

Efectividad de la bipedestación asistida en la densidad mineral ósea, en niños con parálisis cerebral. Una revisión sistemática

Fernando Valenzuela-Aedo^a, Camila Reyes-Moreno^b, Teresa Balboa-Castillo^c 

RESUMEN

La parálisis cerebral tiene complicaciones asociadas como una baja densidad mineral ósea; esta es más acentuada a mayor compromiso motor. La bipedestación asistida ayuda a prevenir y/o a retrasar esta complicación, aunque su efecto es controversial, porque no está claro el tipo de bipedestador, el tipo de bipedestación (dinámica o estática) ni su dosificación.

El objetivo de este estudio es determinar la efectividad de la bipedestación asistida en la densidad mineral ósea, en niños con parálisis cerebral. Se realizó una revisión sistemática bajo los lineamientos PRISMA, se utilizaron cinco bases de datos. Los resultados se presentaron a través de tablas, análisis de riesgo de sesgo y síntesis narrativa. Cuatro estudios cumplieron los criterios de inclusión. La bipedestación asistida genera cambios positivos en la densidad mineral ósea, pero se necesita más investigación, con estudios que tengan un mayor rigor metodológico, períodos de seguimiento más largos y que incluyan una mayor cantidad de pacientes.

Palabras clave: parálisis cerebral; densidad ósea; bipedestación; medicina física y rehabilitación; evaluación de la discapacidad.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10251>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10251.eng>

Cómo citar: Valenzuela-Aedo F, Reyes-Moreno C, Balboa-Castillo T. Efectividad de la bipedestación asistida en la densidad mineral ósea, en niños con parálisis cerebral. Una revisión sistemática. *Arch Argent Pediatr* 2024;e202310251. Primero en Internet 4-ABR-2024.

^a Departamento de Ciencias de la Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile:

^b Estudiante del programa Magíster en Evaluación Intervención ABA en Trastorno del Espectro Autista, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile; ^c Departamento de Salud Pública, Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional (EPICYN), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

Correspondencia para Fernando Valenzuela-Aedo: fernando.valenzuela@ufrontera.cl

Financiamiento: Beca de magíster nacional de la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo del Gobierno de Chile.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-10-2023

Aceptado: 15-1-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral (PC) es la forma más común de discapacidad infantil, con una prevalencia de 1,5 a 3,8 por 1000 nacidos vivos, y una incidencia de 12 a 64 nacidos de pretérmino en un año.¹ Muchos niños con parálisis cerebral desarrollarán disminución del rango de movimiento, alteraciones de fuerza y resistencia, que llevarán a complicaciones como contracturas, fracturas, escoliosis, luxaciones de cadera, pies equinos, entre otras.² Estas aumentan mientras mayor sea el compromiso motor de los niños, que se clasifica según el *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS).³ Estudios muestran que los niños que deambulan menos de 2 horas al día tienen mayores posibilidades de experimentar estas complicaciones, que afectan directamente su calidad de vida, y además significan un alto costo para las familias y los sistemas de salud.^{4,5} Está comprobado que, a mayor nivel de GMFCS, el grado de osteopenia es mayor.⁶

El proceso de remodelación ósea es activado y controlado por fuerzas mecánicas, apoptosis, hormonas, citocinas y factores locales.⁷ La transformación del estrés mecánico en señales bioquímicas está mediada por estiramiento y cargas.⁸

Los niños que deambulan poco pierden exposición a fuerzas mecánicas para iniciar y mantener el proceso de remodelación.⁹ Como terapia habitual para el manejo de la pérdida de densidad mineral ósea (DMO), se utilizan suplementos como el calcio¹⁰ y fármacos como los bifosfonatos.¹¹ Como terapia no farmacológica, la bipedestación asistida entrega cargas que podrían favorecer la capacidad intrínseca del hueso para adaptar su morfología y evitar su degradación por desuso.¹²

Existe gran controversia sobre la efectividad de la bipedestación asistida en la DMO de niños con PC. Se han propuesto protocolos, diferentes tipos de bipedestadores, considerando sistemas de bipedestación dinámicos y estáticos, bipedestación asociada a ejercicios terapéuticos y diferente dosificación de tiempo. Además, existe escasa evidencia en revisiones sistemáticas que incluyan diseños experimentales que resuman lo disponible en cuanto a dosificación, método o programa de bipedestación, y sus efectos en la DMO de niños con PC. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar la efectividad de la bipedestación asistida en la DMO, en niños con PC.

