pueden desarrollar un TEAF (20), con tasas de prevalencia que, tal como afirman Petrenko y Alto, *amenazan con aumentar en los próximos años* (28, p.79). En esta misma línea, cabe subrayar los datos que objetivan un aumento del consumo de alcohol por parte de las mujeres embarazadas, por ejemplo, en Estados Unidos, cuantificando en el período 2018-2020 que 1 de cada 7 mujeres embarazadas habían consumido alcohol en los últimos 30 días (29).

Reducir la prevalencia que se muestra en estos datos y mejorar la calidad de vida (CdV) de las personas afectadas y de sus familias a través de la investigación y la intervención temprana se consideran objetivos prioritarios en las políticas sanitarias en países como Australia (30), así como en Estados Unidos y Canadá (31,32). En estos países, el impacto sanitario y social del TEAF ha sido estudiado durante las últimas décadas. Asimismo, la prevención e identificación del consumo de alcohol por parte de las embarazadas y de las mujeres en edad fértil es uno de los objetivos de la OMS (33) en su estrategia global para reducir el uso nocivo de alcohol en la población (34). Se estima que a nivel mundial, solo un 1 % a 3 % de las mujeres que consumen alcohol durante el embarazo son identificadas por los proveedores de servicios sanitarios (35). Vinculado al análisis de los patrones de consumo, Mahnke et al. (36) estiman que aproximadamente un 30 % de las personas adultas tendrán un trastorno inducido por alcohol durante su vida. Por otra parte, existe evidencia que los efectos del consumo de alcohol pueden extenderse a generaciones posteriores sin exposición directa al consumo de alcohol materno. Según Doehner et al. (37), esto probablemente se produce como consecuencia de las modificaciones epigenéticas inducidas por el alcohol transmitidas transgeneracionalmente en las células madre.

Tal como apunta el Informe *Prevalença del TEAF en infants adoptats procedents de Rússia i Ucraïna a Catalunya* (20), los datos de consumo de alcohol deben situarse en el contexto de los patrones de consumo existentes en cada país y de

las distintas comunidades que lo integran. Las prevalencias oscilan dependiendo del consumo de alcohol de las mujeres en edad fértil y, sobre todo, de las embarazadas. Los países con mayor consumo de alcohol en la población general son Rusia y el resto de países de Europa del Este, Canadá, Sudáfrica, Irlanda, Australia y Nueva Zelanda (24). Según el Informe (20), sería esperable que la prevalencia de consumo en embarazadas en estos territorios fuese más elevada. Además, factores como el desarrollo económico, el cambio de roles de género, el grado de aceptación social del consumo de alcohol por parte de las mujeres (24,35) y el impacto de la pandemia COVID-19 son causa del aumento del consumo de alcohol por parte de las mujeres en edad fértil en la mayoría de los países a nivel mundial (35). Cabe subrayar que, según la clasificación regional de la OMS, la Región Europea era la de mayor prevalencia de consumo de alcohol durante el embarazo en 2016 (26,38).

Los índices de consumo pueden variar entre comunidades de un mismo país y muchas veces son negados o minimizados por parte de las madres gestantes, por falta de información sanitaria preventiva o para evitar su estigmatización o la intervención de los servicios sociales y de salud (39). En la revisión sistemática de Popova et al. (40) se apunta una prevalencia global de consumo de alcohol durante el embarazo del 9,8 %, aunque puede ser mucho más alto en algunos países donde se han objetivado datos mucho más elevados: 60 % en Irlanda, 47 % en Bielorrusia, 46 % en Dinamarca, 41 % en Reino Unido, 37 % en Rusia (35,40) y 45 % en Australia (41). En esa misma línea, en Estados Unidos Tan et al. (42) analizaron la prevalencia de consumo de alcohol por parte de las mujeres embarazadas entre 2011 y 2013, con datos de los CDC. Los resultados de los cuestionarios indicaron que habían consumido alcohol un 10,2 % de las mujeres embarazadas - con un consumo de borrachera del 3,1 % - y un 53,6 % de las mujeres en edad fértil - con un consumo de borrachera del 18,2 %. En este sentido, Walker et al. (43) objetivaron en Canadá una prevalencia de consumo de alcohol del 10 % en mujeres embarazadas.

Balachova et al. (44) objetivaron que un 89 % de las mujeres rusas en edad fértil consumían alcohol y que un 65 % de ellas habían tenido algún episodio de

consumo muy alto en los 3 meses previos a la realización del cuestionario. Se cuantificó que hasta un 20 % continuaban consumiendo durante el embarazo. En el estudio de Mendoza et al. (45) se cuantificó en España que un 43 % de las embarazadas - con un predominio de mujeres con un bajo nivel educativo - no habían recibido ningún consejo de salud acerca del efecto del alcohol durante la gestación. En su estudio del 2016 Balachova et al. (46) apuntaban que un 40 % de las mujeres rusas en edad fértil desconocían o tenían información errónea sobre los efectos del consumo de alcohol durante el embarazo. Estos datos se contraponen a los objetivos de la OMS (33) sobre la prevención e identificación del consumo de alcohol en mujeres de edad fértil. Para conseguir este objetivo, la OMS recomienda que los servicios sanitarios dialoguen con toda mujer embarazada acerca de cualquier consumo de alcohol o de sustancias en el pasado o el presente (33). Existe evidencia que el consumo de alcohol pregestacional puede prever el consumo de alcohol durante el embarazo (35) y que el simple hecho de preguntarle a la mujer embarazada sobre sus hábitos de consumo, tiene el potencial de modificar su patrón de ingesta de alcohol (35). Así pues, el cribado y la evaluación del consumo de alcohol pregestacional y durante el embarazo debería ser una prioridad de salud pública (33,35). Según el Informe de Catalunya (20), los índices de consumo pueden ser mucho más altos entre mujeres con riesgo de exclusión social.

Debe tenerse en consideración que estas cifras fueron recogidas mediante cuestionarios o entrevistas. Existen estudios que afirman que los cuestionarios subestiman el consumo de alcohol durante el embarazo (35). Estos procedimientos pueden inducir sesgos, ya que tal como apunta el Informe de Catalunya (20), la información ofrecida por las participantes puede ser omitida o falseada debido al estigma social y al miedo a la actuación de los servicios sociales. Las evaluaciones realizadas con biomarcadores pueden ser más fiables para calcular la prevalencia real de consumo de sustancias. Las pruebas de meconio producen estimaciones 4 veces superiores comparados con los autoinformes (35). Un argumento que respalda esta afirmación (20), serían los resultados de estudios realizados en nuestro país. En los estudios llevados a cabo mediante encuestas, se estableció que alrededor del 40 % de las mujeres

gestantes consumieron alcohol durante el primer trimestre y alrededor del 23 % y el 17 % en el segundo y el tercer trimestre, respectivamente. Por otro lado, en estudios realizados mediante biomarcadores se objetivó consumo hasta en un 60 % de las mujeres embarazadas (47).

Concepto de orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (*Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)*)

Tal como se ha apuntado en el apartado *Salud infantil y de la mujer durante el embarazo*, la hipótesis *DOHaD* es un concepto de particular interés en el área de estudio del desarrollo y la afectación teratogénica. Según Lunde et al. (7) mediante estudios epidemiológicos y en modelos animales, se ha profundizado en la identificación del origen prenatal del desarrollo de enfermedades crónicas de aparición en la edad adulta - *DOHaD* - que afectan a los sistemas cardiovascular, endocrino, musculoesquelético, psicológico y conductual. Siguiendo en Lunde et al. (7), la exposición a teratógenos sería un agente programador establecido para enfermedades del adulto. Así pues, la EPA se correlacionaría con la aparición de déficits neuroconductuales, enfermedades cardiovasculares, disfunciones endocrinas e inestabilidad en la homeostasis de nutrientes en el adulto.

3. Adopción: prevalencia, adopción internacional y problemas de salud relacionados con la adopción

Según el documento *Convención sobre los derechos del niño*, ratificado por la Asamblea General de las Naciones Unidas en 1990 (48), la adopción es una medida de protección de la infancia y un pleno derecho para los niños y niñas que han sido abandonados/as o que no pueden ser cuidados/as por su familia biológica. Según Palacios et al. (49) un/a niño/a puede ser adoptado/a si los/as padres/madres biológicos/as dan su consentimiento o cuando una orden judicial pone fin a sus derechos parentales, sin su consentimiento. En términos

generales, cuando las circunstancias de la familia de origen son de alto riesgo, con un peligro real o potencial identificado para el/la menor, la adopción es la medida de acogida de elección.

Los procedimientos de acogida están regulados por legislaciones nacionales e internacionales. Aunque la prioridad es la adopción en el mismo país, se reconoce la adopción internacional como un medio de cuidado del/de la niño/a cuando no pueda recibir la atención necesaria en su país de origen. Así pues, el objetivo principal es ofrecer bienestar y seguridad al/a la niño/a, incluyendo su recuperación a largo plazo (49).

La adopción - y concretamente la adopción internacional - se ha convertido en un fenómeno sociológico y demográfico muy importante durante las últimas décadas (20). Si bien es cierto que los datos expuestos por Palacios et al. (49) indican que el número de adopciones internacionales ha disminuido en los últimos años, las cifras totales de niños/as adoptados/as procedentes de otros países son remarcables en nuestro país. En ese sentido, España es el segundo país del mundo en número de adopciones de niños/as procedentes de Europa del Este, siendo Catalunya la comunidad con más adopciones internacionales en valores absolutos, con un total de 5.120 adopciones procedentes de Rusia y Ucrania durante el período de 1998 a 2015 (20).

Problemas de salud y dificultades

Lamentablemente, existe evidencia en la literatura de la vulnerabilidad de los/as niños/as adoptados/as o en proceso de adopción, en relación con la prevalencia de problemas de salud y dificultades de crecimiento y desarrollo. De esta forma, en Totaro et al. (50) se apunta que los/as niños/as procedentes de la adopción internacional tienen un mayor riesgo de enfermedades infecciosas y una mayor prevalencia de necesidades especiales, entre ellas: retraso en el desarrollo, problemas neuropsicológicos, sensoriales, deformaciones congénitas,

condiciones relacionadas con la EPA o drogas o hipoxia perinatal, siendo el TEAF el diagnóstico más común. En el trabajo de Palacios et al. (49), se exponen datos que evidencian que los/as niños/as adoptados/as muestran más problemas de aprendizaje, alteraciones en los dominios de atención e hiperactividad de las funciones ejecutivas a largo plazo, niveles elevados de apego desorganizado e inseguro y más prevalencia de desórdenes psiquiátricos y de uso de servicios de salud mental. En ese sentido, los/as adultos/as adoptados/as tienen niveles más altos de trastornos depresivos y de ansiedad.

Las experiencias vividas previamente a la adopción son un factor predictivo del comportamiento posterior. Así pues, la adversidad vivida previamente a la adopción se correlaciona con alteraciones conductuales posteriores. La exposición a estrés al principio de la vida (*ELS*, siglas en inglés de *Early Life Stress*) aumenta el riesgo de desórdenes psiquiátricos a lo largo de la vida (51). Y el maltrato infantil está asociado con depresión, ansiedad, estrés postraumático y consumo de sustancias de abuso, intentos de suicidio, así como enfermedades de transmisión sexual y comportamiento sexual de riesgo a lo largo de la vida (51). En efecto, existe evidencia convincente de que experiencias comunes en la vida de estos/as niños/as, tales como abuso y negligencia, desnutrición y/o separaciones múltiples, pueden tener consecuencias negativas sustanciales a corto y largo plazo para su desarrollo (49,51).

En ese sentido y una vez más, se apunta un posible vínculo con el concepto *DOHaD* (7). Tal como aparece en Georgieff et al. (52), en relación con la hipótesis que la vivencia de circunstancias que conlleven estrés prenatal y gestacional, sumada a cambios bruscos durante el desarrollo de la primera infancia, acarrearían consecuencias en el desarrollo del individuo y la aparición de enfermedades y trastornos en la edad adulta.

Vinculado a este concepto, cabe remarcar que según el Informe de Catalunya (20), la prevalencia de TEAF en niños/as de orfanatos rusos es entre el 30 % y el 70 %, objetivándose que un 50 % de niños/as adoptados/as de Rusia y Ucrania

presentan TEAF en alguna de sus formas clínicas. En esta misma línea, en Suecia se cuantificó una prevalencia del 52 % de TEAF entre el colectivo de niños/as adoptados/as procedentes de países de Europa del Este (53). Tenenbaum et al. (54) encontraron en Israel una alta prevalencia de sintomatología del TEAF en niños/as de 2 a 12 años candidatos/as a adopción. Cabe subrayar el estudio de Chassnof et al. (55), en el que objetivaron un error de diagnóstico del 80,1 % en un grupo de niños/as y adolescentes con TEAF adoptados/as o en hogares de acogida. Aunque su relación es aún poco conocida, se considera que el *ELS* provocaría un efecto acumulativo sobre los/as niños/as nacidos/as con TEAF. La combinación de ambos hace más probable que los/as niños/as afectados/as tengan una alteración en el desarrollo del habla y alteraciones conductuales, afectando especialmente a la atención y la memoria (51). Cabe subrayar los hallazgos apuntados por McLachlan et al. (32), que destacaron que la mitad de los individuos con EPA que acudían para evaluación diagnóstica del TEAF habían experimentado trauma posnatal.

En ese mismo contexto, Abrines et al. (56) ofrecieron evidencia de que los síntomas de TDAH son más frecuentes en niños/as adoptados/as, con una mayor probabilidad de mostrar inatención e hiperactividad/impulsividad en los/as menores adoptados/as de países de Europa del Este que en niños/as procedentes de otras regiones. Asimismo, Pueyo et al. (57) encontraron déficits oculomotores en niños/as adoptados/as de Europa del Este, afectando a las habilidades sacádicas y de fijación, siendo los/as niños/as con signos propios del TEAF los/as que obtuvieron peores resultados en las pruebas realizadas.

Así pues, los datos ofrecidos por la literatura científica evidencian la complejidad y la sensibilidad que conlleva el fenómeno de la adopción y, particularmente, la adopción internacional. Dentro de este marco, deben considerarse distintas esferas de impacto y de ulterior actuación: en relación con la salud y el bienestar infantil y de las familias, así como en relación con la salud pública (servicios sanitarios, sociales y legales) que deberían acompañar al/a la niño/a y a su nuevo entorno familiar durante el proceso de adopción y a lo largo de su vida.

4. Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF)

Definición

El Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF, o *FASD*, que corresponde a las siglas en inglés de *Fetal Alcohol Spectrum Disorder*) y su presentación más evidente, el Síndrome Alcohólico Fetal (SAF, o *FAS*, que corresponde a las siglas en inglés de *Fetal Alcohol Syndrome*) es el resultado del consumo de alcohol durante el embarazo y, por lo tanto, de la EPA del embrión o feto. La EPA puede provocar discapacidades físicas, mentales, cognitivas, conductuales y de aprendizaje, con repercusiones en la vida adulta de la persona afectada, en el entorno familiar y en la sociedad (58–61).

TEAF es un término genérico, no utilizado como diagnóstico clínico. Engloba por un lado los casos completos y parciales del síndrome alcohólico fetal (SAF y SAF parcial) y por el otro, lo que inicialmente se denominó efectos del alcoholismo fetal (*FAE*, siglas en inglés de *Fetal Alcohol Effects*). Actualmente se dividen en trastornos congénitos relacionados con el alcohol (*ARBD*, siglas en inglés de *Alcohol-Related Birth Defects*) y trastornos del neurodesarrollo relacionados con el alcohol (*ARND*, siglas en inglés de *Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorders*) (62).

El trastorno neuroconductual asociado con la exposición prenatal al alcohol (*ND-PAE*, siglas en inglés de *Neurobehavioral Disorder Associated with Prenatal Alcohol Exposure*) es un diagnóstico de salud mental asociado con los efectos teratogénicos de la exposición al alcohol en el útero (incluido en el espectro del TEAF). El *ND-PAE* fue introducido el año 2013 en el manual DSM-V - siglas en inglés de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª edición - (63). El rasgo diferencial de este nuevo diagnóstico en relación con el *ARND*, también enfocado a los efectos conductuales y de salud mental de la EPA, es que el

segundo se aplica solamente si los individuos afectados neuropsicológicamente no presentan defectos físicos asociados a la EPA (64–66).

La presentación clínica del TEAF en la presentación de SAF se divide en: retraso de crecimiento, malformaciones morfológicas (especialmente defectos craneofaciales) y alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) siendo, tal como se ha apuntado en el apartado *Consumo de sustancias durante el embarazo y sus efectos*, la principal causa evitable de discapacidad intelectual en el mundo occidental (58).

Epidemiología

Las estadísticas de prevalencia varían significativamente según el área geográfica y el sector de la sociedad estudiados. Cabe subrayar que, tal como muestra el estudio de Popova et al. (67), el TEAF afecta a personas de todos los niveles socioeconómicos y grupos étnicos. Lange et al. (68) estimaron una prevalencia global de TEAF entre niños/as y jóvenes en la población general de 7,7 por 1.000 habitantes. En su revisión sistemática, Popova et al. (40) apuntaron una prevalencia estimada de SAF en la población general de 14,6 por 10.000 personas (corresponde a 119.000 niños/as nacidos/as con SAF anualmente en el mundo). En Estados Unidos, May et al. (69) estimaron una prevalencia de TEAF que podría oscilar desde un 1,1 % a 5 % (usando cálculos conservadores) hasta un 3,1 % a 9,8 % (usando cálculos ponderados) en niños y niñas estudiantes de primer grado - con una media de edad de 6,7 años. Tal como se ha apuntado en el apartado *Consumo de sustancias durante el embarazo y sus efectos*, investigaciones recientes indican que la prevalencia de TEAF aumentará en los próximos años (24). Factores como el aumento de consumo de alcohol en la sociedad en general y de las mujeres en edad fértil en particular (24,35), combinado con el hecho que un 44 % de los embarazos son no planeados - hasta un 65 % en países en desarrollo (35) - hacen que el riesgo de EPA vaya en aumento.

Tal como se expone en el apartado *Adopción: Prevalencia, adopción internacional y problemas de salud relacionados con la adopción*, la adopción internacional es un fenómeno a considerar para comprender la realidad demográfica y estadística del TEAF en cada país. Por ejemplo, si bien se estima que hasta 900 niños/as nacidos/as anualmente en Catalunya pueden estar afectados/as (20), debe subrayarse la tasa de adopciones internacionales de países considerados de riesgo debido al elevado consumo de alcohol de su población. Los datos del Informe expuestos en el apartado *Adopción: Prevalencia, adopción internacional y problemas de salud relacionados con la adopción* en relación con la prevalencia de TEAF en niños/as adoptados/as procedentes de países de Europa del Este, debe tenerse en cuenta para comprender la magnitud real de la afectación en nuestro país (20).

Según Roozen et al. (70) existen diferencias considerables en los datos de prevalencia en función de los países y comunidades estudiadas. En Sudáfrica, May et al. (71) objetivaron unas tasas globales de TEAF de 13,61 % a 20,88 %, con niveles de SAF de 5,93 % a 9,1 %; de SAF parcial de 4,53 % a 6,96 %, y de ARND de 3,05 % a 4,68 %, que corresponden a unos de los datos calculados más altos del mundo. En Australia, Fitzpatrick et al. (72) realizaron un estudio con 127 embarazadas en la comunidad aborigen de Fitzroy Valley, resultando con una tasa de consumo de alcohol de las participantes del 55 %, con un 12 % de SAF o SAF parcial.

El TEAF se correlaciona a una gran cantidad y diversidad de alteraciones en la salud de los/as afectados/as y una tasa de mortalidad elevada en comparación con la población general. Un estudio realizado en Canadá por Thanh et al. (73) objetivó que la esperanza de vida de las personas con SAF es de 34 años, siendo las consideradas *causas externas* (44 %) - suicidio (15 %), accidentes (14 %), intoxicación por sustancias de abuso ilegales o alcohol (7 %) y otras causas externas (7 %) - las principales causas de muerte. En este mismo contexto, Oh et al. (74) analizaron los datos de hospitalización y mortalidad en Corea desde 2003 a 2013, encontrando tasas elevadas en la población diagnosticada con TEAF. Los índices de hospitalización y mortalidad por enfermedades del sistema

nervioso fueron, respectivamente, 52 y 4 veces superiores en comparación con la población general.

Moore y Riley (75) apuntan que estudios en modelos animales sugieren que los/as afectados/as por TEAF podrían ser más susceptibles a enfermedades crónicas como hipertensión, diabetes, disfunciones inmunitarias y cáncer, a la vez que podrían sufrir un envejecimiento atípico. En un contexto relacionado, y siguiendo en Moore y Riley (75), se expone que adultos/as que han sufrido maltrato infantil u otros insultos a lo largo de su vida muestran también un envejecimiento atípico o un deterioro cognitivo acelerado.

Al mismo tiempo, como resultado del aumento de la morbilidad, el TEAF es una carga importante para los sistemas sanitarios, sociales y laborales en relación con la atención de las personas afectadas. En Canadá, Easton et al. (76,77) estimaron unas pérdidas anuales entre 418 millones y 1,080 billones de dólares canadienses debido a la morbilidad del TEAF y una pérdida de 2.877 años potenciales de empleo debido a la mortalidad prematura de las personas con TEAF. En 2004 se estimó en Estados Unidos que cada niño/a con SAF tenía un coste de vida útil de 2 millones de dólares (78).

Diagnóstico

Actualmente se utilizan sistemas de diagnóstico establecidos, siendo los de uso más generalizado los Criterios Diagnósticos del Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, los del Centro para el Control de Enfermedades del mismo país, el *4-Digit Diagnostic Code* y los Criterios Canadienses de Chudley et al. (59,79–81). Cabe subrayar que, debido a la ausencia de un biomarcador específico o un patrón de referencia para el diagnóstico del TEAF, ningún sistema de diagnóstico puede considerarse superior a los demás (82). Por otra parte, tal como se expone en el apartado anterior, *Trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF). Definición*, el diagnóstico

de ND-PAE abarca los aspectos conductuales y de salud mental del TEAF, con y sin dismorfología física, requiriendo para su diagnóstico la EPA y el deterioro en 3 dominios funcionales: neurocognitivo, autorregulación y adaptativo. Según Doyle et al. (66), los déficits asociados a estos dominios son heterogéneos y complejos, no existiendo un patrón único de aplicación para todos/as los/as afectados/as.

De esta manera, cabe resaltar que hay un escaso grado de acuerdo entre los sistemas de diagnóstico (82,83). Según Peadon et al. (84), la diversidad de criterios diagnósticos existentes en la literatura conlleva cierta confusión. Este hecho podría tener relación con las dificultades por parte de los/as profesionales en el diagnóstico y abordaje terapéutico del TEAF descritas en la literatura (55). En este contexto, durante los últimos años se han desarrollado procedimientos de detección temprana mediante herramientas de cribado. En la revisión de Lim et al. (85) se exponen 5 herramientas de cribado para el SAF (mediciones craneofaciales, la *FAS Facial Photographic Tool*, el *FAS Diagnostic Checklist One*, el *FAS Screen* y el *FAS Screening Tool*) y 7 herramientas para el TEAF (el *Eye Movement Behaviour Task*, el *FASD Brief Screen Checklist*, el *FASD Risk Assessment Questions*, el *FASD Screening and Referral Tool for Youth Probation Officers*, el *Life History Screen*, el *Neurobehavioral Screening Test* y el *Tally Reference Errors in Narrative Task*). Siguiendo en Lim et al. (85), estas herramientas de cribado son adecuadas para la población infantil, aunque indican que es necesaria más investigación al respecto. Asimismo, apuntan que sería beneficiosa la aplicación de un criterio diagnóstico internacional que unificara las diferencias que existen actualmente entre los distintos abordajes y procedimientos de cribado (85).

Además y en clave de futuro, cabe remarcar que los recientes avances en diagnóstico remoto de dismorfología facial y de evaluación neuroconductual - a través de aplicaciones usadas mediante dispositivos móviles - abren un campo de relevante interés para el diagnóstico y evaluación del TEAF (82,86).

Fisiopatología

Se han descrito varios mecanismos de afectación del alcohol sobre el embrión y/o feto en desarrollo. De esta manera, se expone a continuación una revisión de la fisiopatología, que pretende exponer la complejidad y la variabilidad del impacto de la EPA en el individuo en formación.

A pesar de la alta prevalencia del TEAF y de los recientes avances en investigación, la fisiopatología del daño prenatal causado por el alcohol todavía no es completamente conocida. Tal como se ha apuntado en el apartado *Consumo de sustancias durante el embarazo y sus efectos*, el alcohol es un teratógeno que puede atravesar fácilmente la placenta y afectar al desarrollo embrionario y fetal. El efecto teratológico/teratógeno del alcohol, negativo sobre el embrión y/o feto, es prolongado en el tiempo debido a la acumulación del etanol en el líquido amniótico, provocando concentraciones reducidas de enzimas metabólicas fetales y la disminución de la eliminación del tóxico (26). Estos procesos provocan, literalmente, la contaminación del medio en el que el embrión y el feto viven y se desarrollan.

En las últimas décadas, el estudio sobre modelos animales ha permitido comprender el impacto de la EPA en distintos órganos. Estos estudios han evidenciado el efecto nocivo del etanol, explorando las modificaciones causadas por el alcohol en el metabolismo y la expresión genética, debido al impacto epigenético, durante las primeras fases de vida. No obstante, estos estudios tienen limitaciones en tanto a que sus resultados no deberían asimilarse completamente a la realidad de los procesos de nuestro desarrollo, ya que, tal como se apunta en el apartado *Salud infantil y de la mujer durante el embarazo*, nuestra formación y crecimiento como seres humanos es esencialmente distinta y diferenciada a la de cualquier otra especie.

Por otra parte, en los últimos años se ha evidenciado la relevancia del efecto transgeneracional de la exposición al alcohol (87). Como se describe en el apartado *Consumo de sustancias durante el embarazo. Efectos*, el efecto teratogénico del alcohol se remonta presumiblemente al inicio de su consumo, esto es, a la antigüedad. Así pues, la complejidad del efecto de la EPA y su impacto actual en el ser humano es difícilmente reproducible en modelos animales y/o en el laboratorio, aislando el efecto a una generación o a unas pocas. En paralelo, los estudios con técnicas de imagen han ofrecido información muy relevante sobre la afectación y la posterior adaptación de los sistemas afectados por la EPA, principalmente sobre el SNC.

Según Tobiasz et al. (88), una de las principales dificultades en el estudio del desarrollo prenatal en respuesta a la EPA es la incapacidad de estandarizar la cantidad, el patrón de consumo y los niveles de alcohol en sangre en las madres embarazadas. El alcohol - que es alcohol etílico (EtOH) - y su metabolismo son especialmente tóxicos para el embrión y el feto a través de la vía oxidativa. El metabolismo del EtOH produce especies reactivas de oxígeno (ROS) que pueden provocar oxidación celular y causar daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN). Esta afectación del ADN provoca la activación de la vía apoptótica y conduce a la neurodegeneración, relacionada con los trastornos neurocognitivos y conductuales. Tal como se ha expuesto anteriormente, los efectos del alcohol sobre el embrión y el feto en desarrollo dependerán de la disposición individual metabólica, genética y epigenética y de las características de la exposición (36,89).

Así pues, la reacción metabólica que provoca el alcohol resulta en una modificación de la expresión genética que modifica la impresión epigenética a largo plazo, pudiendo de esta manera tener un efecto transgeneracional. El EtOH y el estrés oxidativo que induce provocan cambios en la metilación del ADN, conllevando cambios en la impresión epigenética. Estos cambios se encuentran en las células germinales y, por lo tanto, también en la descendencia de los hombres expuestos al consumo de alcohol (87). En Mahnke et al. (36) se apunta la evidencia de la afectación en el desarrollo, el comportamiento y la expresión

genética de las generaciones posteriores debido a la ingesta de alcohol por parte del padre durante el período preconcepcional.

Según Eberhart et al. (87), el alcohol actúa como modelo para comprender que el impacto genético de la teratogénesis va más allá de la eliminación de la sustancia de nuestro organismo. La exposición prenatal a teratógenos puede conllevar defectos del desarrollo en generaciones no expuestas directamente a la sustancia, con las interacciones entre genes y entorno como probables causas de la variabilidad y susceptibilidad a los efectos de la exposición (87). Según Ehrhart et al. (89), las modificaciones en la expresión genética después de la exposición a alcohol pueden diferenciarse en modificaciones a corto y a largo plazo. A corto plazo, con frecuencia se produce un aumento de la apoptosis y alteración de la homeostasis general por afectación de los genes relacionados con el metabolismo energético, el estrés oxidativo y la apoptosis. A largo plazo, la EPA provocaría cambios en los niveles de factores de crecimiento, las moléculas de adhesión celular, el citoesqueleto y el sistema neurotransmisor, afectando de esta manera vías relacionadas íntimamente con el desarrollo y la función del SNC, el sistema inmunitario, el corazón y el riñón (89).

En paralelo, se ha observado en modelos animales que la EPA tiene un impacto en la producción de neurotrofinas e induce la activación neuroinmune y los procesos neuroinflamatorios en el cerebro en desarrollo (90). Según Drew et al. (91), la supervivencia y función neuronales estarían afectadas por la activación resultante de la microglía, la producción de moléculas proinflamatorias y la alteración en la expresión de genes responsables del desarrollo como respuesta a la EPA. Siguiendo en Drew et al. (91), la EPA también produciría una pérdida de microglía, con la consecuente disminución de su capacidad de protección de las neuronas y de contribución a su desarrollo, conduciendo a largo plazo a alteraciones neuropatológicas y cognitivas. Según Guizzetti et al. (92), los 3 tipos principales de células gliales - astrocitos, oligodendrocitos y microglía - y sus precursores se ven afectados por el EtOH durante el desarrollo del cerebro. Este impacto negativo afecta a la supervivencia y la función neuronal, y perjudica en última instancia el desarrollo de la arquitectura y la conectividad cerebrales (92).

Por otra parte, en casos de afectación grave del SAF, con un alto índice de mortalidad, los hallazgos principales en autopsias son: microcefalia, hidrocefalia, disgenesia cerebral, heterotopías neurogliales, anomalías del cuerpo calloso, anomalías ventriculares y anomalías cerebelosas (93,94). Según Riley et al. (95), el SAF es una de las causas más comunes de agenesia del cuerpo calloso, en una proporción del 6,8 % de la población con SAF en relación con un 0,3 % en la población general o un 2,3 % en la población con trastornos del desarrollo. La mayoría de niños/as con SAF tienen cuerpo calloso pero de menor tamaño, principalmente en las zonas del *genu* y el *esplenium*. Estas alteraciones neuroanatómicas podrían ser causadas por el efecto de la EPA sobre los movimientos de crecimiento y desarrollo en las etapas formativas del SNC, apuntados en el apartado *Salud infantil y de la mujer durante el embarazo*.

Mediante resonancia magnética (RM), Lebel et al. (96) demostraron alteraciones de los procesos de maduración cerebral en niños/as y jóvenes afectados/as por EPA, en particular en las trayectorias de desarrollo de volúmenes corticales. Estos/as niños/as presentaban una plasticidad cortical reducida relacionada con un menor cociente de inteligencia (CI) y una dismorfología facial de más gravedad. En el mismo contexto, la EPA se asocia a una menor complejidad de los pliegues corticales - incluso entre los/as niños/as con un volumen cerebral normal - indicando una reducción de la superficie cortical (97) y una afectación de la angiogénesis cortical, tanto en modelos animales como humanos con SAF y SAF parcial; de esta manera, según Jégou et al. (98), los defectos vasculares contribuyen a las anomalías cerebrales inducidas por el alcohol.

Según Donald et al. (99), la EPA podría afectar la conectividad funcional entre redes que dan soporte a la función motora en niños/as de 2 a 4 semanas de vida expuestos/as prenatalmente al alcohol. De la misma manera, estudios recientes han demostrado alteraciones en la conectividad corticotalámica de niños/as y adolescentes con TEAF y su correlación con las ondas alfa (100), así como alteraciones en las frecuencias pico alfa, especialmente en la infancia tardía y la adolescencia (101). Cabe subrayar el papel que desempeñan las ondas alfa en la función atencional y que el estudio de Stephen et al. (100) demuestra la

relación estructura-función entre el tálamo y las ondas alfa en niños/as con TEAF.

En el área de estudio sobre la afectación cerebelosa, Sowell et al. (102) demostraron mediante RM una reducción del área del vermis del cerebelo, particularmente los lóbulos I-V, en niños/as expuestos/as a grandes cantidades de alcohol durante el período prenatal. Durante la fase de desarrollo cerebral acelerado, en el tercer trimestre, Thomas et al. (103) observaron una reducción significativa del número de células granulares y de Purkinje en el cerebelo de ratas con EPA. Según Mitoma et al. (104), el estrés oxidativo y el estrés del retículo endoplasmático son los principales mecanismos proapoptóticos en el TEAF y en el abuso de alcohol. Asimismo, existe evidencia que el etanol interfiere en la diferenciación del cerebelo fetal a través de estos mismos mecanismos de muerte celular (104). Así pues, la EPA afecta el neurodesarrollo cerebelar debido a una afectación de la neurotransmisión, de los factores neurotróficos y de la señalización mediada por el ácido retinoico, y reduce la cantidad de microglía (104). En un reciente estudio con RM se han observado una disminución de los lóbulos I, II, IV y VI – relacionados con las funciones sensomotrices – y Crus II y lóbulo VIIB – funciones cognitivas – (104). Estos hallazgos sugieren que las disfunciones cerebelares o la alteración en las conexiones cerebelares-cerebrales podrían ser una de las causas del complejo cuadro clínico neuropsiquiátrico del TEAF (104).

Mediante RM, Fryer et al. (105) observaron cambios estructurales y funcionales en el núcleo caudado en jóvenes con un historial de EPA importante. Por otra parte, Lebel et al. (96) objetivaron la vulnerabilidad de las neuronas propiomelacortinas hipotalámicas (POMC) – principales reguladoras del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS), de las funciones inmunes y de la homeostasis energética – a los efectos del alcohol prenatal, evidenciando de esta manera la alteración de la función del eje HHS con la EPA. Cabe remarcar que se objetivaron niveles más elevados de cortisol en los/as niños/as con TEAF en comparación con los/as niños/as del grupo control (sin TEAF), en la evaluación de habilidades motrices en el estudio de la regulación a la respuesta

al estrés (106). De la misma manera, se ha objetivado que la EPA provoca afectación de la estructura y la función del hipocampo y de sus interconexiones cerebrales (107).

En el contexto de la experimentación animal, Ceccanti et al. (108) observaron alteraciones en niveles de factor de crecimiento nervioso (*NGF*, siglas en inglés de *Nerve Growth Factor*) y de factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*, siglas en inglés de *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) en tiroides, testículos y glándulas suprarrenales. El retraso en el desarrollo reproductivo y el inicio de la espermatogénesis en la descendencia masculina fue objetivado por Lan et al. (109). Svanidze et al. (110) observaron modificaciones en el número de neuronas en estructuras corticales y subcorticales del sistema límbico. Patten et al. (111) encontraron afectación en diferentes períodos en la plasticidad sináptica del hipocampo y Zamora et al. (112) observaron la afectación del oído interno y la línea lateral en el desarrollo del sistema octavolateral del pez cebra.

Clínica

Retraso de crecimiento

Según los criterios de Chudley et al. (81), los/as niños/as afectados/as por EPA pueden tener déficit de crecimiento prenatal o posnatal. Pueden ser pequeños/as para la edad gestacional en el útero y mantenerse por debajo del promedio en perímetro craneal, peso y talla a lo largo de sus vidas. Aunque los parámetros de crecimiento sean normales, las personas afectadas por el TEAF pueden tener riesgo de alteraciones cognitivas, de aprendizaje y de comportamiento en el desarrollo posterior. Por ejemplo, si no ha habido EPA en el tercer trimestre los parámetros de crecimiento pueden ser normales y, asimismo, las alteraciones de crecimiento pueden no mantenerse con la edad o los registros de crecimiento del/de la niño/a pueden no ser accesibles. Así pues, debe considerarse que la alteración en el crecimiento podría quedar enmascarada por la ausencia de

datos relativos a las valoraciones antropométricas durante los primeros tiempos de vida, hecho relativamente frecuente en niños/as procedentes de la adopción internacional.

Según Gundogan et al. (113), la gravedad de la afectación en el crecimiento fetal está correlacionada con el consumo de dosis elevadas de etanol y es debida a la alteración en los procesos de placentación. Por otra parte, Carter et al. (114) observaron una reducción de peso, altura, peso para la talla e índice de masa corporal (IMC), y perímetro craneal en niños/as expuestos/as a EPA que persiste hasta la juventud. Estos efectos son más acusados en los casos de madres con bajo peso pregestacional. Fuglestad et al. (115) observaron que las tasas de sobrepeso y obesidad eran más altas en niños/as con SAF parcial, siendo más altas durante la adolescencia en cualquier diagnóstico de TEAF – especialmente en mujeres -, sugiriendo una posible alteración metabólica/endocrina en el TEAF. (115). Asimismo, se han objetivado niveles de densidad mineral ósea disminuidos en adolescentes con TEAF (116).

Rasgos faciales

Según los criterios diagnósticos expuestos anteriormente (59,79–81), los 3 rasgos faciales característicos del SAF son: (1) fisuras/hendiduras palpebrales cortas, en el rango o por debajo del tercer percentil – 2 desviaciones estándar por debajo de la media -; (2) surco nasolabial (*filtrum*) liso o aplanado; y (3) labio superior fino y adelgazado, recto y mostrando muy poco el bermellón. Pueden coexistir rasgos faciales asociados como la hipoplasia facial media, micrognatia, posición anormal de las orejas, con implantación baja, y pabellones deformados, paladar ojival, hipertelorismo, pliegues epicánticos, anomalías en los pliegues palmares y de las extremidades, y raíz nasal aplanada o con aspecto de silla de montar.

Según Jones et al. (117), el tamaño de las fisuras palpebrales es, en términos generales, independiente de la circunferencia occipitofrontal en niños/as con o sin rasgos de SAF. Así pues, las fisuras palpebrales cortas pueden reflejar un defecto en el desarrollo del prosencéfalo y no tratarse de una disminución de tamaño debida a la microcefalia. Según los criterios diagnósticos, los rasgos faciales deberían ser explorados en todos los grupos de edad. Si los rasgos se modifican con la edad, el diagnóstico debe basarse en el momento en que estos hayan sido más evidentes. En adultos puede ser de ayuda el uso de fotografías de la infancia (59,79–81). Según Smith et al. (118), el desarrollo de la cara y el cerebro están vinculados mecánica y funcionalmente. Así pues, la afectación facial sería causada por la alteración del crecimiento de la placa precordal, lo que provocaría una reducción del neuroectodermo y una inducción de la cresta neural causando holoprosencefalia.

Trastornos neurocognitivos y conductuales

La EPA puede causar daños cerebrales irreversibles que pueden implicar alteraciones conductuales y discapacidad intelectual (59,79–81). Según Mattson et al. (119), aproximadamente un 70 % de los/as niños/as afectados/as por una EPA severa tienen afectación neuroconductual, objetivándose en Weyrauch et al. (120) índices de discapacidad intelectual 23 veces superiores a la media. A su vez, Glass et al. (121) apuntan que los/as niños/as expuestos/as al alcohol muestran deficiencias en todas las áreas de rendimiento académico. En esta misma línea, se han objetivado recientemente alteraciones cerebrales funcionales y estructurales específicas asociadas con dificultades en las habilidades lectoras en adolescentes con TEAF (122). Por otra parte, Nicita et al. (123) apuntan que de un 3 % a 21 % de los/as niños/as con TEAF presentan afectación neurológica en forma de convulsiones. Según Rasmussen et al. (124), estas discapacidades necesitan prestaciones y servicios en las áreas de salud, servicios sociales, educación, asistencia legal y asesoramiento y apoyo a las familias.

Dentro de este marco de estudio, hay que subrayar la relevante relación entre conducta y cerebro en desarrollo. Del estudio de esta relación – ya sea normal en la salud o de sus adaptaciones cuando existe patología – se ocupa la neuropsicología infantil, también conocida como neuropsicología del desarrollo. Esta disciplina pone el foco sobre funciones como la atención, el lenguaje, el aprendizaje y la memoria. Todas ellas son funciones mentales superiores que están comúnmente afectadas en las personas con TEAF y que son importantes para el desarrollo individual y en comunidad (125,126). Según Khoury et al. (127), los efectos neuropsicológicos de la EPA pueden utilizarse como criterios de diagnóstico y diagnóstico diferencial debido a su relevancia clínica. Las consecuencias del daño sobre el sistema nervioso producido durante las primeras fases de desarrollo son cuantitativa y cualitativamente diferentes de las del cerebro adulto, debido a una mayor capacidad de compensación funcional en las fases tempranas de la vida (126). Esta cuestión es relevante y tiene implicaciones en la terapéutica y el abordaje del TEAF.

Mediante el seguimiento de niños/as con altos niveles de EPA desde el nacimiento hasta los 14 años, Streissguth et al. (128) documentaron déficits de atención, de memoria y de procesamiento de la información, así como comportamientos antisociales y delictivos, conflictividad escolar y problemas de aprendizaje. O'Connor et al. (129) observaron habilidades de comportamiento adaptativo equivalentes a niños/as de 7 años en adolescentes y adultos/as con SAF. Según Rasmussen et al. (124), los/as niños/as y jóvenes con TEAF tienen dificultades para entender las consecuencias de sus actos y para aprender de sus errores, haciéndolos/as vulnerables a comportamientos de alto riesgo y a tener problemas de adaptación a la sociedad. Las personas con EPA han demostrado conductas inadaptadas como impulsividad, acoso escolar, ausentismo escolar y laboral, actos deshonestos como mentir, hacer trampas y robar, conductas sexuales inapropiadas, vandalismo, agresividad física, consumo de sustancias y delincuencia en adolescentes (124), así como dificultades en la ocupación laboral y la vida independiente en jóvenes adultos/as con TEAF (130). En un metaanálisis del 2016, Tsang et al. (131) revelaron que

múltiples esferas del comportamiento infantil se ven afectadas debido al TEAF, condicionando negativamente a la esfera familiar.

Salud mental

Los problemas de salud mental son una de las consecuencias más relevantes de la EPA y con mayor prevalencia en los/as afectados/as por TEAF. Flannigan et al. (132) apuntan que un 90 % de la población con TEAF experimenta problemas de salud mental a lo largo de su vida, presentando elevados índices de TDAH, problemas de externalización e internalización, trastorno negativista desafiante, trastornos psicóticos, suicidio y adicciones. En la misma línea, O'Connor et al. (129) detectaron tasas muy elevadas de alteraciones psiquiátricas infantiles en casos de EPA, con un 87 % de la muestra con algún criterio de desorden psiquiátrico como trastornos del estado de ánimo (61 %), trastorno bipolar (35 %), y estados de depresión mayor (26 %). Cabe subrayar que estos problemas de salud mental se mantienen a lo largo de la vida, siendo observables en la mediana edad de los/as adultos/as con el TEAF (133).

En una revisión sistemática, Weyrauch et al. (134) objetivaron que el TDAH es la comorbilidad más frecuente, presente en un 50 % de las personas con TEAF, es decir, unos niveles 10 veces más altos que en la población general (120). O'Malley et al. (135) ya habían apuntado una prevalencia de entre el 49,4 % y el 94 %, presentando frecuentemente un cuadro debutante de TDAH con sintomatología predominante de déficit de atención.

Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son un área clave de dificultad en el TEAF. Se definen como procesos cognitivos superiores involucrados con el pensamiento y la acción bajo control consciente, habitualmente dirigidos a lograr un objetivo. Agrupan habilidades como la planificación, la inhibición, la memoria de trabajo,

el razonamiento flexible, el uso de la estrategia, la autorregulación y la fluidez en el comportamiento (124). Se han objetivado niveles significativamente inferiores de memoria cotidiana (en inglés, *everyday memory*) en jóvenes con TEAF, considerada una función importante para la realización de las actividades de la vida diaria (AVD) (136).

Comparando los niveles de función ejecutiva en niños/as y adolescentes con TEAF y TDAH, Khoury et al. (127) encontraron mayores déficits en la población con TEAF. Las dificultades en estas áreas de organización, aprendizaje y autocontrol podrían conducir a las dificultades de adaptación y funcionamiento individual y social, así como a las subsiguientes implicaciones legales, jurídicas y/o judiciales que frecuentemente acompañan al TEAF (137,138).

Sensorial

Las personas afectadas por el TEAF están en riesgo de padecer disfunciones sensoriales. De esta manera, Hansen et al. (139) describieron dificultades de procesamiento sensorial en niños y niñas con TEAF. Se ha apuntado una posible relación entre la EPA y la afectación del sistema auditivo (140), objetivando Stephen et al. (141) respuestas auditivas retrasadas en todo el espectro TEAF en niños/as de 3 a 6 años con TEAF y una mayor prevalencia de alteraciones funcionales del oído en menores con TEAF, demostrada por una reciente revisión sistemática (142). Por otra parte, Bower et al. (143) relacionaron la EPA con déficits en la identificación de olores y cabe remarcar que Hannigan et al. (144) demostraron la correlación entre altos niveles de EPA y calificaciones positivas de simpatía hacia el olor del alcohol en adultos/as jóvenes, sugiriendo que esta asociación positiva hacia las propiedades quimiosensoriales del alcohol tendría un origen prenatal. De esta manera, esta tendencia se mantendría a largo plazo, pudiendo tener implicación en los futuros patrones de consumo del individuo (144,145). Por otro lado, Schneider et al. (146) objetivaron, mediante el estudio de las respuestas de sobresalto acústico y de inhibición prepulso (PPI,

siglas en inglés de *Prepulse Inhibition*), una reducción de la compuerta sensoriomotriz en modelos animales con una EPA moderada.

