

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
SECCIÓN DE FISIOTERAPIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

*TÍTULO: EFECTIVIDAD DEL EJERCICIO
TERAPÉUTICO EN LA LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA*

**Autores: Ania Álvarez Sánchez y Raquel Pérez
Martín**

Tutor/es: Raquel Pérez García

CURSO ACADÉMICO 2021-2022
CONVOCATORIA DE JUNIO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
SECCIÓN DE FISIOTERAPIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

*TÍTULO: EFECTIVIDAD DEL EJERCICIO
TERAPÉUTICO EN LA LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA*

**Autores: Ania Álvarez Sánchez y Raquel Pérez
Martín**

Tutor/es: Raquel Pérez García

CURSO ACADÉMICO 2021-2022
CONVOCATORIA DE JUNIO

RESUMEN:

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad neoplásica con mayor incidencia en la población infantil. Esta enfermedad provoca un deterioro general en la aptitud física, afectando principalmente a la capacidad cardiopulmonar, a la fuerza muscular y provocando fatiga; manteniendo en consecuencia, bajos niveles de actividad física. Para ello, la fisioterapia abordará estas secuelas a través del ejercicio terapéutico.

Objetivos: Llevar a cabo una revisión sistemática sustentada en la evidencia científica disponible sobre las intervenciones que utilizan el ejercicio terapéutico como medida de tratamiento en niños y adolescentes con LLA.

Métodos: Se realizó una búsqueda en tres bases de datos electrónicas (PubMed, Cochrane y BVS) con el fin de seleccionar ensayos clínicos aleatorizados publicados entre los años 2004 y 2022 a texto completo en inglés y español.

Resultados: Esta revisión incluye 9 estudios en los que participaron 434 niños y adolescentes que recibieron intervenciones de fisioterapia con ejercicio aeróbico, de fuerza y flexibilidad. Con la Escala PEdro y Rob 2, se obtuvo una calidad metodológica entre “aceptable” y “buena” para ambas escalas. Los resultados demostraron que la intervención con el ejercicio exponía buenos resultados y mejoras para la aptitud cardiopulmonar y mejores niveles de actividad física.

Conclusión: La evidencia demuestra que el ejercicio aeróbico resulta seguro y efectivo para mejorar la aptitud cardiorrespiratoria y aumentar los niveles de actividad de los niños y adolescentes diagnosticados con LLA. Además, se requiere de una mayor investigación que respalde la efectividad del ejercicio en estos pacientes.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, fisioterapia, ejercicio terapéutico, ejercicio aeróbico, ejercicios de fuerza, ejercicios de flexibilidad.

ABSTRACT:

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia is the neoplastic disease with the highest incidence in the pediatric population. This disease causes a general deterioration in physical fitness, mainly affecting cardiopulmonary capacity, muscle strength and causing fatigue; consequently maintaining low levels of physical activity. Therefore, physiotherapy will address these sequelae through therapeutic exercise.

Objectives: To conduct a systematic review based on the available scientific evidence on interventions using exercise therapy as a treatment measure in children and young adults with ALL.

Methods: Three electronic databases (PubMed, Cochrane and BVS) were searched to select randomized clinical trials published between 2004 and 2022 in full text in English and Spanish.

Results: This review includes 9 studies with 434 children and adolescents who received physiotherapy interventions with aerobic, strength and flexibility exercises. With the PEDro and Rob 2 scale a methodological quality between "acceptable" and "good" was obtained for both scales. The results showed that the exercise intervention revealed good effects and improvements for cardiopulmonary fitness and improvements in physical activity levels.

Conclusion: The evidence shows that aerobic exercise is safe and effective in improving cardiorespiratory fitness and increasing activity levels in children and adolescents diagnosed with ALL. Further research is needed to support the effectiveness of exercise in these patients.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, physiotherapy, therapeutic exercise, aerobic exercise, strength exercises, flexibility exercises.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	
1.1 Definición.....	1
1.2 Tratamiento y secuelas.....	2
1.3 Ejercicio terapéutico en el cáncer infantil.....	5
1.4 Fisioterapia oncológica.....	7
1.5 Justificación.....	8
2. OBJETIVOS.....	8
3. METODOLOGÍA.....	9
3.1 Criterios de elegibilidad.....	10
3.2 Fuentes de intervención y estrategias de búsqueda.....	10
4. RESULTADOS.....	13
4.1 Diagrama de flujo según PRISMA.....	13
4.2 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios.....	14
4.3 Métodos de síntesis.....	15
4.4 Características de los estudios.....	17
4.5 Criterios de valoración y síntesis de resultados.....	22
4.6 Resultados obtenidos.....	23
5. DISCUSIÓN.....	33
6. CONCLUSIONES.....	37
7. BIBLIOGRAFÍA.....	38
8. ANEXOS.....	44

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia infantil con mayor prevalencia, representando un 25% de los cánceres infantiles. En Estados Unidos, se ha estudiado que en el rango de 1 a 19 años, alrededor de 3000 niños son diagnosticados con LLA al año ¹.

Las leucemias están compuestas por un grupo de distintas enfermedades entre las que se distinguen, la infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por las células neoplásicas del sistema hematopoyético. Esta se caracteriza por la excesiva proliferación de médula ósea y leucocitos en sangre.

Existen cuatro tipos principales de leucemia, de los cuáles, nos centraremos exclusivamente en la Leucemia Linfoblástica Aguda.

La LLA es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en los pacientes menores de 15 años. Entre los diferentes tipos, la linfoblástica aguda compromete la cuarta parte de las neoplasias diagnosticadas, ocupando el 76% de todas las leucemias. Presenta dos picos de frecuencia en base a la edad; siendo el primero de dos a cinco años y el segundo, durante la sexta década de la vida ^{2,3}.

En esta patología, la propia célula de leucemia aguda pasa a formar a cerca de un millón de millones más de células de leucemia. Dichas células se especifican como células no funcionales ya que no actúan como las células normales. Estas desplazan a las células normales de la médula. Todo esto provoca un decrecimiento del número de nuevas células normales que se producen en la médula, dando como resultado bajas cantidades de glóbulos rojos, lo que da lugar a la anemia, bajas cantidades de plaquetas, aumentando el riesgo de sangrado y un bajo número de neutrófilos, aumentando el riesgo de infección.

Cada tipo de leucemia linfoblástica se divide en varios subtipos diferentes. Entre ellos distinguimos⁴:

La leucemia linfoblástica aguda precursora de células B, siendo la neoplasia maligna infantil mayoritariamente predominante ⁵. La componen más de veinte subtipos cuya prevalencia varía en base a la edad y expresión genética. Existen tres tipos de alteración genética iniciadora: cromosómica aneuploidía, reordenamientos que desregulan oncogenes o codifican factores de transcripción quiméricos y mutaciones puntuales ⁶.

La leucemia linfoblástica aguda de precursores T, viene determinada por la quimio resistencia y con un peor pronóstico si la equiparamos con el resto de LLA ⁷. Para este tipo, existen diez vías diferentes por las que se producen recurrentes alteraciones, pero principalmente en tres: expresión de factores de transcripción del linaje T, señalización de NOTCH1 / MYC y control del ciclo celular ⁶.

La leucemia linfoblástica aguda de células B maduras, caracterizada por la presencia de restricción de la cadena ligera de inmunoglobulina de superficie ⁸.

Muchos estudios avalan que los diferentes subtipos de leucemia infantil tienen causas prenatales. Algunas translocaciones de cromosomas como es la ETV6-RUNX1, es posible diferenciarlas en el momento del nacimiento a través de las manchas de sangre y en la sangre del cordón umbilical años anteriores al desarrollo clínico de la misma ⁹.

1.2 Tratamiento y secuelas

La supervivencia en niños diagnosticados con LLA supera el 90% en países de altos ingresos. Sin embargo, las recidivas son el principal inconveniente para mejorar dichas tasas de supervivencia.

La mayoría de las recidivas ocurren durante el tratamiento o una vez se haya completado. Diferenciamos entre recaídas tempranas, menores a treinta meses después del diagnóstico o tardías, superior a dos años ¹⁰.

El principal tratamiento de los pacientes con LLA se basa en la quimioterapia. Dicho tratamiento se divide en tres fases distintas: inducción, consolidación y mantenimiento.

La finalidad que persigue la quimioterapia de inducción, es la extinción completa de las células tumorales apreciables. La combinación de fármacos empleados durante esta fase engloba la dexametasona, vincristina o prednisona y un fármaco de antraciclina como daunorrubicina o doxorubicina y L-asparaginasa.

Por otro lado, el objetivo que persigue la fase de consolidación es acabar con las células leucémicas no detectables en las pruebas y que pueden quedar dispersas en la sangre o en la médula ósea. Todo esto, conlleva una disminución del riesgo de recaídas en la enfermedad.

Finalmente, tras el periodo de consolidación, la mayoría de pacientes reciben un tratamiento de quimioterapia como mantenimiento, con metotrexato y 6-mercaptopurina con el fin de conseguir la desaparición completa de la LLA. Sin embargo, en muchos de los casos, las células leucémicas no se eliminan desde el primer tratamiento. El riesgo de recidivas se encuentra entre un 10 y 20% ¹¹.