MÉTODOS

Esta revisión sistemática se basó en las recomendaciones de las Guías Cochrane para Revisiones Sistemáticas y fue escrita de acuerdo con la guía PRISMA.¹³ El registro fue aprobado en PROSPERO (CRD420223653379).

Pregunta de revisión

¿Cuál es la efectividad de la bipedestación asistida en la DMO, en niños con PC?

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios cuasiexperimentales, en menores de 18 años con diagnóstico de PC, que estuvieran clasificados según la GMFCS en nivel IV o V, que hayan utilizado cualquier método de bipedestación asistida dinámica o estática. Además, se consideraron estudios que describieran en detalle la intervención para aumentar y/o mantener la DMO, y estudios que tuvieran la DMO como alguna de sus medidas de resultado.

Se excluyeron publicaciones duplicadas o con datos faltantes, estudios que no tuvieran identificación DOI (*Digital Object Identifier*) y estudios en los que no se hallara al menos una descripción para poder clasificar el nivel GMFCS de los participantes. Además, se excluyeron estudios que incluyeran pacientes con fractura previa de la extremidad inferior, deformidad espinal grave, luxación de cadera, cirugía en la columna o extremidades inferiores o bloqueo nervioso en los 3 meses anteriores, o con epilepsia no controlada.

Búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en 5 bases de datos biomédicas desde el año 2003 en adelante: MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), EMBASE (<https://www.embase.com>), LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/es>), WOS (<https://www.webofscience.com>), SCIELO (<https://scielo.org/es/>). La búsqueda de literatura gris se realizó en OPENGRAY (<https://opengrey.eu/>), GOOGLE SCHOLAR (<https://scholar.google.com/>) y tesis no publicadas. Además se buscaron artículos en otras revisiones sistemáticas. Se realizó una búsqueda por términos libres o palabras claves, términos MESH, o términos Emtree; sin restricciones de idioma, usando la estructura nemotécnica PICoR. Para los términos de los pacientes, se utilizó el operador booleano "OR",

al igual que para los términos de la intervención y para los términos de los resultados. Para la frase de búsqueda final, se utilizó el operador booleano “AND” (Tabla 1). La última búsqueda se realizó el 20 de marzo de 2023.

Selección de estudios

Los datos recolectados fueron ingresados y analizados en el programa © 2022 RAYYAN (<https://www.rayyan.ai/>); se eliminaron los duplicados. Dos revisores ciegos analizaron los títulos y resúmenes de los estudios potencialmente elegibles, y se aplicaron los criterios de elegibilidad. Los artículos elegibles fueron leídos a texto completo y los que estaban en controversia fueron considerados por los revisores, quienes definieron su inclusión o exclusión.

Extracción de datos y análisis

La extracción y manejo de datos de los estudios primarios seleccionados fue realizada por un revisor primario de forma independiente. Un revisor secundario resolvió las dudas surgidas durante el proceso de extracción de datos. Se realizó una síntesis narrativa de los hallazgos de los estudios incluidos según el tipo de estudio, el objetivo, las características de los participantes, las variables medidas de acuerdo con la densidad mineral ósea, la intervención y tipo de bipedestador utilizado, y los

resultados principales. Con los datos disponibles, se calculó el porcentaje de cambio de la DMO pre- y posintervención para los dos estudios cuasiexperimentales, y el porcentaje de cambio de la DMO en el grupo de intervención para los ECA, utilizando el programa Review Manager (RevMan) software V.5.4.1 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration).

Evaluación de la calidad de los estudios y el sesgo de publicación

Dos revisores de forma independiente evaluaron el riesgo de sesgo en los estudios incluidos. Se utilizó la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo denominada ROB 2 para ensayos clínicos¹⁴ y ROBINS 1 para cuasiexperimentales.¹⁵

RESULTADOS

A. Síntesis cualitativa

1. Descripción de los estudios

El número total de los estudios identificados después de realizar la búsqueda se muestra en la Figura 1. Después del tamizaje, se seleccionaron 4 artículos para la síntesis cualitativa, 2 ensayos clínicos y 2 estudios cuasiexperimentales.