Ocular

El ojo y la función ocular son uno de los sistemas más afectados (147) y, tal como afirman Brennan y Giles en su revisión, el ojo es *un objetivo principal* (148, p.5377) del efecto teratogénico del etanol. De esta manera, la hipoplasia del nervio óptico, la tortuosidad de los vasos de la retina, el coloboma y la microftalmía son frecuentes en niños/as con SAF (148). Paolozza et al. (149) objetivaron alteraciones en la precisión sacádica debido a déficits en el control del movimiento ocular y de integración sensoriomotriz. Cabe remarcar que los déficits de precisión aumentaban en las pruebas cuando la demanda cognitiva de la tarea evaluada se incrementaba. Gautam et al. (150) objetivaron con RM funcional una afectación a largo plazo de la atención visoespacial en niños/as de 7 a 14 años con TEAF, sugiriendo una correlación con los comunes déficits de atención de esta población.

Por otra parte y a causa de su alta morbilidad (147), la evaluación ocular y optométrica está adquiriendo relevancia como herramienta de identificación y diagnóstico precoz del SAF (57,148,151). En el estudio de Pervin et al. (152), se objetivó mediante magnetoencefalografía (MEG) un mayor tiempo de transmisión de la señal visual y una amplitud reducida de la respuesta visual en niños/as con TEAF, con una afectación predominante en la vía magnocelular – periférica – del sistema visual. En esa misma línea, Gyllencreutz et al. (153) objetivaron problemas de visopercepción en niños/as y jóvenes adultos/as con TEAF. De esta manera, Pervin et al. (152) concluyen que son necesarias intervenciones terapéuticas en el área de la visopercepción en los/as afectados/as por TEAF.

Desarrollo motriz

En el trabajo de Taggart et al. (154) se expone que la combinación de la afectación del SNC, la disminución en la velocidad de conducción nerviosa y las alteraciones en la inervación y el desarrollo muscular asociadas a la EPA pueden causar disfunción en la motricidad de los/as niños/as con TEAF. Según Lucas et al. (155,156), casi un 10 % de los/as niños/as con TEAF tienen algún tipo de disfunción en la motricidad, con una proporción elevada de niños/as que requieren tratamiento. Estos índices pueden ser aún más elevados, según lo expuesto en el trabajo de Branton et al. (157), con un 51 % de prevalencia de dificultades en las habilidades motoras finas y un 37 % en la motricidad gruesa, en niños/as con el TEAF. De esta manera, existe evidencia de la afectación de la marcha en niños/as y adolescentes de 7 a 17 años con EPA (154). Según Doney et al. (158), los/as niños/as con EPA tienen niveles elevados de discapacidad en la precisión e integración de la psicomotricidad fina. Según Donald et al. (99), la EPA podría estar asociada con la alteración de la conectividad sensomotriz en niños/as de 2 a 4 semanas de vida expuestos prenatalmente al alcohol. Finalmente, en la revisión sistemática de Safe et al. (159), se expone que las dificultades en la psicomotricidad fina, la integración visual y motriz y el equilibrio se mantienen en la población con TEAF más allá de los 12 años de edad.

Tratamiento

El TEAF es un cuadro sindrómico, por lo que no existe un tratamiento específico del trastorno. Así pues, los tratamientos están dirigidos a la mejora de las discapacidades secundarias presentes en cada persona afectada. El único factor que evita el TEAF es evitar la EPA, esto es, la abstinencia de consumo de alcohol durante la gestación (28,84,160,161).

En el contexto de la prevención, existe evidencia acerca de la importancia de las campañas de información (162,163). En su reciente revisión sistemática, Jacobsen et al. (163) apuntan que la implementación de campañas de educación continuada, dirigida a todas las edades susceptibles de afectación de la EPA,

serían eficaces como estrategia de prevención. Por otra parte, se hace necesario resaltar la alta morbilidad de trastornos psiquiátricos en mujeres que dieron a luz a niños/as con TEAF, objetivados por Singal et al. (164), tales como trastornos por consumo de sustancias, de la personalidad, del estado de ánimo y ansiedad, así como niveles elevados de estrés psicológico durante el embarazo y posparto y de prescripción de medicación antidepresiva. En un estudio caso-control se objetivó que las madres de un 70 % de todos los casos de TEAF tenían antecedentes de enfermedad mental (41). En la revisión sistemática de Ward et al. (41), se apunta que la ansiedad durante el embarazo es el mayor predictor de riesgo de consumo de alcohol durante la gestación y la depresión está asociada con el consumo de alcohol durante el embarazo. En la misma línea, existe evidencia en la literatura de la asociación entre las experiencias de abuso vividas por la mujer durante el embarazo con el mantenimiento del consumo de alcohol, o su aumento (41). La violencia doméstica es un factor predictivo de consumo de alcohol en el embarazo, así como también si se ha detectado un consumo de alcohol u otras sustancias de abuso por parte de la pareja o el entorno social y familiar (41). En ese sentido, en la reciente revisión de Ordenewitz et al. (165) se subraya la importancia de los factores protectores en el abordaje de los/as niños/as y adolescentes con TEAF: ambiente familiar en el hogar, diagnóstico precoz antes de los 6 años y ausencia de violencia física o sexual. Son considerados factores de riesgo para adolescentes y adultos con TEAF: edad, CI extremadamente bajo, género, antecedentes de trauma posnatal, vivir independientemente (y no con un padre/madre o familiar) y deterioro general del neurodesarrollo (32).

Según Sanders et al. (166), las campañas de prevención de los embarazos no deseados podrían ser otra aproximación a la prevención del TEAF. Este argumento se basa en la consideración de la existencia de un consumo de alcohol elevado durante la gestación en los embarazos no deseados. Este hecho es relevante teniendo en cuenta que se ha cuantificado que en Canadá la mitad de todos los embarazos son no deseados (166) y, como se apunta en el apartado *Trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF). Epidemiología*, esta cifra es aún más elevada en otros países (35). Según el documento *Atención a las personas*

amb TEAF a la consulta (167), la diversidad y la complejidad del TEAF recomiendan una atención multidisciplinar, con intervenciones individualizadas con especial atención hacia la familia y a la aplicación de medidas coordinadas con el ámbito escolar. Tal como se ha apuntado al inicio del presente apartado, no existe en la actualidad ninguna intervención terapéutica que permita revertir el efecto de la EPA. Así pues, cualquier abordaje debe reconocer como punto de partida la posible afectación multisistémica, con una frecuente afectación del SNC, de la persona con TEAF.

En una revisión acerca de las intervenciones en el área de salud mental y adicciones en el TEAF, Flannigan et al. (168) subrayan el concepto de salud mental según la OMS, como *más que la ausencia de trastornos mentales* (168, p.2.402), englobando las facetas psicológica, biológica, ambiental, social y espiritual. Inciden en la importancia de intervenciones precoces enfocadas al entorno familiar, individualizadas y adaptadas a la realidad de cada proceso y con una atención holística para flexibilizar la atención a las necesidades particulares de cada caso. Asimismo, exponen que actualmente no existe evidencia de intervenciones efectivas de salud mental para afectados/as con TEAF diagnosticados/as con comorbilidades de salud mental, apuntando que las intervenciones *deberían dirigirse a la mejora de los síntomas, de las capacidades funcionales y en última instancia de apoyo a la calidad de vida* (168, p.2.426).

En su revisión sistemática Peadon et al. (84), revisaron varios estudios que evaluaban los siguientes procedimientos terapéuticos, con las siguientes conclusiones: (1) la intervención en la mejora del lenguaje y la alfabetización mejora la ortografía y las habilidades relacionadas con la prealfabetización; (2) la intervención matemática mejora el razonamiento y el conocimiento matemático; (3) la intervención de *Attention Process Training* puede mejorar la atención y el razonamiento no verbal; (4) la medicación estimulante puede disminuir la hiperactividad y la impulsividad, pero no mejora la atención; y (5) la aplicación del *Virtual Reality Training* puede favorecer el aprendizaje y la *Cognitive Control Therapy* en el aula puede mejorar el comportamiento. El seguimiento de un programa específico de formación en habilidades sociales

mejora las habilidades sociales y el comportamiento en el hogar pero no en el entorno escolar en niños/as de 6 a 12 años.

En la revisión de Petrenko y Alto (28), se considera el reto de la aplicabilidad de las intervenciones en el marco internacional y transcultural de los distintos países y comunidades. Apuntan la necesidad de tener en cuenta factores como la edad objeto de la intervención, el contenido de la intervención, el entorno de la prestación, el formato, frecuencia y duración de las sesiones y los resultados objetivados empíricamente para la implementación, adaptación o evaluación de los programas de tratamiento. Las intervenciones con evidencia fueron recopiladas, clasificándolas en función de las distintas áreas de dificultad del TEAF mediante distintos procedimientos y principios terapéuticos - Petrenko y Alto (28):

Educación y capacitación para padres/madres

- *Parent-Child Assistance Program (P-CAP)*
- *Breaking the Cycle (BTC)*
- *Parent training workshops*
- *Coaching Families (CF) Program*
- *Parent-Child Interaction Therapy (PCIT)*
- *Families Moving Forward (FMF)*
- *Parent-Child Assistance Program (P-CAP) for Adults with FASD*
- *Step-by-Step Program*

Atención y autocontrol

- *Pay Attention! Program*
- *Computerized Progressive Attention Training (CPAT)*
- *Rehearsal training interventions*

- *Cognitive Control Therapy (CCT)*
- GoFAR
- *Alert Program for Self-Regulation*
- *Parents and Children Together (PACT)*

Funcionamiento adaptativo

- *Fire and street safety virtual training*
- *Good Buddies*
- *Kid's Club*
- *Literacy and Language Training (LLT)*
- *Math Interactive Learning Experience (MILE)*
- *Project Step-Up*

Medicación y nutrición

- Colina
- Medicación TDAH
- Neurolépticos

De la reciente revisión de Ordenewitz et al. (165), cabe destacar el trabajo de Soh et al. (169) en el que objetivaron cambios neuroanatómicos en la corteza frontal después de la intervención *Alert Program* de mejora conductual, en una muestra de participantes de 8 a 12 años. En el área de las intervenciones para padres/madres, hay que subrayar el trabajo de Kable et al. (170), en el que solamente se objetivaron mejoras en los patrones de conducta de los/as niños/as en los grupos en los que los padres/madres recibieron una intervención educativa a través de un contacto personal directo. En la aplicación de la estrategia *FAR* (siglas en inglés de *Focus and plan, Act, Reflect*) en niños/as de 5 a 10 años, el entrenamiento para madres/padres como intervención única no

mostró mejora conductual en los/as niños/as (171). Según Ordenewitz et al. (165), los mejores resultados se obtienen en las intervenciones en las que se incluye a la familia. Tal como demuestran los programas *GoFAR* y *MILE*, la interacción de las intervenciones con los/as niños/as y los/as padres/madres ofrece mayores efectos en los cambios de conducta de los/as niños/as. En especial, en los/as niños/as que reciben mayor soporte y motivación por parte de los/as padres/madres. Por otra parte, cabe destacar el trabajo de Pritchard Orr et al. (172), en el que objetivaron una mejora en las habilidades de función ejecutiva en niños/as y adolescentes de 7 a 14 años mediante una intervención de actividad física de 8 semanas de duración (172,173). Asimismo, se han encontrado efectos positivos en la atención de niños/as con TEAF mediante un programa de entrenamiento musical (174).

Según Peadon et al. (84), las intervenciones deberían ir dirigidas a mejorar los niveles de CI, el deterioro cognitivo, la actividad y atención, los procesos de aprendizaje y memoria, el desarrollo del lenguaje, las habilidades motrices y de equilibrio, las habilidades visoespaciales, la resolución de problemas por vía no verbal, la planificación, el tiempo de reacción, la función ejecutiva, las habilidades sociales y adaptativas, y la función académica mediante diseños de estudios adecuados, con un seguimiento de las intervenciones a largo plazo. En tal sentido, Stade et al. (175) exponen la misma necesidad, en relación con el diseño y aplicación de estudios longitudinales para valorar la CdV de los/as niños/as con TEAF y su evolución en el tiempo. Según Ordenewitz et al. (165), el abordaje terapéutico del TEAF debe individualizarse de acuerdo con el perfil neurocognitivo específico de cada paciente. Hay que priorizar el tratamiento en las áreas de la atención y autorregulación, pues existe evidencia de que intervenciones sobre la atención ofrecen *resultados prometedores* (165, p.58). Apunta que se requieren especialmente más estudios en adolescentes con TEAF. Existe una falta de evidencia en esta franja de edad, así como una ausencia de ensayos clínicos en las áreas de psicomotricidad fina y coordinación, percepción visoespacial y tratamiento farmacológico de los trastornos de atención en el TEAF. Ordenewitz et al. (165) apuntan que es necesario ofrecer una atención individualizada mediante la creación de equipos

multidisciplinares, en centros de atención especializados y capacitados para coordinar las intervenciones dirigidas a los/as niños/as, adolescentes y sus familias. Así pues, esta reciente revisión sistemática (165) apunta que, aunque existe evidencia que los/as niños/as y adolescentes se benefician de las intervenciones sobre los déficits neurológicos funcionales, se precisa más investigación que ofrezca evidencia acerca de intervenciones efectivas en estos grupos de edad.

En la reciente revisión sistemática de Betts et al. (176) sobre intervenciones para la mejora de la función ejecutiva en niños/as con TEAF, los autores apuntan la posibilidad que las intervenciones deban enfocarse en varias esferas del neurodesarrollo y durante períodos de tiempo prolongados para mejorar su efectividad.

5. Calidad de vida de niños/as con TEAF y sus familias

Llegados a este punto, se puede afirmar que existe evidencia contrastada en la literatura científica acerca del impacto negativo del TEAF sobre varias esferas del desarrollo individual, con consecuencias a largo plazo sobre la persona afectada, las familias y la sociedad. Altos índices de dificultad en las AVD de las personas con TEAF han sido objetivados por McLachlan et al. (177), incluyendo entre ellas: necesidades para una vida independiente, abuso de alcohol y otras sustancias, fracaso escolar y problemas laborales, o problemas legales y de delincuencia. Estas dificultades aumentaban en la población adulta y con CI menores de 70. En esta misma línea, las dificultades en la psicomotricidad fina y gruesa pueden condicionar negativamente la capacidad de los/as niños/as con TEAF para realizar las AVD y afectar su CdV (157).

En su revisión sistemática, Domeij et al. (178) analizaron la información presente en la literatura científica acerca de las experiencias de las personas con TEAF y sus familias o convivientes, así como las experiencias de intervenciones

enfocadas en ofrecer soporte a las personas y familias afectadas por el TEAF. Como factor diferencial en relación con otras revisiones, apuntan que los/as afectados/as por TEAF conviven con una alta tolerancia al dolor y con problemas somáticos. Las personas con TEAF sienten que sus dificultades afectan a su vida cotidiana de una forma limitante, haciéndoles sentir diferentes a las demás. A su vez, los padres y las madres sienten que la paternidad es un compromiso de por vida y que toda la familia está aislada y sobrecargada debido al TEAF.

Según Domeij et al. (178), los/as padres/madres describen a sus hijos/as como ingenuos/as, con tendencia a que se aprovechen de ellos/as y a rodearse de entornos sociales peligrosos. Las madres biológicas sienten pena y culpa por haber consumido alcohol durante el embarazo. Respecto al establecimiento del diagnóstico, aunque sienten que puede ser motivo para ser etiquetados/as por la sociedad, les ofrece alivio, al tener una explicación a la conducta de sus hijos/hijas y para poder recibir el apoyo y las intervenciones adecuadas. En algunos casos, la experiencia de la búsqueda de un diagnóstico es frustrante y estresante para los/as padres/madres. En este contexto, a menudo se sienten culpados/as y exponen una falta de conocimiento del TEAF por parte de los/as profesionales. Sin embargo, las familias valoran positivamente la experiencia y la atención cuando ésta ha sido adecuada (178).

Aunque a pesar de todas las dificultades los/as progenitores/as experimentan sentimientos positivos como orgullo y devoción hacia sus hijos/as, a menudo se sienten estresados/as, frustrados/as y aislados/as socialmente: sienten que deben defender y reivindicar los derechos de sus hijos/as en el aspecto educativo y social, a la vez que también sienten preocupación acerca del futuro. En líneas generales, los padres y madres ofrecen gran importancia a la intervención sanitaria, social y escolar adecuadas, tanto para los/as niños/as como para las familias (178). Esta conclusión sigue la misma línea que el trabajo de Pruner et al. (179), en el que apuntan que las intervenciones precoces con un enfoque individualizado y centrado en la familia son importantes para los padres/madres de los/as niños/as afectados/as.

En este contexto de dificultad, adquiere especial relevancia considerar parámetros que permitan comprender el bienestar de los/as afectados/as por el TEAF. Es en esta área de estudio donde la medición de la CdV y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se ha convertido en un indicador importante de la salud infantil, con implicación en los campos de la educación, la salud, los servicios sociales, las familias, las organizaciones y las políticas públicas (180,181). En tal sentido, Stade et al. (175) midieron los niveles de CVRS (*HRQoL*, siglas en inglés de *Health-Related Quality of Life*) de niños/as y jóvenes canadienses de 8 a 21 años diagnosticados/as con TEAF. Utilizaron el cuestionario de calidad de vida *HUI3* (siglas en inglés de *Health Utilities Index Mark 3*), autoadministrado y para padres/madres, que mide 8 parámetros de salud: visión, oído, habla, deambulación, destreza, emoción, cognición y dolor. Los/as niños/as con SAF-FAE demostraron dificultades de moderada a grave en los parámetros de cognición y emoción, condicionando negativamente el resultado global de CVRS.

Los/as niños/as con TEAF obtuvieron un promedio inferior de CVRS que los/as niños/as que habían sobrevivido a la enfermedad de Hodgkin, tumores cerebrales, leucemia linfoblástica de alto riesgo, tumor de Wilms, neuroblastoma avanzado y cánceres infantiles en general. Las dificultades en los parámetros de cognición y emoción fueron las que obtuvieron peores resultados (175). Debe tenerse en cuenta que los/as niños/as y jóvenes incluidos/as en el sistema judicial y los/as residentes en instituciones para discapacitados/as fueron excluidos/as de este estudio, con lo que los niveles de CVRS podrían ser potencialmente inferiores. En esta misma línea, Gyllencreutz et al. (153) objetivaron peores índices de CVRS y de CdV relacionada con la visión en una muestra de jóvenes adultos/as procedentes de la adopción internacional.

Según Stade et al. (175), los niveles de dificultad con los que conviven los/as niños/as con TEAF condicionan sus niveles de CVRS en sus actividades diarias y apuntan que la aplicación de intervenciones terapéuticas individualizadas y adaptadas podrían mejorar estos factores y por consiguiente, sus niveles de CVRS. En este contexto se hace preciso resaltar la evidencia expuesta en Reid

et al. (182), objetivando puntuaciones inferiores en la evaluación de CdV a través del cuestionario *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Family Impact Module*, en las familias y cuidadores/as de personas con TEAF. Reid et al. (182) indican la importancia de las intervenciones dirigidas al entorno familiar, debido a los elevados niveles de estrés y preocupación de las familias afectadas, junto con la relevancia del ambiente familiar en la evolución individual del TEAF y su adaptación a la sociedad. En esta misma línea, Flannigan et al. (183) describen rasgos de la personalidad considerados como fortalezas de las personas con TEAF: sólida autoconciencia, predisposición a recibir ayuda, capacidad para las relaciones humanas, perseverancia ante los retos y la esperanza hacia el futuro. Pruner et al. (179) apuntan que los/as padres/madres valoran positivamente las cualidades centradas en las relaciones personales, por ejemplo, el vínculo entre hermanos/as.

En relación con la perspectiva apuntada por Flannigan et al. (183) - expuesta en el párrafo anterior - merece atención el concepto *disability paradox* (184,185), que se define como la discrepancia entre las limitaciones y sufrimientos objetivos causados por ciertas discapacidades y los valores positivos de CdV comunicados por las personas que los padecen (184). Según sus autores Albrecht y Devliege, la *disability paradox* (184) se presenta en 2 formas: la primera, personas con discapacidades que viven con importantes limitaciones y sin embargo refieren índices excelentes o buenos de CdV, y la segunda describe cómo la población general y los/as profesionales sanitarios/as perciben que las personas con discapacidades tienen una CdV poco satisfactoria, aunque la mayoría refieran que su CdV es excelente o buena. En esa misma línea, el trabajo de Carona et al. (185) describe que padres/madres de niños/as con parálisis cerebral (PC) tienen niveles de CdV similares a padres/madres de niños/as sin discapacidad. Cabe subrayar que el factor edad de los/as hijos/as era más determinante que la discapacidad en la CdV comunicada por los/as padres/madres, siendo la adolescencia la etapa de mayor riesgo (185). Según Albrecht y Devliege (184), el establecimiento y mantenimiento de un sentido de equilibrio entre cuerpo, mente y espíritu, combinado con el contexto social y el entorno del individuo, son factores clave para determinar una buena CdV.

6. Osteopatía y Tratamiento Manipulativo Osteopático (TMO)

Definición

Según la norma europea UNE-EN 16.686, Prestación de asistencia sanitaria en osteopatía (186), *la osteopatía es una disciplina de asistencia sanitaria de primera intención y centrada en el paciente, que destaca la interrelación de estructura y función del cuerpo, facilita la capacidad innata del cuerpo para curarse a sí mismo* (8, p.7), a la vez que *propugna un enfoque integral de la persona respecto a todos los aspectos de la salud y el desarrollo saludable principalmente mediante la práctica del tratamiento manual* (8, p.7). Según la OMS en su documento *Benchmarks for training in osteopathy* (187), la osteopatía - también llamada medicina osteopática - comprende el cuerpo como una integridad estructural y funcional, basándose en el contacto manual para el diagnóstico y el tratamiento. Siguiendo en esta línea, una alteración de la función de los componentes relacionados con el sistema somático - estructuras esqueléticas, articulares y miofasciales y sus elementos vasculares, neurales y linfáticos relacionados - esto es, una disfunción somática, puede alterar la función fisiológica normal y afectar a la homeostasis (187). Mediante la exploración física, es posible detectar cambios en la textura tisular, asimetría, limitación del movimiento normal y sensibilidad tisular, todos ellos fenómenos que describen el concepto de disfunción somática (DS) y permiten diagnosticarla (188). Aunque se han identificado alteraciones metabólicas y neurológicas específicas relacionadas con la DS (189–191), los mecanismos fisiológicos subyacentes siguen siendo estudiados en la actualidad (192–194). Así pues, uno de los objetivos de la osteopatía es detectar y corregir las DSs y sus potenciales efectos negativos a través del contacto manual, denominado tratamiento manipulativo osteopático (TMO) (187). De esta manera, el TMO son un conjunto de técnicas manuales que pueden complementarse y combinarse con otros tratamientos o asesoramiento en el ámbito de los hábitos alimentarios, la actividad física y la postura (187), y puede tener un objetivo preventivo, curativo, paliativo o coadyuvante (186).

Situación actual

Desde sus inicios a finales del siglo XIX, la práctica de la osteopatía ha experimentado un aumento exponencial a nivel global. Según datos publicados el 2020 por la *Osteopathic International Alliance* (OIA) (195), la osteopatía se ejerce en 46 países, distribuidos en 5 continentes, con una clara tendencia al alza en los últimos años. La expansión de la profesión podría deberse al mayor conocimiento de la materia, debido al gradual aumento en las publicaciones científicas experimentado durante las últimas 2 décadas (195). Aunque queda camino por recorrer en cuanto a evidencia y calidad metodológica de las publicaciones (196–198), la investigación en áreas como la seguridad del TMO (199–202), eficacia y efectividad (203–208), pediatría y desarrollo neurológico infantil (200,209–211), y calidad de vida (212–217), ha experimentado un aumento importante en los últimos años (195,200). Existe evidencia del efecto beneficioso de la osteopatía en el tratamiento de la lumbalgia (203), la cervicalgia (218) y el dolor pélvico (203,205), del dolor en la mujer embarazada y en el posparto (219), en la lactancia (220), de la migraña (207), de los trastornos del desarrollo neurológico infantil y de patología otorrinolaringológica (200), y en el tratamiento de recién nacidos/as prematuros/as (221).

En la actualidad, existe un creciente interés en la aplicación del TMO en el ámbito pediátrico por parte de los/as profesionales de la salud y de la población. Según los datos de la OIA (195), el porcentaje de pacientes menores de edad que reciben TMO ha aumentado en la última década. Así pues, los datos publicados en 2013 apuntan que el porcentaje de pacientes de 0 a 2 años era del 8,7 %, siendo un 16,7 % en 2020 (cifras de Alemania, Bélgica, Holanda, Luxemburgo, España y Suiza) (195). En un reciente estudio en Alemania se objetivó que un 59 % de los/as niños/as menores de un año que acudían a las consultas de osteopatía habían sido derivados/as por pediatras y comadronas (222).

En Estados Unidos, donde la osteopatía es aplicada por médicos/as osteópatas, el interés en la aplicación del TMO en la población infantil y joven se observa en

el aumento de profesionales cualificados/as en osteopatía - de un total de 87.850 en el año 2013 a 117.559 en el año 2020 - (195), con un 6,9 % de especializaciones en pediatría (200). En esta misma línea, cabe subrayar la creación de una sección específica - *Section on Integrative Medicine* - en la *American Academy of Pediatrics* dedicada a la medicina complementaria o alternativa (CAM), donde se incluye la osteopatía (200). Una muestra de ello es el artículo de Belsky et al. (223) recientemente publicado, en el que se expone el gran interés expresado por parte de profesionales, pacientes y cuidadores/as en la incorporación de la osteopatía como tratamiento coadyuvante en oncología pediátrica.

Mecanismos de acción y efectos

La investigación realizada hasta la actualidad sugiere que el TMO tiene un efecto antiinflamatorio (224–226) y en el sistema nervioso parasimpático (227–229). Recientemente se han objetivado mejoras debidas al mediante TMO en oximetrías cerebrales y espláncnicas en recién nacidos/as prematuros/as tardíos/as (230) y mejoras en el drenaje linfático glial del líquido cefalorraquídeo y en el edema cerebral de pacientes afectados por traumatismo craneoencefálico grave (231), en la adolescencia (232) y en casos de politraumatismo (233). También se ha objetivado un efecto positivo del TMO en la recuperación temprana de síntomas neurocognitivos (memoria visual y tiempo de reacción) en atletas afectados/as por conmoción cerebral (234). El TMO puede actuar como intervención coadyuvante a la rehabilitación convencional en los tratamientos de cáncer, reduciendo el dolor y mejorando la calidad de vida de los/as pacientes (235) y podría tener un efecto en la reducción del dolor postquirúrgico y la función hemodinámica en pacientes que han recibido cirugía cardíaca (236). Asimismo, también se han observado mejoras en la cinemática de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson (237) y en modelos animales de enfermedad de Alzheimer (238). Aunque debe realizarse más investigación en estas áreas, estos hallazgos ofrecen un campo de estudio y de evaluación del TMO como tratamiento coadyuvante en grupos de pacientes con situaciones clínicas complejas.

Existe evidencia de la relación entre el sistema somatosensorial y los procesos de desarrollo neurológico, especialmente en las áreas de percepción y cognición (239). Esta relación es de particular importancia durante la infancia, etapa en la que estos procesos están en fase de formación. Estudios recientes han demostrado una interacción dinámica entre el sistema somatosensorial y los centros cerebrales relacionados con la atención (240–242). Tal como se ha apuntado en el apartado *Osteopatía y Tratamiento Manipulativo Osteopático (TMO)*. *Definición*, los potenciales efectos negativos de la DS sobre las interrelaciones neurales pueden afectar a los complejos procesos de crecimiento y desarrollo infantil. Se considera que la integración de los sistemas motor y sensoriales, junto con la mejora de la locomoción y del control postural pueden mejorar las experiencias perceptuales y cognitivas en las fases de crecimiento (243). El estudio de Ponzo et al. (244) demostró efectos del TMO en la plasticidad cortical y Tramontano et al. (192) describen cambios específicos en la conectividad cerebral en las redes de las funciones sensomotrices, posturales y locomotoras después de una intervención de TMO.

Tal como se ha expuesto en el párrafo anterior, el estudio del potencial beneficio del TMO no se limita únicamente a la mejora del dolor y de la discapacidad funcional del sistema musculoesquelético. De esta manera, en los últimos años se ha evaluado el impacto del tratamiento osteopático sobre factores psicosociales, psicológicos y de CdV (212–214). En la revisión sistemática de Saracutu et al. (213), se exponen resultados que objetivan que el TMO puede tener efectos positivos en la CdV y el estado de salud general, así como en la ansiedad y las conductas de evitación en poblaciones que conviven con dolor persistente. Edwards y Toutt (214) demostraron efectos beneficiosos en la reducción de la ansiedad y de los trastornos psiquiátricos en pacientes con dolor crónico. También se encontraron mejoras en todas las subescalas del cuestionario de CdV SF-36 en el estudio de Voigt et al. (215) en mujeres con migraña, así como en el estudio de Schwerla et al. (216) en población con dolor crónico cervical. Asimismo, se han demostrado efectos positivos del TMO sobre la ansiedad y la fatiga en personas con esclerosis múltiple (245) y en respuestas autonómicas y neuroendocrinas en adultos/as sanos/as (246). De la misma

manera, existe evidencia que el TMO puede evitar que el dolor lumbar crónico evolucione a dolor generalizado, disminuyendo los déficits en CVRS (217).

Se han descrito mejoras en la atención de niños/as y adolescentes con TDAH (247), así como efectos positivos en los procesos de aprendizaje y desarrollo neurológico infantil (248,249). Se objetivaron mejoras en índices de comportamiento social, comunicación y sintomatología gastrointestinal en una muestra de niños/as con autismo (250) y mejoras en estado de ánimo, sueño y función de extremidades en niños/as con parálisis cerebral (PC), con un 96 % de los/as padres/madres que referían algún tipo de mejoría clínica (251). Asimismo, se han encontrado efectos beneficiosos en el tratamiento de plagiocefalias no sinostóticas en bebés menores de 6,5 meses de edad (252) y en asimetría idiopática en los primeros meses de vida (253). Existe evidencia convincente sobre el efecto positivo del TMO como tratamiento coadyuvante de los/as recién nacidos/as prematuros/as en las UCIs neonatales, en relación con la disminución de los días de ingreso hospitalario y de los costes asociados (221,254). Se ha demostrado que la osteopatía puede beneficiar la función de la lactancia, beneficiando especialmente a las madres en riesgo de dejar de amamantar (220).

Tal como apuntan recientes revisiones de la literatura (198,200,206,207,255), es necesario un aumento de la producción científica de calidad, que aporte evidencia objetiva sobre los potenciales efectos beneficiosos del TMO, especialmente en grupos de población específica y en ciertas presentaciones clínicas, además de investigación acerca de la seguridad y la aplicabilidad del TMO (200). El presente trabajo presenta la evaluación de una intervención de TMO mediante 2 aplicaciones distintas. Una intervención preliminar - presentada en la primera publicación - sobre población sin TEAF, con sintomatología neurocognitiva comúnmente asociada al TEAF. Esta primera aproximación permite ofrecer información sobre la eficacia y la aplicabilidad de la intervención. Y una intervención posterior sobre población con TEAF, que evalúa el efecto del TMO y la evolución de la CVRS. Esta segunda intervención se expone en el trabajo: Cases-Solé R, Varillas-Delgado D, Astals-Vizcaino M, Aldecoa-Bilbao V

and García-Algar Ó. Efectividad y viabilidad de una intervención osteopática para la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud de niños/as y adolescentes con trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF) procedentes de la adopción de países de Europa del Este, pendiente de publicación.

HIPÓTESIS

1. Una intervención de tratamiento manipulativo osteopático mejora el desarrollo motriz, perceptivo y cognitivo infantil
2. Una intervención de tratamiento manipulativo osteopático mejora los niveles de calidad de vida relacionada con la salud
3. Una intervención de tratamiento manipulativo osteopático es aplicable y efectiva en el tratamiento de síntomas asociados al Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF)
4. Una intervención de tratamiento manipulativo osteopático tiene un efecto favorable en la calidad de vida relacionada con la salud de niños/as y adolescentes con TEAF
5. La osteopatía, mediante la aplicación del tratamiento manipulativo osteopático, es un abordaje terapéutico aplicable y efectivo en niños/as y adolescentes con TEAF

OBJETIVOS

Principales

1. Conocer el efecto del tratamiento manipulativo osteopático en trastornos neurocognitivos y conductuales y en la calidad de vida relacionada con la salud
2. Conocer la aplicabilidad y eficacia de una intervención de tratamiento manipulativo osteopático en niños/as con síntomas neurocognitivos asociados al TEAF. Este objetivo corresponde al artículo publicado
3. Conocer el efecto de una intervención de tratamiento manipulativo osteopático en la calidad de vida relacionada con la salud de niños/as y adolescentes con TEAF

Secundarios

1. Evaluar la aplicación del Cuestionario Kidscreen-52 en la medición de la calidad de vida relacionada con la salud previa y posterior a una intervención de tratamiento manipulativo osteopático en niños/as y adolescentes con TEAF
2. Evaluar la concordancia de los resultados de calidad de vida relacionada con la salud entre los cuestionarios administrados a los/as niños/as y a los/as padres/madres

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

En la primera fase se realizó un estudio prospectivo aleatorizado. En la segunda fase se llevó a cabo un estudio observacional pre/post (ensayo clínico), en el que cada participante actuó como control de sí mismo previamente a la intervención.

Ámbito

La primera fase se realizó en el Centre Osteopatia La Seu (La Seu d'Urgell, Lleida) y la segunda en el Hospital Clínic-Maternitat (Barcelona).

Participantes y selección de la muestra

Debido a la ausencia de estudios previos, no fue posible realizar el cálculo estimado del tamaño de la muestra. Para la realización de la primera fase, fueron reclutados/as niños/as de 3 a 6 años sin diagnóstico de TEAF pero con síntomas del neurodesarrollo habitualmente presentes en el TEAF (120,256–258), identificados/as a través de una evaluación neuropsicológica. Se preseleccionaron niños/as con dificultades de atención (A) y de conducta detectadas por padres/madres y/o profesores, según los criterios de inatención del manual DSM-V (259). Se seleccionaron niños/as con niveles reducidos de A, identificados/as mediante el Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (Cumanin®) (126). Se consideraron niveles disminuidos de A las puntuaciones por debajo del percentil 50 ($p < 50$) en la escala de Atención de la batería neuropsicológica Cumanin® (126).

Se excluyeron los/as niños/as diagnosticados/as de TDAH u otra patología neurológica, genética y/o metabólica, o que estuvieran recibiendo tratamiento

farmacológico al inicio de la intervención, o que hubieran recibido tratamiento de TMO durante los 12 meses previos al inicio de la intervención. Finalmente, 32 participantes fueron seleccionados/as y asignados/as aleatoriamente: 16 en el grupo TMO y 16 en el grupo control. Se obtuvo el consentimiento informado para participar en el estudio de los/as padres/madres-tutores/as legales, quienes también recibieron información escrita y verbal sobre el diseño del estudio y el protocolo (adjunto al final del apartado). Este procedimiento se realizó en ambas fases del estudio.

En la segunda fase, se reclutaron niños/as y adolescentes adoptados/as de países de Europa del Este diagnosticados/as de SAF completo y SAF parcial entre 8 y 16 años, controlados/as por el GRIE (Grup de Recerca Infància i Entorn). Durante el período de reclutamiento, el GRIE realizó la evaluación de posibles candidatos/as, preseleccionando un total de 31 casos. Se excluyeron los casos en los que la medicación y/o el tratamiento neuropsicológico de base fueran modificados durante el período de realización del estudio, así como los casos que hubieran recibido tratamiento osteopático durante los 6 meses previos al inicio de la intervención.

Finalmente, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, una muestra de 26 posibles participantes fue preseleccionada. De estos 26, 15 fueron diagnosticados de SAF completo y 9 de SAF parcial. Se informó a las familias sobre las características del estudio y se entregó el documento *Hoja de información al / a la participante. Fase 2* (adjunto al final del apartado). Las familias que estuvieron interesadas pudieron aceptar la participación, leer y firmar el documento *Hoja de consentimiento informado para los/as participantes. Fase 2* (adjunto al final del apartado). Algunas familias leyeron la información, realizaron preguntas al equipo investigador y pidieron unos días para valorar su participación. Finalmente, un total de 12 participantes diagnosticados/as de TEAF- 7 de SAF completo y 5 de SAF parcial - aceptaron la participación y fueron seleccionados/as.

El Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Parc de Salut Mar (Barcelona) aprobó el protocolo del estudio (2016/7052/I), realizado según las recomendaciones de la Declaración de Helsinki/Fortaleza para la Investigación Humana de 2013 (adjunto al final del apartado).

Intervenciones y planificación

En la primera fase, se definieron 2 grupos: (1) grupo TMO (n = 16): los/as niños/as asignados/as aleatoriamente a este grupo recibieron 3 sesiones de TMO durante un período de 4 semanas - una sesión cada 2 semanas -; y (2) grupo control (n=16): los/as niños/as asignados/as a este grupo no recibieron TMO. Los/as participantes de ambos grupos recibieron las mismas medidas estándar de apoyo al aprendizaje en sus escuelas, siguiendo las pautas de intervención educativa basadas en la creación de entornos propicios y apoyo individualizado adaptado a niños/as con síntomas neurocognitivos y conductuales, como es el déficit de A (20,259). Las medidas de apoyo al aprendizaje recibidas por los/as participantes en las escuelas no fueron modificadas durante el período de estudio. Por lo tanto, el grupo TMO recibió TMO y medidas estándar de apoyo al aprendizaje y el grupo control recibió solo medidas estándar de apoyo al aprendizaje.

En la segunda fase, todos/as los/as niños/as y adolescentes (n = 12) siguieron un plan de intervención de 6 meses de duración que incluyó 4 sesiones de TMO, con una periodicidad quincenal, y 4 sesiones de TMO, con una periodicidad mensual. Paralelamente, todos/as los/as niños/as continuaron con su tratamiento psicosocial y farmacológico de base. Por lo tanto, la muestra de estudio recibió la intervención de TMO y el tratamiento neuropsiquiátrico estándar de base.

En las 2 fases del estudio las intervenciones de TMO y la realización de los cuestionarios se planificaron al inicio de la intervención, programando y

asignando a cada participante las fechas y horas de las intervenciones mediante el acuerdo con las familias. Se asignaron las sesiones de TMO el mismo día de cada semana para mejorar la adherencia de los/as participantes. Un número telefónico y dirección de correo electrónico (osteopatia.saf@gmail.com) fueron habilitados para que los/as padres/madres pudieran contactar con el equipo investigador durante el desarrollo del estudio. Asimismo se informó que las citas podrían modificarse si era necesario. Se realizaron llamadas de recordatorio y confirmación a las familias 24 horas antes de las intervenciones programadas y de los cuestionarios previos y posteriores. Estos procedimientos pretendieron mejorar la adherencia de los/as participantes a las intervenciones y reducir sesgos de realización y de evaluación.

Debido a cuestiones logísticas, la aplicación de las 2 fases se realizó cronológicamente de la siguiente manera: la primera fase fue diseñada y aplicada como prueba piloto el año 2015 con una muestra reducida ($n = 8$). Una vez realizada, el protocolo del estudio fue aprobado y se diseñó la intervención de la Fase 2, además de una nueva aplicación de la Fase 1, con el objetivo de evaluar la validez y la significación estadística de los resultados con un mayor tamaño de la muestra. A continuación se presentan las fechas de realización de la Fase 1, con el tamaño de la muestra ampliada, y de la Fase 2 (en las sesiones realizadas durante el período de la pandemia de COVID-19 se cumplieron estrictamente los protocolos preventivos oficiales vigentes en cada momento):

Fase 1

- Período de reclutamiento: del 1 de junio y el 17 de julio de 2020
- Cuestionarios previos: 24 y 25 de julio del 2020
- Primera sesión de TMO: 24 y 25 de julio del 2020
- Segunda sesión de TMO: 7 y 8 de agosto del 2020
- Tercera sesión de TMO: 21 y 22 de agosto del 2020
- Cuestionarios posteriores: 22 y 23 de agosto del 2020

Fase 2

- Período de reclutamiento: del 2 de enero al 1 de marzo del 2018
- Cuestionarios previos: 18 y 19 de mayo del 2018
- Primera sesión: 18 y 19 de mayo del 2018
- Segunda sesión: 1 y 2 de junio del 2018
- Tercera sesión: 15 y 16 de junio del 2018
- Cuarta sesión: 29 y 30 de junio del 2018
- Quinta sesión: 27 y 28 de julio del 2018
- Sexta sesión: 24 y 25 de agosto del 2018
- Séptima sesión: 28 y 29 de septiembre del 2018
- Octava sesión: 26 y 27 de octubre del 2018
- Cuestionarios posteriores: 2 y 5 de noviembre del 2018

Implementación

En ambas fases, en la primera intervención se realizó una anamnesis y un examen físico osteopático protocolizados, basados en los formularios de anamnesis y exploración SOAP - *Subjective, Objective, Assessment, Plan* (260,261) - y en la obra de Hayden et al. en Moeckel y Mitha (263), a cada participante (adjunto al final del apartado). Estos procedimientos se realizaron en cada una de las sesiones con el objetivo de aumentar la seguridad de la intervención. La obtención de la información clínica relevante nos permitió descartar posibles signos de alarma o contraindicaciones a la aplicación de TMO (adjunto al final del apartado).

El proceso de anamnesis tuvo el objetivo de obtener información objetiva sobre el estado de salud actual en ese momento y también información clínica retrospectiva del/de la niño/a o adolescente acerca de: edad, fecha y lugar de

nacimiento, fecha de adopción, sintomatología, antecedentes conocidos de salud del/de la niño/a previos a la adopción (en la segunda fase), historial médico (sistemas cardiovascular, respiratorio, digestivo, urinario, neurológico, otorrinolaringológico, endocrinológico, sensorial, dental, vacunas, alergias, medicación), historial quirúrgico, accidentes y/o caídas, desarrollo psicomotor (reptación, gateo, equilibrio/coordinación), desarrollo cognitivo/conductual: comunicación, relaciones sociales y aprendizaje (adjunto al final del apartado).

En la segunda fase, se consideró que posiblemente habría información no accesible ni conocida por los/as progenitores/as, especialmente la relativa al período previo a la adopción. Por otra parte, el equipo investigador tuvo presente las complejas particularidades físicas, psicológicas y emocionales de los/as participantes descritas en la literatura (49,258,262). Así pues, en la aplicación de las intervenciones - particularmente en el proceso de recopilación de la información clínica - se tuvo en cuenta la alta sensibilidad de las familias participantes (178). Se aplicó mediante un abordaje cuidadoso y un lenguaje apropiado, adaptados a la realidad individual y familiar de cada participante. Durante este procedimiento se requirió la colaboración de los/as padres/madres y niños/as, siendo de particular importancia para que el/la niño/a participase posteriormente en los procedimientos de exploración física y aplicación del TMO.

La exploración física realizada en cada intervención fue realizada mediante procedimientos adaptados a las características clínicas de cada participante. La metodología fue aplicada según las recomendaciones de la obra de Hayden et al. en Moeckel y Mitha (263) (adjunto al final del apartado).

La exploración osteopática permite utilizar la palpación y las pruebas de movilidad activa y pasiva necesarias para la detección de restricciones de movilidad. De esta manera, es posible detectar cambios en la textura tisular, asimetría, limitación del movimiento normal y sensibilidad tisular, todos ellos fenómenos que describen el concepto de DS y permiten diagnosticarla (188).

Una vez finalizada la fase de exploración se realizó la aplicación individualizada del TMO con el objetivo de corregir las DSs detectadas.

Mediante técnicas de TMO se corrigieron una a una las DSs detectadas en todo el cuerpo (192). Se utilizaron técnicas de tensión ligamentosa equilibrada (*BLT*, siglas en inglés de *Balanced Ligamentous Tension*), técnicas de tensión membranosa equilibrada (*BMT*, siglas en inglés de *Balanced Membranous Tension*), técnicas de osteopatía en el campo craneal (*OCF*, siglas en inglés de *Osteopathy in the Cranial Field*), técnicas de liberación posicional facilitada y técnicas de liberación miofascial en la segunda fase (188,243,263,264). En cada sesión se realizó un examen físico osteopático y una intervención de TMO para evaluar y corregir las DSs. En la primera fase, el tiempo asignado para la primera sesión fue de 50 minutos y de 30 minutos para las 2 sesiones siguientes. En la segunda fase, se asignó un tiempo de 1 hora para la primera sesión y de 50 minutos para las 7 siguientes.

Los cuestionarios se pasaron en salas amplias y bien iluminadas, equipadas con mobiliario apropiado para la edad de los/as niños/as y adolescentes que se sometían a la evaluación. Se siguieron la secuencia y las recomendaciones específicas y generales de las pruebas. En la primera fase, las evaluaciones mediante las escalas del Cuestionario Cumanin® previa y posterior a la intervención de TMO duró entre 20 y 30 minutos cada una. En la segunda fase, la evaluación mediante el Cuestionario Kidscreen duró entre 15 y 40 minutos. Los miembros del equipo investigador encargados de la aplicación de la intervención de TMO estuvieron cegados a los procedimientos de evaluación de los/as participantes. La información fue almacenada en sobres cerrados en la sede del Hospital Clínic-Maternitat.

Un osteópata pediátrico titulado con formación de Máster en Osteopatía, siguiendo las recomendaciones de la Norma Europea UNE-EN 16686 (16686:2015), y un posgrado de especialización en Osteopatía Pediátrica, realizó las intervenciones de TMO. Una psicóloga cualificada y un médico

residente realizaron los cuestionarios previos y posteriores a todos/as los/as participantes al inicio y al final de la intervención. Se siguieron las recomendaciones específicas y generales de cada cuestionario.

Variables de estudio e instrumentos de medición

En la Fase 1 se evaluaron las variables Atención, Memoria Icónica, Estructuración Espacial y Percepción Visual mediante el Cuestionario de Madurez Neuropsicológica (Cumanin[®]) (126).