En cuanto a las secuelas que proporciona la quimioterapia encontramos la anemia y la trombocitopenia debido, a la toxicidad del tratamiento. Además, a nivel metabólico nos encontramos con el síndrome de lisis tumoral relacionado con hiperleucocitosis; lo cual provoca leucostasis afectando principalmente a los pulmones, pudiendo originar fallo respiratorio, trombosis venosa central, hemorragias y trombosis del sistema nervioso central ¹². Por otro lado, destacan la fiebre neutropenia e infecciones, siendo estas las más frecuentes. Podemos distinguir entre infecciones del torrente sanguíneo e infecciones relacionadas con dispositivos invasivos.

La neutropenia febril supone uno de los mayores agravamientos en la fase de inducción del tratamiento, suponiendo un riesgo de infección altamente mortal.

De la misma manera, las infecciones del torrente sanguíneo son episodios frecuentes que prolongan la estancia hospitalaria aumentando el riesgo de mortalidad ¹³.

Varios estudios confirman que las complicaciones más frecuentes son las infecciones seguidas de las hematológicas y metabólicas ¹².

Además de la quimioterapia convencional, existen otras opciones de tratamiento como es la inmunoterapia. Esta terapia aprovecha la respuesta inmunológica que actúa contra las células leucémicas y se basa en anticuerpos que seleccionan las células del sistema inmunológico tratando de mejorar la respuesta inmunitaria antitumoral y reducir el daño en los tejidos normales.

Dentro de esta terapia distinguimos los anticuerpos monoclonales, con propiedades inmunomoduladores y capacidad para inducir respuestas inmunitarias antitumorales. Los anticuerpos inhiben el crecimiento del tumor incrementando las respuestas inmunes del huésped a los antígenos del propio tumor. Y las células T de CAR, las cuales están constituidas por un anticuerpo recombinante extracelular y un dominio transmembrana, que se encarga de reconocer el antígeno tumoral, proporcionando citotoxicidad en la célula diana. Se ha comprobado que las células CAR T en LLA de células B obtienen resultados enriquecedores. En cambio, en las células CAR T en LLA de células T, presenta limitaciones, pudiendo originar inmunodeficiencia ¹¹.

A pesar de los buenos resultados que se han obtenido con esta terapia, existe la posibilidad de que se produzcan efectos tóxicos que supongan un peligro para la supervivencia. El síndrome de liberación de citocinas (SRC), es el efecto de toxicidad que generalmente con mayor frecuencia se produce. Se manifiesta como fiebre alta, taquicardia sinusal, hipotensión, hipoxia, función cardíaca deprimida y disfunción de órganos. Las células CAR T pueden provocar también toxicidad neurológica. Estas toxicidades suelen revertirse y resolverse por sí solas, aunque pueden exigir cuidados intensivos y terapia inmunosupresora ¹⁴.

Por otro lado, existe la radioterapia cuya administración puede ser craneal o cráneo espinal.

Años atrás, se utilizaba la radioterapia cráneo-espinal como tratamiento profiláctico del SNC en la LLA. A día de hoy, la mayoría de los protocolos la suprimen; ya no solo por la toxicidad tardía que presenta (segundos tumores y desarrollo neurocognitivo), sino porque se ha podido comprobar que los resultados que se consiguen, pueden llegar a ser los mismos sin el uso de la radioterapia cráneo-espinal ¹⁵.

Los supervivientes expuestos a radioterapia craneal (TRC) presentan un alto riesgo de morbilidad a largo plazo. Se presenta a modo de insuficiencia endocrina,

complicaciones metabólicas y morbilidad cardiovascular. Otro de los efectos que pueden provocar son alteraciones en una o más hormonas de la hipófisis anterior después de la TRC profiláctica para la leucemia linfoblástica aguda infantil.

Los estudios han revelado sistemáticamente una fuerte correlación entre la dosis total de radiación y el desarrollo de déficits pituitarios. Además, la edad del paciente en el momento del tratamiento y también el tiempo transcurrido desde el tratamiento tienen una fuerte repercusión en las deficiencias de hormonas hipofisarias. Se ha hecho evidente que las deficiencias de hormonas hipofisarias pueden brotar muchos años después de la radioterapia, y los estudios han planteado que el daño podría producirse a nivel del hipotálamo. Existe una diferencia en la incidencia de deficiencias de la hormona de la hipófisis anterior, siendo la secreción de la hormona del crecimiento (GH) la más afectada habitualmente, seguida de la gonadotropina, la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y la hormona estimulante del tiroides (TSH)¹⁶.

Por último, contamos con el trasplante de células madre hematopoyéticas. Una terapia empleada principalmente en niños donde la leucemia linfoblástica aguda entra en remisión y cuya supervivencia con quimioterapia fue insuficiente ¹⁷.

Existen dos tipos de trasplante de células madre hematopoyéticas. Por un lado, los trasplantes alogénicos de células madre; cuyas células pertenecen a un donante ya sea de la médula ósea, sangre o sangre del cordón umbilical. Y por otro, autotrasplantes de células madre; en el que el paciente recibe sus propias células sanguíneas ¹¹. Hay que tener en cuenta, que los pacientes que se someten a un trasplante de células madres hematopoyéticas presentan un alto riesgo de desarrollar infecciones. Estas complicaciones pueden darse en el periodo postrasplante temprano siendo este, menor a 100 días, o tardías, mayor a 100 ¹⁸. A pesar de las infecciones, otras de las complicaciones tardías que se presentan tras el trasplante son: complicaciones específicas de órganos, deterioro de la calidad de vida, problemas psicosociales, problemas sexuales y de fertilidad, toxicidad financiera e integración de nuevo a la sociedad ¹⁹.

1.3 Ejercicio terapéutico en el cáncer infantil

El ejercicio terapéutico es una forma de prevención y rehabilitación en donde se llevan a cabo diferentes programas dependiendo de cada paciente.

Los niños con cáncer suelen ser tratados con cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y trasplante de células madres. Cuando un niño pasa por alguno de estos tratamientos puede aparecer disfunción cognitiva, disminución de la función neurológica, retraso del crecimiento y desarrollo y neoplasias secundarias ²⁰.

A su vez, hay un deterioro de la aptitud física que normalmente incluye: disminución de la función cardiopulmonar, reducción de la fuerza muscular, alteración de la función física y fatiga. Así mismo, los bajos niveles de actividad física tanto en el momento del tratamiento como después para el cáncer infantil pueden contribuir a la atrofia del músculo esquelético y al desacondicionamiento cardíaco, limitando finalmente las oportunidades de intervención en actividades recreativas y cotidianas que dependen de una adecuada aptitud física ²¹.

Además, se incorporan otras deficiencias como limitaciones en el rango de movimiento, neuropatías periféricas y déficits en la marcha y el equilibrio; muchos de estos, son aptos para recibir fisioterapia. Estos efectos secundarios pueden impactar de manera negativa en la calidad de vida y la capacidad de un niño para participar en las actividades diarias (por ejemplo, asistir a la escuela y jugar).

Anteriormente, se aconsejaba a los niños que guardaran reposo y se recuperaran en la cama y descansaran todo lo posible. A día de hoy, se cree que una inmovilidad excesiva puede ocasionar una mayor disminución del funcionamiento y la condición física. Hay formas de prevenir o reducir estos efectos secundarios, mediante la incorporación de un programa de entrenamiento con ejercicio físico durante o poco después del tratamiento del cáncer infantil ²².

Como fisioterapeutas, el objetivo principal es optimizar y restaurar la movilidad, la calidad de vida y la función, trabajando sobre las deficiencias neuromusculares y

musculoesqueléticas; además de tratamientos para abordar los efectos agudos, tardíos y a largo plazo, así como los asociados con los cuidados paliativos ²³.

En oncología pediátrica la literatura expone cada vez más pruebas de la factibilidad de los programas de ejercicio a lo largo de la experiencia del cáncer infantil. Los datos vigentes confirman la seguridad del ejercicio en oncología pediátrica ²⁴.

1.4 Fisioterapia oncológica

La fisioterapia oncológica es una rama de la fisioterapia que mediante el uso de las técnicas específicas, busca conseguir distintos objetivos; entre ellos, un ajuste adecuado de la enfermedad, una buena adhesión al tratamiento, además de preservar, mantener, desarrollar y restaurar la integridad cinética de órganos y sistemas funcionales. Actúa también sobre los efectos secundarios que provoca el tratamiento oncológico, tratando de disminuirlos para así conseguir una mejor calidad de vida ²⁵.

En oncología, la fisioterapia trabaja sobre cuatro pilares: en la promoción, cribado, tratamiento y cuidados paliativos. Actúa tanto en el período pre como postoperatorio, en los síntomas propios de la enfermedad y en los tipos de tratamiento.

Comúnmente, en este tipo de pacientes encontramos dolor persistente, fibrosis, cicatrices, retracciones, adherencias y tensiones musculares. La fisioterapia aborda dichas complicaciones a través de la terapia manual, estiramientos, ejercicios pasivos y activos para el fortalecimiento muscular y kinesioterapia.