El resumen de las características de los estudios se muestra en la Tabla 2. Los 4 estudios incluidos en el análisis estaban publicados en inglés. Los ECA se realizaron

Tabla 1. Términos para la estrategia de búsqueda

PICor		Términos MeSH	Términos libres
P	Pacientes	<i>Cerebral palsy</i>	<i>Cerebral palsy</i> <i>Children</i>
I	Intervención	<i>Standing position</i> <i>Supine position</i> <i>Prone position</i>	<i>Standing</i> <i>Stander</i> <i>Prone table</i> <i>Whole body</i> <i>Vibration</i> <i>Tilt table</i> <i>Standing frame*</i> <i>Standing support</i> <i>Assisted standing</i>
Co	Comparación
R	Resultados	<i>Bone density</i>	<i>Bone mineral density</i>

MeSH: Medical Subject Headings. Frase Final de búsqueda (((“Cerebral Palsy”[Mesh]) OR (“cerebral palsy children”)) AND (((((((((((“Standing Position”[Mesh]) OR (“STANDING”) OR (“stander”)) OR (“prone table”) OR (“Prone Position”[Mesh])) OR (“Supine Position”[Mesh])) OR (“whole body vibration”)) OR (“tilt table”)) OR (“standing frame*”)) OR (“standing support”)) OR (“assisted standing”)))))) AND (“Bone Density”[Mesh]) OR (“Bone mineral density”)).

Con filtro de tipo de estudio: Ensayos clínicos y estudios cuasiexperimentales.

TABLA 2. Características de los estudios individuales

Referencia	Tipo de estudio	Participantes	Variables	Intervención	Bipedestador
Caulton <i>et al.</i> 2003 ¹⁷	ECA	26 niños con PC no deambulantes. Edades entre 4,3 y 10,8 años.	DMO de columna medida con CT escáner (mg/cm ³).	Incremento de la bipedestación habitual en un 50 % durante 9 meses.	Prono y supino estáticos
Wren <i>et al.</i> 2010 ¹⁸	Estudio cuasiexperimental	17 niños con PC GMFCS IV y V de 6 a 12 años (media 9,4, DE 1,4).	DMO y área transversal de la columna medida con CT escáner (mg/cm ³).	10 minutos de bipedestación dinámica por día durante 6 meses. Seguimiento de 6 y 12 meses.	Plataforma vibratoria supina
Damcott <i>et al.</i> 2013 ¹⁶	Estudio cuasiexperimental	21 niños con PC de 4 a 9 años, GMFCS IV y V.	DMO de fémur, medida con DXA Scan (mg/cm ²).	30 minutos de bipedestación, 5 días por semana durante 15 meses. Seguimiento a los 3, 6, 9, 12 y 15 meses.	Supino dinámico
Han <i>et al.</i> 2017 ¹⁹	ECA	7 niños con PC entre 2,25 y 6,4 años, GMFCS V.	DMO de fémur medida con DXA Scan (mg/cm ²).	Bipedestación asistida durante más de 2 horas al día, más de 5 días a la semana durante 6 meses.	Supino estático

ECA: ensayo clínico aleatorizado, PC: parálisis cerebral, DMO: densidad mineral ósea, DE: desviación estándar, CT: computed tomography, DXA: dual x-ray absorptiometry, GMFCS: Gross Motor Function Classification System.

en 2 países (Inglaterra y Corea del Sur) y los cuasiexperimentales ambos en Estados Unidos. El total de participantes analizados en los 4 estudios fue de 71 niños, en edades comprendidas entre los 2,25 y 12 años, en niños con clasificación GMFCS IV y V. Todos realizaron bipedestación asistida en alguna de sus modalidades; en 2 estudios fue dinámica^{16,17} y en 2 fue estática,^{18,19} diferenciadas por el tipo de bipedestador: supino o pronó. La dosificación de la bipedestación se detalló en cada uno de los estudios incluidos por horas o minutos al día y días a la semana, con un seguimiento comprendido entre los 6 y 15 meses.

2. Cambios en la densidad mineral ósea según el tipo de bipedestador

Supino dinámico

El estudio de Wren *et al.*¹⁸ obtuvo resultados positivos en la DMO de la columna vertebral con un aumento del 1,6 % (IC95% -7,7-10,9; $p = 0,73$), con una vibración del bipedestador de 30 hercios (Hz) y 0,3 g de aceleración.