Descripción y significado neurofuncional de las escalas de medición del Cuestionario Cumanin[®]:

- **Atención (A):** - 20 ítems - el objetivo es identificar y marcar 20 figuras geométricas idénticas al modelo propuesto (un cuadrado) mostradas entre 100 figuras, 80 de las cuales son distractores y 20 son cuadrados idénticos al modelo. La prueba se realiza durante 30 segundos y se anotan las respuestas correctas (cuadrados correctamente tachados) y errores (otras figuras mal tachadas), aunque solo se tiene en cuenta el número de figuras correctamente tachadas. Puntuación máxima = 20; mínimo = 0. Este procedimiento evalúa las estructuras que están involucradas con los procesos de A, particularmente la formación reticular y la corteza prefrontal. El hemisferio cerebral derecho es dominante en el control atencional (126).
- **Memoria icónica (MI):** - 10 ítems - el/la niño/a tiene que memorizar 10 dibujos sencillos de objetos durante un minuto. Una vez transcurrido el tiempo el/la niño/a debe decir el nombre de los dibujos que recuerda, en un lapso de 90 segundos, obteniendo 1 punto por cada objeto bien recordado. La puntuación no se penaliza si el/la niño/a decía un objeto incorrecto. Puntuación máxima = 10; mínimo = 0. La memoria inmediata evalúa la función del hemisferio derecho y está relacionada con estructuras como el hipocampo, la corteza parietal y la amígdala (126).

- **Estructuración espacial (EE):** - 15 ítems - el/la niño/a tiene que realizar actividades de orientación espacial cada vez más difíciles a través de respuestas psicomotoras (11 ítems) y grafomotoras (4 ítems). Puntuación máxima = 15; mínimo = 0. Esencialmente, este proceso está relacionado con los centros de asociación en la corteza parietal-temporal-occipital, a cargo de la representación espacial en el homúnculo sensorial de Penfield en la corteza parietal (126).
- **Percepción visual (PV):** - 15 ítems - el/la niño/a debe reproducir 15 diseños geométricos de dificultad creciente. Cada figura dibujada correctamente se valora con 1 punto. La prueba finaliza si el/la niño/a hacía 4 dibujos incorrectos consecutivos. Puntuación máxima = 15; mínimo=0. Las áreas visuales secundarias y las áreas asociativas en el lóbulo occipital median esta función, así como la mnemotécnica, que está mediada por áreas más profundas de la corteza temporal. La corteza frontal también está involucrada, junto con varios centros de decisión motora del cerebro (126).

Cada escala permite registrar puntuaciones cuya interpretación se realiza convirtiendo estas puntuaciones brutas en escalas percentiles, que se diferencian en 5 grupos de edad, cuantificada en meses. Las puntuaciones por debajo de lo normal corresponden a resultados de percentiles de 20 a 40, considerándose las puntuaciones por debajo del percentil 20 como muy bajas (126).

El resultado principal para evaluar la aplicabilidad y la eficacia del TMO en la Fase 1 es el porcentaje de participantes que completan la intervención y muestran diferencias estadísticamente significativas en la prueba de medición Cumanin® administrada individualmente, que incluye escalas de madurez neuropsicológica que permiten determinar los valores percentiles para A, MI, EE , y PV (126). Los/as investigadores/as que realizaron y evaluaron el TMO estaban cegados/as a la asignación aleatoria de los/as participantes.

En la segunda fase, el diseño comprende 2 medidas (pre y postintervención) en un grupo y una intervención. Se realiza la recogida de datos previa y posterior a la intervención de TMO de las variables de CdV, cognitivas, conductuales y emocionales. Mediante el Cuestionario Kidscreen-52 (265) se evalúa la variable CVRS. Los datos relacionados con las variables cognitivas y la evaluación intelectual son recogidos mediante la escala WISC-IV (266), mientras que los datos relacionados con el desarrollo conductual, emocional y social son recogidos mediante la prueba *Child Behavior Checklist (CBCL/6-18)* (267). En este trabajo se exponen los resultados obtenidos en la variable CVRS.

Kidscreen es un instrumento de medida de la CVRS para población infantil y adolescente, que comprende de los 8 a los 18 años de edad. Contiene la versión autoadministrada para niños/as y adolescentes, y la versión para padres/madres o cuidadores/as. Es un instrumento genérico de CdV, multidimensional, que permite obtener información del perfil de salud física, emocional, cognitiva y social. La versión Kidscreen-52 está validada para niños/as y adolescentes sanos/as y con enfermedades crónicas y tiene 52 ítems. La siguiente descripción de las 10 dimensiones que conforman el cuestionario ha sido extraída del Manual Kidscreen (268):

1. **Bienestar físico:** - 5 ítems - esta dimensión explora el nivel de actividad física, la energía y la forma física del/de la niño/a y el/la adolescente. El nivel de actividad física es examinado con respecto a la capacidad del/de la niño/a para moverse por casa y la escuela, y la demanda de jugar o hacer actividad física. La dimensión también examina la capacidad para el juego energético, además del grado en si se siente bien o se queja de su mala salud.
2. **Bienestar psicológico:** - 6 ítems - mide las emociones positivas y nivel de satisfacción vital. Concretamente revela las percepciones y emociones experimentadas por la persona. Analiza hasta qué punto las experiencias del/de la chico/a le comportan sentimientos positivos como felicidad, diversión y alegría. Refleja la percepción de satisfacción con la vida hasta el momento.

3. **Estado de ánimo:** - 7 ítems - examina qué cantidad de emociones y sentimientos depresivos, así como sensación de estrés, le generan sus experiencias. Revela específicamente sentimientos de soledad, tristeza, suficiencia y resignación. Además, da cuentas de qué tan dolorosos son percibidos estos sentimientos.
4. **Autopercepción:** - 5 ítems - explora la percepción que tiene el/la chico/a sobre sí mismo, su autoestima. Mide el grado de seguridad y satisfacción consigo mismo/a, su aspecto personal, así como con su apariencia. Refleja también la percepción que la persona tiene sobre cómo es valorada por los/as demás.
5. **Autonomía:** - 5 ítems - examina la posibilidad ofrecida a un/a niño/a acerca de su tiempo libre. Examina el nivel de autonomía, su libertad de elección y su grado de independencia. En particular, la medida en que se siente capaz de dar forma a su propia vida, así como ser capaz de tomar decisiones sobre las actividades del día a día. La dimensión también examina si el/la niño/a siente que le proporcionan la oportunidad de participar en actividades sociales, particularmente en actividades de ocio.
6. **Relación con padres/madres y vida familiar:** - 6 ítems - mide la relación con los/as progenitores/as y el ambiente familiar en casa. Analiza la calidad de la interacción entre el/la chico/a y sus padres/madres o cuidadores/as, así como de qué manera percibe y siente los cuidados. Examina si el/la niño/a se siente querido/a y apoyado/a por la familia, si la atmósfera en casa es agradable y si es tratado/a justamente.
7. **Recursos económicos:** - 3 ítems - evalúa la valoración del/de la propio/a niño/a sobre sus recursos financieros. Explora si el/la chico/a siente que tiene los recursos financieros suficientes que le permitan llevar un estilo de vida comparable al de sus iguales y que le brinda la oportunidad de hacer cosas junto a ellos/as.
8. **Amigos/as y apoyo social:** - 6 ítems - explora la naturaleza de las relaciones de amistad con los/as iguales. Se tienen en cuenta las relaciones sociales con los/as amigos/as y los/as compañeros/as. Se evalúa la calidad de la interacción de las relaciones, el grado de comunicación, así como el grado

de apoyo y aceptación que el/la chico/a percibe por parte de los/as otros/as chicos/as. También mide su habilidad para mantener relaciones de amistad. Se analiza si se siente integrado/a en el grupo, cómo de positivas son estas experiencias, los sentimientos positivos que le genera y si se siente respetado/a.

9. **Entorno escolar** :- 6 ítems - evalúa la percepción que el/la chico/a tiene sobre su capacidad cognitiva, capacidad de aprendizaje y concentración, así como sus sentimientos hacia la escuela. Esto incluye el grado de satisfacción con sus habilidades y desempeño en la escuela, y si el/la chico/a la valora como un lugar agradable. Analiza también la calidad de la relación con sus profesores/as y si perciben su interés a nivel personal.
10. **Aceptación social (*bullying*)**: - 3 ítems - analiza si el/la chico/a siente el rechazo por parte de sus compañeros/as en la escuela y si la relación con ellos/as le genera ansiedad, debido a recibir burlas o un trato inadecuado, o que le moleste, de manera repetida.

El resultado principal para la evaluación de la intervención de TMO en la Fase 2 fue el porcentaje de participantes que completaron la intervención y mostraron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de los cuestionarios Kidscreen previos y posteriores a la intervención de TMO. También se evaluaron los índices de respuesta de los cuestionarios administrados a los/as niños/as y a los/as padres/madres y la concordancia de los resultados entre ambos grupos, en las mediciones previas y posteriores a la intervención.

Descripción de las técnicas de TMO aplicadas

1. **Técnicas de *BLT***: basadas en el principio de llevar el movimiento de una articulación a su punto óptimo de tensión ligamentosa, esto es, a su punto de equilibrio. Utilizando los principios de acción directa, exageración, descompresión, movimiento fisiológico opuesto y modelado, se permite que las fuerzas fisiológicas inherentes al organismo (por ejemplo, la respiración

es una de ellas) corrijan la disfunción, a través de la posición neutra que permite el equilibrio en la tensión ligamentosa de la articulación (188).

2. **Técnicas de *BMT/OCF***: los principios expuestos en las técnicas de *BLT* son aplicados a la cabeza, con el objetivo de conseguir una tensión equilibrada en los tejidos que comprenden el mecanismo craneal. Son contraindicaciones de las técnicas de *BLT* y *BMT/OCF* las propias del TMO (adjunto al final del apartado) (188).
3. **Técnicas de liberación miofascial**: - utilizadas en la segunda fase - utilizan la palpación continua para corregir las restricciones de la DS y de sus músculos y fascias relacionados. Puede aplicarse de manera directa, mediante una fuerza adaptada y aplicada de manera constante; o indirectamente, guiando a las estructuras hacia su posición óptima (264).
4. **Técnicas de liberación posicional facilitada (*facilitated positional release*)**: se consideran técnicas indirectas o funcionales, de corrección miofascial aplicada a áreas de hipertonia o restricción tisular. Se evalúa el movimiento en los tres planos (sagital, coronal y transversal) y se identifica la posición donde el movimiento se expresa con mayor facilidad. Debido a que los procesos de formación y desarrollo son inmaduros en los/as niños/as, estas técnicas deben ser adaptadas, precisas y cuidadosas en su aplicación (188).

La exploración física osteopática realizada a los/as participantes se adjunta al final del apartado.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa SPSS (siglas en inglés de *Statistical Package for the Social Sciences*) v.21.0 para Windows (*IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21 Armonk, N: IBM Corp*). Las variables categóricas se evaluaron mediante frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas con medias y desviaciones

estándar, que incluyeron valores máximos y mínimos (rango) y medianas y rangos intercuartílicos.

En la Fase 1, la distribución de los datos se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las comparaciones en varios intervalos de tiempo dentro de cada grupo se analizaron mediante la prueba de Friedman y, si se detectaba significación estadística, se realizaban comparaciones múltiples mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba chi-cuadrado (χ^2) de Pearson. Los grupos se compararon con la prueba de Kruskal-Wallis complementada con la corrección de Bonferroni. Se calculó la *d* de Cohen para evaluar los tamaños del efecto.

En la Fase 2, se aplicó la prueba de Wilcoxon para comparar los resultados pre-post de cada dimensión y la concordancia entre grupos. Se utilizó un ANOVA de 2 vías para comparar el efecto del *score* (pre-post), los grupos (niños/as - adolescentes y padres/madres) y el efecto de interacción del grupo. Los valores de *p* bilateral < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Hoja de información al / a la participante. Fase 1

Nombre del/de la candidato/a a participante en el estudio:

Nombre del padre/madre/tutor/a legal:

Título del estudio

Evaluación preliminar de la eficacia del tratamiento osteopático de disfunciones neuropsicológicas asociadas al Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal.

Objetivos

Este estudio, para el que pedimos su colaboración, tiene como objetivo principal:

- Evaluar la eficacia del tratamiento osteopático en la mejora de la atención, en el marco del desarrollo neuropsicológico infantil.

Asimismo, tiene la intención de analizar los datos para unos objetivos secundarios:

- Evaluar la eficacia del tratamiento osteopático en la mejora de la memoria icónica, estructuración espacial y visopercepción en el marco del desarrollo neuropsicológico infantil.

Metodología utilizada

Estudio prospectivo analítico experimental.

Mediremos la evolución de la atención de dos grupos de niños/as (grupos Tratamiento y Control), durante un período de tiempo, con y sin intervención osteopática.

En este diseño se dispone de dos medidas (pre y postintervención) en dos muestras de sujetos y una intervención.

Participación en el estudio

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y si durante su transcurso usted decide retirarse, puede hacerlo libremente en el momento en que lo considere oportuno, sin necesidad de dar explicaciones y sin que por ello haya de verse alterada su relación con el/la investigador/a principal, los/as investigadores/as colaboradores/as, los/as monitores/as o el patrocinador del estudio.

Confidencialidad de los datos

Los resultados de las diversas pruebas realizadas, así como toda la documentación referente a su persona son absolutamente confidenciales y únicamente estarán a disposición del/de la investigador/a principal y los/as colaboradores/as. La dirección del Centre Osteopatia la Seu le garantiza el anonimato de todos los datos sobre usted y su hijo/a y sobre cualquier resultado. Se respetarán los principios de la Declaración de Helsinki. Se seguirá la normativa legal sobre la confidencialidad de los datos personales (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal (LOPD))

Publicación de los resultados

El promotor del estudio reconoce la importancia y trascendencia del estudio y, por tanto, está dispuesto a publicar los resultados en una revista, publicación o reunión científica a determinar en el momento oportuno de común acuerdo con los/as investigadores/as. Si usted lo desea, el/la investigador responsable del estudio, podrá informarle de los resultados, así como de cualquier otro dato relevante que se conozca durante el estudio.

Investigador/a responsable del estudio

El Sr. Ramon Cases Solé, investigador principal del estudio es la persona que le ha informado sobre los diferentes aspectos del estudio. Si usted desea formular

cualquier pregunta sobre lo que se le ha expuesto o si desea alguna aclaración de cualquier duda sobre el estudio, puede manifestarlo en cualquier momento.

Si usted decide participar en este estudio debe hacerlo otorgando su consentimiento con total libertad, firmando un documento de consentimiento informado.

Los promotores del estudio y el/la investigadora principal agradecen su inestimable colaboración.

Nombre y apellidos del de / la participante

DNI

Edad:

Nombre y apellidos del padre/madre o tutor/a legal

DNI

Firmado

Hoja de consentimiento informado. Fase 1

Título del estudio: Evaluación preliminar de la eficacia del tratamiento osteopático de disfunciones neuropsicológicas asociadas al Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal

Yo con DNI
núm., como padre/madre, tutor/a legal de
....., me declaro mayor de 18 años y declaro que he sido
informado/a de forma amplia y satisfactoria de forma oral y he leído el documento
llamado *Hoja de información al/a la participante*, he entendido y estoy de acuerdo
con las explicaciones del procedimiento, y que esta información ha sido
realizada.

He tenido la oportunidad de realizar todas las preguntas que he deseado sobre
el estudio.

He recibido la información de: (Nombre del/de la investigador/a que ha dado la
información)

Comprendo que mi participación es en todo momento voluntaria.

Comprendo que puedo retirar mi participación en el estudio en el momento que
así lo desee, sin tener que dar ninguna explicación y sin que este hecho deba
repercutir en mi relación con los/as investigadores/as ni promotores del estudio.

Así pues, doy libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Nombre, apellidos y firma del padre/madre tutor/a legal:

DNI:

Fecha de nacimiento:

Firma del/de la investigador/a principal:

Investigador principal: Ramon Cases Solé

Fecha:

Hoja de renuncia. Fase 1

Título del estudio: Evaluación preliminar de la eficacia del tratamiento osteopático de disfunciones neuropsicológicas asociadas al Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal.

Yo con DNI núm., como padre/madre, tutor/a legal de....., declaro que es mi deseo abandonar el estudio en el cual he estado participando.

Declaro que no ha habido ninguna presión ni insistencia para dar mis razones personales para el abandono, de acuerdo con las normas y procedimientos de inclusión en el estudio.

He recibido la información de: (Nombre del / de la investigador/a que ha dado la información)

Comprendo que mi participación era en todo momento voluntaria y que es mi deseo abandonar el estudio.

Comprendo que puedo retirar mi participación en el estudio en el momento que así lo desee, sin tener que dar ninguna explicación y sin que este hecho repercuta en mi relación con los/as investigadores/as ni promotores del estudio.

Así pues, renuncio a seguir participando en este estudio.

Nombre, apellidos y firma del padre/madre o tutor/a legal:

DNI:

Fecha de nacimiento:

Fecha:

Firma del/de la investigador/a principal:

Investigador principal: Ramon Cases Solé D.O. MROE 308

Fecha:

Hoja de información al / a la participante. Fase 2

Título del estudio: Tratamiento osteopático y la calidad de vida en el Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF)

El TEAF y su presentación más evidente, el síndrome alcohólico fetal (SAF) es el resultado del consumo de alcohol durante el embarazo, que conlleva al feto una exposición prenatal al alcohol (EPA). La EPA puede provocar discapacidades físicas, mentales, de comportamiento y de aprendizaje que provocan consecuencias muy desfavorables no solo para el menor, sino también para su entorno.

Estos déficits son dinámicos y persisten en todo el desarrollo del/de la niño/a hasta la edad adulta, produciendo una afectación notable de su calidad de vida. Actualmente, se han puesto en marcha varios tratamientos dirigidos a tratar estos problemas en todas sus variantes.

Es aquí donde la osteopatía puede tener un papel dirigido a mejorar los procesos relacionados con el desarrollo integral, tanto físico como cognitivo, de los/as niños/as con TEAF; con la consiguiente mejora de la calidad de vida de estos/as niños/as y de su entorno.

La osteopatía es una disciplina manual que pone énfasis en la integridad estructural y funcional del cuerpo como un todo, apoyando y potenciando los mecanismos autocorrectivos naturalmente presentes en todos los seres vivos. Es una atención sanitaria centrada en el/la paciente y no en la enfermedad.

Un componente esencial de la atención osteopática es la terapia manual osteopática, típicamente llamada tratamiento manipulativo osteopático (TMO):

se trata de una gama de técnicas manuales manipulativas que pueden combinarse con otros tratamientos o asesoramiento.

Objetivos: El objetivo del presente estudio consiste en evaluar la eficacia del tratamiento osteopático mediante cuestionarios de calidad de vida, no solo para los/as pacientes sino también de su entorno más próximo.

De este modo, solicitamos su colaboración voluntaria en esta investigación, en la que se compararán diferentes ítems de calidad de vida en un/a mismo/a paciente y su entorno antes y después de la intervención osteopática.

El tratamiento osteopático consistirá en la realización de cuatro sesiones con una periodicidad quincenal y posteriormente, se realizarán otras cuatro sesiones con una periodicidad mensual, así pues un período de 6 meses de tratamiento en total. La duración de las sesiones será de 45 minutos aproximadamente y se realizará una exploración inicial y un tratamiento en función de la exploración realizada.

Se utilizarán técnicas de tensión ligamentosa equilibrada (*Balanced Ligamentous Tension - BLT*); técnicas de tensión membranosa equilibrada (*Balanced Membranous Tension - BMT*), técnicas de osteopatía en el campo craneal (*Osteopathy in the Cranial Field - OCF*), técnicas de liberación posicional facilitada y técnicas de liberación miofascial.

El investigador responsable de este estudio es Ramon Cases Solé, Osteópata D.O. MROE 308

Este tratamiento se realizará en la sede de La Maternitat del Hospital Clínic de Barcelona (C / Sabino Arana, 25. 08028 Barcelona).

El Servicio de Pediatría de la Maternitat del Hospital Clínic de Barcelona le garantiza el anonimato de todos los datos sobre usted y su hijo/a y sobre cualquier resultado. Se respetarán los principios de la Declaración de Helsinki. Se seguirá la normativa legal sobre la confidencialidad de los datos personales (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal (LOPD)).

Si necesita más información o aclaraciones puede preguntar a los/as investigadores/as, ellos/as le explicarán los detalles que desee.

Usted puede negarse a participar en este estudio. No debe explicar sus motivos. Su negativa a participar no afectará a la atención que le ofrezcan a usted o a su hijo/a. Si ahora decide participar pero más adelante prefiere no hacerlo, comuníquelo a los/as investigadores/as para que le/la excluyan del estudio.

Si después de leer esta información deciden participar, deberá firmar un impreso de consentimiento informado.

Hoja de consentimiento informado. Fase 2

Título del estudio: Tratamiento osteopático y la calidad de vida en el Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF)

Yo con DNI núm., como padre/madre, tutor/a legal de....., me declaro mayor de 18 años y declaro: Que he estado informado/a de forma amplia y satisfactoria de forma oral y he leído el documento “Información para las familias participantes”, he entendido y estoy de acuerdo con las explicaciones del procedimiento y que esta información ha sido realizada.

He tenido la oportunidad de hacer todas las preguntas que he deseado sobre el estudio. He recibido la información de:

Comprendo que mi participación es en todo momento voluntaria.

Comprendo que puedo retirar mi participación en el estudio en el momento que así lo desee, sin tener que dar ninguna explicación y sin que este hecho repercuta en mi relación con los/as investigadores/as ni promotores del estudio.

Así pues, doy libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Nombre, apellidos y firma del padre/madre o tutor/a legal:

DNI:

Fecha de Nacimiento:

Firma del/de la investigador/a principal:

Investigador principal: Ramon Cases Solé Osteópata D.O. MROE 308

Fecha:

Hoja de renuncia. Fase 2

Título del estudio: Tratamiento osteopático y la calidad de vida en el Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF)

Yo con DNI Núm., como padre/madre, tutor/a legal de....., declaro que es mi deseo abandonar el estudio en el cual he estado participando.

Declaro que no ha habido ninguna presión ni insistencia para dar mis razones personales para el abandono, de acuerdo con las normas y procedimientos de inclusión en el estudio.

He recibido la información de: (Nombre del / de la investigador/a que ha dado la información)

Comprendo que mi participación era en todo momento voluntaria y que es mi deseo abandonar el estudio.

Comprendo que puedo retirar mi participación en el estudio en el momento que así lo desee, sin tener que dar ninguna explicación y sin que este hecho repercuta en mi relación con los/as investigadores/as ni promotores del estudio.

Así pues, renuncio a seguir participando en este estudio.

Nombre, apellidos y firma del padre/madre o tutor/a legal:

DNI:

Fecha de Nacimiento:

Fecha:

Firma del/de la investigador/a principal:

Investigador principal: Ramon Cases Solé D.O. MROE 308

Fecha:



Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica Parc de Salut MAR

CERTIFICA

Que éste Comité ha evaluado el proyecto de investigación clínica nº 2016/7052/I titulado " *Tractament osteopàtic i la qualitat de vida en el Trastorn de l'Espectre Alcohòlic Fetal (TEAF)*" propuesto por el Dr. Oscar Garcia Algar del Servicio de Pediatría del Hospital del Mar de Barcelona.

Que adjunta documento de consentimiento informado.

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan está plenamente justificado.

Y que éste Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital del Mar de Barcelona por el Dr. Oscar Garcia Algar como investigador principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 8 de Noviembre de 2016.

Lo que firmo en Barcelona, a 9 de Noviembre de 2016

COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
CEIC - PARC DE SALUT MAR

Firmado:
Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo

CEIC – Parc de Salut MAR
Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Teléfono 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parcdesalutmar.cat

Historia clínica: modelo preescolar y primaria (3-9 años)

Nombre del padre/madre o tutor/a:

Edad inicio de la intervención:

Motivo de consulta:

Síntomas:

- Aparición de la sintomatología:
- Frecuencia:
- Evolución:
- Notas:

Otros tratamientos realizados:

Pediatra:

Medicación

Nombre	Dosis	Inicio tto	Fin tto	Motivo
--------	-------	------------	---------	--------

Pruebas diagnósticas

RX:	RM:	TAC:	Analíticas:	EMG:
-----	-----	------	-------------	------

Otros:

Fecha entrega:	Fecha devolución:
----------------	-------------------

Gestación

Ginecólogo:

Duración gestación:

Salud de la madre:

Medicación:

Parto

Tipo:

Presentación:

Duración de las fases:

Oxitocina: Epidural: Maniobras obstétricas: Episiotomía:

Instrumental

Ventosa Espátulas Fórceps

Notas:

APGAR:

Perímetro craneal: PT:

Peso al nacer:

Peso al alta:

Longitud:

Grupo sanguíneo:

Fecha nacimiento:

Fecha alta:

Posparto

Lloro:

Lesiones obstétricas/*Moulding*:

Reanimación/cuidados intensivos requeridos:

Succión:

Lactancia/Alimentación:

Irritabilidad:

Sueño:

Historial Médico

CVS:

RESP:

GIT:

GUT:

NEURO:

ENT:

ENDOCRIN:

SENSES:

ODONTOLOGÍA:

VACUNAS:

Cirugías

Técnica: Cirujano: Motivo: Año: Secuelas:

Accidentes

Tipo: Año: Tratamiento: Ingreso hospitalario:

Secuelas:

Notas:

Enfermedades

Diagnóstico: Año diagnóstico: Tratamiento: Secuelas:

Notas:

Psicomotricidad:

Deportes / actividades extraescolares:

Relaciones familiares, sociales:

Dificultades aprendizaje:

Resultados académicos:

Historia clínica: modelo adolescentes y jóvenes (10-18 años)

Nombre del padre/madre o tutor/a:

Edad inicio de la intervención:

Motivo consulta:

Síntomas:

- Aparición de la sintomatología:
- Frecuencia:
- Evolución:
- Notas:

Otros tratamientos realizados:

Pediatra /Médico de familia:

Medicación

Nombre:	Dosis:	Inicio tto:	Fin tto:	Motivo:
---------	--------	-------------	----------	---------

Pruebas diagnósticas

RX:	RM:	TAC:	Analíticas:	EMG:	Gammagrafía:
-----	-----	------	-------------	------	--------------

Otros:

Fecha entrega:	Fecha Devolución:
----------------	-------------------

Gestación

Duración:

Salud de la madre:

Parto:

Notas:

APGAR:

Perímetro craneal: PT:

Peso al nacer:

Peso al alta:

Longitud:

Grupo sanguíneo:

Fecha nacimiento:

Fecha alta:

Historial Médico

CVS:

RESP:

GIT:

GUT:

NEURO:

ENT:

ENDOCRIN:

SENSES:

ODONTOLOGÍA:

VACUNAS:

Cirugías

Técnica	Cirujano	Motivo	Año	Secuelas
---------	----------	--------	-----	----------

Notas:

Accidentes

Tipo: Año: Tratamiento: Ingreso hospitalario: Secuelas:

Notas:

Enfermedades

Diagnóstico: Año diagnóstico: Tratamiento: Secuelas:

Notas:

Obstetricia/Ginecología

Diagnóstico: Tratamiento: Ginecólogo:

Nº embarazos:

Nº hijos: Edades: Género:

Notas:

Menstruación

Regularidad: Duración: Flujo menstrual: Dismenorrea:

Menarquia:

Notas:

Psicomotricidad:

Deportes / actividades extraescolares:

Relaciones familiares, sociales:

Dificultades aprendizaje:

Resultados académicos:

Exploración física osteopática

Según la obra de Hayden et al. (263) en Moeckel y Mitha:

Exploración de la marcha o deambulación: visión biomecánica

Observamos el patrón de la marcha: simetría, coordinación, agilidad, rigidez o una posible cojera. Observaremos las distintas fases y sus características. La posición de los pies y el ángulo de marcha, si es simétrico o hay alguna variación. El tipo de apoyo plantar y si existe alguna variante de la normalidad. Posición de las rodillas y dinámica de estas durante las fases de la deambulación.

Observaremos la amplitud de paso, tomando nota de si hay algún patrón asimétrico o inapropiado para su edad y la disociación de cinturas pélvica y escapular, y sus posibles adaptaciones. Pediremos al/a la niño/a caminar de talones y de puntas para valorar la fuerza, equilibrio y coordinación de las extremidades inferiores y de la deambulación. Pediremos que se mantenga sobre una pierna y después sobre la otra, para evaluar el sistema vestibular y el equilibrio, así como la fuerza.

Evaluación en sedestación

En una visión posterior, revisaremos los siguientes puntos anatómicos de referencia: las puntas de los procesos acromiales; los ángulos inferiores de las escápulas; las crestas ilíacas; las puntas de los trocánteres mayores; las espinas ilíacas posterosuperiores (EIPS); los márgenes laterales de las articulaciones de la rodilla y los maléolos tibiales. Observaremos la distribución del peso a través de la columna y de las extremidades inferiores, observaremos si hay un comportamiento inquieto o un balanceo de lado a lado que muestre una inestabilidad de la postura estática.

Observaremos el aspecto físico: forma de la cabeza, posición de ojos y orejas; si hay signos de microcefalia, hidrocefalia o plagiocefalia, o si observamos asimetrías posturales evidentes incluyendo tortícolis, escoliosis o una pelvis oblicua. Observaremos la inclinación de la cabeza, longitud del cuello, línea de implantación del pelo. También el ángulo de caída de las extremidades superiores; pliegues palmares y posibles deformidades de la caja torácica. Le pedimos una respiración profunda para evaluar el movimiento de la caja torácica. Palpamos la movilidad costal contactando los espacios intercostales con los dedos a ambos lados del tórax, explorando la movilidad costal.

Prueba de inclinación

Le pedimos que dirija cada mano hacia el lateral del muslo, tan lejos como le sea posible para observar la inclinación. Observaremos la simetría del movimiento entre derecha e izquierda, así como si su columna adopta una suave forma de C durante la inclinación, tomando nota del comportamiento de la columna y de la pelvis en ambos lados.

Prueba de flexión en bipedestación

El/la niño/a de pie, con los pies ligeramente separados; contactaremos la parte inferior de la EIPS con nuestros pulgares y le pediremos que intente tocar los dedos de los pies con sus manos, manteniendo las piernas estiradas. Observaremos si aparece una restricción de movimiento. A la vez, observaremos el movimiento segmentario de la columna torácica y lumbar durante la flexión; cualquier inclinación de la curva o presencia de rotación lumbar o torácica y la distancia entre la punta de los dedos y el suelo para valorar la flexibilidad de columna y extremidades inferiores.

Prueba de Stork

Colocamos nuestro dedo izquierdo sobre la porción más posterior de la EIPS izquierda y con el pulgar derecho contactamos sobre la línea media del sacro, al mismo nivel. Pediremos que levante su rodilla izquierda para realizar la prueba.

Le pedimos un mínimo de 90° de flexión de cadera y observaremos el movimiento de la EIPS en relación con nuestro pulgar derecho. Compararemos los resultados con el otro lado.

Prueba de Trendelenburg

Pedimos al/a la niño/a que se sostenga de pie sobre una pierna para valorar la función de la cadera y observaremos el comportamiento del movimiento.

Visión lateral

Observaremos las curvas espinales, si presenta una cifosis torácica, lordosis lumbar o una rectificación de las curvaturas fisiológicas. Revisaremos la postura del / de la niño/a en relación con la línea de la plomada, que es la proyección de una línea que representa el centro de gravedad: pasa por el meato auditivo externo, la punta del proceso acromial y continua a través del trocánter mayor, pasando justo por delante del maléolo. Revisaremos los arcos plantares buscando simetría y aplanamiento, un arco alto o plano. Le pediremos que se ponga de puntillas para su evaluación (263).

Revisión de la extremidad superior

A partir de aquí, en sedestación en la camilla, pedimos al/a la niño/a que levante los brazos al techo y que una las palmas de sus manos por encima de su cabeza para valorar la función de las articulaciones de la extremidad inferior. Observaremos si hay simetría de función, tomando nota de los ángulos en que los movimientos no sean los normales (263).

Tronco

Rotación

Nos situamos por detrás contactando con sus hombros. Le pedimos que cruce sus brazos y que gire mirando por encima de su hombro tan lejos como sea

posible, mientras guiamos la rotación del tronco. Evaluaremos la simetría de este movimiento hacia un lado y hacia otro (263).

Inclinación/Sidebending

Tomamos los hombros del/de la niño/a y presionamos suavemente hacia abajo el hombro derecho induciendo una inclinación derecha del tronco. Intentamos sentir el rango y calidad, así como la sensación de fin de movimiento. Comparamos la inclinación derecha con la izquierda (263).

Columna cervical

Flexión y extensión

Con el/la niño/a sentado/a al final de la camilla, de pie al costado y sostenemos su cabeza entre nuestras manos en un plano anteroposterior. Pedimos al/a la niño/a que mueva su cabeza hacia abajo y mire hacia sus pies para explorar la flexión cervical. Mientras guiamos el cuello a través de este movimiento de flexión, evaluaremos el rango de movimiento tomando nota de la distancia entre la barbilla y el tórax. A partir de ahí, pedimos un movimiento de retorno pidiéndole que mire hacia el techo. Este movimiento explorará la extensión cervical.

Rotación

Evaluamos la rotación cervical pidiéndole que mire hacia cada hombro de manera alterna, mientras fijamos la posición de la cintura escapular. Comparamos ambos lados.

Inclinación

Nos posicionamos detrás del/de la niño/a. Mientras guiamos su cabeza con nuestras manos en las áreas temporales, incluimos un movimiento de inclinación del cuello. Evaluamos la simetría de movimiento de ambos lados.

Articulaciones

Para evaluar la laxitud articular, observaremos si el/la niño/a logra tocar su antebrazo con su pulgar.

Exploración con el/la niño/a en decúbito supino

Observación

Debemos observar la posición natural de las extremidades superiores e inferiores, la cabeza y el cuello, así como observar si existe una inclinación del tronco o deformidades estructurales. Consideraremos los aspectos congénitos, así como los funcionales de nuestros hallazgos clínicos. Por ejemplo, si detectamos alguna pérdida de volumen muscular comparando ambos lados del cuerpo. Si es así, mediremos la circunferencia de la extremidad afectada para evaluar la severidad de la afectación. Exploraremos los reflejos osteomusculares, así como el tono, fuerza y posibles cambios de temperatura o signos de inflamación.

Extremidades superiores

Observaremos el ángulo de porte de las extremidades superiores; las articulaciones acromio y esternoclaviculares elevando pasivamente el brazo del/de la niño/a. A la vez que palpamos cada una de las articulaciones: exploraremos la flexión-extensión del codo, así como la pronosupinación. También la función de la muñeca (inclinaciones y flexo-extensión pasivas). Evaluaremos posibles zonas de aumento de densidad ósea indicando posibles fracturas antiguas y/o caídas (263).

Extremidades inferiores

Observaremos posibles asimetrías estructurales como torsión tibial, anteversión femoral, *genu valgum* o *genu varum*.

Tomaremos en cuenta las siguientes estructuras bilaterales para evaluar esta simetría: las crestas ilíacas, las espinas ilíacas anterosuperiores (EIAS), las

puntas de los trocánteres, los márgenes inferiores de las rótulas, los maléolos tibiales.

Cadera

Evaluaremos la movilidad articular de la cadera en todos sus ejes y planos. Flexionaremos las rodillas del/de la niño/a hacia el pecho mientras monitorizamos el comportamiento de la columna lumbar, observando si existe alguna limitación (263).

Prueba de Faber

Pediremos al/a la niño/a que ponga las piernas en *posición de la rana* para observar el comportamiento de la cadera en su máximo rango de movilidad (flexión, abducción, rotación externa). Tomaremos nota de la cantidad y calidad de movimiento de cada pierna y de la pelvis (263).

Exploración de la rodilla

Evaluaremos el rango completo de movimiento (flexión, extensión y rotaciones). Tomaremos nota del comportamiento de la tibia y la rótula en relación con el fémur durante los movimientos de flexo-extensión, así como de cualquier limitación en el rango completo de movimiento.

Tomaremos nota de cualquier pérdida de volumen muscular del cuádriceps o edema alrededor de la rodilla. Movilizaremos la rótula y palparemos sus bordes, tomando nota si aparece dolor en alguna zona. Evaluaremos el ángulo entre tibia-fémur y rótula, la integridad de los ligamentos de la rodilla. Evaluaremos la función entre tibia y peroné, explorando la función de la membrana interósea.

Asimetría de extremidades inferiores

Observaremos si las extremidades inferiores presentan una longitud diferente, comparando los maléolos tibiales. Diferenciaremos entre una asimetría de la

pelvis y evaluaremos las distancias entre EIAS, trocánter mayor, interlínea femorotibial y maléolos internos (con las piernas en extensión y en flexión).

Tobillo y pie

Evaluaremos toda la movilidad existente en tobillo y pie de forma pasiva, de cada una de las articulaciones que forman parte del complejo articular.

Exploración del/de la niño/a en prono

Evaluaremos los niveles de las EIPS así como de las crestas ilíacas. Examinaremos el alineamiento espinal, palpando los procesos espinosos y la musculatura paravertebral lumbar y torácica y su comportamiento en relación con la aplicación de movimientos de balanceo alterno de la pelvis.

Flexionaremos las rodillas del/de la niño/a y observaremos el comportamiento de la extremidad, evaluaremos la movilidad del tobillo y su comportamiento en flexión dorsal, exploraremos la movilidad pasiva en rotación de cadera y anotaremos asimetrías de comportamiento entre ambas extremidades.

La exploración física del neurodesarrollo: la marcha y las habilidades motrices

Observaremos la deambulación, las habilidades motrices y el equilibrio y coordinación. El cómo entra a la sala de tratamiento, cómo se sienta y levanta de la silla, cómo se mueve alrededor de la sala, cómo sube a la camilla.

Si es procedente, en función de la edad y presentación clínica, le pediremos que se mantenga a la pata coja, que se mantenga en cuclillas, que salte. Preguntaremos al/a la padre/madre si el/la niño/a puede patinar, ir en bicicleta, o realizar otras actividades que requieran habilidades motrices.

Interacciones psicosociales

Observaremos las interacciones entre niño/a y madre y/o padre durante la sesión, su disciplina, su capacidad para entender y cumplir las instrucciones. Esto reflejará su capacidad de comunicación receptiva y expresiva.

Conducta mientras juega y habla

Observaremos cómo se desarrolla con su entorno, su comunicación en relación con el juego o hacia ciertas preguntas, teniendo en cuenta la edad y la presentación clínica de cada participante.

Tono muscular y fuerza

Tomaremos nota si detectamos alguna zona de aumento de tono, espasticidad, rigidez o debilidad. También la fuerza y el comportamiento de tronco y extremidades observando la movilidad del/de la niño/a en la sala y su postura en sedestación y en movimiento. Podemos realizar exploraciones segmentarias de movilidad activa o resistida, de fuerza en extremidades si observamos cualquier signo de debilidad o de adaptación o compensación en los movimientos.

Coordinación

En función de la edad y la presentación, podemos pedir que se tumbe boca abajo y le pedimos que se arrastre como un/a soldado y tomamos nota de cualquier movimiento asimétrico en columna, cinturas o extremidades.

Sentido del equilibrio

Realizaremos la prueba de Romberg (pediremos al/la niño/a que se mantenga de pie sobre una pierna con los ojos cerrados). Anotaremos el comportamiento de la postura con los ojos abiertos y cerrados, si cambia de dirección, si cae hacia un lado; teniendo en cuenta que la prueba de Romberg no es una prueba específica para el sistema vestibular.

Respuesta al dolor

En función de cada caso, valoraremos si es necesaria la exploración con la aguja y la rueda. También movilizaremos ciertos tejidos para evaluar su sensación táctil y somática al estímulo palpatorio. Podemos preguntar al/a la padre/madre sobre su experiencia sobre cómo el/la niño/a ha vivenciado algún episodio

doloroso. Tendremos en cuenta cada caso y presentación, tanto del/de la niño/a como de la familia, para realizar este tipo de evaluación.

Reflejos tendinosos profundos

Exploraremos el reflejo bicipital (C5-C6); el reflejo perióístico radial (C5-C6); el tricipital (C6-C8); reflejo rotuliano (L2-L4) y el reflejo aquiliano (L5-S2).

Habilidades motoras finas

Observaremos cómo se relaciona con el entorno, cómo se desviste, cómo coge los juguetes, el móvil. Si queremos explorar específicamente la función de la escritura podemos pedir que nos escriba su nombre (observaremos cómo coge el lápiz, cómo destapa un bolígrafo) o podemos pedirle distendidamente que haga un dibujo.

Dibujar

Si es preciso podemos explorar más específicamente la función motriz fina y cognitiva a través del dibujo. Observaremos su relación con el espacio si le pedimos que lo realice en una pizarra, su relación con el lápiz o bolígrafo, su comportamiento en relación con la realización de una tarea que requiere atención y concentración.

Lectura

Si es procedente y en función de cada caso, la lectura es una buena manera de evaluar la función intelectual de cada participante. Preguntaremos al/a la padre/madre sobre la relación del/de la niño/a con la lectoescritura.

Evidencia de retraso de desarrollo

Tomaremos nota de cualquier indicio que nos muestre evidencia de retraso de desarrollo en alguna función, en relación con su edad.

Exploración de los nervios craneales

Si es preciso y en función de cada caso, realizaremos la exploración completa de los pares craneales. Esta exploración se realizará en función de la información que nos haya aportado la anamnesis e historia clínica, así como la observación y exploración realizada hasta el momento.

Exploración del sistema visual y auditivo

La correcta función del sistema visual y auditivo es esencial para un correcto desarrollo infantil y la detección de disfunciones en estas áreas es uno de los objetivos de la exploración clínica pediátrica, así como de la osteopática. Previamente, en la anamnesis, se habrá preguntado a los/as padres/madres la presencia de antecedentes y acerca de las revisiones oftalmológicas, optométricas y otorrinolaringológicas pertinentes que se hayan llevado a término.

Exploración del sistema visual

Observación del ojo y la órbita, incluyendo el párpado; la esclerótica; el iris; pupilas; córnea; forma, posición y tamaño de la órbita así como la observación de alguna posición anormal de la cabeza. Palpación de la órbita y suavemente del globo ocular para evaluar los posibles efectos de estrés conectivo biomecánico sobre la función ocular.

Función motriz extraocular

Mediante la prueba de seguimiento visual lento de un objeto, observación de un posible nistagmo. Evaluación de un posible estrabismo, mediante la prueba de Cover y/o la prueba Hirschberg. Los campos visuales serán explorados mediante objetos en movimiento desde la periferia del campo de visión hacia el centro, observando la reacción del/de la niño/a.

Evaluación de la función auditiva

Observación y palpación del pabellón auricular, implantación de las orejas, palpación de la apófisis mastoides y los nódulos linfáticos circundantes. Evaluación de la audición: mediante las pruebas de Rinne y de Weber de conducción del sonido. La exploración otoscópica del canal auditivo externo y de la membrana timpánica.

El sistema vestibular

Se realizan tres pruebas para explorarlo: se pide al/a la niño/a que camine sobre una línea imaginaria colocando un pie directamente delante del otro, primero con los ojos abiertos y después con los ojos cerrados y se observa si es capaz de caminar en línea recta. Mediante la prueba de Romberg se observa la reacción de la postura del/de la niño/a y con la prueba índice-nariz se evalúa la coordinación.

Signos de alarma y diagnósticos diferenciales

Los/as participantes fueron controlados/as mediante evaluaciones pediátricas periódicas por parte del GRIE, con un estrecho seguimiento de la evolución de cada caso y de su tratamiento médico, farmacológico y psicológico de base.

Signos de alarma y diagnósticos diferenciales que deben considerarse contraindicaciones a la aplicación del TMO

Según la obra de Hayden et al. (263) en Moeckel y Mitha:

- Enfermedades neurológicas: convulsiones febriles, hidrocefalia, parálisis cerebral infantil, cefalea, traumatismo craneoencefálico reciente, convulsiones
- Enfermedades del tracto respiratorio: distrés respiratorio, hiperventilación
- Enfermedades gastrointestinales: dolor abdominal agudo, apendicitis, vómitos, deshidratación, déficits nutricionales, intususcepción ileocólica, hernia inguinal, divertículo de Meckel, deficiencia y/o exceso de vitaminas
- Enfermedades urológicas: retención urinaria y hematuria, torsión testicular, hidrocele, parafimosis
- Enfermedades del sistema musculoesquelético: epifisiolisis de la cabeza femoral, craneosinostosis y microcefalia, enfermedad de Perthes, espina bífida
- Enfermedades del ojo: flemón orbital, estrabismo
- Infecciones, fiebre, enfermedad de Lyme, meningitis, encefalitis, otitis media, otitis media crónica
- Otras: paroniquia, quiste pilonidal, fístula coxígea, signos de abuso y maltrato

RESULTADOS

Se exponen los resultados de la presente tesis doctoral, ordenados por objetivos:

Objetivo principal número 1. Conocer el efecto del tratamiento manipulativo osteopático (TMO) en trastornos neurocognitivos y conductuales y en la calidad de vida relacionada con la salud, se ha conseguido mediante la revisión de la literatura expuesta en la *Introducción* y en el apartado *Osteopatía y Tratamiento Manipulativo Osteopático (TMO)*, así como mediante el artículo publicado.

Objetivo principal número 2. Conocer la aplicabilidad y eficacia de una intervención de tratamiento manipulativo osteopático (TMO) en niños/as con síntomas neurocognitivos asociados al trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF), corresponde al artículo publicado y se ha conseguido mediante la realización de la primera fase.

Los resultados se exponen a continuación:

32 participantes sin TEAF fueron incluidos en este estudio: 16 en el grupo con TMO y 16 en el grupo control. La proporción de género (masculino/femenino) fue de 17/15; 10/6 para el grupo TMO y 7/9 para el grupo control. Las características demográficas y de evaluación neurocognitiva basal de los/as niños/as de ambos grupos se muestran en la Tabla 1. No se comunicaron efectos adversos y ninguno/a de los/as participantes abandonó el estudio.