La kinesioterapia es una técnica muy empleada para producir movimientos voluntarios, a través de los cuales, se consigue una mayor movilidad, flexibilidad, coordinación muscular, aumento de la fuerza y resistencia a la fatiga. Al inicio del tratamiento, la kinesioterapia puede emplearse con movimientos y ejercicios pasivos, o bien activos para el fortalecimiento de la musculatura. El objetivo que persigue es la mejora a nivel funcional de los segmentos que se han visto afectados, restableciendo la capacidad de movimiento, la propiocepción, la fuerza y el tónus muscular.

Para el tratamiento, es primordial tener conocimiento acerca del estadio en que se encuentra el paciente. Además de utilizar los recursos fisioterapéuticos, puede contribuir con la proliferación celular de las redes linfáticas y sanguíneas ²⁶.

La capacidad funcional y los resultados en pacientes con diferentes diagnósticos de cáncer, mejoran con el ejercicio. En las fases de pronóstico y de terapia de la enfermedad se ha observado que el realizar actividad física se relaciona con presentar menor riesgo de recurrencia ²⁷. Por lo tanto, el ejercicio se reconoce como una terapia no farmacológica útil en pacientes oncológicos ²⁸.

Tanto durante como después del tratamiento para el cáncer, el ejercicio cumple un papel provechoso. Esto ocasiona que el paciente mejore clínicamente de manera importante en la forma física (fuerza, composición corporal, flexibilidad, aeróbica), su calidad de vida, su estado de salud, todo esto coordinado con los efectos secundarios y psicológicos del tratamiento como son la ansiedad, la depresión, la autoestima y vitalidad y energía ²⁹.

Se matiza y se consideran bastantes aspectos para poder prescribir el ejercicio, esto es así para que el impacto del mismo sea positivo y seguro para el paciente oncológico. Además del ejercicio físico también se recomienda el ejercicio terapéutico para aquellos pacientes que desarrollan deficiencias funcionales y discapacidades más concretas ³⁰.

1.5 Justificación:

Esta revisión sistemática surge de la idea de buscar evidencia científica sobre los tratamientos efectivos y seguros para pacientes con leucemia linfoblástica aguda, al tratarse de una de las neoplasias infantiles con mayor prevalencia. El propósito principal de esta revisión, es conocer los diferentes programas de tratamiento ya existentes, que a través del ejercicio nos permita mantener y recuperar el bienestar físico de los pacientes, a la misma vez que, mejorar la capacidad funcional, reducir los efectos secundarios de la quimioterapia, del proceso oncológico y mejorar la calidad de vida.

2. OBJETIVOS:

Pregunta de investigación: Esta revisión tiene como objetivo responder a la siguiente pregunta: ¿De qué manera interviene la fisioterapia a través del ejercicio terapéutico en la leucemia linfoblástica aguda?

Objetivo principal: El objetivo principal de este trabajo es revisar y recopilar aquellas intervenciones de fisioterapia en las que se emplea el ejercicio terapéutico como técnica de tratamiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes para conocer su eficacia.

Objetivo específico:

- Analizar los beneficios que aporta el ejercicio terapéutico en las secuelas producidas por la leucemia linfoblástica y su tratamiento.
- Demostrar que existe evidencia científica que respalda la intervención del ejercicio terapéutico en los pacientes oncológicos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda.

3. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo las directrices establecidas en el modelo PRISMA 2020. Para proceder con la búsqueda definimos la siguiente pregunta de investigación, siguiendo el formato PICO: ¿De qué manera interviene la fisioterapia a través del ejercicio terapéutico en la leucemia linfoblástica aguda?

En esta revisión sistemática de la literatura científica, empleamos bases de datos como: la Biblioteca Virtual de Salud (BVS), PubMed y Cochrane.

En la búsqueda se utilizaron palabras clave a través de los diferentes descriptores, también conocidos como DeCS (descriptores en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Headings), que incluyeron: leucemia linfoblástica / lymphoblastic leukemia, ejercicio terapéutico / therapeutic exercise, fisioterapia / physical therapy, ejercicio físico / physical exercise, ejercicio / exercise con operadores booleanos (and) y (or). Para una búsqueda más específica utilizamos diferentes filtros: disponibilidad de texto completo, ensayos clínicos aleatorizados como tipo de estudio, textos en español y en inglés y como límite de antigüedad 18 años. Además para una búsqueda más amplia se empleó el Punto Q de la Universidad de La Laguna.

3.1 Criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión empleados fueron estudios comprendidos entre los años 2004 y 2022, que incluyeran a la población diana (niños y adolescentes), estudios que respondiesen a la pregunta principal de investigación; aquellos que incluyeran intervenciones a través del ejercicio terapéutico en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda, artículos disponibles en texto completo, artículos redactados en español e inglés y estudios tipo ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de exclusión

Los estudios descartados fueron aquellos en los que la muestra no se ajustaba a la población; aquellos que incluían a las personas mayores de 18 años, cualquier tipo de estudio que no fuera ensayo clínico aleatorizado, estudios no relacionados con la fisioterapia, aquellos que no se referían específicamente a la leucemia linfoblástica aguda, artículos en los que no se obtenían resultados y finalmente los que resultaban duplicados de búsquedas anteriores.

3.2 Fuentes de Intervención y estrategias de búsqueda

En la base de datos Biblioteca Virtual de Salud (BVS), se introdujeron los términos detallados de búsqueda con los siguientes descriptores:

1º Búsqueda: “physical therapy and lymphoblastic leukemia”. Obteniendo 62 artículos. Tras utilizar los criterios de inclusión establecidos, resultó un total de 5 artículos.

2º Búsqueda: “exercise, therapeutic exercise, physical therapy and lymphoblastic leukemia” obteniendo un total de 10 artículos de los cuales solo 1 resultó útil.

3º Búsqueda: “Physical therapy and exercise therapy and lymphoblastic leukemia”, obteniendo 21 artículos, siendo válido solo 1.

4º Búsqueda: “therapeutic exercise AND lymphoblastic leukemia”. Quedando 9 artículos de los cuales únicamente 1, se examinó en concordancia con los criterios de inclusión.

Por otro lado, en la base de datos Pubmed, se utilizaron los siguientes términos de búsqueda:

1º Búsqueda: “lymphoblastic leukemia and therapeutic exercise”, dando como resultado un total de 10 artículos. Una vez añadidos los criterios de inclusión y exclusión, los resultados se redujeron a 2 artículos elegibles.

2º Búsqueda: “physical therapy and lymphoblastic leukemia”, obteniendo un total de 29 resultados, de los cuales, ninguno se correspondía con los criterios de inclusión.

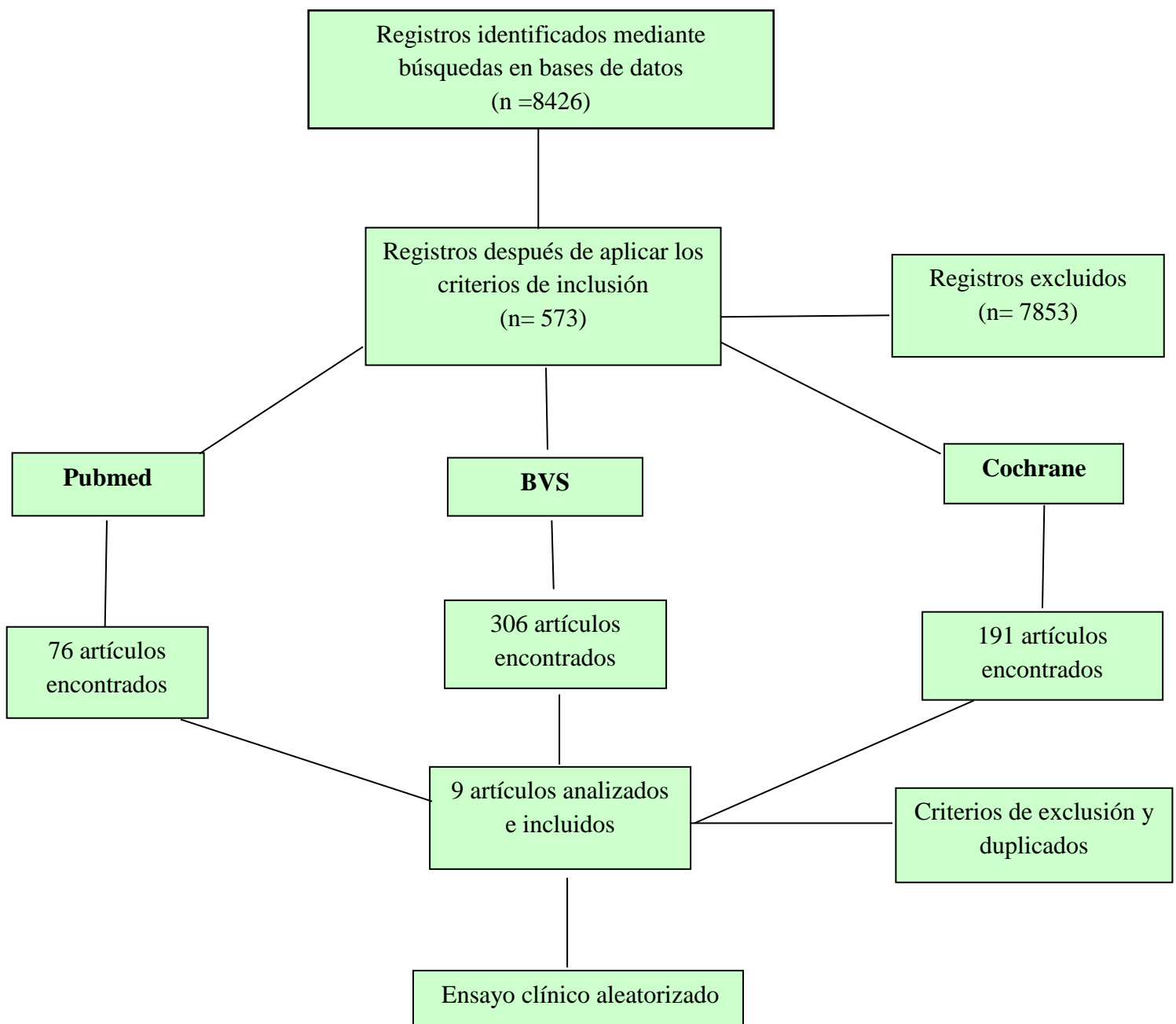
Bases de datos	Descriptor	Artículos encontrados	Artículos válidos	Límites
BVS	exercise, therapeutic exercise, physical therapy AND lymphoblastic leukemia	10	1	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
BVS	physical therapy AND lymphoblastic leukemia	62	5	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
BVS	therapeutic exercise AND lymphoblastic leukemia	9	1	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
BVS	physical therapy or lymphoblastic leukemia	204	0	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
BVS	physical therapy and exercise therapy and lymphoblastic leukemia	21	1	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
PubMed	physical therapy and lymphoblastic leukemia	29	0	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado

PubMed	physical therapy and exercise and lymphoblastic leukemia	12	0	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
PubMed	therapeutic exercise and lymphoblastic leukemia	13	0	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
PubMed	physical therapy for lymphoblastic leukemia and exercise therapy	12	0	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
PubMed	lymphoblastic leukemia and therapeutic exercise	10	2	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
Cochrane	exercise, therapeutic exercise, physical therapy, AND lymphoblastic leukemia	3	0	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
Cochrane	physical therapy AND lymphoblastic leukemia	68	0	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
Cochrane	therapeutic exercise AND lymphoblastic leukemia	5	0	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
Cochrane	physical therapy and exercise therapy and lymphoblastic leukemia	22	0	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
Cochrane	therapy exercise and lymphoblastic leukemia	34	0	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado
Cochrane	exercise and lymphoblastic leukemia	59	0	Texto completo, Ensayo clínico aleatorizado

4. RESULTADOS

4.1 Diagrama de flujo según PRISMA (Figura 1)

Como resultado de las estrategias de búsqueda, se obtuvo un total de 573 artículos que fueron obtenidos a través de las búsquedas bibliográficas. 306 corresponden a la BVS, 76 a PubMed y 191 a Cochrane. Solo 9 resultaron válidos tras el análisis realizado de lectura de los artículos, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión y descartando aquellos artículos que resultaban duplicados y aquellos que no aportaban la información necesaria para nuestra revisión.



4.2 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios

Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, utilizamos la plantilla de lectura crítica según la escala PEDro. Este sistema de evaluación es empleado para identificar los ensayos que tienden a poseer validez interna y suficiente información estadística. (Anexo 2)

Desglose escala Pedro	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	Total
Jahn Dubery et al 2020 ³¹	X	X		X			X			X	X	5
Meltem Kurtuncu et al 2012 ³²	X	X		X				X		X	X	5
Moyer-Mileur et al 2009 ³³		X		X				X		X	X	5
Marchese et al 2004 ³⁴	X	X	X	X			X	X		X	X	7
A.Hartman et al 2009 ³⁵	X	X	X						X	X	X	5
Mary Jarden et al 2013 ³⁶	X	X		X		X	X	X		X	X	7
Lynn R. Tanner et al 2019 ³⁷	X	X		X				X		X	X	5
Mary Jarden, Karl Bang et al 2016 ³⁸	X	X		X				X		X	X	5
Cheryl L. Cox et al 2017 ³⁹	X	X		X			X	X		X	X	6

Tabla 2: Puntuaciones en la Escala PEDro

La evaluación de cada artículo se realizó de manera individual por cada uno de los autores; y posteriormente, se puso en común, coincidiendo ambos revisores en la asignación de puntos de cada artículo.

La puntuación de los artículos fluctúa en un rango de 5 a 7; por lo que disponemos de ensayos con una calidad metodológica entre “aceptable” y “buena”.

En cambio, algunos ensayos obtuvieron puntuaciones regulares (4-5 puntos) y puntuaciones buenas (6-8 puntos). Ninguno de los artículos logró alcanzar una calificación excelente (9-10 puntos).

Estadísticamente, del total de ensayos clínicos aleatorizados e incluidos en esta revisión, un 0% obtuvo una puntuación excelente, un 33,33% obtuvo una calificación buena, un 66,66% una valoración regular y un 0% una calificación deficiente.

Algunos de los ítems individuales como la asignación aleatoria, la comparación entre grupos, las medidas puntuales y de variabilidad, los criterios de elegibilidad (excepto ³³) y la comparabilidad de los grupos al inicio (excepto ³⁵), puntuaron para todos los estudios. Por el contrario, ninguno de los ensayos obtuvo puntuación para el ítem de sujetos cegados. Así mismo, solo un ensayo (artículo ³⁶) puntuó para el ítem de terapeutas cegados, y sólo uno, para el ítem de los análisis por intención de tratar (³⁵).
































































4.3 Métodos de síntesis

Para poder realizar la síntesis de los resultados y la evidencia de cada uno de los artículos, se llevó a cabo una revisión exhaustiva.

Los artículos utilizados para realizar los resultados de la revisión, debían contestar a la pregunta de investigación y mostrar resultados tanto positivos como negativos.

Para evaluar la calidad, evidencia y confiabilidad de los artículos previamente seleccionados, se utilizó la escala de evaluación crítica ROB 2 CRT. (Anexo 3)

Tabla 3: Puntuaciones Escala Rob 2 CRT

	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultado incompleto	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Jahn Dubery et al 2020 ³¹							
Meltem Kurtuncu et al 2012 ³²							
Laurie J Moyer-Mileur et al 2009 ³³							
Vitoria G. Marchese et al 2004 ³⁴							
A.Hartman et al 2009 ³⁵							
Mary Jarden et al 2013 ³⁶							
Lynn R. Tanner et al 2019 ³⁷							
Mary Jarden, Karl Bang et al 2016 ³⁸							
Cheryl L. Cox et al 2017 ³⁹							

Tras emplear la herramienta Rob-2 para evaluar el riesgo de sesgo, hemos concluido que para cada estudio incluido en esta revisión, existen fallos en la evidencia. Esta escala muestra que todos los artículos presentan un alto riesgo para el sesgo del cegamiento de los participantes y personal, un riesgo moderado para el ocultamiento de la asignación y un bajo riesgo para la notificación selectiva de los resultados. Para el resto de los ítems que recoge esta escala, los artículos presentan un riesgo de bajo a moderado.

4.4 Características de los estudios

En esta tabla, recogemos las diferentes variables descriptivas relacionadas con la población de los artículos revisados, los resultados obtenidos, los objetivos que persigue cada ensayo, la muestra y el tipo de estudio.

Autores y año de publicación	Título del Artículo	Tipo de estudio	Muestra	Objetivos	Variables	Resultados
Laurie J Moyer-Mileur et al. 2009 ³³	Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program	Ensayo clínico aleatorizado	13 niños de 4 a 10 años - GI: actividad de moderada a vigorosa con ejercicios aeróbicos y deportes como la gimnasia, el atletismo, la natación o el ciclismo durante 12 meses - GC: atención habitual	Evaluar el efecto de un programa de intervención de nutrición y ejercicio en el hogar en niños con LLA durante la terapia de mantenimiento.	- Aptitud cardiorrespiratoria - Composición corporal - Resistencia y fuerza muscular - Flexibilidad - Actividad física	Esta intervención de ejercicio en el hogar evidenció una mejora en la aptitud cardiovascular y la cantidad de actividad física.
A. Hartman MSc et al. 2009 ³⁵	A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia	Ensayo clínico aleatorizado	51 pacientes con una media de edad de 5,4 años. - GI: programa de ejercicio aeróbico durante 2 años - GC: atención estándar	Analizar el efecto de un programa de intervención basado en ejercicio sobre los efectos secundarios al tratamiento de la LLA.	- Densidad mineral ósea - Composición corporal - Flexibilidad - Rendimiento motor	El programa de ejercicios no fue más beneficioso que la atención estándar para prevenir la reducción de la DMO, el rendimiento motor y la flexibilidad.