Los datos obtenidos por Damcott *et al.*¹⁶ muestran un aumento de la DMO en el fémur de un 9,5 %, sin posibilidad de calcular el intervalo de

confianza; ellos mencionan un valor de $p < 0,044$, con una vibración del bipedestador de 1 Hz imitando los hercios de la cadencia de la marcha. Ambos estudios demuestran cambios positivos en la DMO; son estadísticamente significativos los resultados obtenidos por Damcott *et al.*¹⁶

Supino estático

El estudio de Han *et al.*¹⁹ obtuvo resultados positivos en la DMO del fémur con un aumento del 3,61 % (IC95% 2,59-4,63; $p = 0,713$).

Supino/prono estático

El estudio de Caulton *et al.*¹⁷ obtuvo resultados positivos para la DMO de la columna vertebral con un aumento del 6 % (IC95% 1,93-14,39; $p = 0,01$). Sin embargo, no obtuvo cambios en la DMO de la tibia, los cuales informa solo de forma descriptiva.

3. Cambios en la densidad mineral ósea según el tiempo de la intervención

Los estudios incluidos tuvieron períodos de tratamiento variados, desde minutos hasta horas sobre el bipedestador. El tiempo mínimo total de la intervención fue de 6 meses y el tiempo

máximo fue de 15 meses; el tiempo mayor fue el que obtuvo mejores resultados en el aumento de la DMO (Tabla 3).

B. Síntesis cuantitativa

No fue posible realizar la combinación de los resultados individuales, pues encontramos gran heterogeneidad entre los sujetos de estudio, diferentes protocolos y dosis de bipedestación en los artículos seleccionados.

Riesgo de sesgo de los estudios

Los estudios incluidos presentaron un alto riesgo de sesgos de asignación, medición y presentación de los resultados. Lo más destacable es que existían datos faltantes para la interpretación de resultados en todos los estudios. Para la representación gráfica del riesgo de sesgo de los estudios incluidos (Figuras 2 y 3), se utilizó el software REV-MAN 5.4.1 (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration).

DISCUSIÓN

Los resultados muestran cambios estadísticamente significativos para la DMO del fémur^{17,19} y la columna¹⁶ al utilizar bipedestadores estáticos y dinámicos respectivamente.

Aún existe controversia sobre la efectividad de la bipedestación asistida respecto a la DMO. Caulton *et al.*¹⁷ y Damcott *et al.*¹⁶ encontraron diferencias estadísticamente significativas para el aumento de esta en la columna y el fémur, no así Wren *et al.*¹⁸ y Han *et al.*,¹⁹ quienes no encontraron diferencias para el fémur y la columna.

Al comparar nuestros resultados con los obtenidos por Paleg *et al.*,⁴ de cierto modo coinciden, pues se encontró aumento de la densidad mineral ósea, pero los estudios incorporados no solo medían la DMO a niños, sino también a adultos, los cuales tenían diversos niveles de compromiso motor. Además, el nivel de riesgo de sesgo de los estudios era alto. Por otro lado, Occhipinti,²⁰ dentro de sus resultados en cuanto a la DMO, concluye que necesita mayor evidencia y realizar estudios prospectivos con mayor tiempo de seguimiento para obtener resultados válidos.