Tabla 1. Características basales de los grupos de estudio. Fase 1

	Grupo control (n=16)	Grupo TMO (n=16)	Valor p
Niños/niñas	7/9	10/6	0,288
Edad de ingreso al estudio (meses), media (DE)	48,81 (10,00)	54,75 (9,37)	0,093
Atención, mediana [RIQ]	27,50 [15,00-35,00]	20,00 [5,00-35,00]	0,152
Memoria icónica, mediana [RIQ]	75,00 [61,25-80,00]	75,00 [60,00-80,00]	0,931
Estructuración espacial, mediana [RIQ]	65,00 [60,00-70,00]	80,00 [35,00-93,75]	0,085
Percepción visual, mediana [RIQ]	45,00 [40,00-75,00]	57,50 [40,00-78,75]	0,212

RIQ = rango intercuartil; TMO = tratamiento manipulativo osteopático; DE = desviación estándar

Se observaron diferencias estadísticamente significativas para A en el grupo control ($p = 0,027$) y en el grupo con TMO ($p = 0,031$) (Tabla 2) siguiendo la prueba de Friedman; del mismo modo, se encontraron diferencias ($p < 0,001$) para EE en los grupos control y con TMO (Tabla 3).

Tabla 2. Puntuaciones percentiles medias de la prueba de madurez neuropsicológica para la atención

	Atención			Valor p
	Preintervención, mediana [RIQ]	Postintervención, mediana [RIQ]	Tamaño del efecto (dentro del grupo)	
Control	27,50 [15,00-35,00]	17,50 [15,00-23,75]	-0,58	0,027
TMO	20,00 [5,00-35,00]	30,00 [20,00-43,75]	0,34	0,031

RIQ = rango intercuartil; TMO = tratamiento manipulativo osteopático

Tabla 3. Puntuaciones percentiles medias de la prueba de madurez neuropsicológica para la estructuración espacial

Estructuración espacial				
	Preintervención, mediana [RIQ]	Postintervención, mediana [RIQ]	Tamaño del efecto (dentro del grupo)	Valor p
Control	65,00 [60,00-70,00]	30,00 [21,25-50,00]	-1,80	<0,001
TMO	80,00 [35,00-93,75]	57,50 [30,00-83,75]	-0,68	<0,001

RIQ = rango intercuartil; TMO = tratamiento manipulativo osteopático

Se observaron diferencias estadísticamente significativas para PV solo en el grupo con TMO ($p = 0,019$) - Tabla 4 -; no se observaron resultados pre-post estadísticamente significativos para MI en el grupo control, contrario a lo observado en el grupo tratamiento ($p < 0,001$) (Tabla 5).

Tabla 4. Puntuaciones percentiles medias de la prueba de madurez neuropsicológica para la percepción visual

Percepción visual				
	Preintervención, mediana [RIQ]	Postintervención, mediana [RIQ]	Tamaño del efecto (dentro del grupo)	Valor p
Control	45,00 [40,00-75,00]	45,00 [26,25-48,75]	-0,31	0,184
TMO	57,50 [40,00-78,75]	47,50 [35,00-70,00]	-0,42	0,019

RIQ = rango intercuartil; TMO = tratamiento manipulativo osteopático

Tabla 5. Puntuaciones percentiles medias de la prueba de madurez neuropsicológica para la memoria icónica

	Memoria icónica			Valor p
	Preintervención, mediana [RIQ]	Postintervención, mediana [RIQ]	Tamaño del efecto (dentro del grupo)	
Control	75,00 [61,25-80,00]	65,00 [60,00-80,00]	-0,32	0,117
TMO	75,00 [60,00-80,00]	90,00 [80,00-95,00]	1,22	<0,001

RIQ = rango intercuartil; TMO = tratamiento manipulativo osteopático

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas después del tratamiento para A, EE y MI entre los grupos de tratamiento y control ($p = 0,005$, $p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente). Este no fue el caso para la PV, para la cual no se determinaron diferencias estadísticas ($p = 0,097$) mediante la prueba de Kruskal-Wallis complementada con la corrección de Bonferroni (Tabla 6). No se comunicaron eventos adversos o efectos secundarios relevantes.

Tabla 6. Diferencias de puntaje promedio después de la intervención para los valores percentiles en los dos grupos de estudio

	Grupo TMO, diferencia mediana [RIQ]	Grupo control, diferencia mediana [RIQ]	Tamaño del efecto (entre grupos)	Valor p
Atención	10,00 [7,75-15,00]	-10,00 [-11,25-0,00]	0,62	0,005
Memoria icónica	15,00 [15,00-20,00]	-10,00 [-13,00- -4,00]	0,86	<0,001
Estructuración espacial	-22,50 [-29,00- -5,00]	-35,00 [-38,75 - -20,00]	0,79	<0,001
Percepción visual	-10,00 [-18,75- -5,00]	0,00 [-7,00-5,50]	-0,51	0,097

RIQ = rango intercuartil; TMO = tratamiento manipulativo osteopático

La duración media (\pm desviación estándar) de las intervenciones fue la siguiente (en minutos): anamnesis - 1ª sesión - 16,2 (\pm 1,6), exploración 10,8 (\pm 0,6) y tratamiento 10,4 (\pm 0,6). La cantidad media de DSs diagnosticadas por participante al inicio de la intervención fue 4 (\pm 0,5) en la primera sesión, reduciéndose a 1,5 (\pm 0,5) en la última; siendo las zonas más prevalentes: cráneo (30 %), diafragma (17,1 %) y columna cervical (12,8 %) - Tabla 7. La proporción de técnicas utilizadas fue la siguiente: técnicas de tensión ligamentosa equilibrada (61,4 %), técnicas de tensión membranosa equilibrada y osteopatía en el campo craneal (30 %), y técnicas de liberación posicional facilitada (8,6 %).

Tabla 7. Localización de las disfunciones somáticas (DSs). Fase 1

Localización DSs	N (%)
Cráneo	42 (30)
Diafragma	24 (17,1)
Cervical	18 (12,8)
Abdomen	12 (8,6)
Sacro	8 (5,7)
T12-L1	6 (4,3)
T9-T12	6 (4,3)
Ilíaco D	4 (2,8)
Lumbar	4 (2,8)
Costillas	4 (2,8)
Cintura escapular	4 (2,8)
Codo	4 (2,8)
Cadera	2 (1,4)
Tobillo	2 (1,4)

DSs = disfunciones somáticas; N = número de DSs

Objetivo principal número 3. Conocer el efecto de una intervención de tratamiento manipulativo osteopático en la calidad de vida relacionada con la salud de niños/as y adolescentes con trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF), fue conseguido mediante la realización de la segunda fase.

Los resultados se exponen a continuación:

12 participantes diagnosticados/as de TEAF fueron incluidos/as en este estudio: 7 con SAF completo y 5 con SAF parcial. La proporción por género (masculino/femenino) fue 8/4 (Tabla 8.1). Las puntuaciones basales del Cuestionario Kidscreen se muestran en la Tabla 8.2. No se observaron efectos adversos graves en ninguna de las intervenciones. Se informó de un efecto adverso leve (dolor/incomodidad) por parte de un participante (8,3 % del total de la muestra) después de una sesión (0,96 % del total de sesiones). Ningún/a participante abandonó el estudio antes de su finalización.

Tabla 8.1. Características basales del grupo de estudio. Fase 2: sexo diagnóstico y edad de ingreso

	Grupo TMO (n=12)	valor p
Niños/niñas	8/4	0,215
SAF completo/parcial	7/5	0,735
Edad de ingreso al estudio (años), mediana (RIQ)	11,0 (10,2-12,0)	

RIQ = rango intercuartil

**Tabla 8.2. Características basales del grupo de estudio. Fase 2:
Cuestionario Kidscreen**

Dimensiones	Kidscreen		
	Niños/as	Padres/madres	valor p
1 Bienestar físico, mediana (RIQ)	54,0 (42,5-71,0)	55,9 (52,7-59,4)	0,308
2. Bienestar psicológico, mediana (RIQ)	53,1 (41,9-59,8)	52,1 (44,1-58,2)	0,480
3. Estado de ánimo, mediana (RIQ)	40,6 (37,2-54,4)	42,0 (36,6-51,3)	0,237
4. Autopercepción, mediana (RIQ)	46,1 (43,2-69,8)	45,4 (42,3-52,3)	0,859
5. Autonomía, mediana (RIQ)	46,8 (43,6-68,7)	48,2 (40,0-50,9)	0,929
6. Relación con padres/madres, mediana (RIQ)	54,6 (49,5-65,9)	50,7 (46,9-61,4)	0,667
7. Recursos económicos, mediana (RIQ)	44,2 (38,6-50,8)	51,9 (46,5-57,3)	0,017
8. Amigos/as y apoyo social, mediana (RIQ)	50,2 (43,6-58,1)	53,0 (36,2-61,2)	0,657
9. Entorno escolar, mediana (RIQ)	54,2 (45,3-61,9)	45,5 (43,8-49,2)	0,182
10. Aceptación social, mediana (RIQ)	35,4 (22,4-48,1)	30,9 (27,6-42,3)	0,929
Suma, mediana (RIQ)	49,5 (45,9-57,8)	48,1 (45,2-50,0)	0,182

RIQ = rango intercuartil

Se analizaron los resultados pre-post del Cuestionario Kidscreen, autoadministrado, realizado por los/as niños/as y adolescentes, y el de padres/madres para comprobar las diferencias existentes. Para ello se utilizó un ANOVA de dos vías para comparar el efecto del score (pre-post), los grupos (niños/as y padres/madres) y el efecto de interacción del grupo, como se muestra en la Tabla 9:

Tabla 9. Estadísticos de prueba para modelos lineales generales (ANOVA bidireccional con diseño de medidas repetidas) que evalúan las diferencias en las puntuaciones relevantes entre los exámenes previos y posteriores (puntuación de efectos principales), las diferencias en las puntuaciones de resultados entre los grupos de niños/as y padres/madres (grupo de efectos principales) y si la evolución temporal de las puntuaciones varía entre grupos (interacción del grupo por puntuación)

	<i>Main effect score</i>	<i>Main effect group</i>	<i>Interaction group x score</i>
Kidscreen	F = 24,347 df ₁ = 1 df ₂ = 10 partial η^2 = 0,730 p = 0,001	F = 0,055 df ₁ = 1 df ₂ = 10 partial η^2 = 0,006 p = 0,820	F = 4,934 df ₁ = 1 df ₂ = 10 partial η^2 = 0,354 p = 0,048

En el análisis por categorías mediante la prueba de Wilcoxon, se observaron diferencias estadísticamente significativas pre-post intervención en los resultados de cuatro dimensiones (Estado de ánimo, p = 0,008; Autopercepción, p = 0,016; Entorno escolar, p = 0,008; y Aceptación social, p = 0,017) y en la valoración global (p = 0,002) de la versión para padres/madres (Tabla 10).

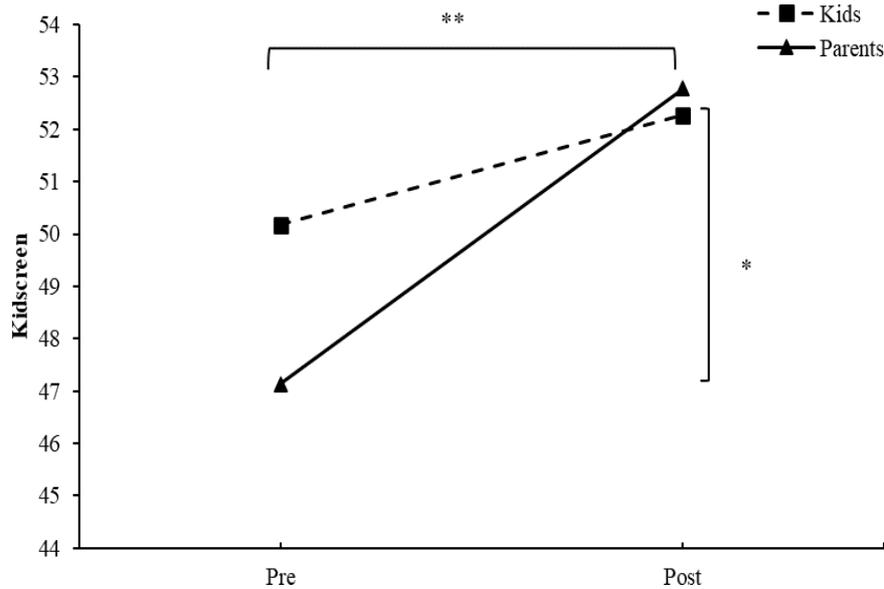
Tabla 10. Análisis de las dimensiones del Kidscreen entre la medición pre y post en los grupos de cuestionarios administrados a los/as niños/a y a los/as padres/madres

	Niños/as			Padres/madres		
	Pre, mediana (RIQ)	Post, mediana (RIQ)	valor p	Pre, mediana (RIQ)	Post, mediana (RIQ)	valor p
1. Bienestar físico	54,0 (42,5-71,0)	57,5 (52,4-73,2)	0,161	55,9 (52,7-59,4)	57,6 (52,7-71,2)	0,373
2. Bienestar psicológico	53,1 (41,9-59,8)	51,9 (45,1-68,5)	0,799	52,1 (44,1-58,2)	50,5 (45,9-67,7)	0,167
3. Estado de ánimo	40,6 (37,2-54,4)	42,5 (37,8-50,3)	0,722	42,0 (36,6-51,3)	51,4 (42,3-70,8)	0,008
4. Autopercepción	46,1 (43,2-69,8)	53,8 (44,3-69,8)	0,176	45,4 (42,3-52,3)	52,3 (47,1-60,1)	0,016
5. Autonomía	46,8 (43,6-68,7)	54,7 (41,7-66,7)	0,859	48,2 (40,0-50,9)	48,2 (41,4-60,0)	0,333
6. Relación con padres/madres	54,6 (49,5-65,9)	47,6 (43,3-63,1)	0,260	50,7 (46,9-61,4)	53,6 (47,5-61,4)	0,534
7. Recursos económicos	44,2 (38,6-50,8)	49,3 (30,8-62,9)	0,484	51,9 (46,5-57,3)	64,2 (53,7-65,0)	0,080
8. Amigos/as y apoyo social	50,2 (43,6-58,1)	52,4 (46,4-61,5)	0,114	53,0 (36,2-61,2)	49,6 (42,4-63,1)	0,646
9. Entorno escolar	54,2 (45,3-61,9)	67,8 (47,3-73,8)	0,074	45,5 (43,8-49,2)	50,9 (45,9-62,5)	0,008
10. Aceptación social	35,4 (22,4-48,1)	31,1 (25,0-56,1)	0,507	30,9 (27,6-42,3)	44,8 (34,6-50,5)	0,017
Suma	49,5 (45,9-57,8)	52,3 (45,1-57,1)	0,136	48,1 (45,2-50,0)	50,9 (47,2-61,6)	0,002

RIQ = rango intercuartil

Se detectaron diferencias significativas en los valores pre-post intervención (*Main effect score*; $p = 0,001$) y en los valores del efecto combinado score x grupo (*Interaction group x score*; $p = 0,048$). No se detectó significación estadística en la comparación por grupos (*Main effect group*; $p = 0,820$). La evolución en el tiempo de los resultados de cada grupo se expone en la Figura 1:

Figura 1. Desarrollo temporal del Cuestionario Kidscreen. Las medias marginales estimadas se calculan mediante modelos lineales generales (ANOVA de dos vías con diseño de medidas repetidas). Los datos se dan como media marginal estimada; * $p = 0,048$; ** $p = 0,001$



Se exponen a continuación los resultados por dimensión [Dimensión (número rangos positivos/negativos/empate)], según la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon:

Cuestionario para niños/as y adolescentes: un mayor número de rangos positivos en 6 dimensiones [Bienestar físico (6/2/4), Estado de ánimo (7/4/1), Auto percepción (5/2/4), Amigos/as y apoyo social (8/2/1), Entorno escolar (8/2/1), Aceptación social (6/4/1)] y en la puntuación total (7/5/0), 3 dimensiones obtuvieron un mayor número de rangos negativos [Bienestar psicológico (4/6/2), Autonomía (4/5/2), Relación con padres/madres(4/5/2)] y 1 el mismo número de rangos positivos y negativos [Recursos económicos (4/4/1)].

Cuestionario para padres/madres: un mayor número de rangos positivos en 8 dimensiones [Bienestar psicológico (7/4/1), Estado de ánimo (10/2/0), Auto percepción (9,1,2) Autonomía (6/4/2), Relación con padres/madres (7/4/1), Recursos económicos (4/1/3), Entorno escolar (9/2/1), Aceptación social (8/2/2)] y en la puntuación total (12/0/0), 1 dimensión obtuvo un mayor número de rangos

negativos [Bienestar físico (4/5/3)] y 1 el mismo número de rangos positivos y negativos [Amigos/as y apoyo social (5/5/2)].

La duración media (\pm desviación estándar) de cada parte de la intervención fue la siguiente (en minutos): anamnesis - 1ª sesión - 20,7 (± 1); exploración: 12,4 (± 1); tratamiento: 13,3 ($\pm 1,6$). La cantidad media de DSs encontradas por participante al inicio de la intervención fue 5,5 ($\pm 1,1$) en la primera sesión, disminuyendo a 4,8 ($\pm 1,1$) en la 3ª sesión y 2,9 ($\pm 0,7$) en la última; siendo las zonas más prevalentes: cráneo (27,8 %); diafragma (13 %) y T12-L1 (10 %) - Tabla 11. Un 41,6 % de los/as participantes comunicó al menos un síntoma de dolor durante la intervención. La proporción de técnicas utilizadas fue la siguiente: técnicas de tensión ligamentosa equilibrada (50,9 %), técnicas de tensión membranosa equilibrada y osteopatía en el campo craneal (28,8 %), técnicas de liberación miofascial (10 %), y técnicas de liberación posicional facilitada (10,3 %).

Tabla 11. Localización de las disfunciones somáticas (DSs). Fase 2

Localización DSs	N (%)
Cráneo	111 (27,8)
Diafragma	52 (13)
T12-L1	40 (10)
Sacro	31 (7,8)
Pelvis	24 (6)
Cervical	22 (5,5)
Lumbar	21 (5,3)
Costillas	18 (4,5)
Tórax	16 (4)
T9-T12	13 (3,2)
Abdomen	12 (3)
Pie	12 (3)
Ilíaco D	7 (1,7)
Tobillo	7 (1,7)
T1-T4	5 (1,2)
Cadera	5 (1,2)
Codo	2 (0,5)
Cintura escapular	1 (0,2)

DSs = disfunciones somáticas; N = número de DSs

Objetivo secundario número 1. Evaluar la aplicación del Cuestionario Kidscreen-52 en la medición de la calidad de vida relacionada con la salud previa y posterior a una intervención de tratamiento manipulativo osteopático en niños/as y adolescentes con trastorno del espectro alcohólico fetal.

Objetivo secundario número 2. Evaluar la concordancia de los resultados de calidad de vida relacionada con la salud entre los cuestionarios administrados a los/as niños/as y a los/as padres/madres corresponden a la segunda fase.

Los resultados se exponen a continuación:

El porcentaje de respuesta de la versión autoadministrada fue un total del 96 %, siendo un 93,6 % en el cuestionario pre y un 98,5 % en el post. El porcentaje de respuesta en la versión para padres/madres fue de un 98,3 %, completando un 98,5 % el cuestionario pre y un 98,1 % el cuestionario post. Se detectaron respuestas incoherentes o repetitivas en el 66,6 % de los cuestionarios de niños/as (85,7 % SAF completo; 40 % SAF parcial), en al menos una dimensión.

En relación con la concordancia de los resultados entre los grupos de niños/as y padres/madres: se encontraron diferencias significativas en la dimensión Recursos económicos ($p = 0,017$) en los cuestionarios previos, y en las dimensiones Estado de ánimo ($p = 0,023$), Entorno escolar ($p = 0,015$) y Aceptación social ($p = 0,012$) en los cuestionarios posteriores a la intervención (Tabla 12).

Tabla 12. Análisis de las dimensiones del Kidscreen entre los grupos de cuestionarios administrados a los/as niños/as y a los/as padres/madres en el período pre y post

	Pre			Post		
	Self, mediana (RIQ)	Padres, mediana (RIQ)	valor p	Self, mediana (RIQ)	Padres, mediana (RIQ)	valor p
1. Bienestar físico	54,0 (42,5-71,0)	55,9 (52,7-59,4)	0,308	57,5 (52,4-73,2)	57,6 (52,7-71,2)	0,209
2. Bienestar psicológico	53,1 (41,9-59,8)	52,1 (44,1-58,2)	0,480	51,9 (45,1-68,5)	50,5 (45,9-67,7)	0,272
3. Estado de ánimo	40,6 (37,2-54,4)	42,0 (36,6-51,3)	0,237	42,5 (37,8-50,3)	51,5 (42,3-70,8)	0,023
4. Autopercepción	46,1 (43,2-69,8)	45,4 (42,3-52,3)	0,859	53,8 (44,3-69,8)	52,3 (47,1-60,1)	0,408
5. Autonomía	46,8 (43,6-68,7)	48,2(40,0-50,9)	0,929	54,7 (41,7-66,7)	48,2 (41,4-60,0)	0,308
6. Relación con padres	54,6 (49,5-65,9)	50,7 (46,9-61,4)	0,667	47,6 (43,3-63,1)	53,6 (47,5-61,4)	0,066
7. Recursos económicos	44,2 (38,6-50,8)	51,9 (46,5-57,3)	0,017	49,3 (30,8-62,9)	64,2 (53,7-65,0)	0,090
8. Amigos/as y apoyo social	50,2 (43,6-58,1)	53,0 (36,2-61,2)	0,657	52,4 (46,4-61,5)	49,6 (42,4-63,1)	0,875
9. Entorno escolar	54,2 (45,3-61,9)	45,5 (43,8-49,2)	0,182	67,8 (47,3-73,8)	50,9 (45,9-62,5)	0,015
10. Aceptación social	35,4 (22,4-48,1)	30,9 (27,6-42,3)	0,929	31,1 (25,0-56,1)	44,8 (34,6-50,5)	0,012
Suma	49,5 (45,9-57,8)	48,1 (45,2-50,0)	0,182	52,3 (45,1-57,1)	50,9 (47,2-61,6)	0,071

RIQ = rango intercuartil

DISCUSIÓN

Atendiendo a la demanda de las recientes revisiones sistemáticas (161,165), esta tesis doctoral ofrece una aproximación para un abordaje innovador y precoz del TEAF. A través de la revisión de la literatura se demuestra que éste es el primer trabajo que evalúa el efecto del tratamiento osteopático en el TEAF, a la vez que se objetiva la necesidad de implementar esfuerzos en la investigación de intervenciones eficaces y específicas, enfocadas al tratamiento precoz e individualizado a la realidad de los/as afectados/as por el TEAF y sus familias (161,165). Así pues, a partir de la revisión de la literatura, se exponen en el apartado *Osteopatía y Tratamiento Manipulativo Osteopático (TMO)* los argumentos que permiten confirmar la primera y la segunda hipótesis: (1) una intervención de tratamiento manipulativo osteopático mejora el desarrollo motriz, perceptivo y cognitivo infantil, y (2) una intervención de tratamiento manipulativo osteopático mejora los niveles de calidad de vida relacionada con la salud.

De esta manera, la osteopatía resulta ser una herramienta terapéutica aplicable y potencialmente eficaz para la mejora de los trastornos neurocognitivos asociados al TEAF y de la CVRS de los/as niños/as y adolescentes con TEAF. Con este objetivo, se ha diseñado un plan de investigación dividido en 2 fases, mediante los dos trabajos de investigación que forman esta tesis doctoral. El primero es una intervención preliminar realizada mediante un estudio piloto, que corresponde al artículo publicado: *Efficacy and feasibility of an osteopathic intervention for neurocognitive and behavioral symptoms usually associated with fetal alcohol spectrum disorder*. Esta primera intervención, sobre población con sintomatología asociada al TEAF, permitió obtener información sobre la aplicabilidad y la eficacia del TMO, así como la validación de la intervención. Y una segunda aplicación evalúa el efecto del TMO en la CVRS de niños/as y adolescentes con TEAF. Esta línea de trabajo coincide con la expuesta en la reciente revisión sobre osteopatía pediátrica de DeMarsh et al. (200), en la que indican que la investigación en TMO debe evaluar primero la viabilidad y la seguridad de la aplicación del TMO en ciertos grupos de población, así como la importancia de la investigación en TMO para poder explicar a los/as pacientes

qué esperar del tratamiento osteopático (199). De esta manera, este trabajo muestra que el TMO puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento del TEAF, objetivando mejoras postintervención en funciones neurocognitivas comúnmente afectadas en el trastorno mediante la primera fase, y en la CVRS de un grupo de niños/as y adolescentes con TEAF, mediante la segunda fase.

Tal como se ha expuesto en el párrafo anterior, en la primera fase se aplica una intervención a un grupo de niños/as con clínica habitualmente presente en la población con TEAF. De esta manera y según la revisión de la literatura (161,165), el tratamiento de los síntomas neurocognitivos es un objetivo prioritario, en especial del déficit de atención como comorbilidad más frecuente (120). En esta misma línea, algunas estrategias terapéuticas han demostrado que pueden conseguirse mejoras en la atención de los/as niños/as con TEAF (165,269). Tal como se expone en el apartado *Osteopatía y Tratamiento Manipulativo Osteopático (TMO)*, el desarrollo de la percepción y la cognición está vinculado al sistema somatosensorial (240–242) y los efectos potenciales de las DSs (247–249). En nuestra revisión de la literatura no se han encontrado estudios que evalúan las intervenciones de TMO en casos con síntomas neurocognitivos y conductuales comúnmente asociados al TEAF (28,31,165). Además, existe una ausencia de estudios relevantes que evalúen la eficacia del TMO en el desarrollo neuropsicológico. Accorsi et al. (247) sugieren que el TMO puede mejorar el rendimiento de la atención selectiva y sostenida en niños/as y adolescentes con TDAH, aunque se requiere más investigación al respecto.

El diseño de una intervención preliminar sobre población sin TEAF era necesario debido a la importante presencia de la población con TEAF en nuestra comunidad, con una alta prevalencia de afectados/as procedentes de la adopción internacional (20,49). Además, en la revisión de la literatura no se han encontrado estudios que evaluaran la seguridad, aplicabilidad y eficacia del TMO sobre síntomas asociados al TEAF. En ese sentido, cabe subrayar la necesidad de llevar a cabo más investigación en el campo de la osteopatía pediátrica (198,255,270), en particular en cuanto a viabilidad y seguridad de las

intervenciones, previamente a su aplicación en grupos de población específica (200).

Así pues, tal como se apunta en el párrafo anterior, el perfil sociodemográfico de la población con TEAF en nuestra comunidad (20) se caracteriza por un alto índice de niños/as con TEAF que han sido adoptados/as en países de Europa del Este. Este hecho conlleva que presenten una alta prevalencia de necesidades especiales (49) y por lo tanto, pueden ser susceptibles a intervenciones experimentales. Por consiguiente, la validación previa de cualquier nueva intervención terapéutica dirigida a esta población debe ser una prioridad. De esta manera, mediante la primera fase se han evaluado casos con sintomatología neurocognitiva y conductual sin diagnóstico de TEAF (258), con el objetivo de evaluar la viabilidad y la eficacia de una intervención de TMO para aplicarla posteriormente a niños/as y adolescentes con TEAF. El diseño de la primera fase también perseguía el objetivo de aplicar la intervención de TMO de la manera más temprana posible, pues existe evidencia que la aplicación precoz del TMO puede tener un mayor beneficio en el desarrollo infantil (221,249), a la vez que permite un análisis metodológico y una evaluación objetiva, limitando el máximo posible la presencia de sesgos.

En consecuencia, debido a la ausencia de un perfil neuropsicológico específico definido para el TEAF (258,271) y a la escasa literatura encontrada en la revisión sobre el efecto de la EPA en niños/as menores de 6 años (272,273), se seleccionó una muestra preliminar de niños/as con síntomas de A reducida (126,259). Paralelamente, se han evaluado otras funciones neurocognitivas y conductuales comúnmente observadas en pacientes con TEAF - MI, EE y PV - (136,161,165,258,274). Tal como se ha expuesto en el párrafo anterior, existe evidencia de que la comorbilidad neurocognitiva más frecuente en la población con TEAF es la inatención (120) y este criterio, en cuanto a función de la que depende en buena medida el desarrollo neurocognitivo del individuo (126,275), ha permitido homogeneizar la muestra de estudio mediante un criterio objetivable y significativo. Así pues, se ha realizado la selección de una muestra de niños/as de 3 a 6 años - con sintomatología de inatención (63,126) - y la evaluación de

una intervención de 4 semanas con una medida de las variables previa y posterior, para objetivar sus efectos.

En la revisión de la literatura, se ha encontrado evidencia del potencial terapéutico sobre la A en la población con TEAF de algunas intervenciones terapéuticas (28,161,165). El estudio de Kerns et al. (269) muestra mejoras inmediatas postintervención en la A sostenida y selectiva, extendiéndose también a la fluidez en las áreas de matemáticas y lectura. El método *Sustained Attention Training* muestra mejoras en el grupo intervención respecto al grupo control en niños/as de 6 a 11 años que se han sometido a sesiones individuales diarias de 30 minutos durante 12 días (28,161,165). Por otro lado, la medicación estimulante puede disminuir la hiperactividad y la impulsividad pero no mejora la A (28,165). Los neurolépticos parecen mejorar el autocontrol, la asertividad y los comportamientos problemáticos según cuestionarios realizados por padres/madres y maestros/as (28,165). El programa *GoFAR* muestra efectos positivos en la A, funcionamiento adaptativo, habilidades de autorregulación y comportamiento disruptivo (28,165). Hay 3 estudios que muestran la efectividad del programa *ALERT*, específicamente adaptado para niños/as con TEAF, sobre el funcionamiento ejecutivo (28,161,276). La intervención de terapia grupal *PACT (Psychobiological Approach to Couples Therapy)* mejora el funcionamiento ejecutivo y la resolución de problemas emocionales del/de la niño/a, según cuestionarios realizados por padres/madres o cuidadores/as (28,161,165). Por otra parte, la suplementación prenatal con micronutrientes tiene un efecto protector sobre el desarrollo cognitivo. Los resultados preliminares de la suplementación con colina posnatal indican mejoras en la memoria explícita y mejoras significativas en el razonamiento visoespacial no verbal y en la memoria de trabajo no verbal después de 4 años (165). En el mismo estudio no se encontró evidencia del efecto de la suplementación con colina sobre la memoria y el déficit de atención después de una intervención de 6 semanas (165). En la reciente revisión de Ernst et al. (107), se apunta que la suplementación con colina pre y posnatal puede inducir efectos positivos a largo plazo en la neuroplasticidad, aunque sus beneficios en la función neurocognitiva no sean observables a corto plazo. El trabajo de Gimbel et al. (277) confirmaría la

hipótesis del efecto positivo de la colina a largo plazo. Por otra parte, existe evidencia de que una intervención de lenguaje y alfabetización mejora las habilidades de lectura, ortografía y prealfabetización, así como del aumento del conocimiento matemático mediante intervenciones matemáticas (161,165). La capacitación en realidad virtual puede facilitar el aprendizaje y la terapia de control cognitivo en el aula puede mejorar el comportamiento (28,161). Asimismo, una intervención de entrenamiento en habilidades sociales mejora las habilidades sociales y los comportamientos en el hogar, aunque no lo consigue en la escuela (28,161,165). En esta misma línea, una intervención de actividad física de 8 semanas de duración ha demostrado mejoras en la función ejecutiva de niños/as y adolescentes (172,173) y un programa de entrenamiento musical puede tener un efecto positivo en la atención de niños/as con TEAF (174).

Así pues, la primera fase muestra que una intervención de TMO de 4 semanas de duración, administrada por un osteópata pediátrico cualificado, es un enfoque terapéutico viable y efectivo para niños/as de 3 a 6 años que presentan síntomas neurocognitivos y conductuales comúnmente presentes en el TEAF (134,257,258,278) mejorando la A, la EE y la MI, pero no la PV. Además, se han observado resultados positivos estadísticamente significativos en A y MI en el grupo con TMO. De esta manera, se muestran resultados positivos postintervención en una población definida, significativos en 3 de las 4 variables evaluadas. Estos resultados pueden deberse a que las intervenciones de TMO tienen efectos sobre las DSs, lo que en consecuencia reduce el posible impacto negativo sobre el desarrollo cognitivo y perceptivo (193,248,249). Por todo ello, es necesaria más investigación para evaluar el efecto de las intervenciones de TMO en niños/as menores de 6 años con niveles bajos de A.

Los resultados postratamiento muestran un efecto favorable de la intervención de TMO en el desarrollo neuropsicológico general en relación con la evolución negativa de estas variables en el tiempo. Aunque las características del trabajo no permiten sacar conclusiones adicionales, los resultados sugieren la necesidad de profundizar más en los estudios sobre la evolución del desarrollo neuropsicológico global en niños/as en edad preescolar, tal como afirman Sjöwall

et al. (275). De esta manera, los déficits neuropsicológicos tempranos pueden ser identificados y tener un valor predictivo en el futuro desarrollo de los síntomas del TDAH y el rendimiento académico posterior (275).

El número promedio de DSs por participante al inicio del estudio fue de 4 ($\pm 0,5$) - siendo las localizaciones más prevalentes: cráneo (30 %), diafragma (17,1 %) y cervical (12,8 %) - y 1,5 ($\pm 0,5$) en la última sesión. Las intervenciones de TMO pueden explicar los resultados positivos observados en las DSs. Estos resultados parecen corroborar datos de trabajos anteriores (247,249), aunque las características de nuestro estudio limitan comparaciones adicionales. Los diferentes niveles de mejora pueden explicarse por los distintos procesos de desarrollo y vías de maduración de cada una de las variables evaluadas (126), lo que sugiere que las DSs y las intervenciones de TMO pueden tener distintos efectos en cada proceso. En esta misma línea y tal como hemos comentado en el apartado *Osteopatía y Tratamiento Manipulativo Osteopático (TMO)*, es necesaria más investigación para profundizar en los mecanismos de acción y los efectos del TMO en las DSs (193). La plasticidad neural y los mecanismos de neurodesarrollo presentes durante las primeras etapas de la vida pueden explicar los efectos positivos observados en nuestro trabajo a pesar de la corta duración del estudio (126,257). Estos argumentos están en la misma línea que los expuestos en la literatura (28,31,126,165) acerca de la importancia de las intervenciones tempranas en trastornos neurocognitivos y conductuales.

Por otra parte, cabe apuntar que a pesar de la relevancia de los hallazgos expuestos, este estudio tiene algunas limitaciones. Se trata de un estudio piloto que muestra un efecto favorable del TMO en niños/as de 3 a 6 años con problemas de atención. Por lo tanto, es necesaria más investigación para evaluar si esta intervención puede ayudar a todos/as los/as niños/as con problemas de atención, incluidos/as aquellos/as con TEAF. Además, cabe resaltar que el déficit de atención en la muestra seleccionada puede tener una etiología diferente a la de la población con TEAF; este factor debe tenerse en cuenta y puede conducir a resultados y conclusiones distintas en comparación con los observados en una población con TEAF. En los casos de EPA, el impacto de la combinación de

factores genéticos y epigenéticos a lo largo del desarrollo pre y posnatal dificulta el establecimiento de un perfil neuropsicológico específico (258,271) y la determinación de su progresión en el tiempo (134). Cabe remarcar la creciente evidencia en relación con que muchos/as niños/as con diagnóstico de TDAH podrían mostrar síntomas de TDAH secundarios a EPA. Además, el TDAH secundario a EPA puede presentar distintas características clínicas en comparación con el TDAH sin EPA (279). En el estudio de Alger et al. (279), se objetivaron distintas afectaciones en la sustancia blanca supraventricular entre la población con TDAH con EPA respecto a la población no expuesta al alcohol prenatalmente.

Por otro lado, el pequeño tamaño de la muestra - que restringe la evaluación de la eficacia - y la duración del estudio limitan cualquier conclusión. La edad de la muestra es a la vez un punto fuerte y débil del estudio, ya que el TMO en individuos de 3 a 6 años permitiría intervenir en el desarrollo neuronal temprano y de esta manera ofrecer la intervención durante las dificultades tempranas del desarrollo neurológico. Sin embargo, la cantidad y variedad de herramientas de evaluación neurocognitiva y conductual para niños/as menores de 6 años es escasa (126,272). La corta duración del estudio es una limitación para objetivar mejoras en el desarrollo neuropsicológico. Además, la capacidad que tienen los/as niños/as para aprender y recordar las pruebas puede ser un sesgo en la evaluación (126). Para homogeneizar la muestra en función del déficit de atención, se ha realizado una valoración de la A mediante la escala de atención de la batería neuropsicológica Cumanin® durante las 4 semanas previas a la intervención, factor que puede aumentar el sesgo de recuerdo en la variable A. Las limitaciones antes mencionadas, pueden reducirse aumentando el tamaño de la muestra y la duración del estudio, así como añadiendo un período de seguimiento más allá del período posterior al tratamiento (31). Este hecho permitiría determinar si los resultados alcanzados se mantienen en el tiempo. Además, se pueden utilizar otras herramientas de evaluación preintervención - durante el período de reclutamiento - para reducir el sesgo de recuerdo de la variable de A.

Por otra parte, Cumanin[®] es un instrumento de evaluación neuropsicológica validado en España para niños/as entre 36 y 78 meses de edad, ampliamente utilizado en España y otros países de habla hispana (280–282). Esto significa que los resultados pueden no ser reproducibles en muestras de poblaciones de otros países. La fiabilidad del cuestionario se considera aceptable y está avalada por un estudio que incluye una muestra de 803 participantes (126). Así pues, se utilizaron 4 escalas específicas del cuestionario Cumanin[®]. Aunque las escalas han sido diseñadas para medir cada variable de forma independiente, usar las escalas por separado puede implicar un posible sesgo. Este hecho fue compensado mediante el estricto seguimiento de las instrucciones y pasos descritos para la evaluación (126). Durante la redacción de este manuscrito se publicó una nueva versión del cuestionario Cumanin[®] (Cumanin[®]-2) (125), una versión ampliada y actualizada para la evaluación neuropsicológica de niños/as. Cabe subrayar que nuestro estudio no pretendía evaluar y analizar el estado neuropsicológico global de los/as participantes, sino evaluar las variables seleccionadas y determinar su evolución en el tiempo. Por lo tanto, las herramientas de evaluación utilizadas en este trabajo conservan su validez en cuanto a evaluación previa y posterior a la intervención. Además, en futuras intervenciones que involucren poblaciones con TEAF en este rango de edad, debe considerarse el uso de Cumanin[®]-2, ya que hasta la fecha no hay referencias en la literatura que describan el significado clínico de los cambios en las medidas de las escalas utilizadas. Aunque las características de este estudio no permiten sacar mayores conclusiones, nuestros resultados sugieren la necesidad de más estudios sobre ciertas presentaciones clínicas caracterizadas por déficits en el desarrollo neurocognitivo y conductual, campo explorado por Frymann et al. (248,249) hace varios años.

Así pues, la mejora estadísticamente significativa obtenida en la A, MI y EE; así como la ausencia de efectos adversos y la ausencia de abandono de participantes durante la realización del estudio, permiten confirmar la tercera hipótesis de la tesis, es decir, una intervención de TMO es aplicable y efectiva en el tratamiento de síntomas asociados al TEAF, y el segundo objetivo principal, conocer la aplicabilidad y eficacia de una intervención de TMO en niños/as y

adolescentes con síntomas neurocognitivos asociados al TEAF. De esta manera, siguiendo los pasos del plan de investigación diseñado, la intervención de TMO puede ser aplicada y evaluada en una muestra de niños/as con TEAF.

Tal como hemos expuesto en el apartado *Adopción: Prevalencia, adopción internacional y problemas de salud relacionados con la adopción*, la población diagnosticada con el TEAF en nuestro país tiene ciertas particularidades sociodemográficas. Las cifras sobre adopción internacional (20) y la alta prevalencia de TEAF en la población adoptada de países de Europa del Este (20) determinan la situación actual en nuestra sociedad. Debido a estas características y a la necesidad expuesta en la literatura sobre el estudio de intervenciones terapéuticas en la adolescencia (165), en la Fase 2 se ha seleccionado una muestra de niños/as y adolescentes con TEAF adoptados/as de países de Europa del Este. Cabe subrayar que ya se han objetivado niveles disminuidos de CVRS en jóvenes adultos/as con TEAF procedentes de la adopción de estos países (153). Para la evaluación de la CVRS se ha utilizado el Cuestionario Kidscreen (265) como herramienta de medición por su carácter genérico y multidimensional, incluyendo las áreas física, emocional, cognitiva y social. Además, la versión utilizada del cuestionario es considerada una herramienta transcultural, utilizada en varios países por lo que los resultados pueden extenderse a distintas zonas geográficas.

Del conjunto de posibles participantes contactados/as por el GRIE, un total de 31 cumplían los criterios de selección. El objetivo inicial era la selección de 30 participantes. Tal como se ha expuesto en el apartado *Material y métodos*, finalmente 12 participantes aceptaron participar en el estudio. Estos datos de participación - un 40 % de la muestra esperada - son similares a los descritos en el Informe de Catalunya (20), en el que se consiguió la participación de un 46,7 % de la muestra deseada (265). Según nuestra opinión, los niveles de participación por debajo de lo deseado pueden explicarse por los argumentos expuestos en la literatura (84,178) acerca de las experiencias vividas por las familias en el contexto de las dificultades en el diagnóstico precoz, los sentimientos de falta de intervenciones terapéuticas eficaces, las experiencias

negativas vividas debidas al desconocimiento del trastorno por parte de los/as profesionales de la salud o la pérdida de la cadena de localizabilidad tras la adopción, entre otros. Debemos considerar factores como la ausencia de evidencia previa del efecto del TMO en la CVRS de los/as afectados/as por el TEAF, el desconocimiento de la osteopatía por parte de algunas familias y los inconvenientes derivados del desplazamiento a la ciudad de Barcelona - la mayoría de familias candidatas residían fuera de la ciudad - para las intervenciones. Por otra parte, el porcentaje de participación contrasta con la completa adherencia a la intervención, sin ningún abandono durante el transcurso del estudio, lo que confirmaría el argumento de Domeij et al. (178) acerca del gran valor que las familias afectadas otorgan a la intervención sanitaria, así como el trabajo de Pruner et al. (179), que señala la importancia de intervenciones con un enfoque individualizado y centrado en la familia. También coincide con un bajo índice de abandono comunicado en la mayoría de estudios realizados para mejorar la salud mental y el consumo de sustancias en la población con TEAF (283).

De esta manera, los resultados obtenidos en los cuestionarios Kidscreen administrados a los/as niños/a y a los/as padres/madres confirman la cuarta hipótesis: una mejora estadísticamente significativa de los resultados postintervención en el *Main Effect Score* y en el *Interaction group score* objetivan que una intervención de TMO tiene un efecto favorable en la CVRS de los/as niños/as y adolescentes con TEAF. A continuación se expone la información obtenida en relación con el tercer objetivo principal de esta tesis doctoral, es decir, conocer el efecto de una intervención de tratamiento manipulativo osteopático sobre la calidad de vida relacionada con la salud de niños/as y adolescentes con TEAF. Siguiendo las recomendaciones del cuestionario (265), se consideraron también los resultados por dimensiones. Así pues, en el análisis pormenorizado se observa una mejora estadísticamente significativa en 4 dimensiones de la versión para padres/madres, además de la puntuación total: Estado de ánimo, Autopercepción, Entorno escolar y Aceptación social.

1. Estado de ánimo: describe el estado emocional y los sentimientos depresivos, así como la relación con el sufrimiento y el dolor percibido por la soledad, tristeza, suficiencia y resignación. Los resultados positivos se relacionan con sentimientos de bienestar, de buen estado anímico y de humor. Esta dimensión obtuvo los mejores resultados pre-post intervención.
2. Autopercepción: evalúa el grado de autoestima y la percepción de cómo es valorado/a por los/as demás. La mejora en esta dimensión indica un aumento de la autoconfianza y satisfacción con uno/a mismo/a, con su cuerpo y su apariencia.
3. Entorno escolar: esta dimensión ofrece una visión sobre la percepción de la capacidad cognitiva, en este caso, de la percepción de los/as padres/madres de la capacidad del niño/a. Los resultados positivos objetivados muestran que la capacidad de aprendizaje y concentración se observa mejorada por parte de los/as padres/madres en los resultados posteriores. Describe la percepción sobre su capacidad cognitiva, de aprendizaje y de concentración, así como el grado de satisfacción con sus habilidades y rendimiento en la escuela. Analiza también la calidad de relación con sus profesores/as y sus sentimientos hacia la escuela.
4. Aceptación social (*bullying*): de la misma manera que la escala Estado de ánimo, los resultados objetivan una mejora significativa en la percepción de los/as padres/madres en los sentimientos de ansiedad y aislamiento vividos por sus hijos/as, en este caso, en el ambiente escolar. Esta dimensión evalúa si el/la niño/a siente rechazo de sus compañeros/as en la escuela y si ésta les genera ansiedad.

Según la prueba de Wilcoxon de los rangos con signo todos los rangos de la puntuación total de la versión para padres/madres fueron positivos, con una clara significación estadística. Cabe subrayar que los dominios con resultados favorables significativos evalúan áreas relevantes de dificultad de los/as niños/as y adolescentes con TEAF, como su bienestar, la autoestima, la capacidad de aprendizaje y la aceptación social (32,175,178,179). Aunque las características de este estudio limitan la extracción de más conclusiones al respecto, estos

resultados sugieren que la intervención de TMO es efectiva en áreas clave de dificultad en los/as niños/as y adolescentes con TEAF. Asimismo, estos resultados están en la misma línea que los trabajos de Duncan et al. (251) y de Castellarin, Drysdale y Patel (250), aunque las distintas características de los estudios limitan comparaciones adicionales.