Mary Jarden, Tom Moller et al. 2013 ³⁶	Patient Activation through Counseling and Exercise – Acute Leukemia (PACE-AL) – a randomized controlled trial	Enayo clínico aleatorizado	70 pacientes adolescentes con leucemia aguda después de la quimioterapia de inducción. - GI: recibía ejercicio y asesoramiento durante 12 semanas - GC: atención y tratamiento estándar que no incluye actividad física supervisada	Valorar el efecto del ejercicio y asesoramiento sobre la salud de los pacientes con LLA.	<ul style="list-style-type: none"> - Capacidad física - Fuerza muscular - Calidad de vida relacionada con la salud 	El programa de ejercicios no mostró diferencias significativas para las variables
Tanner et al. 2019 ³⁷	Improving body function and minimizing activity limitations in pediatric leukemia survivors: The lasting impact of the Stoplight Program.	Ensayo clínico aleatorizado	30 sobrevivientes de LLA de 5 a 18 años de edad de entre 18 a 24 meses después de completar el tratamiento de LLA. - GI: recibía el programa SLP, una intervención de fisioterapia proactiva - GC: grupo control previo al SLP	Evaluar el impacto a largo plazo del SLP, midiendo las funciones y limitaciones de la actividad en los sobrevivientes que completaron el SLP y compararlos con un grupo previo al SLP.	<ul style="list-style-type: none"> - Flexibilidad - Actividad física - Competencia motriz 	El grupo SLP obtuvo mejores puntajes en la escala de coordinación bilateral, velocidad y agilidad de carrera y fuerza. El número de sobrevivientes con 5 grados o más de ADROM derecho fue significativamente mayor en el grupo SLP.

<p>Mary Jarden et al. 2016 ³⁸</p>	<p>Multimodal intervention integrated into the clinical management of acute leukemia improves physical function and quality of life during consolidation chemotherapy: a randomized trial 'PACE-AL'</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>70 adolescentes con diagnóstico de leucemia aguda. - GI: atención estándar y la intervención multimodal de 12 semanas durante el tratamiento de consolidación. - GC: atención estándar que no incluía actividad física supervisada</p>	<p>Estudiar el efecto de una intervención multimodal de 12 semanas de ejercicio aeróbico, fuerza y relajación, apoyo nutricional, podómetro y asesoramiento sobre salud en pacientes con leucemia aguda.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - CVRS - Actividad física - Fatiga 	<p>La intervención multimodal evidenció beneficios clínicos en pacientes con leucemia aguda en la capacidad física, funcional y en los niveles de actividad física. También demostró mejoras significativas y clínicamente importantes en la CVRS y la reducción de los síntomas de fatiga.</p>
<p>Manchola-González et al. 2020 ³¹</p>	<p>Effects of a home-exercise programme in childhood survivors of acute lymphoblastic leukaemia on physical fitness and physical functioning: results of a randomised clinical trial</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>24 niños y adolescentes sobrevivientes de LLA de 7 a 17 años, en remisión completa de la enfermedad de un año mínimo. GI: programa de ejercicio para el hogar durante 16 semanas, el cual incluía ejercicios de fuerza, flexibilidad y aeróbicos. GC: recibieron un folleto de actividad física y atención habitual. Se les aconsejó que siguieran realizando sus actividades habituales</p>	<p>Evaluar los efectos de un programa de ejercicios en el hogar sobre los indicadores de aptitud física y el funcionamiento físico después de la finalización de la quimioterapia en niños y adolescentes con diagnóstico de LLA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aptitud cardiorespiratoria. - Fuerza muscular. - Flexibilidad. - Actividad física 	<p>Este programa de ejercicios en el hogar evidenció mejoras en los sistemas cardiovascular y pulmonar. Sin embargo, no mostró evidencias significativas para el resto de variables.</p>

Tanir et al. 2013 ³²	Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey	Ensayo clínico aleatorizado	41 participantes entre 8 y 12 años. GI: programa de ejercicios durante 3 meses de movilidad, fuerza y aeróbicos. Además de visitas del fisioterapeuta. GC: No se le pautó ningún tipo de ejercicio	Determinar los efectos de un programa de ejercicios tanto en los parámetros físicos como en la calidad de vida de los niños con LLA.	- Aptitud cardiorespiratoria. - Fuerza muscular. - Actividad física. - Calidad de vida relacionada con la salud.	Esta intervención de ejercicio beneficios clínicos en las mediciones de aptitud cardiorespiratoria, de fuerza muscular y de actividad física.
Marchese et al. 2004 ³⁴	Effects of Physical Therapy Intervention for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia	Ensayo clínico aleatorizado	28 participantes entre 4 y 18 años. GI: recibieron 5 sesiones de fisioterapia y un programa de ejercicios para casa que contaba con ejercicios de estiramiento de dorsiflexión de tobillo, ejercicios de fuerza y aeróbicos. GC: no recibió instrucciones relacionadas con el ejercicio.	Determinar si la intervención de fisioterapia mejora la fuerza, la amplitud de movimiento, la resistencia y la calidad de vida (QOL) en niños que reciben quimioterapia de mantenimiento.	-Aptitud cardiorespiratoria. - Fuerza muscular. - Flexibilidad. - Actividad física. - Calidad de vida.	El programa de ejercicios evidenció un aumento significativo en la fuerza de flexión de la rodilla, además de un aumento de rango de movimiento en la flexión dorsal de tobillo.
Cheryl L. Cox et al. 2017 ³⁹	Modifying bone mineral density, physical function, and quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia	Ensayo clínico aleatorizado	107 niños y adolescentes entre 4 y 18,99 años GI: Rutina de ejercicios orientada a la fuerza, rango de movimiento, habilidades motoras gruesas y resistencia durante 2,5 años. GC: recibió visitas de atención habitual del fisioterapeuta	Evaluar un programa de actividad física basado en la motivación centrandose en comparar los cambios en la DMO, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)	- Fuerza muscular. - Flexibilidad - Actividad física. - CVRS.	El programa de ejercicios propuesto, no mostró diferencias positivas para las variables planteadas.

Tabla 4: Síntesis de los resultados

4.4.1 Métodos

En esta revisión, se incluyeron 9 artículos, todos ensayos clínicos controlados aleatorizados escritos en inglés, publicados entre los años 2004 y 2020.

4.4.2 Participantes

Tamaño de la muestra:

Los artículos analizados en esta revisión, estudiaron un total de 434 sujetos. Todos los participantes habían sido diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda. Un total de 123 sujetos, se encontraban en remisión de la enfermedad.

Edad y sexo:

En cuanto a la edad de los participantes, todos los ensayos incluían niños y adolescentes; a excepción de dos de ellos, que incluía también a adultos jóvenes^{36,38}.

Si nos referimos al sexo, todos los artículos analizados incorporan sujetos de ambos géneros; especificando todo ellos, el número de niños y niñas, exceptuando dos de los artículos^{31,38}.

Criterios de inclusión y exclusión:

De los estudios revisados, gran parte de ellos utilizaron como criterio de inclusión, niños y adolescentes que se encontraran en terapia de mantenimiento o remisión de la enfermedad^{31, 32, 34, 36, 37, 38}. Además de, no haber experimentado una recaída de la enfermedad neoplásica^{31, 37}.

Por otro lado, dos de ellos incluían niños y adolescentes con LLA recién diagnosticada^{33, 35, 39}. También se incluyeron como criterios de selección el no presentar deterioro cognitivo³⁵, trastornos neurológicos^{32, 34, 37, 38} y genéticos^{32, 34, 37}.

Otros de los criterios mencionados fueron; buen dominio del idioma holandés³⁵, danés³⁶ e inglés³⁹. El presentar un consentimiento informado fue otro de los criterios de inclusión para tres de los artículos^{36, 37, 39}, presentar un grado 3 de fuerza motora y no presentar problemas de visión, percepción y oído³².

La presencia de enfermedades cardiovasculares y respiratorias, fue un criterio de exclusión para algunos de los ensayos ^{31, 32, 36, 38}. Así como, presentar enfermedades musculoesqueléticas ⁴⁰, malignidad activa secundaria ^{38, 39}, actividad física limitada ³¹, parálisis cerebral ³⁹, enfermedad cromosómica o inmunodeficiencia congénita ³⁹ y la presencia de osteonecrosis ³⁷.

4.5 Criterios de valoración y síntesis de resultados

En relación a los criterios de valoración, en la mayoría de los estudios se utilizaron criterios diferentes.

Una de las variables más empleadas para la medición de los resultados fue la aptitud cardiorrespiratoria, evaluándose en cuatro de los artículos ^{31, 32, 33, 34}. El análisis de esta variable se llevó a cabo a partir de la prueba de caminata de 9 minutos ^{32, 34}, con la prueba de resistencia cardiovascular aeróbica progresiva (PACER) ³³ y mediante un test de esfuerzo máximo escalonado en cinta de correr ³¹.

Para la valoración de la fuerza muscular, las medidas utilizadas fueron la fuerza en la dorsiflexión del tobillo y en la extensión de rodilla ^{34, 39}, el uso de un dinamómetro ³² o la prueba de la empuñadura ³¹, mediante el número de flexiones completadas con rodillas en el suelo y las diferencias en la masa muscular ³³ y el agarre de la mano ³⁹. Por último, también se utilizó un manómetro digital y una boquilla para evaluar la fuerza de los músculos respiratorios.

La flexibilidad se valoró a partir de la prueba de dorsiflexión pasiva y activa de tobillo ^{34, 35, 37, 39} y la prueba de distancia de sentarse y alcanzar ^{31, 33, 35}.

Para evaluar la composición corporal, emplearon la absorciometría de rayos X y el IMC ^{33, 35}.