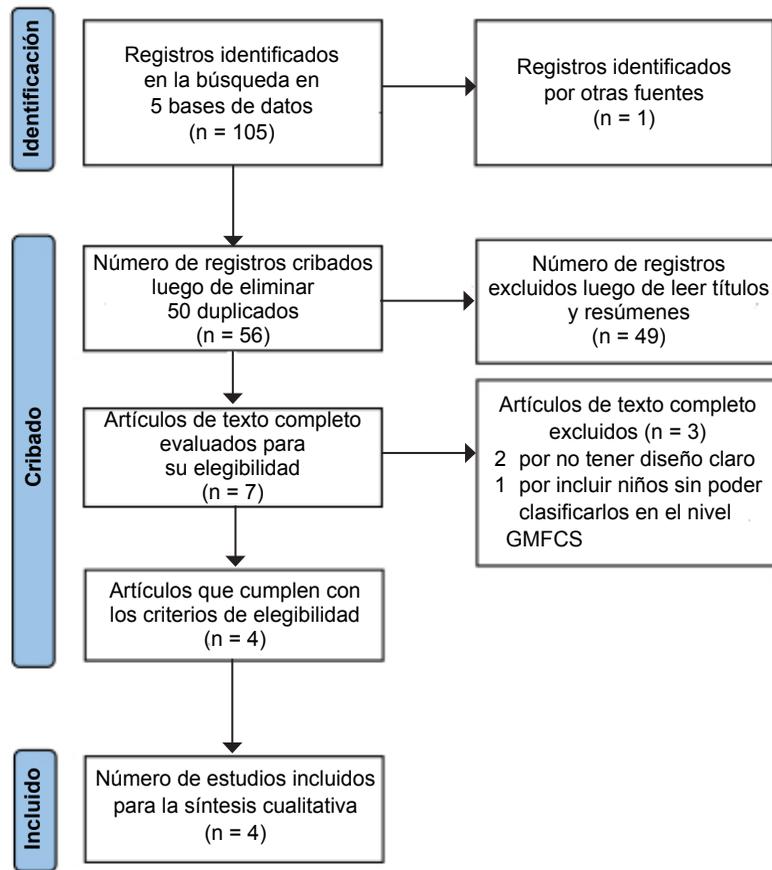
La diferencia de los resultados se podría deber a diversos factores, por ejemplo, la edad del inicio de la bipedestación, la dosificación, el tipo de bipedestador o nivel GMFCS. La edad de inicio de la bipedestación es una característica importante que no se ha tenido en cuenta en los estudios revisados. Macias-

TABLA 3. Síntesis de resultados

Referencia	Tamaño de la muestra	Intervención	Bipedestador	Lugar de medición de la DMO	% de cambio de la DMO posintervención
Caulton <i>et al.</i> 2003 ¹⁷	26 niños	Incremento de la bipedestación habitual en un 50 % durante 9 meses.	Prono y supino estáticos	Vertebral	6 % (IC95% 1,93-14,39; $p = 0,01$)
Wren <i>et al.</i> 2010 ¹⁸	17 niños	10 minutos de bipedestación dinámica por día durante 6 meses. Seguimiento de 6 y 12 meses.	Supino dinámico	Vertebral	1,6 % (IC95% -7,7-10,9; $p = 0,73$)
Damcott <i>et al.</i> 2013 ¹⁶	21 niños	30 minutos de bipedestación, 5 días por semana de bipedestación estática durante 15 meses. Seguimiento a los 3, 6, 9, 12 y 15 meses.	Supino dinámico	Fémur	9,5 %; $p < 0,044$
Han <i>et al.</i> 2017 ¹⁹	7 niños	Bipedestación durante más de 2 horas al día, más de 5 días a la semana, durante 6 meses.	Supino estático	Fémur	3,61 % (IC95% 2,59-4,63; $p = 0,713$)

DMO: densidad mineral ósea.