Se observa un mismo número de participantes con rangos positivos y negativos en un total de 2 dimensiones: 1 en la versión autoadministrada: Recursos económicos, y 1 en la versión para padres/madres: Amigos y apoyo social. Se observa un mayor número de rangos negativos que positivos, sin significación estadística, en un total de 4 dimensiones: 3 en la versión autoadministrada: Bienestar psicológico, Autonomía y Relación con padres/madres y vida familiar, y 1 en la versión para padres/madres: Bienestar físico.

A continuación se expone el análisis de los resultados, sin significación estadística, de las siguientes dimensiones:

1. Bienestar físico: los resultados negativos obtenidos en la versión para padres/madres son sorprendentes en primer término, si bien cabe subrayar que los resultados son no significativos, con un rango negativo del 41,6 % de la muestra y un rango positivo del 33,3 %. Estos resultados están en la misma línea que el argumento expuesto por Domeij et al. (284), acerca que los/as padres/madres expresan que sus hijos/as muestran varias combinaciones de discapacidades físicas, con la presencia de diferentes problemas somáticos y una alta tolerancia al dolor. Además, Pruner et al. (179) apuntan la preocupación de algunos/as padres/madres acerca del retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo motriz de sus hijos/as. Atendiendo a la sensibilidad del TMO en el tratamiento de los problemas somáticos y a su potencial efecto en las discapacidades musculoesqueléticas (195), cabe resaltar que esta dimensión es la única valoración de esta versión con resultados pre-post intervención negativos. Es posible relacionar estos resultados con los hallazgos clínicos realizados durante las intervenciones,

con un total de 2 esguinces de tobillo de segundo grado y 2 contusiones moderadas. Además, un participante inició el tratamiento ortésico con corsé para su escoliosis toracolumbar durante el transcurso del estudio. Estos hechos, que también condicionaban la capacidad de movilidad de los/as participantes afectados/as, se concentraron durante los meses de vacaciones escolares y durante los 2 últimos tercios de la intervención. Este hecho pudo condicionar negativamente la medida posterior de esta dimensión. En el caso de los esguinces y contusiones, consideramos que podría ser debido a la mayor probabilidad de sufrir incidentes traumáticos y caídas en épocas de menor supervisión y control de la impulsividad. Además, los datos de la muestra se alinean con el argumento expuesto por Domeij et al. (178) en tanto que los/as niños/as con TEAF conviven con el dolor y con problemas somáticos, pues un 41,6 % de los/as participantes así lo expresaron durante la intervención. Hay que considerar la posibilidad que la historia natural de éstos sea la agravación, tal como sucede con otras comorbilidades del TEAF (120,257). Así pues, la combinación de los factores expuestos puede explicar el resultado obtenido de esta dimensión en la versión para padres/madres. Un análisis más exhaustivo, mediante un período de seguimiento prolongado y una muestra más grande, sería necesario para observar la evolución de estos resultados y confirmar estas hipótesis.

2. Bienestar psicológico: refleja la percepción de satisfacción con la vida. Revela las emociones experimentadas y si sus experiencias comportan sentimientos positivos de felicidad, diversión y/o alegría. Los resultados positivos de la versión para padres/madres pueden relacionarse con los resultados significativos de la dimensión Estado de ánimo, que también evalúa el componente emocional.
3. Autonomía: evalúa la medida en que se siente capaz de dar forma a su propia vida y de tomar decisiones sobre las AVD. Mide su percepción acerca de su nivel de autonomía, libertad de elección y su grado de independencia. Ambas versiones ofrecen resultados positivos.
4. Relación con padres/madres y vida familiar: los resultados negativos en la versión autoadministrada están en la misma línea de la descripción detallada en la literatura acerca de los sentimientos de los/as niños/as con TEAF

(178,285), en combinación con las experiencias vividas por los/as niños/as procedentes de la adopción internacional (49). Evalúa la relación con los/as padres/madres y el ambiente familiar, la calidad de la interacción y de qué manera percibe los cuidados. Si se siente querido/a, apoyado/a y tratado/a justamente.

5. Recursos económicos: esta medición evalúa la percepción de la capacidad de gestión de recursos y si siente que es la misma que sus iguales. Cabe subrayar que renunciaron a responder sobre este dominio un total de 3 niños/as y 3 padres/madres en el cuestionario preintervención y 3 niños/as y 4 padres/madres en el cuestionario posterior. El motivo expuesto por los/as padres/madres fueron razones personales y de privacidad. El motivo expuesto por los/as niños/as fue que no tenían acceso a recursos económicos propios. Esta dimensión representa un 5,7 % del total de los ítems que forman el cuestionario.
6. Amigos/as y apoyo social: evalúa un aspecto importante como es la habilidad para mantener relaciones de amistad y si se siente integrado/a y respetado/a. Los resultados positivos en la versión autoadministrada coinciden con los resultados obtenidos en los dominios Entorno escolar y Aceptación social. Evalúa la calidad de las relaciones sociales con amigos/as y compañeros/as, el grado de comunicación, de apoyo y aceptación.

Por otra parte, las puntuaciones de CVRS de los/as niños/as y adolescentes preintervención son superiores a las de sus padres/madres, tal como objetivaron los resultados reportados por el estudio de Stade et al. (175). En esta misma línea, Mariasine et al. (286) apuntaron la misma tendencia en la valoración de la función de adolescentes con TEAF, subrayando la importancia de recoger y reconocer la información desde varias perspectivas. Tal como apunta Stade et al. (175), son necesarios más estudios para conocer la causa de estas discrepancias.

El promedio de DSs diagnosticadas por participante al inicio de la intervención fue 5,5 ($\pm 1,1$) en la primera sesión, disminuyendo a 2,9 ($\pm 0,7$) en la última, siendo

las zonas más prevalentes: cráneo (27,8 %); diafragma (13 %) y T12-L1 (10 %). La prevalencia de estas localizaciones se encuentra en la misma línea que los trabajos de Accorsi et al. (247) y Tramontano et al. (192), aunque las distintas características de los estudios limita cualquier conclusión adicional. Ambas fases coinciden en la alta prevalencia de DSs diagnosticadas en cráneo (30 % vs. 27,8 %) y diafragma (17,1 % vs. 13 %). Los índices elevados de localización de DSs en cráneo, sugieren que muchas de estas disfunciones podrían ser de origen perinatal (248). Según Frymann et al. (249), las DSs en niños/as son muchas veces consecuencia del parto o de trauma temprano en la vida del/de la niño/a. Según nuestra opinión, este hecho sugiere una vez más el interés en la aplicación precoz del TMO. Se considera que el período de máximo beneficio potencial de la intervención del TMO es desde el nacimiento a los 2 años de vida (249), aunque los resultados de la Fase 2 muestran que la ventana de acción del TMO puede ser amplia, extendiéndose más allá de la niñez. En esta misma línea y teniendo en cuenta la prevalencia de DSs, cabe apuntar el potencial efecto beneficioso del TMO en el diafragma y su efecto sobre estructuras y tejidos adyacentes (287–290).

Por otra parte, los índices de DSs en el área cervical en la Fase 1, sugieren una mayor incidencia de DSs en esta localización en población con déficit de atención, aunque las características del estudio limitan cualquier conclusión adicional. Por otra parte, la cantidad de DSs halladas en la Fase 2 fue superior a las diagnosticadas en la Fase 1, tanto al inicio de la intervención (4 ($\pm 0,5$) vs. 5,5 ($\pm 1,1$)), como en la tercera sesión - equivalente al final de la intervención de la Fase 1 (1,5 ($\pm 0,5$) vs. 4,8 ($\pm 1,1$)). Estos hallazgos están en la misma línea que los objetivados por Frymann (248), apuntando una mayor incidencia de DSs en niños/as con discapacidad y de Domeij et al. (285), acerca de una mayor presencia de alteraciones somáticas en las personas con TEAF. Este hecho puede indicar que el TMO es una herramienta adecuada para el tratamiento de los/as niños/as y adolescentes con TEAF.

Cualquier comparación de los hallazgos clínicos entre la Fase 1 y 2 estará limitada por las diferentes características de la muestra y de la intervención,

principalmente en los factores de edad, nivel de discapacidad y duración de la intervención. Asimismo, debemos tener en cuenta la posible interacción de la intervención de TMO con tratamientos farmacológicos e intervenciones psicosociales aplicados en la Fase 2, en comparación con la Fase 1, en la que los/as niños/as no tomaban medicación y solamente recibían soporte educativo estándar en las escuelas.

Por otra parte, se detallan a continuación aspectos relacionados con el primero de los objetivos secundarios del presente trabajo: evaluar la aplicación del Cuestionario Kidscreen-52 en la medición de la CVRS previa y posterior a una intervención de TMO en niños/as y adolescentes con TEAF. Si bien los índices totales de respuestas completadas cumplen con el objetivo de aplicación - cuestionario autoadministrado: 96 %; padres/madres: 98,3 % - , en la versión autoadministrada se detectaron incoherencias o respuestas repetitivas, en al menos una dimensión, en el 66,6 % de participantes. Estos resultados ponen en tela de juicio el uso de cuestionarios en esta población, sobre todo en los casos de SAF completo, donde esta proporción se elevó al 85,7 %, frente al 40 % de los participantes con SAF parcial. Si bien estos datos eran esperables, ya que los índices de discapacidad intelectual entre la población con SAF completo son muy elevados, se decidió no excluir de la evaluación autoadministrada a ningún/a participante.

Tal como hemos expuesto en *Material y métodos*, para evitar al máximo los posibles sesgos de realización, los cuestionarios fueron asistidos por profesionales del equipo con experiencia en la evaluación de niños/as y adolescentes con TEAF. Esta metodología sigue la línea argumental de Eiser y Morse (291), en relación con la adaptación de los procedimientos de administración de los autocuestionarios, y el argumento expuesto por Riley (292), acerca del valor de la respuesta de la propia persona cuando los cuestionarios se centran en el bienestar, los síntomas o las fortalezas y necesidades. Así pues, tal como apuntan Young et al. (294) en su evaluación del Cuestionario Kidscreen en niños/as y adolescentes con discapacidad, se ofreció la asistencia profesional para la realización de los cuestionarios cuando la

presentación clínica de los/as participantes lo precisaba. Ante la posibilidad de tener en cuenta los índices de CI, nuestro abordaje metodológico siguió las recomendaciones de Dennis et al. (294), que a su vez son aplicadas en los estudios de Bernes et al. (295) y Pervin et al. (152). De esta manera, Pervin et al. (152) apuntan que los CI bajos son una característica coincidente con el trastorno y que su control no es viable, ya que eliminaría la varianza compartida asociada con el TEAF. Además, una revisión reciente sobre función adaptativa en el TEAF concluye que el CI no puede pronosticar déficits de función adaptativa, siendo esta una función de especial relevancia para la CdV de los/as afectados/as por el TEAF (296).

Hay que resaltar que la decisión de realizar los cuestionarios administrados a los/as niños/as a toda la muestra permitió objetivar un mejor índice de respuesta posterior a la intervención de la versión para niños/as (93,6 % en el pre vs. 98,5 % en el post), que la de padres/madres (98,5 % en el pre vs. 98,1 % en el post). Debe tenerse en cuenta un posible sesgo de recuerdo en los resultados posteriores. Según nuestra opinión, teniendo en cuenta que la versión de padres/madres ofrece una medida que complementa a la versión de los/as niños/as - según Varni et al. (297) los cuestionarios de padres/madres deben incluirse como medida secundaria, considerándose la primaria cuando el niño/a o adolescente tiene una discapacidad que no le permite autoinformar - ofrecer la realización de los cuestionarios a todos/as los/as niños/as y adolescentes asistidos/as por profesionales fue un acierto.

La menor proporción de participantes con respuestas incoherentes en los casos de SAF parcial - un 40 % - permite una valoración más favorable acerca del uso de esta herramienta en casos menos graves, aunque este argumento requiere estudios adicionales. Los elevados índices de discapacidad mental, con CI bajos de la población con SAF completo, pueden ser los motivos por lo que una elevada proporción de participantes respondieran incoherentemente a algunas preguntas. Otros motivos podrían ser las dificultades de percepción, comprensión, razonamiento y procesamiento sensorial (128,139), que condicionarían la interacción entre preguntas y respuestas y la ejecución de la

respuesta. En esta misma línea, Pruner et al. (179) exponen la preocupación de los/as padres/madres por la comunicación expresiva o receptiva de sus hijos/as y Mariasine et al. (286) argumentan que algunas de las discrepancias entre los resultados entre padres/madres y adolescentes pueden ser debidas a las diferencias en la percepción o comprensión de los segundos.

Para que una persona responda a un cuestionario de salud, se considera necesario que tenga al menos una autopercepción básica, entender las nociones elementales de salud y enfermedad, ser capaces de prestar atención, comprender las preguntas, recordar experiencias de salud, discriminar entre distintas respuestas y marcar una respuesta (292). Los mayores índices de respuesta en los cuestionarios posteriores de la versión autoadministrada sugieren que la intervención del TMO puede mejorar estas capacidades. Las características del presente trabajo no permiten extraer más conclusiones en este aspecto y un análisis más profundo sería recomendable, en particular acerca de en qué medida las respuestas de niños/as y adolescentes con trastornos neurocognitivos son útiles y cómo integrar los informes de los cuestionarios de padres/madres y los autoinformados (292).

Con un global de 1.248 ítems en el conjunto total de los cuestionarios pre-post, el índice de respuesta en la versión para padres/madres fue de un 98,3 % (1.227 ítems respondidos), completando un 98,5 % el cuestionario pre y un 98,1 % el cuestionario post. Tal como hemos expuesto en el análisis del dominio Recursos económicos, 3 padres/madres en la evaluación previa y 4 en la posterior no respondieron a esta dimensión, alegando motivos personales.

Así como se describe en la literatura, la información que da relevancia y validez a la evaluación de la CVRS es la obtenida directamente de la persona afectada (292,298). Tal como hemos expuesto en el desarrollo del concepto *disability paradox* (184), la observación y valoración externa de esta variable es a menudo sesgada. Según Lemmon et al. (298) la evaluación de la CVRS de niños/as con trastornos cognitivos puede presentar desafíos logísticos, debido a que puede

serles difícil conceptualizar y evaluar su propia salud. La aplicación de enfoques personalizados para la evaluación de la CVRS es un posible abordaje para obtener información de la CVRS de los/as niños/as con discapacidad cognitiva. En los casos en que los/as niños/as con discapacidad cognitiva no pueden autoinformar, los cuestionarios de padres/madres o cuidadores/as pueden complementar o sustituir las versiones autoinformadas (298). Existe evidencia que puede haber diferencias significativas entre las versiones de padres/madres y las autoinformadas, en relación con que los/as padres/madres pueden sobreestimar o infravalorar los niveles de CVRS (298). En líneas generales se considera que los/as padres/madres y cuidadores/as valoran con más precisión los dominios de salud física y con más dificultad los dominios de salud emocional, a la vez que la discrepancia entre las valoraciones de padres/madres e hijos/as aumenta con la edad (298).

Por otra parte, seleccionamos una herramienta genérica de valoración de la CVRS debido a su uso generalizado en niños/as con discapacidad del neurodesarrollo (298) y por la ausencia de una herramienta específica de valoración de la CVRS en niños/as y adolescentes con TEAF. Con el fin de obtener más de una perspectiva sobre la variable estudiada, fueron utilizados los cuestionarios para padres/madres y para niños/as, así como la versión larga del Kidscreen - 52 ítems - para poder conseguir una mayor fiabilidad y validez de contenido (298). Según nuestra opinión, la utilización de una herramienta específica de evaluación de CVRS que valore aspectos concretos que pueden ser importantes para niños/as y adolescentes con discapacidad - por ejemplo, dolor y malestar (293) -, debe ser valorada en futuros estudios con niños/as y adolescentes con TEAF. Cabe subrayar que ha habido un aumento en la aplicación y la creación de nuevos instrumentos de valoración de la CVRS en los últimos años (299), involucrando cada vez más directamente a la población infantil en la evaluación de su propia salud (298). Sin embargo, hay muchas enfermedades y trastornos que no tienen instrumentos específicos de medición, como es el caso del TEAF. Así pues, apuntamos la necesidad de desarrollar un instrumento específico de valoración de la CVRS para los/as niños/as y adolescentes con TEAF.

En relación con el segundo objetivo secundario, acerca de la concordancia entre las versiones de padres/madres y niños/as y adolescentes, podemos afirmar que existe correspondencia entre los resultados de ambas versiones, exceptuando las dimensiones Recursos económicos en los cuestionarios previos; así como Estado de ánimo, Entorno escolar y Aceptación social en los cuestionarios posteriores. Las puntuaciones totales pre y postintervención presentan resultados favorables de correlación.

Estudios previos en niños/as y adolescentes con TEAF han demostrado una baja concordancia entre las valoraciones objetivas realizadas por los/as niños/as y adolescentes y las valoraciones realizadas por los/as padres/madres en el área de función ejecutiva (300) y adaptativa, y función emocional y social en adolescentes (286). Por otra parte, en el estudio de Mariasine et al. (286), se objetivaron áreas de concordancia en las valoraciones de fortalezas, coincidiendo padres/madres y adolescentes con TEAF en el aspecto de esperanza ante el futuro.

Hay que subrayar que la dimensión donde se objetiva discordancia entre versiones en la evaluación preintervención es la de Recursos económicos. Tal como hemos comentado en el análisis pormenorizado de los resultados, esta dimensión presenta unos índices del 25 % de ausencia de respuesta en ambas versiones. Por otra parte, cabe destacar que las dimensiones con discordancia significativa en la valoración postintervención son 3 de las 4 dimensiones que muestran resultados favorables significativos en la medida posterior de la versión para padres/madres. Este hallazgo junto con los resultados significativos de interacción (*Interaction group x score*) indican que la percepción de los/as padres/madres sobre la mejora de estas variables es distinta que la mejora percibida por los/as niños/as. En líneas generales, podemos afirmar que el cambio en la tendencia de los resultados en la versión para padres/madres - de ser peores en la valoración previa, a significativamente mejores en la posterior - merece ser estudiado, teniendo en cuenta que autores como Gross et al. (300) apuntan que la frustración de los/as padres/madres podría ser causa de su reporte de peores resultados. Aunque las características de la Fase 2 no

permiten sacar más conclusiones al respecto, los resultados sugieren que la percepción de los/as padres/madres se ve modificada positivamente por la intervención con TMO. Un estudio que evaluara la CVRS de los/as padres/madres de niños/as y adolescentes con TEAF y su evolución postintervención de TMO aplicada a sus hijos/as, permitiría conocer cuál es el efecto de una intervención de TMO sobre la familia - de manera directa, aplicada a los/as hijos/as e indirectamente, midiendo si el efecto potencialmente favorable en los/as hijos/as mejora la CVRS de los/as padres/madres.

En esta misma línea, varias publicaciones exponen las dificultades con las que conviven los/as familiares y cuidadores/as de niños/as con TEAF (165,178,182,301). Así pues, estudios que valoran la experiencia de padres/madres adoptivos/as indican que éstos/as han vivido experiencias negativas relacionadas con los complejos problemas médicos de sus hijos/as, vividos con sentimientos de estrés y fatiga, expresando que sus propias necesidades emocionales no se habían tenido en cuenta durante los procesos de intervención temprana (179). Si bien existen herramientas genéricas de evaluación de la CdV de padres/madres y cuidadores/as (285), no existen herramientas específicas de valoración de CdV y de CVRS para los/as padres y madres de niños/as y adolescentes con TEAF. Asimismo, hay que subrayar que existe evidencia de que la evolución clínica de los/as niños/as con TEAF depende en buena medida de la salud y bienestar de sus padres/madres y/o cuidadores/as (182). En consecuencia, ambas variables actúan en interdependencia y permiten comprender la evolución de la salud de los/as integrantes de la familia y de sus interacciones sociales. Según nuestra opinión, teniendo en cuenta las dificultades con las que convive esta población - juntamente con las experiencias vividas y la incertidumbre sobre el futuro de sus hijos/as - es necesaria una herramienta de valoración de la CVRS diseñada específicamente para los/as padres/madres de los/as niños/as y adolescentes con TEAF.

Limitaciones y fortalezas

Los resultados positivos obtenidos en la Fase 2 deben tomarse con cautela, pues se trata de un estudio piloto, sin grupo control que permita la comparación con el tratamiento estándar convencional, o una tercera intervención terapéutica o intervención placebo. Debido a las características de la muestra, no se pudo seleccionar y evaluar a un grupo similar para incluirlo como grupo control, no expuesto a la intervención. Aunque la literatura expone que la evolución natural del trastorno es el empeoramiento y el aumento de las dificultades en las AVD y en el desarrollo neuropsicológico (134,257), las características del estudio no permiten afirmar que la mejora sea atribuible únicamente a la intervención del TMO.

En relación al análisis de la Fase 1, los/as participantes y sus familias no estaban cegados/as a la intervención de TMO, y no se ofreció una intervención simulada o un tratamiento placebo debido a la falta de tratamientos placebo estándar de TMO para la población pediátrica (302). Por lo tanto, debe tenerse en cuenta un potencial efecto placebo que puede corregirse mediante una terapia simulada homogénea bien informada aplicada a un tercer grupo, utilizando un grupo de control en lista de espera o un diseño de estudio cruzado en próximos estudios. Debido a su importancia, la creación de adecuados tratamientos placebo estándar y su aplicación en ensayos clínicos de TMO debe considerarse en futuros trabajos (302). Además, la falta de un protocolo de tratamiento predeterminado limita la generalización de los resultados. Cabe subrayar que este factor permitió adecuar la intervención de TMO a la presentación clínica de cada participante. Por otra parte, tal como expone Degenhart et al. (199), los protocolos de tratamiento no reflejan la realidad de la práctica osteopática. De esta manera, su aplicación podría causar un aumento en la incidencia de efectos adversos. Este hecho se produciría debido a la manipulación innecesaria o inapropiada de algunas zonas del cuerpo (199). Así pues según la revisión de la literatura (199,200) y los resultados del presente trabajo, se extrae que la aplicación del TMO según la presentación clínica de cada niño/a y adolescente con TEAF permite: la individualización de la intervención, la adaptación dinámica

de la intervención a la evolución de las discapacidades secundarias que caracterizan el TEAF, y podría aumentar su seguridad. De la misma manera, la aplicación de un tratamiento protocolizado podría aumentar los índices de efectos adversos de la intervención (199).

Por otra parte, en la Fase 2 también debe contemplarse la presencia de un posible efecto placebo debido a que los/as participantes no estuvieron cegados/as a la intervención y que no se aplicó una intervención simulada a un grupo control. Durante el diseño de la intervención, se decidió no aplicar ninguna intervención de este tipo debido al reducido tamaño de la muestra y, tal como hemos comentado en el análisis de este efecto en la Fase 1, a la ausencia de una aplicación placebo estándar de TMO pediátrico (302). Así mismo, nuestra opinión está en la línea del trabajo de Leach (303) en el que afirma que la creación de tratamientos simulados adecuados está limitada por el hecho que no se conozca aún cuál es el mecanismo de acción principal que causa el efecto del TMO; añadiendo que el/la paciente nunca está adecuadamente cegado/a al tratamiento de TMO, puesto que es una intervención que puede ver y sentir. Este argumento también es apuntado por Saracutu et al. (213), que incluye la dificultad en cegar el/la terapeuta en las intervenciones no farmacológicas. A pesar de estas limitaciones y debido a su importancia metodológica, se han realizado algunos pasos en esta área de conocimiento (302,304) que deben ser considerados en futuros trabajos, con muestras más grandes. Siguiendo en esta misma línea, cabe subrayar los estudios de Licciardone et al. (203) y Ponso et al. (244) en los que objetivan efectos significativos del TMO respecto a intervenciones simuladas.

Además, tal como hemos apuntado en el análisis de la primera fase, la falta de un protocolo de tratamiento predeterminado limita la generalización de los resultados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que este factor permitió adecuar la intervención de TMO a la presentación clínica de los/as niños/as y adolescentes con TEAF, aspecto que valora positivamente una reciente revisión sistemática (165). Este es un obstáculo común en el campo de las intervenciones manuales que puede minimizarse mediante la aplicación de procedimientos

estandarizados (305). Las medidas adoptadas en ambas fases para minimizar esta limitación fueron el seguimiento de protocolos de anamnesis y exploración, discusión y supervisión de los procedimientos entre varios/as profesionales, y formación y educación específica de los/as investigadores/as.

Paralelamente, la ausencia de un período de seguimiento posterior a la intervención también es un factor que debe tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados. Este hecho es una limitación frecuente apuntada en la literatura (176,200,276) que debe ser considerada en futuros estudios. La recogida de datos mediante los cuestionarios postintervención fue al día siguiente de la última sesión de TMO en la Fase 1 y entre los 7 y 10 días en la Fase 2. Un seguimiento prolongado en el tiempo, con una nueva recogida de datos de las variables neurocognitivas y de CVRS, permitiría conocer si los resultados positivos se mantienen en el tiempo, si revierten, o por el contrario, si siguen mejorando. Cabe apuntar que Frymann et al. (249) objetivaron que los cambios positivos en el desarrollo neurológico infantil duraban meses tras la finalización de la intervención de TMO.

Debe tenerse en cuenta que en la Fase 2 la intervención se aplicó a una muestra de niños/as y adolescentes con TEAF procedentes de la adopción internacional. Según la literatura, esta población presenta una alta prevalencia de *ELS* (262) que probablemente acentúe el efecto del TEAF (49), agravando la afectación neuropsiquiátrica (51). Debe considerarse que los efectos de la intervención podrían ser distintos en población TEAF no adoptada internacionalmente. Así pues, sería interesante evaluar una intervención de TMO sobre un tercer grupo de niños/as y adolescentes con TEAF no adoptados/as en futuros trabajos. Estos estudios permitirían conocer el efecto del TMO sobre discapacidades secundarias de origen predominantemente prenatal (EPA), y compararlo con el efecto sobre una población con las de origen combinado, esto es, causadas por factores prenatales (EPA) y durante la primera infancia (*ELS*). Así pues, la observación de la evolución de variables relacionadas con el desarrollo neurocognitivo y la CVRS permitiría conocer los posibles efectos del TMO sobre

distintos impactos potencialmente negativos - pre y posnatales - en las fases tempranas de desarrollo y crecimiento del individuo.

Por otra parte, el tamaño de las muestras es una limitación del presente trabajo - particularmente de la segunda fase - y es un denominador común en los estudios que evalúan intervenciones terapéuticas en poblaciones con TEAF (176,286). Las características expuestas anteriormente en cuanto a sensibilidad de la población estudiada (175,178,285), la ausencia de investigación previa que mostrara evidencia de intervenciones de TMO en la población con TEAF (28,165) y el grado de compromiso que requería por parte de los/as padres/madres debido a las características y a la duración prolongada del estudio, fueron factores que dificultaron el reclutamiento de participantes. En la segunda fase, nuestro objetivo era evaluar la intervención con un total de 30 participantes. El equipo investigador tuvo acceso a un total de 31 candidatos/as que reunían los criterios de selección y la muestra finalmente la conformaron 12 participantes. En contraposición a esta limitación, observamos el nulo índice de abandono durante el estudio y la alta colaboración que se objetiva en los porcentajes de respuesta de los cuestionarios. En el estudio de Mills et al. (211), en el que también aplicaron una intervención de TMO de 6 meses de duración, atribuyeron el elevado índice de abandono reportado - un 25 % - a la duración del período de tratamiento. El 100 % de adherencia al tratamiento en el presente trabajo se alinea con el argumento expuesto por Domeij et al. (178), acerca que las familias afectadas por TEAF ofrecen gran importancia a las intervenciones sanitarias adecuadas y por Pruner et al. (179), que añaden que las intervenciones precoces, individualizadas y centradas en la familia son importantes para los/as progenitores/as de niños/as con TEAF. La realización de una evaluación mediante un cuestionario de satisfacción posterior a la intervención permitiría objetivar los motivos por los que los/as niños/as y los/as padres/madres se mantienen adheridos/as a un plan de tratamiento.

Según nuestra opinión, el abordaje suave, no invasivo y personalizado que caracteriza el TMO (187,195,306) puede haber sido un factor favorable en la adherencia de los/as participantes a las intervenciones. En esta misma línea, la aplicación de una anamnesis y exploración osteopática protocolizadas, la

formación y experiencia de los/as investigadores/as y la supervisión de los procedimientos, pueden también haber contribuido al éxito de las intervenciones.

Una fortaleza del presente trabajo es la validación previa de la intervención sobre una población sin TEAF. Tal como hemos comentado anteriormente, esta metodología permitió al equipo investigador obtener información relevante en relación con la seguridad, viabilidad y eficacia de la intervención. Mediante este diseño exploramos dos áreas críticas de afectación en el TEAF, como son la discapacidad neurocognitiva (134,258,274) y los niveles disminuidos de CVRS (84,165,175). Todas las revisiones sistemáticas consultadas exponen la necesidad de profundizar en ambas áreas de afectación (84,161,165), así como de la evaluación de intervenciones en adolescentes con TEAF (165). Cabe subrayar indicar que el diseño y la metodología aplicada en el presente estudio coincide con la secuencia propuesta en el trabajo de Flannigan et al. (283), en el que apuntan que el abordaje del TEAF debe centrarse en el desarrollo del individuo con el objetivo de conseguir una mejora de los síntomas, de las habilidades funcionales y finalmente, de apoyo a la CdV. Según nuestra opinión, es importante el argumento expuesto por Flannigan et al. (183), en relación con la importancia de la aplicación temprana y continuada de las intervenciones en el TEAF para la prevención de discapacidades secundarias. Este fue el objetivo de la primera fase, donde la intervención fue aplicada durante la etapa preescolar para poder validar una intervención de TMO temprana sobre síntomas neurocognitivos asociados al TEAF. Así mismo, creemos que la realización de procesos de cribaje y diagnóstico a edades tempranas puede ser un factor clave para la aplicación de intervenciones precoces efectivas en la prevención de la aparición de discapacidades secundarias (283). En la misma línea, subrayamos la idea de Pruner et al. (179) acerca de la importancia de dirigir esfuerzos asistenciales hacia los grupos de niños/as con EPA - que están en riesgo elevado de desarrollar el TEAF - y a menudo no son detectados/as ni tratados/as hasta que es demasiado tarde para la aplicación de una intervención temprana.

Por otra parte y tal como hemos expuesto en los apartados *Consumo de sustancias durante el embarazo y sus efectos* y *Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF)*, la afectación teratológica de la EPA es multisistémica,

a menudo más evidente sobre el SNC en los casos de TEAF, pero también afectando simultáneamente al desarrollo normal de otros sistemas orgánicos. De esta manera, factores como los expuestos por la teoría *DOHaD* (7), la gran prevalencia de distintas comorbilidades evolutivas y los altos índices de mortalidad temprana, sugieren que es necesario un abordaje integral, global y dinámico de los/as afectados/as por TEAF, y no solamente en el área del neurodesarrollo.

Posibles mecanismos de acción del TMO

Tal como hemos expuesto en el apartado *Osteopatía y Tratamiento Manipulativo Osteopático (TMO)* el tratamiento de osteopatía, mediante la aplicación del TMO dirigido a corregir las DSs, puede tener un objetivo preventivo, curativo, paliativo o coadyuvante. La variedad de abordajes que ofrece la osteopatía - con unos 25 tipos de técnicas distintas que conforman el TMO - permite adaptar el tratamiento a las características clínicas de cada participante y a su edad. De esta manera, las intervenciones de TMO pueden explicar los resultados positivos observados pre-postratamiento en las DSs, aunque es necesaria más investigación para profundizar en los mecanismos de acción y los efectos del TMO en las DSs (196-198,200)

Así pues, los resultados de la Fase 1 demuestran que una intervención breve de TMO - 3 sesiones en un período de 4 semanas - puede tener efectos favorables sobre el desarrollo neuropsicológico infantil. Este argumento - objetivado previamente por Frymann et al. (249) mediante la aplicación del TMO con períodos de seguimiento postratamiento - tiene sentido desde una perspectiva neurológica, si tenemos en cuenta la posible relación entre sistema somatosensorial y discapacidad neurocognitiva. Así pues en ciertos casos, una vez corregida la DS, la función neural podría ser restaurada en mayor o menor medida mediante los mecanismos de la plasticidad sináptica. Este argumento es reforzado por los trabajos de Tramontano et al. (192) y de Ponzo et al. (244), en

los que demuestran cambios en la conectividad de la red cerebral y en la plasticidad cortical, respectivamente, después de una única sesión de TMO.

Por otra parte, el efecto del TMO en una muestra de población con TEAF significa que de una u otra manera, el mecanismo de acción del TMO podría tener un efecto sobre funciones que no dependen únicamente de las estructuras anatómicas sobre las que actúa el TMO en el momento de la aplicación, sino sobre funciones relacionadas con sistemas que están en desarrollo continuo durante la vida posnatal. De esta manera, así como un impacto teratogénico puede causar la aparición de patología y/o enfermedad en el adulto - tal como expone la teoría *DOHaD* (7) - los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que una intervención de TMO sobre manifestaciones orgánicas - como son las DSs - podría modificar el curso de un impacto teratológico, esto es, de inicio prenatal. Así pues en consecuencia, este hecho puede abrir un campo de estudio del efecto del TMO sobre discapacidades y patologías de origen prenatal. Por otra parte, según la literatura (248,249) y los resultados del presente estudio, el desarrollo neurológico infantil y la CVRS en niños/as y adolescentes pueden ser variables objetivas para evaluar el efecto del TMO. De esta manera, la evolución positiva postintervención de estas variables sugiere que el TMO puede provocar una respuesta integral y combinada de distintos sistemas, como respuesta a la aplicación del TMO.

En relación con la investigación en osteopatía y TMO, son varias las publicaciones que apuntan la necesidad de objetivar el efecto terapéutico del TMO sobre condiciones clínicas específicas (200), así como la evaluación de parámetros cualitativos con la participación de los/as pacientes mediante el uso de cuestionarios (195,307). Tal como se ha detallado en el apartado *Salud infantil y de la mujer durante el embarazo*, la mejora de la CdV durante la primerainfancia es uno de los objetivos que la OMS expone para las disciplinas médicas y sanitarias (10) y que la osteopatía ha adquirido en los últimos años (195). Si bien es necesaria más investigación al respecto, la cantidad y la calidad de los trabajos en esta área de conocimiento ha aumentado gradualmente durante las 2 últimas décadas.

Por otra parte, la osteopatía no debería aplicarse ni medirse como una manera de conseguir un efecto aislado en el organismo (por ejemplo, antiinflamatorio o sobre el SNA). Así pues, mediante la perspectiva holística que fundamenta la osteopatía, la acción sobre el organismo no puede aislarse a un efecto o a unos pocos, sino a una respuesta integral y combinada de varios sistemas que responden al estímulo de la aplicación del TMO. Este argumento se basa en las definiciones de osteopatía y de TMO incluidas en el documento de la OMS (187) y en la Norma Europea (186), expuesto en el apartado *Osteopatía y Tratamiento Manipulativo Osteopático (TMO)*. Según nuestra opinión y en la misma línea de DeMarsh et al. (200), la evaluación del beneficio clínico del TMO debería enfocarse en objetivar la mejora que éste puede ofrecer, desde un punto de vista cualitativo además que cuantitativo. Según nuestra experiencia, las mejoras que ofrece un tratamiento de osteopatía son difícilmente mensurables desde un enfoque únicamente cuantitativo, sobre todo en condiciones clínicas severas o complejas. Tal como se expone en la revisión de DeMarsh et al. (200), un enfoque metodológico mixto sería el más adecuado para la investigación en TMO pediátrico.

La cuantificación de los potenciales efectos sobre el organismo, posteriores a la aplicación de técnicas manuales, medidos de manera aislada, ofrece habitualmente conclusiones o evidencias parciales - con escaso o nulo beneficio clínico - sembrando dudas sobre su potencial efecto terapéutico. El TMO debería evaluarse según sus principios de integridad del ser humano. El objetivo de la osteopatía y del TMO no es *hacer* en sí mismo la curación, su objetivo es optimizar el funcionamiento del organismo, corrigiendo las DSs y sus efectos, para permitir la acción de sus propios mecanismos de regulación y de curación. Hay que remitirse de nuevo a la definición y a los principios de la osteopatía y el TMO (186,187). Es ahí donde se observa el aspecto diferencial respecto a otras disciplinas de terapia manual. Son muestra de ello los resultados obtenidos en áreas como la seguridad de las intervenciones (199) o la eficacia (195,308). Así pues, según nuestra opinión, la evaluación aislada de los efectos que una técnica pueda provocar no sería equiparable a una valoración integral del efecto de una intervención terapéutica de TMO, adaptada y aplicada según la necesidad clínica

de cada paciente que la reciba. De esta manera, la práctica de la osteopatía podría fundamentarse en sus principios de atención centrada en la persona, tal como apuntan publicaciones recientes (309). De ahí que la investigación en TMO tenga camino por recorrer (198,255). Para conseguir estos hitos deberían aplicarse medidas metodológicamente adecuadas, para limitar sesgos y aumentar la calidad y validez de los resultados. Los últimos avances realizados en la materia permiten mirar hacia el futuro con optimismo.

Para explicar los resultados positivos obtenidos y el impacto favorable del TMO sobre la CVRS en el TEAF podemos referirnos a la literatura que objetiva resultados en esta área (214–216). Aunque la osteopatía no es una intervención psicosocial (213), existe evidencia que el TMO puede ser beneficioso en ciertos grupos de pacientes que requieren atención en el área de la salud mental (213,310). Tal como se ha expuesto en el apartado *Osteopatía y Tratamiento Manipulativo Osteopático (TMO)*, los efectos del TMO están aún siendo estudiados. De la misma manera que el mecanismo fisiopatológico de la EPA es aún poco conocido, incluso con la ingente cantidad de recursos y esfuerzos que varios países y la comunidad científica destinan a su investigación (24,30), sucede algo similar con la osteopatía. Aun cuando existen avances en otras áreas de conocimiento del TMO - datos que confirman un incremento en la práctica y el consumo a nivel global, evidencia sobre su beneficio clínico, índices de satisfacción de los usuarios que confirman un grado de aceptación creciente en la sociedad y el aumento reciente en la producción científica (195) -, los mecanismos de acción de la osteopatía no son completamente conocidos. Siguiendo con el ejemplo del mecanismo fisiopatológico de la EPA, una posible explicación sería que no existen 2 respuestas - fisiológicas y/o terapéuticas - idénticas a una misma intervención osteopática.

Así pues, aun en el supuesto que 2 aplicaciones técnicas manuales fuesen idénticas, cada organismo que las recibe es único e irrepetible. Este hecho conlleva una respuesta única, válida y comprensible en ese preciso instante de aplicación, con un efecto medible en el tiempo, pero circunscrito a la realidad individual de ese paciente en particular. De la misma manera, la evidencia

científica sugiere que sucede algo parecido con la EPA. Los factores relacionados con la exposición gestacional al etanol, aunque complejos y no completamente trasladables al ser humano (1-3), pueden medirse y controlarse en la experimentación animal. Lo que parece que no es tan evidente es por qué ciertas condiciones de exposición idénticas, pueden producir efectos clínicos tan variados. La evidencia actual soporta la idea que no hay 2 casos TEAF con una presentación clínica idéntica (258,311). Así mismo, la hipótesis expuesta sobre la unicidad de la reacción del organismo ante el estímulo, en este caso teratológico, podría explicar la heterogeneidad de la clínica del TEAF expuesta en la literatura y la dificultad en establecer perfiles clínicos específicos (134,258,271).

Por otra parte, tal como se ha expuesto en el apartado *Osteopatía y Tratamiento Manipulativo Osteopático. Definición*, el efecto de la intervención del TMO sobre las DSs puede tener un efecto sobre la homeostasis, por lo que hay que considerar el potencial efecto del TMO en la alteración de la homeostasis general derivada de la afectación de los genes relacionados con el metabolismo energético causada por la EPA (89). Paralelamente, el TMO podría tener un efecto antiinflamatorio sobre los procesos neuroinflamatorios y la activación neuroinmune, objetivados en el cerebro en desarrollo en modelos de EPA (90). Según Drew et al. (91), la producción de moléculas proinflamatorias y la activación resultante de la microglía afectarían la supervivencia y la función neuronal. Esta hipótesis estaría respaldada por los hallazgos recientes sobre el efecto del TMO en el drenaje del linfático glial - sistema glinfático - y el edema cerebral realizados por Kashyap et al. (231). Además, el efecto del TMO sobre el sistema somatosensorial - expuesto en el análisis de los resultados de la Fase 1 - debe también tenerse en cuenta en la evolución de la CVRS. Así pues, el efecto de la DS sobre los patrones de la función motora podría explicar el efecto positivo del TMO en los casos de TEAF con disfunción en la motricidad. Como se ha expuesto en el apartado *Clínica. Trastornos neuroconductuales y cognitivos. Desarrollo motriz*, un remarcable porcentaje de niños/as con TEAF presentan algún tipo de disfunción en esta área (154,157), así como discapacidad en la psicomotricidad fina, en la conectividad sensomotriz, la

integración visual y motriz y el equilibrio (99,158,159). Además, también podría explicar un efecto sobre los déficits objetivados en el control del movimiento ocular y de integración sensomotriz (149), así como en la atención visoespacial (312).

De esta manera y a modo de síntesis, los resultados significativamente positivos que muestra el presente trabajo en síntomas neurocognitivos asociados (artículo publicado) y la CVRS de un grupo de niños/as y adolescentes con TEAF, pueden deberse a la aplicación del TMO y a su efecto regulador de la homeostasis, a su efecto antiinflamatorio, a su efecto sobre el sistema nervioso autónomo y/o a su efecto sobre el sistema somatosensorial.

TMO, salud de la mujer y embarazo

Paralelamente, la atención hacia la mujer embarazada es un aspecto relevante expuesto en la literatura (4,26). La alta comorbilidad de trastornos de salud mental que padecen las madres de niños/as con TEAF - objetivados previamente a la gestación (41) - y su relación con patrones elevados de consumo de alcohol, confirma la idea expuesta en el trabajo de Richter et al. (9) acerca de la necesidad de actuar *tan pronto como sea posible* (9, p 7) para la protección de la salud y el desarrollo infantil.

En este aspecto, hay que subrayar el efecto beneficioso objetivado en la revisión sistemática de Franke et al. (219) en el dolor y la capacidad funcional de la mujer embarazada y en el posparto, así como el trabajo de Martingano et al. (313) acerca de la reducción de la duración del parto mediante un abordaje osteopático en la atención obstétrica intraparto; y de los efectos beneficiosos en la función de la lactancia objetivados por Greenwood, Engel y Grace (220). De esta manera, la osteopatía podría actuar como intervención preventiva, con el objetivo de disminuir el dolor de la mujer gestante y así coadyuvar en las estrategias para disminuir el riesgo de consumo de alcohol durante el embarazo (41,164).

Por otra parte según nuestra opinión, la información ofrecida a las mujeres gestantes sobre los efectos de la EPA no debería ser la primera que reciban sobre esta cuestión pues, teniendo en cuenta los índices de embarazo no planeados (35), el potencial del efecto prenatal del alcohol podría ya haber ocurrido.

Aspectos diferenciales entre la Fase 1 y Fase 2

Como hecho diferencial entre la primera y la segunda fases, hay que apuntar la selección de técnicas utilizadas y el tiempo otorgado a cada sesión de TMO. Si bien en el primero se utilizaron técnicas de tensión ligamentosa equilibrada (*Balanced Ligamentous Tension - BLT*), técnicas de tensión membranosa equilibrada (*Balanced Membranous Tension - BMT*), técnicas de osteopatía en el campo craneal (*Osteopathy in the Cranial Field - OCF*) y técnicas de liberación posicional facilitada, en el segundo se añadieron las técnicas de liberación miofascial. Esta modificación se realizó para adaptar la aplicación a las diferentes características de edad de las 2 muestras (3 - 6 años en la primera; 8 - 16 años en la segunda). El TMO está formado por unos 25 tipos de técnicas manuales (264), por lo que las técnicas fueron seleccionadas según criterios metodológicos y clínicos. En relación con el tiempo otorgado en la Fase 2, se consideró que era adecuado establecer 1 hora en la primera sesión y 50 minutos en las subsiguientes, debido a las particularidades clínicas y la edad de los/as participantes. Los resultados obtenidos acerca de la duración media (en minutos) de cada parte de las intervenciones de TMO – en la Fase 1: anamnesis: 16,2 ($\pm 1,6$), exploración: 10,8 ($\pm 0,6$), tratamiento: 10,4 ($\pm 0,6$), frente a la Fase 2: anamnesis: 20,7 (± 1), exploración: 12,4 (± 1), tratamiento: 13,3 ($\pm 1,6$) - confirman esta hipótesis. Estos resultados están en la misma línea que los argumentos acerca de la rentabilidad y la eficiencia de las intervenciones de TMO, expuestos por varios/as autores/as (199,314,315). Paralelamente, el criterio de exclusión sobre el tiempo necesario transcurrido desde una hipotética intervención con TMO recibida por los/as participantes previamente al estudio fue de 6 meses en la Fase 2 y de 12 meses en la Fase 1. Estos períodos eran adecuados y permitían la limitación de posibles sesgos de realización y evaluación.

Aunque serían necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones al respecto, los resultados sugieren que el tiempo necesario para la realización de cada parte de una sesión de TMO – anamnesis, exploración y tratamiento – depende de las características de cada paciente y, probablemente, del/de la osteópata que realice las intervenciones. Siguiendo en esta misma línea, debe tenerse en cuenta la edad del/de la paciente, la presentación clínica y la necesidad de comunicación de los/as padres/madres. Según nuestra opinión y experiencia este último factor debe considerarse especialmente en el tratamiento de niños/as y adolescentes con TEAF procedentes de la adopción internacional.