La calidad de vida se estimó a partir del cuestionario PedsQL general para padres y el PedsQL Cancer Module ^{33, 34}, el cuestionario de salud infantil ³⁹ y a partir de un aumento en la media de pasos diarios que realizaba cada niño, asociado estadísticamente con una mejor CVRS ³⁸.

El rendimiento motor se determinó por medio de la escala Holandesa de desarrollo infantil de Bayley (BSID/II) y mediante la versión Holandesa de la batería de evaluación del movimiento para niños (MABC-2) ³⁵.

La medición de la actividad física se evaluó a través del cuestionario Godin-Leisure-Time ³⁷, la prueba 6 minutos marcha asociada a la capacidad aeróbica y por tanto, a la actividad física ³⁸. Se midió también mediante el test de subir y bajar escaleras cronometrado (TUDS), el test de sentarse y levantarse cronometrado (TUG) ^{31, 32, 34}, el uso de podómetros ³³ y acelerómetros ³⁹.

Por último, la fatiga se evaluó a partir de la subescala de síntomas de fatiga (AnS), de la escala FACT- An y el trial outcome index (TOI) ^{36, 38}.

4.6 Resultados obtenidos

Esta revisión de la literatura comprende nueve ensayos clínicos aleatorizados centrados en la aplicación del ejercicio terapéutico en pacientes (niños y adolescentes) con leucemia linfoblástica aguda.

Los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados para el estudio se pueden clasificar en diferentes temas que dan respuesta a los objetivos propuestos. Por tanto, la manera en que interviene la fisioterapia en la leucemia linfoblástica aguda a través del ejercicio terapéutico la podemos resumir y organizar de la siguiente manera: efectos del ejercicio físico en la aptitud cardiorrespiratoria, en la composición corporal, la flexibilidad, resistencia/fuerza muscular, la calidad de vida relacionada con la salud, fatiga, rendimiento motor y por último, los efectos en la actividad física.

- Aptitud cardiorrespiratoria

Durante los cinco primeros años del diagnóstico de LLA se realizó un estudio por Marchese et al, que consistía en una terapia de entrenamiento con ejercicios físicos que actuarían en la capacidad aeróbica, fuerza o rendimiento muscular, llevados a cabo por el grupo de intervención. Este plan de entrenamiento se basaba en ejercicios aeróbicos y deportes como la gimnasia, el atletismo, la natación o el ciclismo. Sin embargo, el grupo control recibiría la atención habitual; atendiendo cuidados por parte

del fisioterapeuta cuando fuera necesario sin la prescripción específica de un programa de entrenamiento, destinado a mejorar la aptitud cardiorrespiratoria. Tanir et al también valoraron la aptitud cardiorrespiratoria empleando la misma terapia de ejercicios que el estudio anterior durante tres meses (movilidad, fuerza y ejercicios aeróbicos).

En el estudio de Tanir et al los resultados se evaluaron a partir de la prueba de 9 minutos marcha comparando las mediciones antes y después del plan de tratamiento, evidenciando cambios significativos a favor del grupo de intervención ($P = 0,001$)³². Por el contrario, Marchese et al no encontraron diferencias significativas para ambos grupos en su estudio ($P=0,25$)³⁸.

Moyer-Mileur et al llevaron a cabo un programa de ejercicios en el hogar en niños diagnosticados con LLA que se encontraban en terapia de mantenimiento. Al grupo de intervención se le pautó actividades de intensidad moderada a vigorosa, con una duración de entre 15 y 20 minutos, en tres sesiones por semana. El grupo control no recibió prescripción de ejercicio. La aptitud cardiorrespiratoria se midió para ambos grupos con la prueba de resistencia cardiovascular aeróbica progresiva (PACER) y una prueba de carrera de 20 metros que calculaba el VO₂ máximo de cada niño. Se demostró que el número de vueltas realizadas por el grupo de intervención fue notablemente mayor, mostrando así, resultados positivos para dicho grupo ($P = 0,05$)³³.

Por otra parte, Manchola González et al plantearon un programa de ejercicios en el hogar para niños y adolescentes que hubiesen finalizado con el tratamiento de quimioterapia. Al grupo de intervención se les pautó durante dieciséis semanas un programa de ejercicios domiciliarios aeróbicos como caminar, correr y montar en bicicleta. El grupo control recibía un folleto de actividad física, la atención habitual y la recomendación de continuar con las actividades diarias. Para la medición de los resultados, los sujetos realizaban un test de esfuerzo máximo escalonado en cinta de correr y se utilizó un carro metabólico para medir los siguientes parámetros: consumo máximo de oxígeno (VO₂ pico), frecuencia cardiaca, salida de dióxido de carbono (VCO₂ l/min), ventilación por minuto (VE l/min), pulso de oxígeno (PO₂ ml/latido), relación de intercambio respiratorio (RER), umbral anaeróbico (AT) y el porcentaje

de VO₂ alcanzado en el AT. Se mostraron resultados favorables para el grupo de intervención en los siguientes indicadores: los valores del VO₂ pico aumentaron (IC del 95% P=0,043), en la VE l/min se rebajaron los litros de aire ventilado por minuto (IC del 95% P = 0,035) y la VCO₂ l/min también se redujo (IC del 95% P= 0,041). En el resto de parámetros no se encontraron diferencias significativas. (IC del 95% P > 0,05) ³¹.

- **Composición corporal**

Hartman et al investigaron los cambios que se producen en la densidad mineral ósea (DMO) en el momento del diagnóstico de LLA; mientras que Moyer-Mileur et al, indagaron en el IMC como parte de la composición corporal durante la quimioterapia y un año después de finalizar con el tratamiento. El grupo de intervención se centró en un tipo de entrenamiento con ejercicios físicos aeróbicos (estiramientos, saltos, caminar, ir en bicicleta...) con sesiones de seguimiento que se realizaron cada 6 semanas; mientras que el grupo control, recibía la atención estándar sin incluir ninguna sesión inicial ni sesiones de seguimiento programadas con el fisioterapeuta. En caso de detectar problemas motores en los niños pertenecientes al control, se derivaría al fisioterapeuta pediátrico local.

Los parámetros destinados al estudio de la composición corporal, la BMD_{tb} y BMD_{ls}, se midieron mediante absorciometría de rayos X de energía dual. Tras las mediciones, comprobaron que no existían diferencias para la densidad mineral ósea del cuerpo total y de la columna lumbar en el momento del diagnóstico, ni tras el inicio y cese del tratamiento para ambos grupos.

La manera en que el ejercicio influye en la composición corporal de niños y adolescentes con LLA también se valoró a partir del IMC. Hartman et al, señalaron que el IMC durante los 2 años de tratamiento de quimioterapia era mayor en el grupo de intervención que en el grupo control. Un año más tarde tras haberse interrumpido el tratamiento, el IMC disminuyó en ambos grupos, siendo significativamente mayor el descenso en el grupo control ³⁵.

Sin embargo, el ensayo publicado por Moyer-Mileur et al, valoraba las diferencias en el IMC llevando el mismo plan de actuación para cada grupo sin encontrar ningún efecto positivo de la intervención³³.

Un estudio realizado por Cheryl L. Cox et al valoró los cambios en DMO en niños y adolescentes con LLA. El grupo de intervención recibía visitas del fisioterapeuta y un plan de ejercicios dirigidos a la fuerza, el rango de movimiento, las habilidades motoras gruesas y la resistencia. El grupo control también recibió visitas del fisioterapeuta, quien enseñó estiramientos pasivos de tobillo, pero sin indicar ningún plan de ejercicio. Para medir la DMO en la columna lumbar, se utilizó la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA). Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos ($P=0,61$). Sin embargo, se observó una disminución en la DMO para ambos tras finalizar con el plan de ejercicios con respecto a la medición inicial³⁹.

- **Flexibilidad**

Para evaluar la flexibilidad en el grupo de intervención, se llevó a cabo un plan de tratamiento con ejercicios como caminar, ir en bicicleta, ejercicios de manos y piernas, estiramientos y actividades de alta intensidad, con seguimientos cada 6 semanas. El grupo control recibía la atención habitual sin sesiones de seguimiento.

La evaluación de los resultados se llevó a cabo con la medición de la dorsiflexión pasiva del tobillo, utilizando una posición estandarizada en posición supina con la rodilla extendida. Para ambos grupos, se demostraron cambios significativos de $9,1^\circ$ en el momento del diagnóstico a $4,2^\circ$ tras la finalización del tratamiento. No obstante, no se mostraron cambios en la disminución de la movilidad pasiva para los dos grupos durante el tratamiento³⁵.

Tanner et al desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado a partir de un programa denominado El Programa de Semáforo (SLP), una intervención de fisioterapia que utiliza un modelo de vigilancia prospectiva para valorar su influencia en las deficiencias musculoesqueléticas que resultan durante el tratamiento de la LLA. El grupo de intervención estaba compuesto por los sobrevivientes que completaron el

SLP mientras estaban en tratamiento, y un grupo control que completó su tratamiento contra el cáncer sin llevar a cabo el programa. La flexibilidad fue valorada a partir de la prueba ADROM de tobillo, que se realizaba partiendo desde una posición sentada, semireclinada con rodillas extendidas. Cada paciente debía realizar una flexión dorsal y plantar activa cuatro veces durante todo el ROM disponible y a la quinta, se obtenía la medición. Las mediciones de ADROM de tobillo no fueron significativas para ambos grupos³⁷.