FIGURA 1. Diagrama de flujo PRISMA



FIGURAS 2 y 3. Resumen del riesgo de sesgos

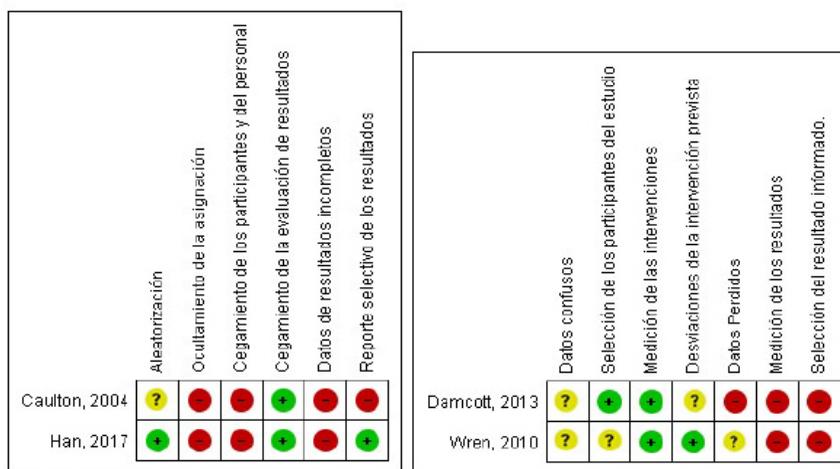


Figura 2: Riesgo de sesgos ECA

Figura 3: Riesgo de sesgo cuasiexperimentales



Resumen del riesgo de sesgos según el juicio de los revisores considerando cada elemento del riesgo de sesgo para cada estudio incluido tanto para los ECA como para los cuasiexperimentales.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Merlo *et al.*²¹ en su estudio recomiendan iniciar el tratamiento a los 12-14 meses de vida, mientras que en los estudios revisados los programas de bipedestación empezaron a desarrollarse en una edad que oscilaba entre los 2 y los 6 años. Esto podría influir claramente en los resultados obtenidos.

La dosificación varía considerablemente en cada uno de los estudios. Damcott *et al.* (2013),¹⁶ quienes obtuvieron los mejores resultados, utilizaron un protocolo de bipedestación de 30 minutos, 5 días por semana en bipedestador dinámico durante 15 meses. Wren *et al.* (2010),¹⁸ quienes obtuvieron los resultados más discretos, utilizaron 10 minutos de bipedestación dinámica por día durante 6 meses. Otros autores han descrito tiempos de bipedestación efectivos para otras variables de 90 minutos diarios, 7 días a la semana divididos en dos períodos de 45 minutos.²¹ A la vista de los resultados, sería recomendable tener tiempos mayores a 30 minutos, los 7 días de la semana para generar cambios en la DMO.

El nivel de GMFCS influye directamente en los resultados de diversos tratamientos.²² Los niños con nivel GMFCS IV y V tienen mayor probabilidad de tener osteoporosis,²³ sumada al riesgo aumentado de pérdida de densidad ósea por el consumo de anticonvulsivantes²⁴ si no tienen suplementos de calcio y vitamina D.²⁵ En esta revisión, todos los niños estaban recibiendo esa suplementación.

Otro punto importante que no se menciona en ninguno de los estudios realizados es el posicionamiento en el bipedestador, los rangos de las articulaciones necesarios para mantener una bipedestación adecuada o el uso de ortesis que acompañen esta bipedestación.²¹

El objetivo de esta revisión fue determinar el efecto de la bipedestación asistida sobre la DMO en niños con parálisis cerebral. Sigue existiendo escasa la evidencia publicada sobre este tema debido a la dificultad de realizar un tratamiento de larga duración, la insuficiente cantidad de usuarios y varios factores intrínsecos que podrían modificar los resultados.

Esta revisión sistemática resume la evidencia actual frente a esta problemática, entrega evidencia de calidad extraída de ensayos clínicos controlados aleatorizados y estudios cuasiexperimentales, para orientar la práctica clínica y orientar a los tratantes. No existen otros estudios de similares características publicados en los últimos años que sean específicos para el

efecto de la bipedestación asistida en la DMO en los niños con PC.

Entre las principales limitaciones, encontramos gran heterogeneidad entre los sujetos de estudio, diferentes protocolos y dosis de bipedestación en los artículos seleccionados. Por esta razón, las recomendaciones deben ser tomadas con mesura, pues no se puede recomendar un protocolo único de bipedestación asistida con todo lo que esto implica. A esto se suma la dificultad de cegar los ensayos clínicos de intervenciones; todos los estudios incluidos tuvieron un alto riesgo de sesgo en el cegamiento y en la entrega de los resultados con datos confusos o faltantes.

Para efectos de práctica clínica, es recomendable bipedestar artificialmente a todos los niños no deambulantes.¹⁶⁻¹⁹ Esta revisión nos permite identificar que aún existen vacíos sobre cuál es el efecto en la DMO. Se deben realizar nuevos estudios primarios para corroborar los buenos resultados obtenidos en esta revisión, y darle solidez a una terapia que es ampliamente utilizada a nivel mundial en rehabilitación infantil.