Seguridad y eventos adversos

Durante la realización de este trabajo, no fueron detectados ninguna contraindicación o signo de alarma durante las intervenciones. No obstante, hay que subrayar la importancia de la realización de una anamnesis y una exploración osteopática completas en cada una de las sesiones para aumentar la seguridad de la intervención (199,263). Asimismo, no se encontraron efectos adversos graves durante la realización del estudio. En la Fase 2, se informó de un efecto adverso leve (dolor/incomodidad) en un participante (8,3 % del total de la muestra) después de una sesión (0,96 % del total de sesiones), de menos de 24 horas de duración. Estos datos están en la misma línea que otras publicaciones (199,201) y confirman las tesis expuestas por distintos/as autores/as sobre la seguridad del TMO (199,201). El reducido índice de efectos adversos descritos en este estudio puede ser debido a la menor incidencia de eventos adversos inmediatamente después del TMO en comparación con otras disciplinas manuales y a la aplicación del TMO individualizado según la presentación clínica de cada participante (199). Según Hayes y Bezilla (201), los efectos adversos, o agravamientos asociados al tratamiento, se definen como el empeoramiento de síntomas después del tratamiento. En futuros estudios podría aplicarse un cuestionario específico de eventos adversos y no el uso de un solo ítem (307).

Disability paradox

Por otra parte, se han relacionado las puntuaciones obtenidas en la evaluación inicial de la CVRS con el concepto *disability paradox* (184,185), el cual puede explicar que las valoraciones iniciales de CVRS de los/as padres/madres fuesen inferiores a la de los/as propios/as niños/as y adolescentes. Además, los resultados expuestos en el estudio de Stade et al. (175) – los resultados de los/as participantes con SAF y FAE eran similares, cuando a priori sería previsible que los/as niños/as con el síndrome completo tuviesen índices más bajos – apuntarían en esta dirección. En la misma línea, el estudio de Streissguth et al. (316) encontró mayores índices de dificultades de los/as niños/as con FAE comparado con aquellos/as con SAF, así como Reid et al. (285) objetivaron que los/as cuidadores/as de niños/as con TEAF con los rasgos faciales describían mejores índices de CVRS que el grupo con TEAF sin rasgos faciales. Tal como apuntan los/as autores/as de los trabajos citados en este párrafo (175,285,316), cabe considerar la posibilidad que estos efectos se deban a errores de diagnóstico y al acceso desigual a los programas de intervención temprana de las distintas presentaciones clínicas del TEAF. Sin embargo, los argumentos expuestos por la *disability paradox* (184,185) también deben ser tenidos en consideración.

De esta manera, tener en cuenta estos argumentos puede ayudar a no asumir valoraciones predefinidas de limitación, aptitud, capacidad o potencial de los/as niños/as y adolescentes con TEAF. Así pues, siguiendo con este concepto, la valoración de la CdV de los/as niños/as y adolescentes con TEAF por parte de observadores/as externos/as debe ser tomada con cautela, debido a la interacción dinámica de múltiples factores. Según nuestra opinión, este argumento podría tener más validez en el caso de los/as niños/as debido a su potencial de crecimiento, adaptación y evolución. Así pues, parece razonable afirmar que las fronteras de la superación en la discapacidad, y por tanto en el TEAF, son siempre una incógnita para los/as observadores/as externos/as, por expertos/as que estos/as sean. Tal como hemos apuntado en el apartado *Calidad de vida de niños/as con TEAF y sus familias*, según Albrecht y Devliege

(184), el establecimiento y mantenimiento de un sentido de equilibrio entre cuerpo, mente y espíritu, combinado con el contexto social y el entorno del individuo, son factores clave para determinar una buena CdV. En este punto, hay que subrayar de nuevo el papel de la osteopatía y el TMO en su acción optimizadora de la función orgánica integral detallada en el apartado *Osteopatía y Tratamiento Manipulativo Osteopático (TMO)*. En esta misma línea y teniendo en cuenta los resultados postintervención, el TMO podría tener un efecto corrector del sesgo descrito en el concepto *disability paradox* (184,185).

Teratología. EPA. Responsabilidad individual y profesional

El conocimiento científico adquirido mediante la investigación del efecto de la EPA ofrece evidencias concluyentes sobre el impacto negativo del alcohol en el desarrollo del individuo desde las primeras etapas de vida intrauterina (58-61). Así pues, desde el momento de la concepción los efectos de la exposición y consumo de sustancias, entre ellas el alcohol, tienen un efecto nocivo y potencialmente irreversible (aunque 100 % prevenible) para la salud del individuo en formación (58-61).

En esta misma línea, la información extraída de la revisión de la literatura, expuesta en el apartado *Consumo de sustancias durante el embarazo. Efectos*, sumada a la evidencia expuesta en trabajos como los de Gómez Roig et al. (14) acerca de la exposición ambiental, invita a la reflexión. Ante la tentación de observar la cuestión del impacto teratológico del alcohol y de otras sustancias como un asunto circunscrito a un grupo poblacional – esto es, mujeres embarazadas o en edad fértil –, la evidencia científica demuestra que la exposición a sustancias potencialmente nocivas es una cuestión global, que afecta a todos/as. De esta manera, durante los últimos años se ha demostrado el potencial efecto teratológico transgeneracional, así como también a través de la línea germinal masculina (37,87). Hay acuerdo con la afirmación de Gómez-Roig et al. (14) sobre la necesidad de medidas de acción global para prevenir las consecuencias fatales de esta realidad. Así mismo, ciñéndose al efecto de la

EPA, la compleja realidad del TEAF nos interpela a cada uno/a de nosotros/as. Más allá de intentar simplificar una problemática compleja, la realidad del TEAF obliga a reflexionar acerca de las propias decisiones libres, ante una cuestión fundamental como es la salud e integridad de las futuras generaciones.

Por otra parte, la literatura ofrece evidencia acerca de la importancia de una adecuada atención sanitaria, educativa y social a los/as afectados/as por TEAF y sus familias (28,31,165). Además de la pericia técnica y profesional de cada actor asistencial, es necesario aplicar un concepto personalizado, familiar, global y humano de la discapacidad. Así pues, la atención despersonalizada del TEAF en cualquiera de sus facetas debería ser trascendida por una verdadera atención individualizada, adaptada a cada caso, con un espíritu evolutivo y adecuado a las distintas necesidades que acompañan a los/as afectados/as y a sus familias.

De esta manera, hay que subrayar que el centro del tratamiento debería ser en todo momento el/la paciente y su entorno, abarcando toda su complejidad. Los debates autorreferenciales en los que la osteopatía – y quizá también otras disciplinas sanitarias – pueden enfrascarse, solo conducen a tratar al/ a la paciente como a un/a mero/a espectador/a de los procesos de decisión e intervención terapéutica; como un sujeto pasivo de preferencias y/o intereses asistenciales. Una profunda reflexión merece ser realizada sobre el verdadero lugar que ocupa el/la paciente y su entorno en las acciones que llevamos a término como profesionales.

Llegados a este punto, hay que remarcar que poner a la mujer y a la familia en el centro de estos esfuerzos es de vital importancia. Siguiendo en esta misma línea, la concepción errónea que la vida empieza en un determinado momento avanzado de la gestación, aún defendida desde algunos sectores, debe ser corregida. Tal como exponemos en el apartado *Salud infantil y de la mujer durante el embarazo*, existe evidencia contrastada que la vida es vida con todos sus aspectos, complejidades y vulnerabilidades desde el momento de la concepción (1–3). Así pues, el argumento según el cual los inicios de la vida

humana en sus fases más tempranas tendrían una menor relevancia respecto a fases más avanzadas del desarrollo fetal, no tiene sentido desde un punto de vista biológico. Esta confusión, que no es una simple malinterpretación sino un error que la evidencia científica trata de clarificar desde hace décadas (1–3), podría estar en la raíz de la fatal creencia según la cual ciertas decisiones tomadas al inicio de la gestación, como la del consumo de alcohol, no son determinantes para la salud del/de la futuro/a niño/a.

El basto conocimiento científico que existe sobre el efecto de la EPA no es ni completa ni correctamente conocido en la comunidad. Son muestra de ello los índices de consumo declarado (47) y de información a las mujeres gestantes (45). Siguiendo la misma línea que presenta Jenssen et al. (318), apuntando que el abordaje del TEAF requiere creatividad, flexibilidad y empatía, una posible estrategia de prevención sería la de informar adecuadamente, desde la evidencia científica, a las y los jóvenes sobre cómo y cuándo actúa el efecto teratológico del alcohol y de otras sustancias. De esta manera, un buen grupo de futuras madres y padres podrían beneficiarse de la información y del conocimiento acerca del potencial efecto de la EPA, ofreciéndoles ayuda y apoyo personalizado. En esta misma línea, hay que subrayar la idea expuesta en el trabajo de Pruner et al. (179) sobre la valoración positiva de los/as padres/madres acerca de la creación de redes de apoyo para las familias. Aprovechar las fortalezas (183) de los/as niños/as y las familias para crear redes de soporte efectivo, con la atención profesional sanitaria, educativa y social adecuadas, es un área relevante de potencial interés.

Propuestas de presente y futuro

Según la literatura revisada (28,31,84,165), no hay ninguna especialidad sanitaria y/o asistencial que pueda abordar al paciente con TEAF y a su familia en exclusiva, debido al carácter multisistémico de la afectación del TEAF y a su complejidad (58-61,165). El tratamiento debe ser personalizado, dinámico –

adaptándose a las necesidades cambiantes de los/as afectados/as y de sus familias – y ofrecido mediante un equipo multidisciplinar (165).

Los resultados del presente trabajo demuestran que la osteopatía, mediante la aplicación del TMO, puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento del TEAF, objetivando mejoras postintervención en funciones neurocognitivas comúnmente afectadas y en la CVRS de un grupo de niños/as y adolescentes con TEAF. De esta manera, el TMO puede ser una herramienta terapéutica válida, segura y eficaz en síntomas asociados al TEAF y en la mejora de la CVRS. Asimismo, puede aplicarse de manera precoz e individualizada según las discapacidades secundarias de cada presentación clínica. En términos de tiempo y de recursos empleados, el TMO puede ser una intervención rentable y eficiente en el tratamiento de los/as niños/as y adolescentes con TEAF. Este trabajo justifica la realización de más estudios de TMO pediátrico, a la vez que puede abrir un campo de estudio acerca del efecto del TMO en patologías con afectación neuropsicológica de origen prenatal.

Por otra parte, los resultados obtenidos apuntan la necesidad de profundizar en las siguientes áreas, en futuros estudios: salud física, psicomotricidad y relación con la familia en niños/as y adolescentes con TEAF, así como en el área de visopercepción en preescolares con déficit de atención. Además, el diseño de una herramienta de valoración de CVRS específica para niños/as y adolescentes con TEAF, así como para sus padres/madres, debe considerarse en futuros trabajos.

Así pues, los resultados expuestos justifican el diseño de estudios clínicos controlados para evaluar la viabilidad y eficacia de las intervenciones de TMO en trastornos neurocognitivos y en la CVRS en poblaciones con TEAF, con muestras más grandes y períodos de seguimiento prolongados. Por otra parte, para limitar un potencial efecto placebo debe considerarse la aplicación de un tratamiento simulado homogéneo y bien informado aplicado a un grupo control,

o la inclusión de un grupo control en lista de espera, o el diseño de un estudio cruzado en próximos trabajos.

CONCLUSIONES

En este apartado se describen las principales conclusiones de la presente tesis doctoral, con el objetivo de sintetizar los hallazgos obtenidos mediante el trabajo de investigación, que han evaluado el efecto del tratamiento manipulativo osteopático en síntomas asociados y la calidad de vida relacionada con la salud de niños/as y adolescentes con trastorno del espectro alcohólico fetal.

1. El tratamiento manipulativo osteopático tiene un efecto favorable en el desarrollo neurológico infantil y en trastornos neurocognitivos y conductuales; así como en la calidad de vida relacionada con la salud
2. El trastorno del espectro alcohólico fetal se considera totalmente prevenible, evitando la exposición prenatal al alcohol desde el momento de la concepción hasta el nacimiento, aunque la influencia epigenética transgeneracional y de la línea germinal masculina debe ser tenida en cuenta
3. La osteopatía, mediante una intervención terapéutica de tratamiento manipulativo osteopático realizada por un osteópata cualificado en pediatría, es una intervención aplicable, segura y efectiva para niños/as con síntomas asociados al trastorno del espectro alcohólico fetal, mostrando eficacia en la mejora de la atención, la memoria icónica y la estructuración espacial
4. Una intervención de tratamiento manipulativo osteopático aplicada a un grupo de niños/as preescolares con déficit de atención mejora significativamente los valores de atención y memoria icónica respecto a un grupo control, sin intervención de tratamiento manipulativo osteopático
5. La osteopatía, mediante una intervención terapéutica de tratamiento manipulativo osteopático realizada por un/a osteópata cualificado en pediatría, es una intervención aplicable para niños/as y adolescentes con trastorno del espectro alcohólico fetal, ofreciendo resultados en términos de seguridad equiparables a los expuestos en la literatura
6. Una intervención de osteopatía de 6 meses de duración – mediante la aplicación de 8 sesiones de tratamiento manipulativo osteopático – tiene un

efecto positivo en la evolución de la calidad de vida relacionada con la salud de niños/as y adolescentes con trastorno del espectro alcohólico fetal, objetivado mediante una evaluación de los/as propios/as niños/as y adolescentes, así como de sus padres/madres

7. La mejora significativa en la puntuación total de la escala de padres/madres, así como en las dimensiones Estado de ánimo, Autopercepción, Entorno escolar y Aceptación social sugiere un efecto positivo del tratamiento manipulativo osteopático en áreas clave de dificultad como son el bienestar, la autoestima, la capacidad de aprendizaje y la aceptación social de los/as niños/as y adolescentes con trastorno del espectro alcohólico fetal
8. Un grupo de niños/as y adolescentes diagnosticados/as con el trastorno del espectro alcohólico fetal presenta un número promedio superior de disfunciones somáticas preintervención, así como también en la 3ª sesión, respecto a un grupo de niños/as sin trastorno del espectro alcohólico fetal con déficit de atención
9. En relación con el punto anterior, estos datos indican que el tratamiento manipulativo osteopático pediátrico puede ser una herramienta terapéutica adecuada para la población con trastorno del espectro alcohólico fetal
10. Los índices de adherencia reportados en la Fase 2 sugieren que la intervención de tratamiento manipulativo osteopático es valorada positivamente por las familias afectadas por trastorno del espectro alcohólico fetal
11. El abordaje suave, no invasivo y personalizado que caracteriza el tratamiento manipulativo osteopático, la aplicación de una anamnesis y exploración osteopática protocolizadas, la formación y experiencia de los/as investigadores/as y la supervisión de los procedimientos pueden favorecer la adherencia a las intervenciones
12. La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud de un grupo de niños/as y adolescentes con trastorno del espectro alcohólico fetal mediante el uso del Cuestionario Kidscreen-52 muestra unos elevados índices de respuestas completadas, previa y posteriormente a una intervención de tratamiento manipulativo osteopático

13. La versión autoadministrada del Kidscreen-52 muestra un elevado porcentaje de respuestas incoherentes y/o repetitivas, en al menos una dimensión del cuestionario, con predominio en los casos de síndrome alcohólico fetal
14. Las versiones para niños/as y para padres/madres muestran niveles de acuerdo favorables en todas las dimensiones de evaluación, excepto en Recursos económicos en los cuestionarios previos; así como Estado de ánimo, Entorno escolar y Aceptación social en los cuestionarios posteriores.
15. Los efectos de la intervención de tratamiento manipulativo osteopático en las disfunciones somáticas diagnosticadas en los grupos de tratamiento de ambas fases pueden deberse a distintos mecanismos de acción del tratamiento manipulativo osteopático
16. De esta manera, los efectos de la intervención en la Fase 1 pueden deberse al efecto del tratamiento manipulativo osteopático sobre el sistema somatosensorial
17. Los efectos de la intervención en la Fase 2 pueden deberse a la acción del tratamiento manipulativo osteopático sobre la homeostasis general, a una acción antiinflamatoria y/o a su acción sobre el sistema somatosensorial
18. Los mayores índices de respuesta en los cuestionarios postintervención sugieren que el tratamiento manipulativo osteopático mejora las competencias necesarias para la realización de cuestionarios en niños/as y adolescentes con trastorno del espectro alcohólico fetal
19. Los índices de respuestas no completadas en la evaluación de la dimensión Recursos económicos sugieren que la evaluación de esta área debe ser reconsiderada en este grupo poblacional
20. El uso de herramientas genéricas de evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en los/as niños/as con discapacidad puede presentar limitaciones en la valoración de áreas de particular importancia como son el dolor y/o malestar, la salud física y la psicomotricidad
21. El presente trabajo expone dificultades previamente descritas en la literatura en el reclutamiento de participantes, así como en la selección de un grupo

control y en la aplicación de tratamientos placebo estándar de tratamiento manipulativo osteopático pediátrico

22. El tratamiento de osteopatía a niños/as y adolescentes con trastorno del espectro alcohólico fetal mediante el tratamiento manipulativo osteopático puede aplicarse precoz e individualizadamente y puede ser rentable y eficiente

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human: Clinically oriented embryology. 10 ed. Elsevier. Philadelphia, PA. 2016;560.
2. Blechschmidt E. The Ontogenetic Basis of Human Anatomy: A Biodynamic Approach to Development from Conception to Birth. North Atlantic Books. Berkeley, CA. 2004;255.
3. Blechschmidt E. The beginnings of human life. Springer Verlag. New York, NY. 1977;136.
4. Salud de la mujer. Nursing (ed. española). 2018;35(3):17. doi: 10.1016/j.nursi.2018.05.006
5. García-Algar Ó, Carballo L, Reguart N, Salat-Batlle J. Neurobehavioural effects of prenatal exposure to alcohol. J Preg Child Health. 2015;2(4):177. doi: 10.4172/2376-127x.1000177
6. Lussier AA, Weinberg J, Kobor MS. Epigenetics studies of fetal alcohol spectrum disorder: Where are we now? Epigenomics. 2017;9(3):291-311. doi: 10.2217/epi-2016-0163
7. Lunde ER, Washburn SE, Golding MC, Bake S, Miranda RC, Ramadoss J. Alcohol-induced developmental origins of adult-onset diseases. Alcohol Clin Exp Res. 2016;40(7):1403–14. doi:10.1111/acer.13114
8. National Scientific Council on the Developing Child. The science of early childhood development: Closing the gap between what we know and what we do. 2007 [consultado 15 sep 2022];1-13. Disponible en: https://harvardcenter.wpenginpowered.com/wp-content/uploads/2015/05/Science_Early_Childhood_Development.pdf
9. Richter LM, Darmstadt GL, Daelmans B, Britto PR, Black MM, Lombardi J, et al. Advancing Early Childhood Development: from Science to Scale. An Executive Summary for the Lancet's Series. Lancet. 2016 [consultado 10 abr 2022];10;1–8. Disponible en: https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/stories/series/ecd/Lancet_ECD_Executive_Summary-1507044811487.pdf

10. Organización Mundial de la Salud. Oficinas regionales de la OMS Programas y proyectos. 2017 [citado 2 sep 2020];3–5. Disponible en: https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_consequences/es/
11. Organización de las Naciones Unidas. Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. Asam Gen. 2015 [citado 15 sep 2021];15900:40. Disponible en: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/70/L.1&Lang=S
12. Lovely C, Rampersad M, Fernandes Y, Eberhart J. Gene-environment interactions in development and disease. *Physiol Behav.* 2018;176(1):139–48. doi: 10.1002/wdev.247
13. Lamy S, Laqueille X, Thibaut F. Consequences of tobacco, cocaine and cannabis consumption during pregnancy on the pregnancy itself, on the newborn and on child development: A review. *Encephale.* 2015;41(S1):S13–20. doi: 10.1016/j.encep.2014.08.012
14. Gómez-Roig M, Pascal R, Cahuana M, García-Algar Ó, Sebastiani G, Andreu-Fernández V, et al. Environmental exposure during pregnancy: Influence on prenatal development and early life: A Comprehensive review. *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(4):245-257. doi: 10.1159/000514884
15. Dodge NC, Jacobson JL, Jacobson SW. Effects of fetal substance exposure on offspring substance use. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(6):1149–61. doi: 10.1016/j.pcl.2019.08.010
16. Carter RC, Wainwright H, Molteno CD, Georgieff MK, Dodge NC, Warton F, et al. Alcohol, methamphetamine, and marijuana exposure have distinct effects on the human placenta. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(4):753–64. doi: 10.1111/acer.13022
17. Tai M, Piskorski A, Kao JCW, Hess LA, de la Monte SM, Gündoğan F. Placental morphology in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Alcohol.* 2017;52(2):138–44. doi: 10.1093/alcalc/agw088
18. Steane SE, Young SL, Clifton VL, Gallo LA, Akison LK, Moritz KM. Prenatal alcohol consumption and placental outcomes: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Am J Obstet Gynecol.*

- 2021;225(6):607.e1-607.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.078
19. Neven KY, Cox B, Vrijens K, Plusquin m, Roels HA, Ruttens A, et al. Determinants of placental iodine concentrations in a mild-to-moderate iodine-deficient population: an ENVIRONAGE cohort study. *J. Transl Med.* 2020;18(1):426. doi: 10.1186/s12967-020-02601-8
 20. Generalitat de Catalunya. Informe final projecte prevalença TEAF en infants adoptats procedents de Rússia i Ucraïna a Catalunya. 2019 [citado 10 jul 2022];61 Disponible en: https://dretssocials.gencat.cat/web/.content/03ambits_tematicos/01acollimentsiadopcions/destacats_dreta/Informe-Final_Projecte-prevalenca-TEAF-nens-adoptats-Catalunya_ok.pdf
 21. Haight SC, Ko JY, Tong VT, Bohm MK, Callaghan WM. Opioid use disorder documented at delivery hospitalization - United States, 1999–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(31):845–9. doi: 10.15585/mmwr.mm6731a1
 22. Committee Opinion No. 722: Marijuana use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):205-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000002354
 23. Smith CL, Waters SF, Spellacy D, Burduli E, Brooks O, Carty CL, et al. Substance use and mental health in pregnant women during the COVID-19 pandemic. *J. Reprod. Infant Psychol.* 2021;40(5):465-78 doi: 10.1080/02646838.2021.1916815.
 24. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva. 2018 [citado 2 sep 2022]; 450. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603>
 25. Miles M, Warton FL, Meintjes EM, Molteno CD, Jacobson JL, Jacobson SW, et al. Effects of prenatal alcohol exposure on the volumes of the lateral and medial walls of the intraparietal sulcus. *Front Neuroanat.* 2021;15(6):639800. doi: 10.3389/fnana.2021.639800
 26. Popova S, Dozet D, Shield K, Rehm J, Burd L. Alcohol's impact on the fetus. *Nutrients.* 2021;13(10):3452. doi: 10.3390/nu13103452

27. Kuehn D, Aros S, Cassorla F, Avaria M, Unanue N, Henriquez C, et al. A prospective cohort study of the prevalence of growth, facial, and central nervous system abnormalities in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(10):1811–9. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01794.x
28. Petrenko CLM, Alto ME. Interventions in fetal alcohol spectrum disorders: An international perspective. *Eur J Med Genet.* 2017;60(1):79–91. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.10.005
29. Gosdin LK, Deputy NP, Kim SY, Dang EP, Denny CH. Alcohol consumption and binge drinking during pregnancy among adults aged 18 – 49 Years — United States, 2018-2020 [corrección publicada en *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(4):156. doi: 10.15585/mmwr.mm7104a4]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(1):10-13. doi: 10.15585/mmwr.mm7101a2
30. Australian Government. National Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD) Strategic Action Plan 2018-2028. 2018 [citado 10 sep 2022];1–64. Disponible en: <http://www.dpmc.gov.au/government/commonwealth-coat-arms>
31. Reid N, Dawe S, Shelton D, Harnett P, Warner J, Armstrong E, et al. Systematic review of fetal alcohol spectrum disorder interventions across the life span. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015;39(12):2283–95. doi: 10.1111/acer.12903
32. McLachlan K, Flannigan K, Temple V, Unsworth K, Cook JL. Difficulties in daily living experienced by adolescents, transition-aged youth, and adults with fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020;44(2):1609-24. doi: 10.1111/acer.14385.
33. World Health Organization. Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy. Geneva. 2014 [consultado 6 nov 2020];1-204. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548731>
34. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva. 2014 [consultado 15 sep 2022];1-376. Disponible en

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112736/9789240692763_eng.pdf;jsessionid=ABD961A881CCADD922D9F0CAB600D34C?sequence=1

35. Dozet D, Burd L, Popova S. Screening for alcohol use in pregnancy: a review of current practices and perspectives. *Int J Ment Health Addict.* 2021;1-20. doi: 10.1007/s11469-021-00655-3
36. Mahnke AH, Miranda RC, Homanics GE. Epigenetic mediators and consequences of excessive alcohol consumption. *Alcohol.* 2017;60:1-6. doi: 10.1016/j.alcohol.2017.02.357
37. Doehner W, Praße L, Wolpers J, Brückner MK, Ueberham U, Arendt T. Transgenerational transmission of an anticholinergic endophenotype with memory dysfunction. *Neurobiol Aging.* 2017;51:19–30. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.016
38. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Global prevalence of alcohol use and binge drinking during pregnancy, and fetal alcohol spectrum disorder. *Biochem Cell Biol.* 2018;96(2):237–40. doi: 10.1139/bcb-2017-0077
39. Corrigan PW, Lara JL, Shah BB, Mitchell KT, Simmes D, Jones KL. The public stigma of birth mothers of children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017;41(6):1166–73. doi: 10.1111/acer.13381
40. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2017;5(3):290–9. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30021-9
41. Ward N, Correia H, McBride N. Maternal psycho-social risk factors associated with maternal alcohol consumption and fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(6):1399-07. doi: 10.1007/s00404-021-06206-4
42. Tan CH, Denny CH, Cheal NE, Sniezek JE, Kanny D. Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age - United States, 2011-

2013. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(37):1042–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6437a3
43. Walker MJ, Al-Sahab B, Islam F, Tamim H. The epidemiology of alcohol utilization during pregnancy: an analysis of the Canadian Maternity Experiences Survey (MES). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11(1):52. doi: 10.1186/1471-2393-11-52
44. Balachova T, Bonner B, Chaffin M, Bard D, Isurina G, Tsvetkova L, et al. Women's alcohol consumption and risk for alcohol-exposed pregnancies in Russia. *Addiction.* 2012;107(1):109-17. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03569.x
45. Mendoza R, Morales-Marente E, Palacios MS, Rodríguez-Reinado C, Corrales-Gutiérrez I, García-Algar Ó. Health advice on alcohol consumption in pregnant women in Seville (Spain). *Gac Sanit.* 2020;34(5):449–58. doi: 10.1016/j.gaceta.2018.11.008
46. Balachova T, Bard D, Bonner B, Chaffin M, Isurina G, Tsvetkova L, et al. Do attitudes and knowledge predict at-risk drinking among Russian women? *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2016;42(3):306–15. doi: 10.3109/00952990.2016.1141914
47. García-Algar Ó, Kulaga V, Gareri J, Koren G, Vall O, Zuccaro P, et al. Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. *Ther Drug Monit.* 2008;30(2):249–54. doi: 10.1097/FTD.0b013e31816a8657
48. Asamblea General Organización de las Naciones Unidas. Convención sobre los derechos del niño. 1990 [consultado 10 feb 2019];1–17. Disponible en: <https://www.un.org/es/events/childrenday/pdf/derechos.pdf>
49. Palacios, J., Adroher, S., Brodzinsky, D. M., Grotevant, H. D., Johnson, D. E., Juffer, F., et al. Adoption in the service of child protection: an international interdisciplinary perspective. *Psychol. Public Policy Law.* 2019;25(2):57-72.
50. Totaro C, Bortone B, Putignano P, Sollai S, Galli L, de Martino M, et al. Internationally adopted children: not only infectious diseases! *J Travel Med.* 2018;25(1):1-5. doi: 10.1093/jtm/tay036.

51. Alberry B, Laufer BI, Chater-Diehl E, Singh SM. Epigenetic impacts of early life stress in fetal alcohol spectrum disorders shape the neurodevelopmental continuum. *Front Mol Neurosci*. 2021;14(6):671891. doi:10.3389/fnmol.2021.671891
52. Georgieff MK, Tran P V., Carlson ES. Atypical fetal development: Fetal alcohol syndrome, nutritional deprivation, teratogens, and risk for neurodevelopmental disorders and psychopathology. *Dev Psychopathol*. 2018;30(3):1063–86. doi:10.1017/S0954579418000500
53. Landgren M, Svensson L, Strömland K, Grönlund MA. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from eastern Europe. *Pediatrics*. 2010;125(5):1178-85. doi:10.1542/peds.2009-0712
54. Tenenbaum A, Mandel A, Dor T, Sapir A, Sapir-Bodnaro O, Hertz P, et al. Fetal alcohol spectrum disorder among pre-adopted and foster children. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):275. doi:10.1186/s12887-020-02164-z
55. Chasnoff IJ, Wells AM, King L. Misdiagnosis and missed diagnoses in foster and adopted children with prenatal alcohol exposure. *Pediatrics*. 2015;135(2):264–70. doi:10.1542/peds.2014-2171
56. Abrines N, Barcons N, Brun C, Marre D, Sartini C, Fumadó V. Comparing ADHD symptom levels in children adopted from Eastern Europe and from other regions: Discussing possible factors involved. *Child Youth Serv Rev*. 2012;34(9):1903–8. doi:10.1016/j.childyouth.2012.05.025
57. Pueyo V, Castillo O, González I, Ortín M, Pérez T, Gutiérrez D, et al. Oculomotor deficits in children adopted from Eastern Europe. *Acta Paediatr*. 2020;109(7):1439–44. doi: 10.1111/apa.15135
58. Jones K, Smith D. Recognition of the Fetal Alcohol Syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973;302(7836):999–01. doi: 10.1016/s0140-6736(73)91092-1
59. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20154256. doi:10.1542/peds.2015-

60. Benz J, Rasmussen C, Andrew G. Diagnosing fetal alcohol spectrum disorder: History challenges and future directions. *Paediatr Child Health*. 2009;14(4):231–7. doi:10.1093/pch/14.4.231
61. McQuire C, Paranjothy S, Hurt L, Mann M, Farewell D, Kemp A. Objective measures of prenatal alcohol exposure: A systematic review. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20160517. doi:10.1542/peds.2016-0517
62. Evrard SG. Criterios diagnósticos del síndrome alcohólico fetal y los trastornos del espectro del alcoholismo fetal. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108:61–7. doi:10.1590/S0325-00752010000100011
63. Battle, DE. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM), 5th ed. Am Psychiatr Publ. 2013;798–801.
64. Johnson S, Moyer CL, Klug MG, Burd L. Comparison of alcohol-related neurodevelopmental disorders and neurodevelopmental disorders associated with prenatal alcohol exposure diagnostic criteria. *J Dev Behav Pediatr*. 2018;39(2):163–7. doi: 10.1097/DBP.0000000000000523
65. Hagan JF, Balachova T, Bertrand J, Chasnoff I, Dang E, Fernández-Baca D, et al. Neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20151553. doi:10.1542/peds.2015-1553
66. Doyle LR, Mattson SN. Neurobehavioral Disorder Associated with Prenatal Alcohol Exposure (ND-PAE): Review of evidence and guidelines for assessment. *Curr Dev Disord Reports*. 2015;2(3):175–86. doi:10.1007/s40474-015-0054-6
67. Popova S, Lange S, Shield K, Burd L, Rehm J. Prevalence of fetal alcohol spectrum disorder among special subpopulations: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2019;114(7):1150-72. doi:10.1111/add.14598
68. Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J, Burd L, Popova S. Global prevalence of fetal alcohol spectrum disorder among children and youth: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):948–56. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.1919

69. May PA, Chambers CD, Kalberg WO, Zellner J, Feldman H, Buckley D, et al. Prevalence of fetal alcohol spectrum disorders in 4 US communities. *JAMA*. 2018;319(5):474–82. doi:10.1001/jama.2017.21896
70. Roozen S, Peters GJY, Kok G, Townend D, Nijhuis J, Curfs L. Worldwide prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: a systematic literature review including meta-analysis [corrección publicada en *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(7):1587]. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(1):18-32. doi:10.1111/acer.12939
71. May PA, Blankenship J, Marais AS, Gossage JP, Kalberg WO, Barnard R, et al. Approaching the prevalence of the full spectrum of Fetal Alcohol Spectrum Disorders in a South African population-based study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(5):818–30. doi:10.1111/acer.12033
72. Fitzpatrick JP, Latimer J, Carter M, Oscar J, Ferreira ML, Carmichael Olson H, et al. Prevalence of fetal alcohol syndrome in a population-based sample of children living in remote Australia: The Lililwan Project. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(4):450–7. doi:10.1111/jpc.12814
73. Thanh NX, Jonsson E. Life expectancy of people with fetal alcohol syndrome. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2016;23:53–9.
74. Oh SS, Kim YJ, Jang S in, Park S, Nam CM, Park EC. Hospitalizations and mortality among patients with fetal alcohol spectrum disorders: a prospective study. *Sci Rep*. 2020;10(1):19512. doi:10.1038/s41598-020-76406-6
75. Moore EM, Riley EP. What happens when children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders become adults? *Curr Dev Disord Reports*. 2015;2(3):219–27. doi:10.1007/s40474-015-0053-7
76. Easton B, Burd L, Sarnocinska-Hart A, Rehm J, Popova S. The cost of lost productivity due to fetal alcohol spectrum disorder-related premature mortality. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2015;22:3–8.
77. Easton B, Burd L, Sarnocinska-Hart A, Rehm J, Popova S. Productivity losses because of morbidity attributable to fetal alcohol spectrum disorder in Canada: A demographic approach. *J Stud Alcohol Drugs*.

- 2014;75:1011–7. doi:10.15288/jsad.2014.75.1011
78. Grubb M, Golden A, Withers A, Vellone D, Young A, McLachlan K. Screening approaches for identifying fetal alcohol spectrum disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021;45(6):1527–47. doi:10.1111/acer.14657
 79. Astley SJ, Clarren SK. Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-Digit Diagnostic Code. *Alcohol Alcohol.* 2000;35(4):400–10. doi:10.1093/alcalc/35.4.400
 80. Bertrand J, Floyd LL, Weber MK; Fetal Alcohol Syndrome Prevention Team, Division of Birth Defects and Developmental Disabilities, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome [corrección publicada en *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(20):568]. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR11):1-14.
 81. Chudley AE, Conry J, Cook JL, Looock C, Rosales T, LeBlanc N. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ.* 2005;172(5S):S1-21. doi:10.1503/cmaj.1040302
 82. Charness ME. Fetal Alcohol Spectrum Disorders : awareness to insight in just 50 years. *Alcohol Res.* 2022;42(1):5. doi:10.35946/arcr.v42.1.05
 83. Reid N, Shanley DC, Logan J, White C, Liu W, Hawkins E. International survey of specialist fetal alcohol spectrum disorder diagnostic clinics: comparison of diagnostic approach and considerations regarding the potential for unification. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):15663. doi:10.3390/ijerph192315663
 84. Peadon E, Rhys-Jones B, Bower C, Elliott EJ. Systematic review of interventions for children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *BMC Pediatr.* 2009;9(1):35. doi:10.1186/1471-2431-9-35
 85. Lim YH, Watkins RE, Jones H, Kippin NR, Finlay-Jones A. Fetal alcohol spectrum disorders screening tools: a systematic review. *Res Dev Disabil.* 2022;122:104168. doi:10.1016/j.ridd.2021.104168

86. Roomaney I, Nyirenda C, Chetty M. Facial imaging to screen for fetal alcohol spectrum disorder: a scoping review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2022;46(7):1166–80. doi:10.1111/acer.14875
87. Eberhart JK, Parnell SE. The genetics of fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(6):1154–65. doi:10.1111/acer.13066
88. Tobiasz AM, Duncan JR, Bursac Z, Sullivan RD, Tate DL, Dopico AM, et al. The effect of prenatal alcohol exposure on fetal growth and cardiovascular parameters in a baboon model of pregnancy. *Reprod Sci.* 2018;25(7):1116–23. doi:10.1177/1933719117734317
89. Ehrhart F, Roozen S, Verbeek J, Koek G, Kok G, van Kranen H, et al. Review and gap analysis: molecular pathways leading to fetal alcohol spectrum disorders. *Mol Psychiatry.* 2019;24(1):10–7. doi:10.1038/s41380-018-0095-4
90. Boschen KE, Klintsova AY. Neurotrophins in the brain: interaction with alcohol exposure during development. *Vitam Horm.* 2017;104:197–242. doi:10.1016/bs.vh.2016.10.008
91. Drew PD, Kane CJM. Fetal alcohol spectrum disorders and neuroimmune changes. *Int Rev Neurobiol.* 2014;118:41–80. doi:10.1016/B978-0-12-801284-0.00003-8
92. Guizzetti M, Zhang X, Goeke C, Gavin DP. Glia and neurodevelopment: Focus on fetal alcohol spectrum disorders [corrección publicada en *Front Pediatr.* 2015;3:27]. *Front Pediatr.* 2014;2:123. doi:10.3389/fped.2014.00123
93. Mattson SN, Riley EP. Prenatal exposure to alcohol: What the images reveal. *Alcohol Res Heal.* 1995;19(4):273–8.
94. Mattson SN, Jernigan TL, Riley EP. MRI and Prenatal Alcohol Exposure: Images Provide Insight Into FAS. *Alcohol Health Res World.* 1994;18(1):49-52.
95. Riley EP, Mattson SN, Sowell ER, Jernigan TL, Sobel DF, Jones KL. Abnormalities of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995;19(5):1198–202. doi:10.1111/j.1530-

0277.1995.tb01600.x

96. Lebel C, Mattson SN, Riley EP, Jones KL, Adnams CM, May PA, et al. A longitudinal study of the long-term consequences of drinking during pregnancy: Heavy in utero alcohol exposure disrupts the normal processes of brain development. *J Neurosci.* 2012;32(44):15243–51. doi:10.1523/JNEUROSCI.1161-12.2012
97. De Guio F, Mangin JF, Rivière D, Perrot M, Molteni CD, Jacobson SW, et al. A study of cortical morphology in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(5):2285–96. doi:10.1002/hbm.22327
98. Jégou S, El Ghazi F, De Lendeu PK, Marret S, Laudénbach V, Uguen A, et al. Prenatal alcohol exposure affects vasculature development in the neonatal brain. *Ann Neurol.* 2012;72(6):952–60. doi:10.1002/ana.23699
99. Donald KA, Ipser JC, Howells FM, Roos A, Fouche JP, Riley EP, et al. Interhemispheric functional brain connectivity in neonates with prenatal alcohol exposure: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(1):113–21. doi:10.1111/acer.12930
100. Stephen JM, Hill DE, Candelaria-Cook FT. Examining the effects of prenatal alcohol exposure on corticothalamic connectivity: A multimodal neuroimaging study in children. *Dev Cogn Neurosci.* 2021;52:101019. doi:10.1016/j.dcn.2021.101019
101. Candelaria-Cook FT, Schendel ME, Flynn L, Cerros C, Kodituwakku P, Bakhireva LN, et al. Decreased resting-state alpha peak frequency in children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders or prenatal alcohol exposure. *Dev Cogn Neurosci.* 2022;57:101137. doi:10.1016/j.dcn.2022.101137
102. Sowell ER, Jernigan TL, Mattson SN, Riley EP, Sobel DF, Jones KL. Abnormal development of the cerebellar vermis in children prenatally exposed to alcohol: Size reduction in lobules I-V. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20(1):31-4. doi:10.1111/j.1530-0277.1996.tb01039.x
103. Thomas JD, Goodlett CR, West JR. Alcohol-induced purkinje cell loss depends on developmental timing of alcohol exposure and correlates with

- motor performance. *Dev Brain Res.* 1998;105(2):159–66. doi:10.1016/s0165-3806(97)00164-8
104. Mitoma H, Manto M, Shaikh AG. Mechanisms of ethanol-induced cerebellar ataxia: Underpinnings of neuronal death in the cerebellum. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16):8678. doi:10.3390/ijerph18168678
105. Fryer SL, Mattson SN, Jernigan TL, Archibald SL, Jones KL, Riley EP. Caudate volume predicts neurocognitive performance in youth with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(11):1932–41. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01811.x
106. Keiver K, Bertram CP, Orr AP, Clarren S. Salivary cortisol levels are elevated in the afternoon and at bedtime in children with prenatal alcohol exposure. *Alcohol.* 2015;49(1):79–87. doi:10.1016/j.alcohol.2014.11.004
107. Ernst AM, Gimbel BA, de Water E, Eckerle JK, Radke JP, Georgieff MK, et al. Prenatal and postnatal choline supplementation in fetal alcohol spectrum disorder. *Nutrients.* 2022;14(3):688. doi:10.3390/nu14030688
108. Ceccanti M, De Nicolo S, Mancinelli R, Chaldakov G, Carito V, Ceccanti M, et al. NGF and BDNF long-term variations in the thyroid, testis and adrenal glands of a mouse model of fetal alcohol spectrum disorders. *Ann Ist Super Sanità.* 2013;49(4):383-90. doi:10.4415/ANN_13_04_11
109. Lan N, Vogl AW, Weinberg J. Prenatal ethanol exposure delays the onset of spermatogenesis in the rat. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37(7):1074–81. doi:10.1111/acer.12079
110. Svanidze IK, Museridze DP, Didimova E V., Sanikidze T V., Gegenava LG, Gvinadze NN. Disordered neurogenesis in cortical and subcortical limbic system structures in the rat brain in fetal alcohol syndrome. *Neurosci Behav Physiol.* 2013;43(3):341–5. doi: 10.1007/s11055-013-9737-9.
111. Patten AR, Gil-Mohapel J, Wortman RC, Noonan A, Brocardo PS, Christie BR. Effects of ethanol exposure during distinct periods of brain development on hippocampal synaptic plasticity. *Brain Sci.* 2013;3(3):1076–94.. doi:10.3390/brainsci3031076
112. Zamora LY, Lu Z. Alcohol-induced morphological deficits in the

- development of octavolateral organs of the zebrafish (*Danio rerio*). *Zebrafish*. 2013;10(1):52–61. doi:10.1089/zeb.2012.0830
113. Gundogan F, Gilligan J, Qi W, Chen E, Naram R, De La Monte SM. Dose effect of gestational ethanol exposure on placentation and fetal growth. *Placenta*. 2015;36(5):523–30. doi:10.1016/j.placenta.2015.02.010
114. Carter RC, Jacobson JL, Sokol RJ, Avison MJ, Jacobson SW. Fetal alcohol-related growth restriction from birth through young adulthood and moderating effects of maternal prepregnancy weight. *Alcohol Clin Exp Res* 2013. 2013;37(3):452-62. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01940.x
115. Fuglestad AJ, Boys CJ, Chang PN, Miller BS, Eckerle JK, Deling L, et al. Overweight and obesity among children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(9):2502-8. doi:10.1111/acer.12516
116. Young SL, Gallo LA, Brookes DSK, Hayes N, Maloney M, Liddle K, et al. Altered bone and body composition in children and adolescents with confirmed prenatal alcohol exposure. *Bone*. 2022;164:116510. doi:10.1016/j.bone.2022.116510
117. Jones KL, Hoyme HE, Robinson LK, Del Campo M, Manning MA, Bakhireva LN, et al. Developmental pathogenesis of short palpebral fissure length in children with fetal alcohol syndrome. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2009;85(8):695–9. doi:10.1002/bdra.20585
118. Smith SM, Garic A, Flentke GR, Berres ME. Neural crest development in fetal alcohol syndrome. *Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev*. 2014;102(3):210-20. doi:10.1002/bdrc.21078
119. Mattson SN, Roesch SC, Glass L, Dewese BN, Coles CD, Kable JA, et al. Further development of a neurobehavioral profile of fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(3):517-28. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01952.x
120. Weyrauch D, Schwartz M, Hart B, Klug MG, Burd L. Comorbid mental disorders in fetal alcohol spectrum disorders: A systematic review. *J Dev Behav Pediatr*. 2017;38(4):283-91. doi:10.1097/DBP.0000000000000440

121. Glass L, Moore EM, Akshoomoff N, Jones KL, Riley EP, Mattson SN. Academic difficulties in children with prenatal alcohol exposure: presence, profile, and neural correlates. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017;41(5):1024-34. doi:10.1111/acer.13366
122. Yu X, Dunstan J, Jacobson SW, Molteno CD, Lindinger NM, Turesky TK, et al. Distinctive neural correlates of phonological and reading impairment in fetal alcohol-exposed adolescents with and without facial dysmorphism. *Neuropsychologia.*2022;169:108188. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2022.108188
123. Nicita F, Verrotti A, Pruna D, Striano P, Capovilla G, Savasta S, et al. Seizures in fetal alcohol spectrum disorders: Evaluation of clinical, electroencephalographic, and neuroradiologic features in a pediatric case series. *Epilepsia.* 2014;55(6):e60-6. doi:10.1111/epi.12638
124. Rasmussen C, Andrew G, Zwaigenbaum L, Tough S. Neurobehavioural outcomes of children with fetal alcohol spectrum disorders: a Canadian perspective. *Paediatr Child Health.* 2008;13(3):185-91. doi: 10.1093/pch/13.3.185
125. Portellano JA, Mateos R, Martínez Arias R, Sánchez-Sánchez F. Cumanin[®]-2, Cuestionario de madurez neuropsicológica infantil - 2.TEA Ediciones, Madrid. 2021.
126. Portellano Perez J.A, Mateos Mateos R, Martínez Arias R, Tapia Pavón A, Granados García Tenorio MJ. Cuestionario de madurez neuropsicológica infantil. 4 ed. TEA Ediciones. 2009.
127. Khoury JE, Milligan K. Comparing executive functioning in children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders and ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord.* 2019;23(14):1801–15. doi:10.1177/1087054715622016
128. Streissguth AP, Barr HM, Bookstein FL, Sampson PD, Olson HC. The long-term neurocognitive consequences of prenatal alcohol exposure: A 14-year study. *Psychol Sci.* 1999;10(3):186–90. doi: 10.1111/1467-9280.00131
129. O'Connor MJ, Shah B, Whaley S, Cronin P, Gunderson B, Graham J.