Manchola-González et al y Moyer-Mileur et al realizaron un plan de tratamiento que incluía ejercicios de flexibilidad y visitas por parte del fisioterapeuta para el grupo de intervención; mientras que el grupo control no recibió pauta de ejercicio. Se valoró la flexibilidad mediante la prueba de sentarse y alcanzar. Para esta prueba el niño debe estar sentado en el suelo y aproximarse hacia delante con ambas manos a lo largo de una escala. No se obtuvieron resultados significativos entre los grupos en ninguno de los casos ($P > 0,05$)^{31,33}.

Por otro lado, Marchese et al, diseñaron un estudio en el que el grupo de intervención recibía tratamiento por parte de un fisioterapeuta, proporcionándoles estiramientos manuales a los niños, educación postural para mantener una posición corporal adecuada y pautas de estiramientos de dorsiflexión de tobillo. Sin embargo, el grupo control no recibió ningún tratamiento ni instrucciones relacionadas con el ejercicio. Utilizaron un goniómetro para valorar el rango de movimiento de flexión dorsal de tobillo que conseguía cada niño. Se encontraron aumentos significativos en los grados de movimiento activo para el grupo de intervención, comparando las mediciones realizadas al comienzo y al final del tratamiento ($P < 0,01$)³⁴.

Cheryl L. Cox et al llevaron un a cabo un ensayo en el que el grupo de estudio (intervención) recibía visitas del fisioterapeuta y un plan de ejercicios dirigido a el rango de movimiento y a las habilidades motoras gruesas. El grupo control también recibió visitas del fisioterapeuta, quien instruía estiramientos pasivos de tobillo, pero sin llegar a indicar ningún plan de ejercicio. Se valoró la flexibilidad usando un goniómetro, para medir los diferentes grados de dorsiflexión del tobillo. El grupo control obtuvo mayor recorrido en la flexión dorsal de tobillo izquierdo que el grupo

de intervención, ya que este ejercicio estaba pautado específicamente para el grupo control³⁹.

- **Resistencia/fuerza muscular**

Para valorar la resistencia/fuerza muscular Moyer-Mileur et al plantearon un plan de tratamiento basado en ejercicios de intensidad moderada a vigorosa para el grupo de actuación (intervención); mientras que el grupo control, no recibió ningún tipo de recomendación relacionada con la actividad física. Los resultados se analizaron por el número de flexiones completadas con las rodillas en el suelo y valorando las diferencias en la masa muscular. No se demostraron cambios significativos en el número máximo de flexiones de brazos ni en la masa muscular para ambos grupos ($P > 0,29$)³³.

Manchola-González et al pautaron ejercicios de fuerza al grupo de intervención, que fueron instruidos por un fisioterapeuta, mientras que el grupo control únicamente recibió un folleto de actividad física. Con estos ejercicios se trabajaron grandes grupos musculares utilizando mancuernas, elásticos, etc. Para valorar la fuerza se utilizó la prueba del agarre manual (libras); que consistía en utilizar pesos de carga (mancuernas y bandas elásticas) de 1 a 3 kg según la edad y el tiempo transcurrido de intervención (el peso aumentaba con la edad y con el desarrollo del tiempo). El número de series y repeticiones también se incrementó, de 2 series de 8 repeticiones en las primeras 4 semanas, que progresaron hasta 4 series de 12 repeticiones durante las últimas 4 semanas del programa de entrenamiento. No se evidenciaron resultados positivos para la fuerza máxima en el grupo de intervención ($P=0.345$)³¹.

Por otro lado, Tanir et al crearon un plan de tratamiento que incluía ejercicios de fortalecimiento de piernas para el grupo de intervención, estos se realizaban 3 días a la semana y 3 veces al día. Consistían en movimientos de agacharse y levantarse (30 veces), caminar sobre los talones (10 pasos, 3 veces de ida y vuelta), subir y bajar diez veces escaleras de cinco peldaños y abducciones de las piernas (20 veces). Sin embargo, al grupo control no se le recomendó ningún ejercicio. Los resultados se midieron con dinamometría de espalda y piernas. Después de dar al niño un tiempo para calentar, se colocan los pies en el banco del dinamómetro mientras está de pie con las piernas flexionadas. Los brazos se mantienen tensos, la espalda recta y el cuerpo

ligeramente inclinado hacia delante, agarrando la barra del dinamómetro verticalmente y utilizando las piernas para tirar de ella hacia arriba. Este es el punto en el que se realiza la medición. Se repite 3 veces y se registra el mejor valor en kg. Para el grupo de intervención se evidenció un aumento significativo en la medición final ($P = 0,001$)³².

Marchese et al evaluaron la fuerza con un programa de ejercicios centrados en la fuerza de extensión de la rodilla y de dorsiflexión del tobillo. Este programa de intervención se basó en cinco sesiones con el fisioterapeuta de entre 20 y 60 minutos de duración durante doce semanas y un programa de ejercicios en casa. Las sesiones con el fisioterapeuta se centraron en ejercicios de estiramientos y fortalecimiento; mientras que las actividades domiciliarias, consistían en estiramientos bilaterales de dorsiflexión del tobillo mantenido durante 30 segundos cinco días a la semana y los ejercicios de fortalecimiento, que se llevaban a cabo tres días a la semana en tres series de 10 repeticiones. El grupo control no recibió terapia física³⁴.

La fuerza de extensión de la rodilla se midió con los niños colocados en decúbito prono con la rodilla flexionada a 90° y el muslo estabilizado. La dorsiflexión de tobillo se evaluó con los niños sentados con la rodilla flexionada a 90° y el pie en posición neutra³⁴.

La fuerza de extensión de la rodilla aumentó significativamente en el grupo de intervención, mientras que en el control se mantuvo estable ($P < 0,01$). Tras la intervención los valores estaban por debajo del rango normal en el grupo control, pero en el de intervención se encontraban dentro del rango de normalidad. Para la fuerza de dorsiflexión de tobillo no hubo resultados significativos ($P = 0,17$), en ambos grupos no se llegó a alcanzar los valores normales del niño sano³⁴.

Cheryl L. Cox et al también valoraron la fuerza mediante el agarre de la mano. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la fuerza muscular entre los grupos³⁹.

- **Calidad de vida relacionada con la salud**

Marchese et al pretendían indagar en la calidad de vida relacionada con la salud en niños que recibían fisioterapia y un programa de ejercicios domiciliarios (grupo de

intervención) frente a un grupo que no contaba con instrucciones ni terapia física, utilizando el cuestionario PedsQL Cancer Module. No se mostraron diferencias significativas, obteniendo un valor final de $p=0,16$ en ambos grupos para el PedsQL Cancer Module y un valor de $P= 0,04$ para el cuestionario PedsQL del cáncer de los padres³⁴.

Jarden et al, realizaron un ensayo controlado aleatorizado en pacientes con leucemia aguda durante el tratamiento de consolidación, con el fin de investigar el efecto de una intervención multimodal de 12 semanas de ejercicio aeróbico (ciclismo), fuerza (ejercicios de resistencia dinámicos con pesas de mano), relajación y asesoramiento sobre salud en la calidad de vida de estos pacientes. Se comparó con un grupo control que solo recibiría la atención estándar. Los resultados se valoraron a partir de la media diaria de los pasos medidos instrumentalmente con un podómetro desde el inicio hasta las 12 semanas, aumentando un 21,3 % en el GI y un 14,1 % en el GC, aunque dichas diferencias no resultaron significativas³⁸.

Por otra parte, comprobaron que un aumento en la distancia recorrida se asociaba con una mejor CVRS, mostrando efectos positivos a favor del grupo de intervención en la distancia recorrida en 6 minutos ($p <0,0001$)³⁸.

Tanir et al llevaron a cabo un programa de ejercicios con el objetivo de observar las capacidades físicas y la calidad de vida en niños con LLA. Al grupo de intervención se les enseñaron ejercicios de movilidad, fortalecimiento y ejercicios aeróbicos; mientras que el grupo control, no recibió ninguna pauta de ejercicio. Evaluaron la calidad de vida de los niños con el Cuestionario de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL 4.0) y con el Cuestionario PedsQL Cancer Module (PedsQL 3.0). Se determinó que no hubo diferencias notables en los niveles de ansiedad, los problemas cognitivos, la apariencia física y la comunicación entre los grupos³².

Por otro lado, para valorar la calidad de vida, Cheryl L. Cox et al emplearon el Cuestionario de Salud infantil el cual valora funciones físicas, rol emocional, dolor corporal y salud mental entre otros. Las diferencias no fueron significativas entre los diferentes grupos³⁹.

- **Rendimiento motor**

Un ensayo que pretendía evaluar el rendimiento motor, llevó a cabo un plan de ejercicios aeróbicos, ejercicios para mejorar la funcionalidad y estiramiento de manos y pies para el grupo de intervención. Sin embargo, el grupo control no recibiría seguimientos de fisioterapia sino la atención estándar³⁵.