CONCLUSIONES

La bipedestación asistida en niños con parálisis cerebral genera cambios positivos en la DMO. Los mejores resultados fueron presentados por Damcott *et al.* (2013),¹⁶ que consideraron la recomendación de bipedestador dinámico de 1 Hz durante un mínimo de 30 minutos, 5 días a la semana y por lo menos 6 meses. Con la evidencia revisada y por las limitaciones de este estudio, no es posible recomendar cuál es el tipo y la dosificación de bipedestación más efectivos para generar los cambios esperados en la DMO. Por lo tanto, se necesita realizar más investigación, con estudios que tengan un mayor rigor metodológico, que eviten al máximo los sesgos, incluyan períodos de seguimiento más largos, una mayor cantidad de usuarios y una completa entrega de los datos obtenidos. ■

Agradecimientos

El autor Fernando Valenzuela-Aedo agradece a la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID) por la beca de magíster nacional año 2022 Folio: 22220288.

REFERENCIAS

1. Nooijen C, Slaman J, van der Slot W, Stam HJ, et al. Health-related physical fitness of ambulatory adolescents and young adults with spastic cerebral palsy. *J Rehabil Med.* 2014;46(7):642-7.

2. Jeffries L, Fiss A, McCoy SW, Bartlett DJ. Description of Primary and Secondary Impairments in Young Children with Cerebral Palsy. *Pediatr Phys Ther.* 2016;28(1):7-14.
3. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(10):744-50.
4. Paleg GS, Smith BA, Glickman LB. Systematic review and evidence-based clinical recommendations for dosing of pediatric supported standing programs. *Pediatr Phys Ther.* 2013;25(3):232-47.
5. Glickman LB, Geigle PR, Paleg GS. A systematic review of supported standing programs. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010;3(3):197-213.
6. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, Worley G, et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):e5.
7. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol.* 2008;61(5):577-87.
8. Forestier-Zhang L, Bishop N. Bone strength in children: understanding basic bone biomechanics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101(1):2-7.
9. Tamama K, Fan VH, Griffith LG, Blair HC, Wells A. Epidermal growth factor as a candidate for ex vivo expansion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2006;24(3):686-95.
10. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;351:h4183.
11. Hurley T, Zareen Z, Stewart P, McDonnell C, et al. Bisphosphonate use in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD012756.
12. Oftadeh R, Perez-Viloria M, Villa-Camacho JC, Vaziri A, Nazarian A. Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone: a review. *J Biomech Eng.* 2015;137(1):010802.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *J Clin Epidemiol.* 2021;134:103-12.
14. Sterne J, Savović J, Page M, Elbers R, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019; 366:l4898.
15. Sterne J, Hernán M, Reeves B, Savović J, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016; 355:i4919.
16. Damcott M, Blochlinger S, Foulds R. Effects of passive versus dynamic loading interventions on bone health in children who are nonambulatory. *Pediatr Phys Ther.* 2013;25(3):248-55.
17. Caulton JM, Ward KA, Alsop CW, Dunn G, et al. A randomised controlled trial of standing programme on bone mineral density in non-ambulant children with cerebral palsy. *Arch Dis Child.* 2004;89(2):131-5.
18. Wren TAL, Lee DC, Hara R, Rethlefsen SA, et al. Effect of high-frequency, low-magnitude vibration on bone and muscle in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop.* 2010;30(7):732-8.
19. Han EY, Choi JH, Kim SH, Im SH. The effect of weight bearing on bone mineral density and bone growth in children with cerebral palsy: A randomized controlled preliminary trial. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(10):e5896.
20. Occhipinti A, Montero Mendoza S. Eficacia de los programas de bipedestación pasiva en niños con parálisis cerebral: una revisión sistemática. *Fisioterapia.* 2018;40(3):153-64.
21. Macias-Merlo L, Bagur-Calafat C, Girabent-Farrés M, A Stuberger W. Effects of the standing program with hip abduction on hip acetabular development in children with spastic diplegia cerebral palsy. *Disabil Rehabil.* 2016;38(11):1075-81.
22. Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(2):3.
23. Paksu MS, Vurucu S, Karaoglu A, Karacalioglu AO, et al. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(2):283-6.
24. Rahimdel A, Dehghan A, Abolhassani Moghadam M, Mellat Ardekani A. Relationship between Bone Density and Biochemical Markers of Bone among Two Groups Taking Carbamazepine and Sodium Valproate for Epilepsy in Comparison with Healthy Individuals in Yazd. *Electron Physician.* 2016;8(11):3257-65.
25. Valmadrid C, Voorhees C, Litt B, Schneyer CR. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol.* 2001;58(9):1369-74.