- Psychiatric illness in a clinical sample of children with prenatal alcohol exposure. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2002;28(4):743-54. doi:10.1081/ada-120015880
130. Spohr H-L, Willms J, Steinhausen H-C. Fetal alcohol spectrum disorders in young adulthood. *J Pediatr*. 2007;150(2):175-9. doi:10.1016/j.jpeds.2006.11.044
131. Tsang TW, Lucas BR, Olson HC, Pinto RZ, Elliott EJ. Prenatal alcohol exposure, FASD, and child behavior: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20152542. doi:10.1542/peds.2015-2542
132. Flannigan K, Harding KDC, Anderson T. A systematic review of interventions to improve mental health and substance use outcomes for individuals with prenatal alcohol exposure and fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020;44(12):2401-30. doi:10.1111/acer.14490
133. Coles CD, Grant TM, Kable JA, Stoner SA, Perez A. Prenatal alcohol exposure and mental health at midlife: a preliminary report on two longitudinal cohorts. *Alcohol Clin Exp Res*. 2022;46(2):232-42. doi:10.1111/acer.14761
134. Weyrauch D, Schwartz M, Hart B, Klug MG, Burd L. Comorbid mental disorders in fetal alcohol spectrum disorders: A systematic review. *J Dev Behav Pediatr*. 2017;38(4):283-91. doi:10.1097/DBP.0000000000000440
135. O'Malley KD, Nanson J. Clinical implications of a link between fetal alcohol spectrum disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry*. 2002;47(4):349-54. doi:10.1177/070674370204700405
136. Agnihotri S, Subramaniapillai S, Keightley M, Rasmussen C, Cameron D, Ryan J, et al. Everyday memory difficulties in children and adolescents with Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Dev Neurorehabil*. 2019;22(7):462-9. doi:10.1080/17518423.2018.1519608
137. Gagnier KR, Moore TE, Green M. A need for closer examination of FASD by the criminal justice system: has the call been answered? *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011;18(3):e426-39.

138. Davis KM, Gagnier KR, Moore TE, Todorow M. Cognitive aspects of fetal alcohol spectrum disorder. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2013;4(1):81-92. doi:10.1002/wcs.1202
139. Hansen KD, Jirikowic T. A comparison of the sensory profile and sensory processing measure home form for children with fetal alcohol spectrum disorders. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2013;33(4):440–52. doi:10.3109/01942638.2013.791914
140. Yoshida S, Wilunda C, Kimura T, Takeuchi M, Kawakami K. Prenatal alcohol exposure and suspected hearing impairment among children: A population-based retrospective cohort study. *Alcohol Alcohol.* 2018;53(3):221–7. doi:10.1093/alcalc/agx092
141. Stephen JM, Kodituwakku PW, Kodituwakku EL, Romero L, Peters AM, Sharadamma NM, et al. Delays in auditory processing identified in preschool children with FASD. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(10):1720–7. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01769.x
142. Cheung MMY, Tsang TW, Watkins R, Birman C, Popova S, Elliott EJ. Ear abnormalities among children with fetal alcohol spectrum disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2022;242:113-20.e16. doi:10.1016/j.jpeds.2021.11.016
143. Bower E, Szajer J, Mattson SN, Riley EP, Murphy C. Impaired odor identification in children with histories of heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol.* 2013;47(4):275–8. doi:10.1016/j.alcohol.2013.03.002
144. Hannigan JH, Chiodo LM, Sokol RJ, Janisse J, Delaney-Black V. Prenatal alcohol exposure selectively enhances young adult perceived pleasantness of alcohol odors. *Physiol Behav.* 2015;148:71–7. doi:10.1016/j.physbeh.2015.01.019
145. Asiedu B, Nyakudya TT, Lembede BW, Chivandi E. Early-life exposure to alcohol and the risk of alcohol-induced liver disease in adulthood. *Birth Defects Res.* 2021;113(6):451–68. doi:10.1002/bdr2.1881
146. Schneider ML, Larson JA, Rypstat CW, Resch LM, Roberts A, Moore CF. Moderate-level prenatal alcohol exposure enhances acoustic startle

- magnitude and disrupts prepulse inhibition in adult rhesus monkeys. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37(10):1729–36. doi:10.1111/acer.12151
147. Tsang TW, Finlay-Jones A, Perry K, Grigg JR, Popova S, Cheung MMY, et al. Eye abnormalities in children with fetal alcohol spectrum disorders: a systematic review. *Ophthalmic Epidemiol.* 2022;1–12. doi:10.1080/09286586.2022.2123004
148. Brennan D, Giles S. Ocular Involvement in Fetal Alcohol Spectrum Disorder: A Review. *Curr Pharm Des.* 2014;20:5377–87. doi:10.2174/1381612820666140205144114
149. Paolozza A, Titman R, Login I, Library WO, Instant P, Learn A. Altered accuracy of saccadic eye movements in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013 Sep;37(9):1491-8. doi:10.1111/acer.12119
150. Gautam P, Nuñez SC, Narr KL, Mattson SN, May PA, Adnams CM, et al. Developmental trajectories for visuo-spatial attention are altered by prenatal alcohol exposure: a longitudinal fMRI study. *Cereb Cortex.* 2015;25(12):4761–71. doi:10.1093/cercor/bhu162
151. Paolozza A, Rasmussen C, Pei J, Hanlon-Dearman A, Nikkel SM, Andrew G, et al. Working memory and visuospatial deficits correlate with oculomotor control in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Behav Brain Res.* 2014;263:70–9. doi:10.1016/j.bbr.2014.01.024
152. Pervin Z, Pinner J, Flynn L, Cerros CM, Williams ME, Hill DE, et al. School-aged children diagnosed with an FASD exhibit visuo-cortical network disturbance: a magnetoencephalography (MEG) study. *Alcohol.* 2022;99:59-69. doi:10.1016/j.alcohol.2021.12.001
153. Gyllencreutz E, Aring E. Visual perception problems and quality of life in young adults with foetal alcohol spectrum disorders. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(1):e115-21. doi:10.1111/aos.14868
154. Taggart TC, Simmons RW, Thomas JD, Riley EP. Children with heavy prenatal alcohol exposure exhibit atypical gait characteristics. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017;41(9):1648–55. doi:10.1111/acer.13450

155. Lucas BR, Doney R, Latimer J, Watkins RE, Tsang TW, Hawkes G, et al. Impairment of motor skills in children with fetal alcohol spectrum disorders in remote Australia: the Lililwan Project. *Drug Alcohol Rev.* 2016;35:719–27. doi:10.1111/dar.12375
156. Lucas BR, Latimer J, Doney R, Watkins RE, Tsang TW, Hawkes G, et al. Gross motor performance in children prenatally exposed to alcohol and living in remote Australia. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(8):814–24. doi:10.1111/jpc.13240
157. Branton E, Thompson-Hodgetts S, Johnston D, Gross DP, Pritchard L. Motor skills and intelligence in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(8):965-70. doi:10.1111/dmcn.15175
158. Doney R, Lucas BR, Watkins RE, Tsang TW, Sauer K, Howat P, et al. Fine motor skills in a population of children in remote Australia with high levels of prenatal alcohol exposure and fetal alcohol spectrum disorder. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):193. doi:10.1186/s12887-017-0945-2
159. Safe B, Joosten A, Giglia R. Assessing motor skills to inform a fetal alcohol spectrum disorder diagnosis focusing on persons older than 12 years: a systematic review of the literature. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2018;25(19):e25–38. doi:10.22374/1710-6222.25.1.3
160. Pichini S, Busardó FP, García-Algar Ó. Only total abstinence from alcohol consumption during pregnancy guarantees absolute absence of any deleterious effect in the fetus and child. *J Stud Alcohol Drugs.* 2020;81(2):220–1. doi: 10.15288/jsad.2020.81.220
161. Reid N, Dawe S, Shelton D, Harnett P, Warner J, Armstrong E, et al. Systematic review of fetal alcohol spectrum disorder interventions across the life span. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015;39(12):2283–95. doi:10.1111/acer.12903
162. Fröschl B, Brunner-Ziegler S, Wirl C. Prevention of fetal alcohol syndrome. *GMS Health Technol Assess.* 2013;9:10. doi:10.3205/hta000116
163. Jacobsen B, Lindemann C, Petzina R, Verthein U. The universal and primary prevention of Foetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD): A

- systematic review. *J Prev.* 2022;43(3):297-316. doi:10.1007/s10935-021-00658-9
164. Singal D, Brownell M, Chateau D, Hanlon-Dearman A, Longstaffe S, Roos LL. The psychiatric morbidity of women who give birth to children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD): results of the Manitoba mothers and FASD study. *Can J Psychiatry.* 2017;62(8):531–42. doi:10.1177/0706743717703646
 165. Ordenewitz LK, Weinmann T, Schlüter JA, Moder JE, Jung J, Kerber K, et al. Evidence-based interventions for children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders – A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;33:50–60. doi:10.1016/j.ejpn.2021.02.001
 166. Sanders J, Currie CL. Looking further upstream to prevent fetal alcohol spectrum disorder in Canada. *Can J Public Heal.* 2014;105(6):e450–2. doi:10.17269/cjph.105.4692
 167. Barcons N, Fumadó V; Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Atenció a les persones amb trastorn de l'espectre alcohòlic fetal a la consulta. 2020 [consultado 15 sep 2022]; Disponible en: https://drogues.gencat.cat/web/.content/minisite/drogues/professionals/prevencio/programa/salut/teaf/Guia_atencio_persones_amb_TEAF_A_LA_CONSULTA.pdf
 168. Flannigan K, Coons-Harding KD, Anderson T, Wolfson L, Campbell A, Mela M, et al. A systematic review of interventions to improve mental health and substance use outcomes for individuals with prenatal alcohol exposure and fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020;44:2401–30. doi:10.1111/acer.14490
 169. Soh DW, Skocic J, Nash K, Stevens S, Turner GR, Rovet J. Self-Regulation therapy increases frontal gray matter in children with fetal alcohol spectrum disorder: evaluation by Voxel-Based morphometry. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:108. doi:10.3389/fnhum.2015.00108
 170. Kable JA, Coles CD, Strickland D, Taddeo E. Comparing the effectiveness of on-line versus n-person caregiver education and training for behavioral regulation in families of children with FASD. *Int J Ment Health Addict.*

2012;10(6):791-803. doi:10.1007/s11469-012-9376-3

171. Coles CD, Kable JA, Taddeo E, Strickland DC. A metacognitive strategy for reducing disruptive behavior in children with fetal alcohol spectrum disorders: GoFAR pilot. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015;39(11):2224–33. doi:10.1111/acer.12885
172. Pritchard Orr AB, Keiver K, Bertram CP, Clarren S. FAST club: The impact of a physical activity intervention on executive function in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Adapt Phys Act Q.* 2018;35(4):403–23. doi:10.1123/apaq.2017-0137
173. Varigonda AL, Edgcomb JB, Zima BT. The impact of exercise in improving executive function impairments among children and adolescents with ADHD, Autism Spectrum Disorder, and Fetal Alcohol Spectrum Disorder: a systematic review and meta-analysis. *Rev Psiquiatr Clin.* 2020;47(5):146–56. doi: 10.1590/0101-60830000000251
174. Gleichmann DC, Pinner JFL, Garcia C, Hakeem JH, Kodituwakku P, Stephen JM. A pilot study examining the effects of music training on attention in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD). *Sensors.* 2022;22(15):5642. doi: 10.3390/s22155642
175. Stade BC, Stevens B, Ungar WJ, Beyene J, Koren G. Health-related quality of life of Canadian children and youth prenatally exposed to alcohol. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4(1):81 doi: 10.1186/1477-7525-4-81
176. Betts JL, Eggins E, Chandler-Mather N, Shelton D, Haydn Till |, Harnett P, et al. Interventions for improving executive functions in children with Foetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD): a systematic review. 2022;18(4):e1258. doi:10.1002/cl2.1258
177. McLachlan K, Flannigan K, Temple V, Unsworth K, Cook JL. Difficulties in daily living experienced by adolescents, transition-aged youth, and adults with fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020;44(8):1609–24. doi:10.1111/acer.14385
178. Domeij H, Fahlström G, Bertilsson G, Hultcrantz M, Munthe-Kaas H, Gordh CN, et al. Experiences of living with fetal alcohol spectrum disorders: a

- systematic review and synthesis of qualitative data. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(8):741–52. doi:10.1111/dmcn.13696
179. Pruner M, Jirikowic T, Yorkston KM, Olson HC. The best possible start: a qualitative study on the experiences of parents of young children with or at risk for fetal alcohol spectrum disorders. *Res Dev Disabil.* 2020;97:103558. doi:10.1016/j.ridd.2019.103558
 180. Baumgarten F, Cohrdes C, Schienkiewitz A, Thamm R, Meyrose AK, Ravens-Sieberer U. Health-related quality of life and its relation to chronic diseases and mental health problems among children and adolescents: Results from KiGGS Wave 2/ Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Zusammenhänge mit chronischen Erkrankungen und psychischen Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen; Ergebnisse aus KiGGS Welle 2. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2019;62(10):1205–14. doi: 0.1007/s00103-019-03006-9
 181. Verdugo MA, Sabeh EN. Evaluación de la percepción de calidad de vida en la infancia. *Psicothema.* 2002;14(1):86–91.
 182. Reid N, Moritz KM. Caregiver and family quality of life for children with fetal alcohol spectrum disorder. *Res Dev Disabil.* 2019;94:103478. doi:10.1016/j.ridd.2019.103478
 183. Flannigan K, Wrath A, Ritter C, McLachlan K, Harding KD, Campbell A, et al. Balancing the story of fetal alcohol spectrum disorder: A narrative review of the literature on strengths. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021;45(12):2448-64. doi:10.1111/acer.14733
 184. Albrecht GL, Devlieger PJ. The disability paradox: High quality of life against all odds. *Soc Sci Med.* 1999;48(8):977-88. doi:10.1016/s0277-9536(98)00411-0
 185. Carona C, Pereira M, Moreira H, Silva N, Canavarro MC. The disability paradox revisited: Quality of life and family caregiving in pediatric cerebral palsy. *J Child Fam Stud.* 2013; 22, 971-86. doi: 10.1007/s10826-012-9659-0

186. Asociación Española de Normalización y Certificación. Prestación de asistencia sanitaria en osteopatía. UNE-EN 16686. AENOR. Madrid. 2016;37.
187. World Health Organization. Benchmarks for training in traditional / complementary and alternative medicine: benchmarks for training in osteopathy. World Health Organization. Geneva. 2010 [consultado 1 feb 2019];1-23. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44356>
188. Carreiro J. Pediatric manual medicine: an osteopathic approach. Basic principles. Churchill Livingstone/Elsevier. Edinburgh. NY. 2009;369.
189. Korr IM. Osteopathic research: the needed paradigm shift. J Am Osteopath Assoc. 1991;91(2):156-71.
190. Snider KT, Johnson JC, Degenhardt BF, Snider EJ. Low back pain, somatic dysfunction, and segmental bone mineral density T-score variation in the lumbar spine. J Am Osteopath Assoc. 2011;111(2):89-96. doi: 10.7556/jaoa.2011.111.2.89
191. Van Buskirk RL. Nociceptive reflexes and the somatic dysfunction: a model. J Am Osteopath Assoc. 1990;90(9):792–809.
192. Tramontano M, Cerritelli F, Piras F, Span B, Tamburella F, Piras F, et al. Brain connectivity changes after osteopathic manipulative treatment: A randomized manual placebo-controlled trial. Brain Sci. 2020;10(12):969. doi:10.3390/brainsci10120969
193. Tozzi P. A unifying neuro-fasciogenic model of somatic dysfunction - Underlying mechanisms and treatment-Part II. Journal of Bodywork and Movement Therapies. 2015;19(3):526–43. doi:10.1016/j.jbmt.2015.03.002
194. Roura S, Álvarez G, Solà I, Cerritelli F. Do manual therapies have a specific autonomic effect? An overview of systematic reviews. PLoS One. 2021;16(12):e0260642. doi:10.1371/journal.pone.0260642
195. Osteopathic International Alliance. A global review of osteopathic medicine and osteopathy 2020. Osteopathic Healthcare. 2020 [consultado 5 des 2022];1-92 Disponible en: https://oialliance.org/wp-content/uploads/2021/02/OIA_Report_2020_FINAL.pdf

196. Steel A, Sundberg T, Reid R, Ward L, Bishop FL, Leach M, et al. Osteopathic manipulative treatment: a systematic review and critical appraisal of comparative effectiveness and health economics research. *Musculoskelet Sci Pract.* 2017;27:165-75. doi:10.1016/j.math.2016.10.067
197. Steel A, Sundberg T, Reid R, Ward L, Bishop F, Leach M, et al. Corrección a Osteopathic manipulative treatment: A systematic review and critical appraisal of comparative effectiveness and health economics research [Musculoskelet. Sci. Pract. 2017;27:165–75]. *Musculoskelet Sci Pract.* 2017;30:86. doi:10.1016/j.msksp.2017.02.005
198. Franke H, Franke JD, Fryer G. Effectiveness of osteopathic manipulative treatment for pediatric conditions: A systematic review. *J Bodyw Mov Ther.* 2022;31:113–33. doi:10.1016/j.jbmt.2022.03.013
199. Degenhardt BF, Johnson JC, Brooks WJ, Norman L. Characterizing adverse events reported immediately after osteopathic manipulative treatment. *J Am Osteopath Assoc.* 2018;118(3):141–9. doi:10.7556/jaoa.2018.033
200. DeMarsh S, Huntzinger A, Gehred A, Stanek JR, Kemper KJ, Belsky JA. Pediatric osteopathic manipulative medicine: A scoping review. *Pediatrics.* 2021;147(2):e2020016162. doi:10.1542/peds.2020-016162
201. Hayes NM, Bezilla TA. Incidence of iatrogenesis associated with osteopathic manipulative treatment of pediatric patients. *J Am Osteopath Assoc.* 2006;106(10):605–8.
202. Seffinger MA. The safety of Osteopathic Manipulative Treatment (OMT). *J Am Osteopath Assoc.* 2018;118(3):137-8. doi:10.7556/jaoa.2018.031
203. Licciardone JC, Brimhall AK, King LN. Osteopathic manipulative treatment for low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005;6:43. doi:10.1186/1471-2474-6-43
204. Licciardone JC, Minotti DE, Gatchel RJ, Kearns CM, Singh KP. Osteopathic manual treatment and ultrasound therapy for chronic low back

- pain: A randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2013;11(2):122-9. doi:10.1370/afm.1468
205. Verhaeghe N, Schepers J, van Dun P, Annemans L. Osteopathic care for spinal complaints: A systematic literature review. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206284. doi:10.1371/journal.pone.0206284
206. Cerritelli F, Ruffini N, Lacorte E, Vanacore N. Osteopathic manipulative treatment in neurological diseases: Systematic review of the literature. *J Neurol Sci*. 2016;369:333–41. doi:10.1016/j.jns.2016.08.062
207. Cerritelli F, Lacorte E, Ruffini N, Vanacore N. Osteopathy for primary headache patients: Asystematic review. *J Pain Res*. 2017;10:601–11. doi:10.2147/JPR.S130501
208. Roberts A, Harris K, Outen B, Bukvic A, Smith B, Schultz A, et al. Osteopathic Manipulative Medicine: A Brief Review of the Hands-On Treatment Approaches and Their Therapeutic Uses. *Medicines*. 2022;9(5):33. doi:10.3390/medicines9050033
209. Parnell Prevost C, Gleberzon B, Carleo B, Anderson K, Cark M, Pohlman KA. Manual therapy for the pediatric population:a systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):60. doi:10.1186/s12906-019-2447-2
210. Posadzki P, Lee MS, Ernst E. Osteopathic manipulative treatment for pediatric conditions: A systematic review. *Pediatrics*. 2013;132(1):140–52. doi:10.1542/peds.2012-3959
211. Mills M V., Henley CE, Barnes LLB, Carreiro JE, Degenhardt BF. The use of osteopathic manipulative treatment as adjuvant therapy in children with recurrent acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(9):861–6. doi:10.1001/archpedi.157.9.861
212. Cerritelli F, Verzella M, Barlafante G. Quality of life in patients referring to private osteopathic clinical practice: A prospective observational study. *Complement Ther Med*. 2014;22(4):625–31. doi:10.1016/j.ctim.2014.05.007
213. Saracutu M, Rance J, Davies H, Edwards DJ. The effects of osteopathic treatment on psychosocial factors in people with persistent pain: a

- systematic review. *Int J Osteopath Med.* 2018;27:23–33. doi: 10.1016/j.ijosm.2017.10.005
214. Edwards DJ, Toutt C. An evaluation of osteopathic treatment on psychological outcomes with patients suffering from chronic pain: A prospective observational cohort study collected through a health and well-being academy. *Heal Psychol Open.* 2018;5(1):2055102918774684. doi:10.1177/2055102918774684
215. Voigt K, Liebnitzky J, Burmeister U, Sihvonen-Riemenschneider H, Beck M, Voigt R, et al. Efficacy of osteopathic manipulative treatment of female patients with migraine: Results of a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2011;17(3):225–30. doi:10.1089/acm.2009.0673
216. Schwerla F, Bischoff A, Nurnberger A, Genter P, Guillaume JP, Resch KL. Osteopathic treatment of patients with chronic non-specific neck pain: A randomised controlled trial of efficacy. *Forsch Komplementarmed.* 2008;15(3):138–45. doi:10.1159/000132397
217. Licciardone JC. Preventing progression from chronic to widespread pain and its impact on health-related quality of life: A historical cohort study of osteopathic medical care. *J Osteopath Med.* 2021;122(1):21–9. doi:10.1515/jom-2021-0105
218. Franke H, Franke JD, Fryer G. Osteopathic manipulative treatment for chronic nonspecific neck pain: A systematic review and meta-analysis. *Int J Osteopath Med.* 2015;18(4):255–67. doi: 10.1016/j.ijosm.2015.05.003
219. Franke H, Franke JD, Belz S, Fryer G. Osteopathic manipulative treatment for low back and pelvic girdle pain during and after pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther.* 2017;21(4):752–62. doi:10.1016/j.jbmt.2017.05.014
220. Greenwood K, Engel R, Grace S. Osteopathic intervention for infants with breastfeeding difficulty: A retrospective case series. *Int J Osteopath Med.* 2023; 47:100652. doi: 10.1016/j.ijosm.2022.11.005
221. Lanaro D, Ruffini N, Manzotti A, Lista G. Osteopathic manipulative treatment showed reduction of length of stay and costs in preterm infants:

- a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(12):e6408. doi:10.1097/MD.00000000000006408
222. Schwerla F, Daake B, Moeckel E, Resch KL. Osteopathic treatment of infants in their first year of life: a prospective multicenter observational study (OSTINF Study). Die osteopathische behandlung von säuglingen im ersten lebensjahr: eine prospektive multizentrische beobachtungsstudie (OSTINF-Studie). *Complement Med Res*. 2021;28:395-406. doi:10.1159/000514413
223. Belsky JA, Stanek J, Skeens MA, Gerhardt CA, Rose MJ. Supportive care and osteopathic medicine in pediatric oncology/ perspectives of current oncology clinicians, caregivers, and patients. *Support Care Cancer*. 2021;29(2):1121–8. doi:10.1007/s00520-020-05612-9
224. 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(3):201–3. doi:10.1016/j.jbmt.2008.05.006
225. Licciardone JC, Kearns CM, Hodge LM, Bergamini MVW. Associations of cytokine concentrations with key osteopathic lesions and clinical outcomes in patients with nonspecific chronic low back pain: results from the osteopathic trial [corrección publicada en *J Am Osteopath Assoc*. 2017;117(6):350]. *J Am Osteopath Assoc*. 2012;112(9):596-605. doi:10.7556/jaoa.2012.112.9.596
226. Degenhardt BF, Johnson JC, Fossum C, Andicochea CT, Stuart MK. Changes in cytokines, sensory tests, and self-reported pain levels after manual treatment of low back pain. *Clin Spine Surg*. 2017;30(6):e690–701. doi:10.1097/BSD.0000000000000231
227. Giles PD, Hensel KL, Pacchia CF, Smith ML. Suboccipital decompression enhances heart rate variability indices of cardiac control in healthy subjects. *J Altern Complement Med*. 2013;19(2):92–6. doi:10.1089/acm.2011.0031
228. Henley CE, Ivins D, Mills M, Wen FK, Benjamin BA. 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;2:7. doi:10.1186/1750-4732-2-7
229. Ruffini N, D'Alessandro G, Mariani N, Pollastrelli A, Cardinali L, Cerritelli F. 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;9:272. doi:10.3389/fnins.2015.00272.
230. Marinelli B, Pluchinotta F, Cozzolino V, Barlafante G, Strozzi MC, Marinelli E, et al. Osteopathic manipulation treatment improves cerebro-splanchnic oximetry in late preterm infants. *Molecules*. 2019;24(18):3221. doi:10.3390/molecules24183221
231. Kashyap S, Brazdzionis J, Savla P, Berry JA, Farr S, Patchana T, et al. Osteopathic manipulative treatment to optimize the glymphatic environment in severe traumatic brain injury measured with optic nerve sheath diameter, intracranial pressure monitoring, and neurological pupil index. *Cureus*. 2021;13(3): e13823. doi:10.7759/cureus.13823.
232. Castillo I, Wolf K, Rakowsky A. 78 From the dual pediatric concussions and osteopathic manipulative treatment: an adolescent case presentation. *J Am Osteopat Assoc*. 2016;116(3):178–81. doi:10.7556/jaoa.2016.034
233. Baltazar GA, Kolwitz C, Petrone P, Stright A, Joseph D. Osteopathic manipulative treatment relieves post-concussion symptoms in a case of polytrauma. *Cureus*. 2020;12(3):e7317. doi:10.7759/cureus.7317
234. Mancini JD, Angelo N, Abu-Sbaih R, Kooyman P, Yao S. Concussion-related visual memory and reaction time impairment in college athletes improved after osteopathic manipulative medicine: a randomized clinical trial. *J Osteopath Med*. 2022;123(19):31–8. doi:10.1515/jom-2022-0085
235. Martone P, Marshall G, Davidoff C, Maltser S. Opportunities to incorporate osteopathic manipulative treatment within cancer rehabilitation and the current state of the evidence. *Curr Phys Med Rehabil Reports*. 2022;10(4):324-31. doi:10.1007/s40141-022-00371-6
236. Rorris F-P, Skouteli E-AT, Papakonstantinou K, Kokotsaki L, Skotiniotis E, Kokotsakis J. Osteopathic manipulative treatment in cardiac surgery

- patients. A systematic review. *Int J Osteopath Med.* 2022;46:29–35. doi:10.1016/j.ijosm.2022.10.005
237. Terrell ZT, Moudy SC, Hensel KL, Patterson RM. Effects of osteopathic manipulative treatment vs. osteopathic cranial manipulative medicine on Parkinsonian gait. *J Osteopath Med.* 2022;122(5):243-51. doi:10.1515/jom-2021-0203
238. Tobey H, Lucas T, Bledsoe D, Mykins M, Campbell C, Berr SS, et al. Effect of osteopathic cranial manipulative medicine on an aged rat model of Alzheimer disease. *J Am Osteopat Assoc.* 2019;119:712–23. doi:10.7556/jaoa.2019.121
239. Bushnell EW, Boudreau JP. Motor development and the mind: The potential role of motor abilities as a determinant of aspects of perceptual development. *Child Dev.* 1993;64(4):1005–21.
240. Wiesman AI, Wilson TW. Attention modulates the gating of primary somatosensory oscillations. *Neuroimage.* 2020;211:116610. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116610
241. Haegens S, Luther L JO. Somatosensory anticipatory alpha activity increases to suppress distracting input. *J Cogn Neurosci.* 2012;24(3):677-85. doi:10.1162/jocn_a_00164
242. Dockstader C, Cheyne DO, Tannock R. Cortical dynamics of selective attention to somatosensory events. *Neuroimage.* 2010;49:1777–85. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.09.035
243. Carreiro J. *An osteopathic approach to children.* 2 ed. Churchill Livingstone/Elsevier. Edinburgh. NY. 2009;318.
244. Ponzio V, Cinnera AM, Mommo F, Caltagirone C, Koch G, Tramontano M. Osteopathic manipulative therapy potentiates motor cortical plasticity. *J Am Osteopath Assoc.* 2018;118(6):396–402. doi:10.7556/jaoa.2018.084
245. Porcari B, Russo M, Naro A, La Via C, Pullia M, Accorinti M, et al. Effects of osteopathic manipulative treatment on patients with multiple sclerosis: A pilot study. *Complement Ther Med.* 2019;43:154–6. doi:10.1016/j.ctim.2019.01.023

246. Fornari M, Carnevali L, Sgoifo A. Single osteopathic manipulative therapy session dampens acute autonomic and neuroendocrine responses to mental stress in healthy male participants. *J Am Osteopat Assoc.* 2017;117(9):559–67. doi:10.7556/jaoa.2017.110
247. Accorsi A, Lucci C, Di Mattia L, Granchelli C, Barlafante G, Fini F, et al. Effect of osteopathic manipulative therapy in the attentive performance of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Osteopath Assoc.* 2014;114(5):374–81. doi:10.7556/jaoa.2014.074
248. Frymann VM. Learning difficulties of children viewed in the light of the osteopathic concept. *J Am Osteopath Assoc.* 1976;76(1):46-61.
249. Frymann, V. M., Carney, R. E., & Springall P. Effect of osteopathic medical management on neurologic development in children. *J Am Osteopath Assoc.* 1992;92(6):729-44.
250. Castellarin IB, Drysdale I, Patel V. Evaluation of behavioural and gastrointestinal symptoms in autistic children after visceral osteopathic treatment (VOT). *J Bodyw Mov Ther.* 2016;20(3):461-70. doi:10.1016/j.jbmt.2016.01.001
251. Duncan B, Barton L, Edmonds D, Blashill BM. Parental perceptions of the therapeutic effect from osteopathic manipulation or acupuncture in children with spastic cerebral palsy. *Clin Pediatr.* 2004;43(4):349–53. doi:10.1177/000992280404300406
252. Lessard S, Gagnon I, Trottier N. Exploring the impact of osteopathic treatment on cranial asymmetries associated with nonsynostotic plagiocephaly in infants. *Complement Ther Clin Pract.* 2011;17(4):193–8. doi:10.1016/j.ctcp.2011.02.001
253. Philippi H, Faldum A, Schleupen A, Pabst B, Jung T, Bergmann H, et al. Infantile postural asymmetry and osteopathic treatment: a randomized therapeutic trial. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(1):5–9. doi:10.1017/S001216220600003X
254. Roland H, Brown A, Rousselot A, Freeman N, Wieting JM, Bergman S, et al. Osteopathic manipulative treatment decreases hospital stay and

- healthcare cost in the neonatal intensive care unit. *Medicines*. 2022;9(10):49. doi:10.3390/medicines9100049
255. Bagagiolo D, Debra R, Borrelli F. Efficacy and safety of osteopathic manipulative treatment: An overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2022;12(4):e053468. doi:10.1136/bmjopen-2021-053468
256. Kodituwakku PW. Neurocognitive profile in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(3):218–24. <https://doi.org/10.1002/ddrr.73>
257. Lange S, Rovet J, Rehm J, Popova S. Neurodevelopmental profile of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review. *BMC Psychol*. 2017;5(1):22. doi:10.1186/s40359-017-0191-2
258. Maya-Enero S, Ramis-Fernandez SM, Astals-Vizcaino M, Garcia-Algar O. Neurocognitive and behavioral profile of fetal alcohol spectrum disorder. *An Pediatr*. 2021;95(3):208.e1–208.e9. doi:10.1016/j.anpede.2020.12.012
259. Battle D. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). *Codas*. 2013;25(2):191-2. doi:10.1590/s2317-17822013000200017
260. Sleszynski SL, Glonek T. Outpatient Osteopathic SOAP Note Form: preliminary results in osteopathic outcomes-based research. *J Am Osteopat Assoc*. 2005;105(4):181–205.
261. Sleszynski, SL, Glonek T, Kuchera WA. Standardized medical record: a new outpatient osteopathic SOAP Note Form: validation of a standardized office form against physician’s progress notes. *J Am Osteopat Assoc*. 1999;99(10):516–29.
262. Fisher PA. Review: Adoption, fostering, and the needs of looked-after and adopted children. Vol. 20, *Child and Adolescent Mental Health*. 2015;20(1):5–12. doi:10.1111/camh.12084
263. Hayden L, Kulak D, Fraval M, Wentzke S. Osteopathic Diagnosis. En: Moeckel E, Mitha N. (ed). *Textbook of Pediatric Osteopathy*. Churchill Livingstone/Elsevier. Philadelphia, PA. 2008;367–402.
264. Educational Council on Osteopathic Principles (ECOP). Glossary of Osteopathic Terminology. 3 ed. American Association of Colleges of

- Osteopathic Medicine. Giusti, R (ed). Bethesda,MD; 2017 [consultado 10 abr 2022]. Disponible para usuarios registrados en: www.aacom.org/resources/bookstore/Pages/glossary.aspx
265. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, Erhart M, Bruil J, Duer W, et al. Kidscreen-52 quality-of-life measure for children and adolescents. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2005;5(3):353–64. doi:10.1586/14737167.5.3.353
 266. Wechsler D. WISC-IV: Escala de inteligencia de Wechsler para niños-IV. 2 ed. TEA Ediciones. Madrid; 2007.
 267. Achenbach TM, Rescorla L. Manual for the Aseba School-Age Forms & Profiles : An Integrated System of Multi-Informant Assessment. Burlington, VT. ASEBA; 2001.
 268. Ravens-Sieberer U; Kidscreen Group Europe. The Kidscreen questionnaires: quality of life questionnaires for children and adolescents : Handbook. Lengerich.Pabst Science; 2006.
 269. Kerns KA, MacSween J, Vander Wekken S, Gruppuso V. Investigating the efficacy of an attention training programme in children with foetal alcohol spectrum disorder. *Dev Neurorehabil.* 2010;13(6):413–22. doi:10.3109/17518423.2010.511421
 270. Bagagiolo D, Didio A, Sbarbaro M, Priolo CG, Borro T, Farina D. Osteopathic manipulative treatment in pediatric and neonatal patients and disorders: Clinical considerations and updated review of the existing literature. *Am J Perinatol.* 2016;33(11):1050–4. doi:10.1055/s-0036-1586113
 271. Mattson SN, Bernes GA, Doyle LR. Fetal alcohol spectrum disorders: A review of the neurobehavioral deficits associated with prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2019;43(6):1046–62. doi.org/10.1111/acer.14040
 272. Coles CD, Kable JA, Granovska I V., Pashtepa AO, Wertelecki W, Chambers CD. Measurement of neurodevelopmental effects of prenatal alcohol exposure in Ukrainian preschool children. *Child Neuropsychol.*

- 2021;27(8):1088–103. doi:10.1080/09297049.2021.1919298
273. Fuglestad AJ, Whitley ML, Carlson SM, Boys CJ, Eckerle JK, Fink BA, et al. Executive functioning deficits in preschool children with fetal alcohol spectrum disorders. *Child Neuropsychol.* 2015;21(6):716–31. doi:10.1080/09297049.2014.933792
274. Lange S, Rovet J, Rehm J, Popova S. Neurodevelopmental profile of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review. *BMC Psychol.* 2017;5(1):22. doi.org/10.1186/s40359-017-0191-2
275. Sjöwall D, Bohlin G, Rydell AM, Thorell LB. Neuropsychological deficits in preschool as predictors of ADHD symptoms and academic achievement in late adolescence. *Child Neuropsychol.* 2017;23(1):111-28. doi:10.1080/09297049.2015.1063595
276. Moder JE, Ordenewitz LK, Schlüter JA, Weinmann T, Altebäumer P, Jung J, et al. Fetale alkoholspektrumstörungen – diagnose, prognose und prävention [Fetal alcohol spectrum disorders-diagnosis, prognosis, and prevention]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2021;64(6):747-54. doi:10.1007/s00103-021-03329-6
277. Gimbel BA, Anthony ME, Ernst AM, Roediger DJ, Water E De, Eckerle JK, et al. Long - term follow - up of a randomized controlled trial of choline for neurodevelopment in fetal alcohol spectrum disorder: corpus callosum white matter microstructure and neurocognitive outcomes. *J Neurodev Disord.* 2022;14(1):59. doi:10.1186/s11689-022-09470-w
278. Riley EP, McGee CL. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview with emphasis on changes in brain and behavior. *Experimental biology and medicine.* 2005;230(6):357-65. doi:10.1177/15353702-0323006-03
279. Alger JR, O’neill J, O’connor MJ, Kalender G, Ly R, Ng A, et al. Neuroimaging of supraventricular frontal white matter in children with familial attention-deficit hyperactivity disorder and attention-deficit hyperactivity disorder due to prenatal alcohol exposure. *Neurotox Res.* 2021;39(4):1054-75. doi:10.1007/s12640-021-00342-0
280. Salvador-Cruz J, Tovar Vital DS, Segura Villa A, Ledesma-Amaya L,

- García Anacleto A, Aguillón Solís C, et al. Neurological soft signs and cognitive processes in Mexican schoolchildren aged 6 to 11 years. *Acta Colomb Psicol.* 2019;22(2):28–52. doi: 10.14718/acp.2019.22.2.3
281. Urzúa A, Ramos M, Alday C, Alquinta A. Madurez neuropsicológica en preescolares: propiedades psicométricas del test Cumanin® Neuropsychological maturity in preschool children: psychometric properties of Cumanin® test. *Ter Psicológica.* 2010;28(1):718–4808.
282. Avila AM. Adaptación del cuestionario de madurez Neuropsicológica Infantil Cumanin® de Portellano. *Rev Iberoam Psicol Cienc y Tecnol.* 2012;5(1):91–9.
283. Flannigan K, Coons-Harding KD, Anderson T, Wolfson L, Campbell A, Mela M, et al. A Systematic Review of Interventions to Improve Mental Health and Substance Use Outcomes for Individuals with prenatal alcohol exposure and fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020; 44(12):2401-30. doi:10.1111/acer.14490
284. Domeij H, Fahlström G, Bertilsson G, Hultcrantz M, Munthe-Kaas H, Gordh CN, et al. Experiences of living with fetal alcohol spectrum disorders: a systematic review and synthesis of qualitative data. Vol. 60, *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(8):741-52. doi:10.1111/dmcn.13696
285. Reid N, Moritz KM. Caregiver and family quality of life for children with fetal alcohol spectrum disorder. *Res Dev Disabil.* 2019;94:103478. doi:10.1016/j.ridd.2019.103478
286. Mariasine J, Pei J, Poth C, Henneveld D, Rasmussen C. Adaptive functioning, social skills, mental health, and personal strengths among adolescents with Prenatal Alcohol Exposure (PAE). *Int J Psychol Stud.* 2014;6(2):36. doi:10.5539/1jps.v6n2p36
287. McCoss CA, Johnston R, Edwards DJ, Millward C. Preliminary evidence of Regional Interdependent Inhibition, using a *Diaphragm Release* to specifically induce an immediate hypoalgesic effect in the cervical spine. *J Bodyw Mov Ther.* 2017;21(2):362–74. doi:10.1016/j.jbmt.2016.08.015
288. Martí-Salvador M, Hidalgo-Moreno L, Doménech-Fernández J, Lison JF,

- Arguisuelas MD. Osteopathic Manipulative Treatment Including Specific Diaphragm Techniques Improves Pain and Disability in Chronic Nonspecific Low Back Pain: A Randomized Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(9):1720–9. doi:10.1016/j.apmr.2018.04.022
289. Bordoni B. The five diaphragms in osteopathic manipulative medicine: myofascial relationships, part 1. *Cureus.* 2020;12(4):e7794. doi:10.7759/cureus.7794
290. Anraku M, Shargall Y. Surgical conditions of the diaphragm: anatomy and physiology. *Thorac Surg Clin.* 2009;19(4):419–29. doi:10.1016/j.thorsurg.2009.08.002
291. Eiser C, Morse R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. *Health Technol Assess.* 2001;5(4):1-157. doi:10.3310/hta5040
292. Riley AW. Evidence that school-age children can self-report on their health. *Ambul Pediatr.* 2004;4(4):371–6. doi:10.1367/A03-178R.1
293. Young B, Rice H, Dixon-Woods M, Colver AF, Parkinson KN. A qualitative study of the health-related quality of life of disabled children. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(9):660–5. doi:10.1111/j.1469-8749.2007.00660.x
294. Dennis M, Francis DJ, Cirino PT, Schachar R, Barnes MA, Fletcher JM. Why IQ is not a covariate in cognitive studies of neurodevelopmental disorders. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15(3):331-43. doi:10.1017/S1355617709090481
295. Bernes GA, Villodas M, Coles CD, Kable JA, May PA, Kalberg WO, et al. Validity and Reliability of Executive Function Measures in Children With Heavy Prenatal Alcohol Exposure: Correspondence Between Multiple Raters and Laboratory Measures. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021;45(3):596–607. doi:10.1111/acer.14547
296. Kautz-Turnbull C, Petrenko CLM. A meta-analytic review of adaptive functioning in fetal alcohol spectrum disorders, and the effect of IQ, executive functioning, and age. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021;45(12):2430–47. doi:10.1111/acer.14728
297. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. How young can children reliably and

- validly self-report their health-related quality of life?: an analysis of 8,591 children across age subgroups with the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):1. doi:10.1186/1477-7525-5-1
298. Lemmon ME, Huffstetler HE, Reeve BB. Measuring health-related quality of life in pediatric neurology. *J Child Neurol*. 2020;35(10):681-9. doi:10.1177/0883073820923809
 299. Zheng S, He A, Yu Y, Jiang L, Liang J, Wang P. Research trends and hotspots of health-related quality of life: a bibliometric analysis from 2000 to 2019. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):130. doi:10.1186/s12955-021-01767-z
 300. Gross AC, Deling LA, Wozniak JR, Boys CJ. Objective measures of executive functioning are highly discrepant with parent-report in fetal alcohol spectrum disorders. *Child Neuropsychol*. 2015;21(4):531–8. doi:10.1080/09297049.2014.911271
 301. Skorka K, McBryde C, Copley J, Meredith PJ, Reid N. Experiences of children with fetal alcohol spectrum disorder and their families: a critical review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020;44(6):1175–88. doi:10.1111/acer.14335
 302. Cerritelli F, Verzella M, Cicchitti L, D'Alessandro G, Vanacore N. The paradox of sham therapy and placebo effect in osteopathy: a systematic review. *Medicine*. 2016;95(35): e4728. doi:10.1097/MD.0000000000004728
 303. Leach J. Towards an osteopathic understanding of evidence. *Int J Osteopath Med*. 2008;11(1):3–6. doi: 10.1016/j.ijosm.2008.01.002
 304. Morral A, Urrutia G, Bonfill X. Placebo effect and therapeutic context: A challenge in clinical research. Efecto placebo y contexto terapéutico: un reto en investigación clínica. *Med Clin*. 2017;149(1):26-31. doi:10.1016/j.medcli.2017.03.034
 305. Álvarez G, Cerritelli F, Urrutia G. Using the template for intervention description and replication (TIDieR) as a tool for improving the design and

- reporting of manual therapy interventions. *Man Ther.* 2016;24:85–9. doi:10.1016/j.math.2016.03.004
306. Orrock PJ. The patient experience of osteopathic healthcare. *Man Ther.* 2016;22:131–7. doi:10.1016/j.math.2015.11.003
307. Cerritelli F, Verzella M, Barlafante G. Quality of life in patients referring to private osteopathic clinical practice: a prospective observational study. *Complement Ther Med.* 2014;22(4):625–31. doi:10.1016/j.ctim.2014.05.007
308. Lanaro D, Ruffini N, Manzotti A, Lista G. Osteopathic manipulative treatment showed reduction of length of stay and costs in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2017;96(12):e6408. doi:10.1097/MD.0000000000006408
309. Tramontano M, Tamburella F, Dal Farra F, Bergna A, Lunghi C, Innocenti M, et al. International overview of somatic dysfunction assessment and treatment in osteopathic research: a scoping review. *Healthcare* 2021;10(1):28 doi:10.3390/healthcare10010028
310. Miranda E, Giza J, Feketeova E, Castro-Nunez C, Vieux U, Huynh M-D. Osteopathic manipulative treatment in patients with anxiety and depression: A Pilot Study. *AAO J.* 2021;31(3):9–16. doi:10.53702/2375-5717-31.3.9
311. Popova S, Lange S, Shield K, Mihic A, Chudley AE, Mukherjee RAS, et al. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):978–87. doi:10.1016/S0140-6736(15)01345-8
312. Gautam P, Nuñez SC, Narr KL, Mattson SN, May PA, Adnams CM, et al. Developmental trajectories for visuo-spatial attention are altered by prenatal alcohol exposure: A longitudinal FMRI study. *Cereb Cortex.* 2015;25(12):4761–71. doi:10.1093/cercor/bhu162
313. Martingano D, Ho S, Rogoff S, Chang G, Agliandolo GC. Effect of osteopathic obstetrical management on the duration of labor in the inpatient setting: A prospective study and literature review. *J Am Osteopath Assoc.*

2019;119(6):371–8. doi:10.7556/jaoa.2019.066

314. Racca V, Bordoni B, Castiglioni P, Modica M, Ferratini M. Osteopathic manipulative treatment improves heart surgery outcomes: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(1):145–52. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.09.110
315. Guiney PA, Chou R, Vianna A, Lovenheim J. Effects of osteopathic manipulative treatment on pediatric patients with asthma: a randomized controlled trial. *J Am Osteopath Assoc.* 2005;105(1):7–12.
316. Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM, Sampson PD, O'Malley K, Young JK. Risk factors for adverse life outcomes in Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effects. *J Dev Behav Pediatr.* 2004;25(4):228–38.
317. Albrecht GL, Devlieger PJ. The Disability Paradox: Highly qualified of life against all odds. *Soc Sci Med.* 1999;48(8):977–88. doi:10.1016/s0277-9536(98)00411-0
318. Jenssen Hagerman R, Lozano R, Ramkumar A, Flannigan K, Pei J, McLachlan K, et al. Responding to the unique complexities of fetal alcohol spectrum disorder. *Fetal Alcohol Spectr Disord Front Psychol.* 2022;12:778471. doi:10.3389/fpsyg.2021.778471



Efficacy and Feasibility of an Osteopathic Intervention for Neurocognitive and Behavioral Symptoms Usually Associated With Fetal Alcohol Spectrum Disorder

Ramon Cases-Solé^{1,2}, David Varillas-Delgado^{3*}, Marta Astals-Vizcaino⁴ and Óscar García-Algar^{6,4}

¹ Centre Osteopatia La Seu, Lleida, Spain, ² Department of Surgery and Medical-Surgical Specialties, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, ³ Faculty of Health Sciences, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, Spain, ⁴ Department of Neonatology, Hospital Clínic-Maternitat, ICGON, BCNatal, Barcelona, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Lauren A. Fowler,
University of South Carolina,
United States

Reviewed by:

Michael Seiffinger,
Western University of Health
Sciences, United States
James William Hendry Sonne,
University of South Carolina,
United States

*Correspondence:

David Varillas-Delgado
david.varillas@ufv.es

Specialty section:

This article was submitted to
Learning and Memory,
a section of the journal
Frontiers in Behavioral Neuroscience

Received: 22 January 2022

Accepted: 08 February 2022

Published: 15 March 2022

Citation:

Cases-Solé R, Varillas-Delgado D,
Astals-Vizcaino M and García-Algar Ó
(2022) Efficacy and Feasibility of an
Osteopathic Intervention
for Neurocognitive and Behavioral
Symptoms Usually Associated With
Fetal Alcohol Spectrum Disorder.
Front. Behav. Neurosci. 16:860223.
doi: 10.3389/fnbeh.2022.860223

The purpose of this study was to evaluate the efficacy and feasibility of a 4-week planned osteopathic manipulative treatment intervention on the improvement of neurocognitive and behavioral symptoms usually associated with fetal alcohol spectrum disorder. Thirty-two symptomatic children without fetal alcohol spectrum disorder aged 3–6 years with low level of attention from two schools and an osteopathic center were recruited in a prospective randomized pilot study in an osteopathic manipulative treatment group [osteopathic manipulative treatment (OMT)] or a control group (standard support measures). Neurocognitive maturity test results for attention (A), iconic memory (IM), spatial structuration (SS), and visual perception (VP) were recorded at baseline and post-intervention. No adverse effects were communicated and there were no dropouts. A significant increase in neurocognitive assessments was observed in children in the OMT group at post-treatment. Intergroup post-intervention statistical differences were found for A, SS, and IM were $p = 0.005$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$, respectively; no differences were seen for VP ($p = 0.097$). This study shows that a 4-week osteopathic manipulative treatment intervention may be a feasible and effective therapeutic approach for neurocognitive and behavioral symptoms usually present in fetal alcohol spectrum disorder, justifying more studies on children affected by this condition.

Keywords: fetal alcohol spectrum disorder (FASD), prenatal alcohol exposure, osteopathic manipulative treatment, neurocognitive disorders, attention

INTRODUCTION

Neurocognitive and behavioral symptoms are high incidence disabilities among children with FASD that affect the daily life of the patient, attention deficit being the most frequent (Weyrauch et al., 2017). Several systematic reviews underline the need for further research on the effectiveness of specific interventions aimed at early and individualized treatments of children with fetal alcohol spectrum disorders (FASDs), as well as new effective treatment strategies to improve

neuropsychological symptoms in this population (Reid et al., 2015; Ordenewitz et al., 2021). According to the experience, osteopathy and its application through osteopathic manipulative treatment (OMT) may be an efficient therapeutic tool as an adjuvant treatment in FASDs. A systematic literature review was conducted on using PubMed, Medline and the Cochrane Library with the keywords “Fetal Alcohol Spectrum Disorder,” “Fetal Alcohol Syndrome,” “Osteopathic Manipulative Treatment,” “Neurocognitive Disorders,” and “Attention.” The reviewed literature indicates that children with FASDs may benefit from interventions when appropriately adapted to their neurodevelopmental disabilities (Petrenko, 2015) and may help improve their health-related quality of life (Stade et al., 2006). Similarly, there should be acceptance of the interventions by the patients and their families (Petrenko, 2015). This is very relevant for sensitive populations, such as the families with FASD members (Domeij et al., 2018; Flannigan et al., 2020; McLachlan et al., 2020; Pruner et al., 2020), particularly in communities such as ours, where prevalence of FASD of internationally adopted children is very high (Catalunya, 2019; Palacios et al., 2019).

Despite the global increase in the practice and specialization of pediatric osteopathy (International Alliance, 2020; DeMarsh et al., 2021; Schwerla et al., 2021), and its low-risk-profile (Hayes and Bezilla, 2006; DeMarsh et al., 2021), further research is needed to gather a body of evidence that could be used to recommend pediatric OMT under specific clinical conditions (DeMarsh et al., 2021). Thus, following recent recommendations in the literature (DeMarsh et al., 2021), assessment of viability and safety of OMT interventions in pediatric osteopathy are required before their use on specific population groups.

This preliminary study was designed on the assumption that the FASD population and their families will be receptive to experimental interventions (Stade et al., 2006; Domeij et al., 2018) and because of the lack of studies assessing the efficacy of OMTs on FASD-related neurocognitive and behavioral symptoms (Reid et al., 2015; Petrenko and Alto, 2017; Ordenewitz et al., 2021).

Positive effects of therapeutic interventions on neuropsychological symptoms in people with FASD have been shown, indicating that gains on attention (A) may be achieved, and generalize to other areas of functioning (Reid et al., 2015; Petrenko and Alto, 2017; Ordenewitz et al., 2021).

One of the purposes of osteopathy is to detect and correct somatic dysfunctions and their potential negative effects through manual contact by OMT. The results of research carried out to date suggest that OMT has anti-inflammatory (Standley and Meltzer, 2008; Licciardone et al., 2012; Degenhardt et al., 2017) and parasympathetic effects (Henley et al., 2008; Giles et al., 2013; Ruffini et al., 2015). Although specific metabolic and neurological alterations linked to the somatic dysfunction have been identified (Van Buskirk, 1990; Korr, 1991; Snider et al., 2011), the underlying physiological mechanisms remain under study (Tozzi, 2015; Tramontano et al., 2020; Roura et al., 2021). Moreover, there is evidence on the relation between the somatosensory system and neurological development processes, particularly in the areas of perception and cognition. Recent research has shown a dynamic interaction between the somatosensory system and a-related brain centers

(Dockstader et al., 2010; Haegens et al., 2012; Wiesman and Wilson, 2020). Furthermore, other works have demonstrated effects on cortical plasticity after OMT interventions (Ponzo et al., 2018), as well as specific brain connectivity changes in sensorimotor, locomotor, and postural function networks, which suggests an alteration in the processing of information post-OMT (Tramontano et al., 2020).

Over the past years, there has been an increase in the number of publications on pediatric OMT, with additional evidence of its benefits in the field of neurological development disorders (DeMarsh et al., 2021). Nevertheless, further research is needed on the effectiveness of OMT in children (Parnell Prevost et al., 2019; DeMarsh et al., 2021).

Improvement of A in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) has been seen (Accorsi et al., 2014), as well as positive effects in learning processes and infant neurological development (Frymann, 1976; Frymann et al., 1992). Social behavior and communication indexes ameliorated in a sample of children with autism (Bramati-Castellari et al., 2016) as well as the mood, sleep, and limb function in children with cerebral palsy (Duncan et al., 2004). There is convincing evidence on the positive effect of OMT as adjuvant treatment in premature infants in neonate intensive care units (ICUs), e.g., decreased hospital stays and associated costs (Lanaro et al., 2017). Therefore, interventions such as an OMT may aid in neurocognitive and behavioral pediatric development including those to FASDs.

We hypothesized that standardized OMT aimed to correct individualized somatic dysfunctions would improve measures indicated by the Cumanin® measuring test. The main primary objective of this pilot study was to evaluate the efficacy and feasibility of a 4-week planned OMT intervention delivered by a qualified pediatric osteopath, on Attention (A), iconic memory (IM), spatial structuration (SS) and visual perception (VP) in a group of children without FASD with low levels of A. The main secondary objective was to validate the intervention to apply it to FASD population in future studies.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

Prospective randomized pilot study.

Patients

Children aged 3 to 6 years without a FASD diagnosis but with symptoms usually present in FASDs (Kodituwakku, 2009; Lange et al., 2017; Weyrauch et al., 2017; Maya-Enero et al., 2021) identified through a neuropsychological assessment referred from schools and an osteopathic center, were recruited between June 1 and July 17, 2020. Children with A and behavior problems according to their parents and/or teachers, following inattention criteria in the DSM-5 handbook were pre-selected (Battle, 2013). Reduced levels of A were recognized using the Neuropsychological Maturity Questionnaire for Children (Cumanin®) (Portellano Pérez et al., 2009) before the intervention during the recruitment process.

Decreased levels of A were considered with scorings below the 50th percentile ($p > 50$) in the attention scale (Portellano Pérez et al., 2009). Due to the absence of previous studies, it was not possible to perform the estimated calculation of the sample size for this pilot study.

Children diagnosed with ADHD, or other neurological, genetic, and/or metabolic pathology, or receiving pharmacological treatment at the beginning of the intervention or had undergone OMT over the 12 months prior to the intervention, were excluded.

Informed consent to participate in the study was obtained from the parents/legal tutors, who also received written and verbal information on the design of the study and protocol. The Ethical Committee for Clinical Research Parc de Salut MAR (Barcelona, Spain) approved the study protocol (2016/7052/I), conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki for Human Research of 1964 (last modified in 2013).

Interventions

Two groups of children were defined: the OMT group ($n = 16$) children who received three OMT sessions over a 4-week period (one session every 2 weeks). Permuted-block randomization was used for treatment allocation. A research associate generated the random sequence using the Excel software. The control group ($n = 16$) were children who received standard support measures. Participants from both groups got the same tailored standard support learning measures at their schools, following the standard guidelines of educational intervention based on the creation of enabling environments and individualized support adapted to children with neurocognitive and behavioral symptoms, e.g., low level of A (Battle, 2013; Catalunya, 2019). Support measures received by the participants at school throughout the study period were not modified.

At the first intervention, each participant underwent a protocolized anamnesis and an osteopathic physical examination based on SOAP (Subjective, Objective, Plan, Assessment) notes and exam forms (Sleszynski et al., 1999; Sleszynski and Glonek, 2005). Somatic dysfunctions were detected by physical examination, based on tissue texture changes, asymmetry, limitation in normal range of motion, and tissue tenderness parameters (TART), which guided the osteopathic evaluation and OMT intervention. The parameters of somatic dysfunctions were described by the position and motion of a body part as determined by palpation.

Using OMT techniques, the identified somatic dysfunctions were corrected one by one in the whole body (Tramontano et al., 2020). The following approaches were used: balanced ligamentous techniques, balanced membranous techniques/osteopathy in the cranial field, and facilitated positional release techniques (Johnson and Kurtz, 2003). An osteopathic physical examination and an OMT intervention were performed in each session to assess and correct somatic dysfunctions. The time allocated for the first session was 50 min, and the next two 30 min each.

To improve adherence and reduce performance bias, participants were assigned the OMT the same day every week. Reminder and confirmation calls were made to families 24 h before each scheduled intervention and before the pre-/post-tests.

A qualified pediatric osteopath, with a master's degree in Osteopathy, following the recommendations of the European Standard UNE-EN 16686 (16686:2015), and a postgraduate specialization in Pediatric Osteopathy, carried out the OMT interventions. A qualified psychologist performed the neuropsychological pre-/post-tests to all participants at baseline and at conclusion of the intervention (the day after the last OMT session). Specific and general recommendations of each questionnaire were followed. Pre- and post-tests took between 20 and 30 min each (Portellano Pérez et al., 2009).

Outcome Variables

The primary outcome for validating and assessing the OMT was the percentage of patients who completed the intervention and showed statistically significant differences in the individually administered Cumanin® measuring test, which includes neuropsychological maturity scales that allow to determine the centile values for A, IM, SS, and VP (Portellano Pérez et al., 2009). Investigators who performed and assessed the OMT were blinded to patient random allocation.

Description and Neurofunctional Significance of the Neurocognitive Scales

Attention (A): 20 items – the aim was to identify and mark 20 geometrical figures identical to the proposed model (a square) shown among 100 figures, 80 of which were distractors and 20 squares identical to the model. The test was carried out for 30 sec and the correct answers (correctly crossed-out squares) and errors (other incorrectly crossed-out figures) were noted, although only the number of correctly crossed-out figures was taken into account. Maximum score = 20; minimum = 0. This assesses structures that are involved with A processes, particularly reticular formation and prefrontal cortex. The right cerebral hemisphere is dominant in A control (Portellano Pérez et al., 2009).

Iconic memory (IM): 10 items – the child had to memorize 10 simple drawings of objects for 1 min. Then, the child had to say the name of the drawings he remembered, in a period of 90 sec. The child got 1 point for each well-remembered object. It was not considered if child said an incorrect object. Maximum score = 10; minimum = 0. Immediate memory is related to structures such as the hippocampus, parietal cortex, and amygdala. This scale evaluates right hemisphere function (Portellano Pérez et al., 2009).

Spatial structuration (SS): 15 items – the child had to perform increasingly difficult spatial orientation activities via psychomotor (11 items) and graphomotor responses (4 items). Maximum score = 15; minimum = 0. Essentially, this is related with association centers at the parietal-temporal-occipital cortex, in charge of spatial representation on the Penfield sensory homunculus at the parietal cortex (Portellano Pérez et al., 2009).

Visual perception (VP): the child had to reproduce 15 items geometrical designs of increasing difficulty. Each correctly drawn figure was valued with 1 point. The test ended if the child made 4 consecutive drawings wrong. Maximum score = 15; minimum = 0. Secondary visual areas and associative areas on the occipital lobe mediate this, as well as the mnemonic function, which is mediated by deeper

areas of the temporal cortex. The frontal cortex is also involved, along with various motor-decision centers of the brain (Portellano Pérez et al., 2009).

Each scale allows scores to be recorded, the interpretation of which is made by converting these raw scores into centile scales, which are differentiated into five age groups in months. Scores below normal are considered to be centiles from 20 to 40, with scores below the 20th centile being considered very low (Portellano Pérez et al., 2009).

Statistical Analysis

All statistical analyses were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.21.0 for Windows (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY, United States: IBM Corp). Categorical variables were evaluated using frequencies and percentages and quantitative variables with means and standard deviations that included maximum and minimum values (range). Distribution of the data was evaluated using Shapiro-Wilk test. Comparisons at various time intervals within each group were analyzed using Friedman's test and, if statistical significance was detected, multiple comparisons were carried out using Wilcoxon's sign rank test. Categorical variables were analyzed using the Pearson's chi-square (χ^2) test. Groups were compared with Kruskal-Wallis test complemented by the Bonferroni correction. Cohen's *d* was calculated to evaluate effect sizes. *P* values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Thirty-two participants ($n = 32$) without FASD were included in this study, 16 in the OMT group and 16 in the control group. Gender ratio (male: female) was 17:15; 10:6 for the OMT group and 7:9 for control group. No adverse effects were communicated and none of the participants dropped out.

Demographic characteristics of children from both groups are shown in **Table 1**.

Average duration of the interventions was as follows: anamnesis -1st session- 16.25 min, exploration, 10.83 min,

TABLE 1 | Baseline characteristics of the study groups.

	Control group ($n = 16$)	OMT group ($n = 16$)	<i>P</i> value
Boys/girls	7/9	10/6	0.288
Age at study entry (months), mean (SD)	48.81 (10.001)	54.75 (9.370)	0.093
Attention, median [IQR]	27.50 [15.00–35.00]	20.00 [5.00–35.00]	0.152
Iconic memory, median [IQR]		Spatial structuration, median [IQR]	

and treatment, 10.42 min. Average number of somatic dysfunctions (SD) were [most prevalent: cranial (30.0%), diaphragm (17.1%), and cervical area (12.8%)] per participant at baseline was 4, dropping to 1.5 at the last OMT session. Percentages of the used approaches were as follows: balanced ligamentous techniques (61.4%), balanced membranous techniques/osteopathy in the cranial field (30%), and facilitated positional release (8.6%).

Participant Flow

Forty-three ($n = 43$) children were pre-selected; eight were excluded because of a percentile above 50 in the A scale. Thirty-five candidates ($n = 35$) were enrolled, of whom three were excluded for not meeting the inclusion criteria, i.e., had received OMT treatment over the past 12 months ($n = 2$) and undergoing pharmacological treatment ($n = 1$). Thirty-two participants were finally included in the study, 16 randomly allocated to the OMT group and 16 to the control group. One osteopath from a single osteopathic center delivered the OMTs. Standard support measures were applied at school ($n = 12$). Statistical analyses were performed including the 32 participants. All completed the treatment and there were no dropouts.

Statistically significant differences were observed for A in the control group ($p = 0.027$) and in the OMT group ($p = 0.031$) (**Table 2**) following Friedman's test; similarly, differences ($p < 0.001$) were found for SS in the control and OMT groups (**Table 3**). Statistically significant differences were seen for VP only in OMT group ($p = 0.019$) (**Table 4**); no statistically significant pre-post results were seen for IM in the control group, contrary to what was observed in the treatment group ($p < 0.001$) (**Table 5**).

Post-treatment statistically significant differences were found for A, SS, and IM between the treatment and control groups ($p = 0.005$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$, respectively). This was not the case for VP, for which no statistical differences ($p = 0.097$)

TABLE 2 | Neuropsychological maturity test average centile scores for attention.

	Attention			<i>P</i> value
	Pre-intervention, median [IQR]	Post-intervention, median [IQR]	Effect size (within group)	
Control	27.50 [15.00–35.00]	17.50 [15.00–23.75]	−0.58	0.027
OMT	20.00 [5.00–35.00]	30.00 [20.00–43.75]	0.34	0.031

IQR, interquartile range; OMT, osteopathic manipulative treatment.

TABLE 3 | Neuropsychological maturity test average centile scores for spatial

	Spatial structuration.			
	Visual percepti on,	75.00 [61.25–80.00]	75.00 [60.00– 80.00] 0.931	65.00 [60.00–70.00] 80.00

[35.00–93.75] 0.085

45.00 [40.00–75.00] 57.50 [40.00–78.75]
0.212

Pre-intervention, median [IQR]

median [IQR]

IQR, interquartile range; OMT, osteopathic manipulative treatment; SD, standard deviation.

Spatial structuration

	Post-intervention, median [IQR]	Effect size (within group)	<i>P</i> value	
Control	65.00 [60.00–70.00]	30.00 [21.25–50.00]	–1.80	<0.001
OMT	80.00 [35.00–93.75]	57.50 [30.00–83.75]	–0.68	<0.001

IQR, interquartile range; OMT, osteopathic manipulative treatment.

TABLE 4 | Neuropsychological maturity test average centile scores for visual perception.

Visual perception				
	Pre-intervention, median [IQR]	Post-intervention, median [IQR]	Effect size (within group)	P value
Control	45.00 [40.00–75.00]	45.00 [26.25–48.75]	−0.31	0.184
OMT	57.50 [40.00–78.75]	47.50 [35.00–70.00]	−0.42	0.019

IQR, interquartile range; OMT, osteopathic manipulative treatment.

TABLE 5 | Neuropsychological maturity test average centile scores for iconic memory.

Iconic memory				
	Pre-intervention, median [IQR]	Post-intervention, median [IQR]	Effect size (within group)	P value
Control	75.00 [61.25–80.00]	65.00 [60.00–80.00]	−0.32	0.117
OMT	75.00 [60.00–80.00]	90.00 [80.00–95.00]	1.22	<0.001

IQR, interquartile range; OMT, osteopathic manipulative treatment.

were determined by Kruskal-Wallis test complemented by the Bonferroni correction (Table 6).

No relevant adverse events or side effects were communicated.

DISCUSSION

The objective of this study was to evaluate the efficacy and feasibility of an OMT intervention on neurocognitive and behavioral symptoms commonly present in FASD (Kodituwakku, 2009; Weyrauch et al., 2017; Maya-Enero et al., 2021), and validate the intervention to apply it to FASD population in the future.

This work shows that a 4-week OMT plan, administered by a qualified pediatric osteopath, is a feasible therapeutic approach for children aged 3–6 years who exhibit neurocognitive and behavioral symptoms usually present in FASD, such as attention deficit (Kodituwakku, 2009; Lange et al., 2017; Weyrauch et al., 2017; Maya-Enero et al., 2021), effectively improving A, SS, and IM, but not VP.

The development of perception and cognition is linked to the somatosensory system (Dockstader et al., 2010; Haegens et al., 2012; Wiesman and Wilson, 2020) and the potential effects of somatic dysfunctions (Frymann, 1976; Frymann et al.,

1992; Accorsi et al., 2014). The sociodemographic profile of the FASD population in our community (Catalunya, 2019) is characterized by a high index of FASD children who have been adopted from countries of Eastern Europe, with high

prevalence of special needs (Palacios et al., 2019) and may thus be susceptible to experimental interventions. Thus, in our

opinion, prior validation of any new therapeutic intervention aimed at this population should be a priority. Therefore, the recurrent study evaluates cases with neurocognitive and behavioral symptomatology without a FASD diagnosis (Maya-Enero et al., 2021). The aim was to assess the feasibility of an OMT intervention that could be used for FASD individuals. Our results, as a preliminary intervention tool, show that OMT can be a valid approach for treating neurocognitive and behavioral symptoms usually present in FASDs (Kodituwakku, 2009; Lange et al., 2017;

Weyrauch et al., 2017; Maya-Enero et al., 2021).

Research evidence indicates that gains in A can be achieved

in FASD populations (Reid et al., 2015; Petrenko and Alto, 2017; Ordenewitz et al., 2021).

In our review of the literature we did not find studies evaluating OMT interventions on cases with neurocognitive and behavioral symptoms usually associated with FASD (Reid et al., 2015; Petrenko and Alto, 2017; Ordenewitz et al., 2021). Moreover, there is lack of relevant studies measuring the efficacy of OMT on neuropsychological development. Accorsi et al. suggest that OMT may improve selective and sustained A performances in children and adolescents with ADHD (Accorsi et al., 2014), although this should be further investigated.

Absence of adverse effects in our study may be due to the lower incidence of adverse events immediately after the OMT in comparison to other manual medical disciplines (Degenhardt et al., 2018), while the gentle, non-invasive, tailored health care approach of OMT may have helped maintain patient adherence (World Health Organization, 2012). Possibly, protocolized osteopathic anamnesis and examination, the training and experience of the care providers, and supervision of the procedures, are additional factors that may have contributed to the success of the interventions. Families of children affected by FASD show great interest in receiving care and treatment (Lange et al., 2018; Flannigan et al., 2020), which may help maintain a low dropout rate in future interventions with this population. Further research is required to assess OMT efficacy and patient's safety (Degenhardt et al., 2018).

In this study, we show positive post-OMT outcomes on a defined population, significant in three of the four assessed variables. These results may be because OMT interventions

TABLE 6 | Post-treatment average score differences in the two study groups.

	OMT group, median difference [IQR]	Control group, median difference [IQR]	Effect size (between group)	P value
--	------------------------------------	--	-----------------------------	---------

Attention	10.00 [7.75–15.00]	–10.00 [–11.25–0.00]	0.62	0.005
Iconic memory	15.00 [15.00–20.00]	–10.00 [–13.00– –4.00]	0.86	<0.001
Spatial structuration	–22.50 [–29.00– –5.00]	–35.00 [–38.75– –20.00]	0.79	<0.001
Visual perception	–10.00 [–18.75– –5.00]	0.00 [–7.00–5.50]	–0.51	0.097

IQR, interquartile range; OMT, osteopathic manipulative treatment.

have on somatic dysfunctions, which consequently reduce the potential negative consequences on perceptual and cognitive development (Frymann, 1976; Frymann et al., 1992; Tozzi, 2015). More research is needed to assess the effect of OMT interventions in children younger than 6 years with low levels of A. Post-treatment results show a favorable effect of overall neuropsychological development OMTs toward the negative evolution of these variables over time. Although the characteristics of this study do not allow to draw additional

conclusions, the results suggest the need of more in-depth studies

on the evolution of overall neuropsychological development in pre-school children as stated by Sjöwall et al. (2017) study. However, early neuropsychological deficits may be identified and have predictive value in future development of ADHD symptoms and subsequent academic performance (Sjöwall et al., 2017). Still, the small sample size and duration of the study limit any conclusion. More studies with larger samples and longer study duration are recommended.

The average number of somatic dysfunctions per participant

at baseline was 4 [most prevalent: cranial (30%), diaphragm

(17.1%), and cervical area (12.8%)] and 1.5 at the last session. OMT interventions may explain the observed positive results on somatic dysfunctions. These results seem to corroborate data from previous works (Accorsi et al., 2014), although the characteristics of our study limit further comparisons. The different levels of improvement may be explained by the various development processes and maturation pathways of each measured variable (Portellano Pérez et al., 2009), suggesting that somatic dysfunctions and OMT interventions may have distinct effects on each process. Additional research is needed to deepen into the mechanisms of OMT on somatic dysfunctions (Tozzi, 2015). Brain plasticity and neurodevelopment mechanisms present during the first stages of life may explain the positive effects observed in our work despite the short duration of the study (Portellano Pérez et al., 2009; Lange et al., 2017). This supports the importance of early interventions in neurocognitive and behavioral disorders (Portellano Pérez et al., 2009; Reid et al., 2015; Petrenko and Alto, 2017; Ordenewitz et al., 2021).

Despite the relevant findings, this study has some limitations. This is a pilot study showing a favorable effect of OMT on children between 3 and 6 years of age with attention deficits. More research is needed to assess whether this intervention may be able to help all children with attention problems, including those with FASD. Attention deficit in our study population may have a different etiology than that of the FASD population, which may lead to distinct post-intervention results and conclusions in comparison to those observed in a FASD population (Glasset et al., 2013; Boseck et al., 2015). In cases of PAE, the impact of combined genetic and epigenetic factors throughout pre- and postnatal development, makes it difficult to establish a specific neuropsychological profile (Mattson et al., 2019; Maya-Enero et al., 2021) or determine its progression over time (Weyrauch et al.,

early neurodevelopmental difficulties. However, the number and variety of neurocognitive and behavioral evaluation tools for children under 6 years is scarce (Portellano Pérez et al., 2009; Coles et al., 2021). The short length of the study is a limitation to objectify improvements in neuropsychological development. Moreover, the capacity children have for learning and remembering the tests may be a bias in terms of evaluation (Portellano Pérez et al., 2009). To homogenize our sample based on attention deficit, we carried out an assessment of A

using the scale of the Cumanin® neuropsychological battery

throughout 4 weeks before the intervention, a factor that may increase the recall bias in the variable. The above-mentioned limitations can be reduced by increasing the size of the sample and study duration, as well as an extended follow-up period beyond the post-treatment period (Reid et al., 2015), as this would allow to determine if the achieved results are maintained over time. Moreover, other assessment tools can be used before the intervention during the recruitment period to reduce the recall bias for this variable.

Cumanin® is a neuropsychological assessment instrument

(2017).

Other limitations are the small sample size, which restricts the assessment of efficacy, and age of participants. In the latter, OMT on individuals aged 3 to 6 years would enable to intervene in early neural development and deliver the intervention during

validated in Spain for children between 36 and 78 months of age, widely used in Spain and other Spanish speaking countries (Urzúa et al., 2010; Ávila Matamoros, 2012; Salvador-Cruz et al., 2019). This means that the results may be not reproducible in samples from populations from different countries. The reliability of the questionnaire is considered acceptable and supported by a study that includes a sample of 803 participants (Portellano Pérez et al., 2009). Thus, four specific scales of the Cumanin® questionnaire were used. Although the scales have been designed to measure each variable independently, using the scales separately may imply a potential bias. This was compensated by strictly following the instructions and steps described for the evaluation (Portellano Pérez et al., 2009). During the drafting of this manuscript, a new version of the Cumanin questionnaire was published (Cumanin®-2) (Portellano-Pérez et al., 2021), an extended and updated version of Cumanin® for the neuropsychological assessment of children. Our study did not aim to assess and analyze the overall neuropsychological status of the participants, but to evaluate the selected variables and determine their evolution over time. Therefore, the used assessment tools in this work retain their validity regarding pre- and post-intervention assessments. Moreover, in future interventions involving FASD populations within this age range, the use of Cumanin®-2 should be considered, because to date, there is no references in the literature that describe the clinical significance of the changes in the measurements of the scales used.

Participants and their families were not blinded to the OMT intervention, and no sham-intervention or placebo treatment was offered due to the lack of standard guidelines for OMT use (Cerritelli et al., 2016). Therefore, a placebo effect should be considered in the current study, which can be overcome by a homogeneous well-reported sham therapy applied to a third group, using a wait-listed control group or a crossover study design in future studies. Due to its importance, the creation of standard well-reported placebo treatments and their application in OMT clinical trials should be considered in further works (Cerritelli et al., 2016). In addition, the lack of a predetermined

treatment protocol limits the generalizability of the results. Moreover, this factor allows the intervention on the FASD population to be tailored to the patient's profile and symptoms, as noted in a recent systematic review (Ordenewitz et al., 2021). This is a common obstacle in the field of manual medicine that can be minimized by applying standardized procedures (Alvarez et al., 2016). Following anamnesis and exploration protocols, discussion and supervision of the procedures among several professionals, and specific training and education of care providers, were measures adopted to minimize this limitation.

Although the characteristics of this study do not allow drawing further conclusions, our results suggest the need for further studies on certain clinical presentations characterized by deficits in neurocognitive and behavioral development, a field explored by Frymann et al. (1992) several years ago (Frymann, 1976).

CONCLUSION

Our study provides important data supporting the need for more rigorous trials. Statistically significant post-intervention differences between treatment and control groups were observed for A, SS, and IM; no differences were seen for VP. Significant changes in A and IM were observed in the treatment group. No adverse effects were communicated and none of the participants dropped out. Our results justify the design of a controlled clinical study to evaluate the feasibility and efficacy of OMT interventions in FASD populations with larger samples, extended follow-up periods, and a sham therapy to a third group of participants.

REFERENCES

- Accorsi, A., Lucci, C., Di Mattia, L., Granchelli, C., Barlafante, G., Fini, F., et al. (2014). Effect of osteopathic manipulative therapy in the attentive performance of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 114, 374–381. doi: 10.7556/jaoa.2014.074
- Alvarez, G., Cerritelli, F., and Urrutia, G. (2016). Using the template for intervention description and replication (TIDieR) as a tool for improving the design and reporting of manual therapy interventions. *Man Ther.* 24, 85–89. doi: 10.1016/j.math.2016.03.004
- Ávila Matamoros, A. M. (2012). Adaptación del cuestionario de madurez neuropsicológica infantil Cumanin de Portellano. *Rev. Iberoam. Psicol.* 5, 91–100
- Battle, D. E. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM). *Codas* 25, 191–192.
- Boseck, J. J., Davis, A. S., Cassady, J. C., Finch, W. H., and Gelder, B. C. (2015). Cognitive and adaptive skill profile differences in children with attention-deficit hyperactivity disorder with and without comorbid fetal alcohol spectrum disorder. *Appl. Neuropsychol. Child* 4, 230–236. doi: 10.1080/21622965.2013.877392
- Bramati-Castellarin, I., Patel, V. B., and Drysdale, I. P. (2016). Repeat-measures longitudinal study evaluating behavioural and gastrointestinal symptoms in children with autism before, during and after visceral osteopathic technique (VOT). *J. Bodyw. Mov. Ther.* 20, 461–470. doi: 10.1016/j.jbmt.2016.01.001
- Catalunya (2019). *Informe Prevalença*. Available online at: https://dretsocials.gencat.cat/web/content/03ambits_tematicos/01acollimentsiadopcions/destacats_dreta/Informe-Final_Projecte-prevalenca-TEAF-nens-adoptats-Catalunya_ok.pdf
- Cerritelli, F., Ruffini, N., Lacorte, E., and Vanacore, N. (2016). Osteopathic manipulative treatment in neurological diseases: systematic review of the literature. *J. Neurol. Sci.* 369, 333–341. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.062

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethical Committee for Clinical Research Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain (2016/7052/I). Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

RC-S conceived the experiments. RC-S, MA-V, and ÓG-A designed and performed the experiments. DV-D analyzed the data. RC-S, DV-D, MA-V, and ÓG-A wrote the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

The authors acknowledged the financial support for this study from Registro de Osteópatas de España (ROE).

- Coles, C. D., Kable, J. A., Granovska, I. V., Pashtepa, A. O., Wertelecki, W., and Chambers, C. D. (2021). Measurement of neurodevelopmental effects of prenatal alcohol exposure in ukrainian preschool children. *Child Neuropsychol.* 27, 1088–1103. doi: 10.1080/09297049.2021.1919298
- Degenhardt, B. F., Johnson, J. C., Brooks, W. J., and Norman, L. (2018). Characterizing adverse events reported immediately after osteopathic manipulative treatment. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 118, 141–149. doi: 10.7556/jaoa.2018.033
- Degenhardt, B. F., Johnson, J. C., Fossum, C., Andicochea, C. T., and Stuart, M. K. (2017). Changes in cytokines, sensory tests, and self-reported pain levels after manual treatment of low back pain. *Clin. Spine Surg.* 30, E690–E701. doi: 10.1097/BSD.0000000000000231
- DeMarsh, S., Huntzinger, A., Gehred, A., Stanek, J. R., Kemper, K. J., and Belsky, J. A. (2021). Pediatric osteopathic manipulative medicine: a scoping review. *Pediatrics* 147:e2020016162. doi: 10.1542/peds.2020-016162
- Dockstader, C., Cheyne, D., and Tannock, R. (2010). Cortical dynamics of selective attention to somatosensory events. *Neuroimage* 49, 1777–1785. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.035
- Domeij, H., Fahlström, G., Bertilsson, G., Hultcrantz, M., Munthe-Kaas, H., Gordh, C. N., et al. (2018). Experiences of living with fetal alcohol spectrum disorders: a systematic review and synthesis of qualitative data. *Dev. Med. Child Neurol.* 60, 741–752. doi: 10.1111/dmcn.13696
- Duncan, B., Barton, L., Edmonds, D., and Blashill, B. M. (2004). Parental perceptions of the therapeutic effect from osteopathic manipulation or acupuncture in children with spastic cerebral palsy. *Clin. Pediatr.* 43, 349–353. doi: 10.1177/000992280404300406
- Flannigan, K., Coons-Harding, K. D., Anderson, T., Wolfson, L., Campbell, A., Mela, M., et al. (2020). A systematic review of interventions to improve mental health and substance use outcomes for individuals with prenatal alcohol exposure and fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 44, 2401–2430. doi: 10.1111/acer.14490

- Frymann, V. M. (1976). Learning difficulties of children viewed in the light of the osteopathic concept. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 76, 46–61.
- Frymann, V. M., Carney, R. E., and Springall, P. (1992). Effect of osteopathic medical management on neurologic development in children. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 92, 729–744. doi: 10.7556/jaoa.1992.92.6.729
- Giles, P. D., Hensel, K. L., Pacchia, C. F., and Smith, M. L. (2013). Suboccipital decompression enhances heart rate variability indices of cardiac control in healthy subjects. *J. Altern. Complement. Med.* 19, 92–96. doi: 10.1089/acm.2011.0031
- Glass, L., Ware, A. L., Crocker, N., Dewese, B. N., Coles, C. D., Kable, J. A., et al. (2013). Neuropsychological deficits associated with heavy prenatal alcohol exposure are not exacerbated by ADHD. *Neuropsychology* 27, 713–724. doi: 10.1037/a0033994
- Haegens, S., Luther, L., and Jensen, O. (2012). Somatosensory anticipatory alpha activity increases to suppress distracting input. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 677–685. doi: 10.1162/jocn_a.00164
- Hayes, N. M., and Bezilla, T. A. (2006). Incidence of iatrogenesis associated with osteopathic manipulative treatment of pediatric patients. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 106, 605–608.
- Henley, C. E., Ivins, D., Mills, M., Wen, F. K., and Benjamin, B. A. (2008). 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* 2:7. doi: 10.1186/1750-4732-2-7
- International Alliance (2020). *The OIA Global Report: Global Review of Osteopathic Medicine and Osteopathy*. Available online at: <https://oialliance.org/the-oia-global-report-global-review-of-osteopathic-medicine-and-osteopathy-2020/>
- Johnson, S. M., and Kurtz, M. E. (2003). Osteopathic manipulative treatment techniques preferred by contemporary osteopathic physicians. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 103, 219–224.
- Koditwakku, P. W. (2009). Neurocognitive profile in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 15, 218–224. doi: 10.1002/ddrr.73
- Korr, I. M. (1991). Osteopathic research: the needed paradigm shift. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 91:156. doi: 10.1515/jom-1991-900210
- Lanaro, D., Ruffini, N., Manzotti, A., and Lista, G. (2017). Osteopathic manipulative treatment showed reduction of length of stay and costs in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 96:e6408. doi: 10.1097/MD.00000000000006408
- Lange, S., Rehm, J., Anagnostou, E., and Popova, S. (2018). Prevalence of externalizing disorders and autism spectrum disorders among children with fetal alcohol spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Biochem. Cell Biol.* 96, 241–251. doi: 10.1139/bcb-2017-0014
- Lange, S., Rovet, J., Rehm, J., and Popova, S. (2017). Neurodevelopmental profile of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review. *BMC Psychol.* 5:22. doi: 10.1186/s40359-017-0191-2
- Licciardone, J. C., Kearns, C. M., Hodge, L. M., and Bergamini, M. V. (2012). 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.* 112, 596–605. doi: 10.7556/jaoa.2012.112.9.596
- Mattson, S. N., Bernes, G. A., and Doyle, L. R. (2019). Fetal alcohol spectrum disorders: a review of the neurobehavioral deficits associated with prenatal alcohol exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 43, 1046–1062. doi: 10.1111/acer.14040
- Maya-Enero, S., Ramis-Fernández, S. M., Astals-Vizcaino, M., and García-Algar, Ó. (2021). [Neurocognitive and behavioral profile of fetal alcohol spectrum disorder]. *An. Pediatr.* 95, 208.e1–208.e9. doi: 10.1016/j.anpede.2020.12.012
- McLachlan, K., Flannigan, K., Temple, V., Unsworth, K., and Cook, J. L. (2020). Difficulties in daily living experienced by adolescents, transition-aged youth, and adults with fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 44, 1609–1624. doi: 10.1111/acer.14385
- Ordenez, L. K., Weinmann, T., Schlüter, J. A., Moder, J. E., Jung, J., Kerber, K., et al. (2021). Evidence-based interventions for children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders - a systematic review. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 33, 50–60. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.02.001
- Palacios, J., Adroher, S., Brodzinsky, D. M., Grotevant, H. D., Johnson, D. E., Juffer, F., et al. (2019). Adoption in the service of child protection: an international interdisciplinary perspective. *Psychol. Public Policy Law* 25, 57–72. doi: 10.1186/s12913-016-1423-5
- Parnell Prevost, C., Gleberzon, B., Carleo, B., Anderson, K., Cark, M., and Pohlman, K. A. (2019). Manual therapy for the pediatric population: a systematic review. *BMC Complement. Altern. Med.* 19:60. doi: 10.1186/s12906-019-2447-2
- Petrenko, C. L. (2015). Positive behavioral interventions and family support for fetal alcohol spectrum disorders. *Curr. Dev. Disord. Rep.* 2, 199–209. doi: 10.1007/s40474-015-0052-8
- Petrenko, C. L., and Alto, M. E. (2017). Interventions in fetal alcohol spectrum disorders: an international perspective. *Eur. J. Med. Genet.* 60, 79–91. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.10.005
- Ponzo, V., Cinnera, A. M., Mommo, F., Caltagirone, C., Koch, G., and Tramontano, M. (2018). Osteopathic manipulative therapy potentiates motor cortical plasticity. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 118, 396–402. doi: 10.7556/jaoa.2018.084
- Portellano Pérez, J., Mateos Mateos, R., Martínez Arias, R., Tapia Pavón, A., and Granados García Tenorio, M. (2009). *Cuestionario De Madurez Neuropsicológica Infantil*. (Madrid: TEA Ediciones).
- Portellano-Pérez, J. A., Mateos, R., Martínez Arias, R., and Sánchez-Sánchez, F. (2021). *CUMANIN-2, Cuestionario De Madurez Neuropsicológica Infantil-2*. (Madrid: TEA Ediciones).
- Pruner, M., Jirikovic, T., Yorkston, K. M., and Olson, H. C. (2020). The best possible start: a qualitative study on the experiences of parents of young children with or at risk for fetal alcohol spectrum disorders. *Res. Dev. Disabil.* 97:103558. doi: 10.1016/j.ridd.2019.103558
- Reid, N., Dawe, S., Shelton, D., Harnett, P., Warner, J., Armstrong, E., et al. (2015). Systematic review of fetal alcohol spectrum disorder interventions across the life span. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 39, 2283–2295. doi: 10.1111/acer.12903
- Roura, S., Álvarez, G., Solà, I., and Cerritelli, F. (2021). Do manual therapies have a specific autonomic effect? An overview of systematic reviews. *PLoS One* 16:e0260642. doi: 10.1371/journal.pone.0260642
- Ruffini, N., D'Alessandro, G., Mariani, N., Pollastrelli, A., Cardinali, L., and Cerritelli, F. (2015). 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.* 9:272. doi: 10.3389/fnins.2015.00272
- Salvador-Cruz, J., Tovar-Vital, D. S., Segura-Villa, A., Ledesma-Amaya, L., García-Anacleto, A., Aguillón-Solis, C., et al. (2019). Neurological soft signs and cognitive processes in Mexican schoolchildren aged 6 to 11 years. *Act. Colomb. Psicol.* 22, 28–52.
- Schwerla, F., Daake, B., Moeckel, E., and Resch, K. L. (2021). Osteopathic treatment of infants in their first year of life: a prospective multicenter observational study (OSTINF Study). *Complement. Med. Res.* 28, 395–406. doi: 10.1159/000514413
- Sjöwall, D., Bohlin, G., Rydell, A. M., and Thorell, L. B. (2017). Neuropsychological deficits in preschool as predictors of ADHD symptoms and academic achievement in late adolescence. *Child Neuropsychol.* 23, 111–128. doi: 10.1080/09297049.2015.1063595
- Sleszynski, S. L., and Glonek, T. (2005). Outpatient osteopathic SOAP note form: preliminary results in osteopathic outcomes-based research. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 105, 181–205.
- Sleszynski, S. L., Glonek, T., and Kuchera, W. A. (1999). Standardized medical record: a new outpatient osteopathic SOAP note form: validation of a standardized office form against physician's progress notes. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 99, 516–529. doi: 10.7556/jaoa.1999.99.10.516
- Snider, K. T., Johnson, J. C., Degenhardt, B. F., and Snider, E. J. (2011). Low back pain, somatic dysfunction, and segmental bone mineral density T-score variation in the lumbar spine. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 111, 89–96.
- Stade, B. C., Stevens, B., Ungar, W. J., Beyene, J., and Koren, G. (2006). Health-related quality of life of Canadian children and youth prenatally exposed to alcohol. *Health Qual. Life Outcomes* 4:81. doi: 10.1186/1477-7525-4-81
- Standley, P. R., and Meltzer, K. (2008). *In vitro* modeling of repetitive motion strain and manual medicine treatments: potential roles for pro- and anti-inflammatory cytokines. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 12, 201–203. doi: 10.1016/j.jbmt.2008.05.006
- Tozzi, P. (2015). A unifying neuro-fasciogenic model of somatic dysfunction - underlying mechanisms and treatment - Part II. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 19, 526–543. doi: 10.1016/j.jbmt.2015.03.002
- Tramontano, M., Cerritelli, F., Piras, F., Spanò, B., Tamburella, F., Caltagirone, C., et al. (2020). Brain connectivity changes after osteopathic manipulative

- treatment: a randomized manual placebo-controlled trial. *Brain Sci.* 10:969. doi: 10.3390/brainsci10120969
- Urzúa, A., Ramos, M., Alday, C., and Alquinta, A. (2010). Madurez neuropsicológica en preescolares: propiedades psicométricas del test CUMANIN. *Ter. Psicol.* 28, 13–25.
- Van Buskirk, R. L. (1990). Nociceptive reflexes and the somatic dysfunction: a model. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 90, 792–794. doi: 10.1515/jom-1990-900916
- Weyrauch, D., Schwartz, M., Hart, B., Klug, M. G., and Burd, L. (2017). Comorbid mental disorders in fetal alcohol spectrum disorders: a systematic review. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 38, 283–291. doi: 10.1097/DBP.0000000000000440
- Wiesman, A. I., and Wilson, T. W. (2020). Attention modulates the gating of primary somatosensory oscillations. *Neuroimage* 211:116610. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116610
- World Health Organization (2012). *Benchmarks for Training in Osteopathy*. Geneva: WHO.
- Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.
- Copyright © 2022 Cases-Solé, Varillas-Delgado, Astals-Vizcaino and García-Algar. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Neus Agell Jané, presidenta de la Comissió de Doctorat de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat de Barcelona,

CERTIFICO:

Que la Sra. / el Sr. RAMON CASES SOLE ha defensat la tesi doctoral titulada “Efectos del tratamiento osteopático en trastornos neurocognitivos asociados y la calidad de vida relacionada con la salud en el Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF)” en data 2 de juny de 2023.

Segons el resultat de l'escrutini dels vots secrets emesos pels membres del tribunal, la valoració definitiva és EXCEL·LENT CUM LAUDE.

I, perquè consti i tingui els efectes que corresponguin, expedixo aquest certificat.

Barcelona, 29 de juny de 2023

NIEVES
AGELL JANE
- DNI
35010660Z

Firmado
digitalmente por
NIEVES AGELL JANE
- DNI 35010660Z
Fecha: 2023.06.29
14:29:45 +02'00'