Para valorar de qué manera interviene este plan de entrenamiento en el rendimiento motor, se utilizaron escalas como: la escala motora de las Escalas holandesas de desarrollo infantil de Bayley (BSID-II); que consta de varias tareas motoras para niños mayores de 4 años y la Escala holandesa versionada de la Batería de evaluación del movimiento para niños (MABC-2). Esta última cuenta con ocho tareas divididas en tres secciones: función de la mano, habilidades con el balón y habilidades de equilibrio³⁵.

Para ambos grupos, el rendimiento motor mejoró de -1,41 SDS en el momento del diagnóstico a -1,00 SDS al finalizar el tratamiento. Aun así, no resultó suficiente para demostrar diferencias significativas³⁵.

- **Actividad física**

Se llevó a cabo un estudio a partir de El Programa de Semáforo (SLP) para valorar los beneficios de dicho plan en la actividad física. El grupo de intervención lo conformaban los sobrevivientes que completaron el SLP y se comparó con un grupo control previo al SLP para evaluar el impacto de este programa en la actividad física.

Los resultados se cuantificaron mediante el Índice de Puntuación de Ocio (LSI) del Cuestionario de Ejercicio Godin-Leisure-Time. La puntuación total de LSI se calculó multiplicando cada frecuencia por su unidad de medida metabólica como: (3 × leve) + (5 × moderado) + (9 × extenuante). Los participantes de ambos grupos tenían más de 24 unidades de actividad, lo que los categorizó como activos³⁷.

Jarden et al implantaron un plan de intervención basado en un programa de ejercicios aeróbicos (ciclismo) durante 12 semanas; mientras que, durante el mismo periodo de tiempo, el grupo control sólo recibiría la atención estándar sin incluir actividad física. La eficacia de la intervención se midió con la prueba 6MWD. El GI

incrementó la distancia recorrida en un 17.3%, aumentando como consecuencia la capacidad aeróbica en un 27,7%; mientras que el GC la redujo en un 9,0%. Con ello evidenciaron que la intervención ayudaría a la recuperación de los niveles de actividad física previos al diagnóstico³⁸.

Por otro lado, Manchola-González et al, Tanir et al y Marchese et al, valoraron el grado de actividad física que realizaba cada niño a través de un plan de tratamiento llevado a cabo por el GI que trabajaba la movilidad, la fuerza, la flexibilidad y la capacidad cardiorrespiratoria. Para medir los resultados, emplearon el test de subir y bajar escaleras cronometrado (TUDS) y el test de sentarse y levantarse cronometrado (TUG). Se encontraron diferencias positivas en los tiempos de ambas pruebas para el grupo de intervención ($P < 0,05$), en comparación con el grupo control ($P > 0,5$). Sin embargo, Marchese et al, no encontraron diferencias significativas entre los grupos en la prueba de subir y bajar escaleras ($P = 0,17$)^{31, 32, 34}.

Moyer-Mileur et al llevaron a cabo un programa de ejercicios en el hogar. Los participantes que conformaban el grupo de intervención debían realizar ejercicio con una intensidad de moderada a vigorosa tres veces a la semana, mientras que al grupo control no se le pautó ningún tipo de ejercicio. A cada niño se le colocó un podómetro durante las horas de vigilia, valorando así la actividad física que realizaba cada uno. Se obtuvieron mejores resultados para el grupo de intervención ya que realizaban más minutos de actividad física ($P = 0,05$) y un mayor número de pasos ($P = 0,06$) en comparación con el grupo control³³.

Los patrones de actividad física también fueron valorados a través de un estudio realizado por Cox et al. El grupo de intervención recibió atención por parte del fisioterapeuta y pautas de ejercicios de resistencia. Sin embargo, el grupo control no recibió pauta de ejercicios. El grado de actividad física se evaluó mediante la utilización de acelerómetros, sin llegar a encontrar diferencias significativas entre los grupos, a pesar de que ambos aumentaron su nivel de actividad física³⁹.

- **Fatiga**

Para valorar la fatiga, dos estudios indagaron en el efecto de un programa de intervención basado en ejercicios recomendados por el American College of Sports

Medicine (ACSM) y asesoramiento durante 12 semanas. Mientras que los participantes que formaban parte del grupo control, solo recibirían la atención y tratamiento estándar, sin incluir actividad física para de esta forma determinar el éxito de la intervención. Los resultados se examinaron a partir de la subescala de síntomas de fatiga (An), de La escala FACT-An y el Trial Outcome Index (TOI); sin llegar a alcanzar significación entre los grupos^{36, 38}.

5. DISCUSIÓN

El cáncer infantil está asociado con una gran cantidad de efectos secundarios relacionados con la enfermedad y el tratamiento; es por ello, que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda pediátrica corren el riesgo de sufrir un deterioro en la función física.

Muchos estudios en oncología pediátrica han evidenciado efectos positivos de la actividad física sobre los efectos secundarios de la enfermedad y el tratamiento. Se ha demostrado que las intervenciones de ejercicio clínico son viables y seguras para este tipo de pacientes, encontrando resultados favorables sobre la fatiga, la fuerza y la calidad de vida.

A través de la fisioterapia podemos mejorar la salud y la capacidad física de los niños que padecen esta patología. Esta revisión sistemática llevada a cabo, recoge nueve ensayos clínicos que demuestran los efectos de las diferentes intervenciones de fisioterapia empleando el ejercicio terapéutico como herramienta principal ⁴⁰.

El fin principal de esta revisión fue buscar la evidencia disponible en la literatura científica sobre el impacto del ejercicio terapéutico en los niños y adolescentes diagnosticados con LLA.

Ocho de los nueve artículos recogidos mostraron un aumento para alguno de los parámetros que en consecuencia resultan afectados por esta enfermedad neoplásica o por su tratamiento tras llevar a cabo un plan de ejercicio terapéutico, basado principalmente en ejercicios aeróbicos y de fuerza.

Actualmente, no existe un programa de ejercicios estándar y seguro aplicable para este tipo de pacientes. Varios estudios llevados a cabo por Tanir et al (32), González et al (31) y Milleur et al (33), evidenciaron que a través de un plan de tratamiento centrado en ejercicios aeróbicos, se conseguían efectos beneficiosos para la aptitud cardiorrespiratoria. Sin embargo, un estudio llevado a cabo por Marchese et al (34), que empleaba el mismo programa de intervención, no llegó a resultar eficaz para esta variable.

Otro de los aspectos que con mayor frecuencia resultan afectados y que ha tenido uno de los mejores impactos a partir de un programa de ejercicios aeróbicos y de resistencia, ha sido el aumento en los niveles de actividad física en estos pacientes.

González et al (31), Tanir et al (32), Milleur et al (33) y Tanner et al (37), demostraron que los niños con LLA que realizaban este tipo de ejercicios aumentaban sus niveles de actividad; por el contrario, Marchese et al (34) y Cheryl et al (39), llevando a cabo el mismo plan de intervención no encontraron resultados positivos en cuanto al nivel de actividad física. Esto podría haberse debido al mal acondicionamiento de los participantes. Estos resultados concuerdan con un aumento de la fatiga, evidenciado en un estudio llevado a cabo por Jarden et al en 2013 y otro en 2016^{36,38}.

Tanto la dorsiflexión del tobillo como la fuerza de la extensión de la rodilla, son funciones importantes para la marcha normal. A pesar de ser funciones que normalmente se encuentran deterioradas en estos pacientes, sólo 3 de los 7 artículos que valoraron los resultados en la fuerza o flexibilidad, exponían resultados positivos^{32,34,35}.

Se conoce el impacto y la repercusión psicológica que ocasiona el cáncer en la población; por esto, cuatro de los nueve artículos seleccionados investigaron la relación que existe entre el ejercicio y la calidad de vida. Únicamente un estudio realizado por Jarden et al, en el que se describen ejercicios aeróbicos y de fuerza, mostraba mejoras clínicamente importantes para la calidad de vida³⁸.

En esta revisión, el total de los artículos integraban el ejercicio aeróbico y de fuerza como plan de tratamiento para la LLA. No obstante, cada artículo planteaba diferentes

variables: el número de repeticiones, la intensidad del ejercicio, el número de participantes, la duración de la intervención. Además, para alguno de los estudios se incluían participantes recién diagnosticados; mientras que para otros, en remisión completa de la enfermedad.

Limitaciones:

Tras una búsqueda exhaustiva de los estudios presentes en nuestra revisión, nuestro trabajo no está libre de limitaciones. La principal de ellas es la escasa información disponible en la literatura sobre los efectos del ejercicio terapéutico en la leucemia linfoblástica aguda infantil.

La selección de los estudios dirigidos al tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños se ha visto muy limitada, ya que la evidencia recoge intervenciones mayoritariamente en la población adulta.

A pesar de llevar a cabo una búsqueda detallada no podemos cerciorarnos de haber incluido todos los artículos relevantes publicados. Esto pudo deberse a que un número considerable de artículos no se encontraban disponibles en texto completo.

Los artículos no publicados en inglés o español fueron excluidos de esta revisión, por lo que es posible que se hayan desestimado artículos relevantes o datos de interés.

Debido a la poca disponibilidad de artículos recientes, nos hemos visto obligadas a aumentar el número de años de los estudios publicados.

Por último, también se han encontrado limitaciones dentro de los estudios seleccionados que difieren en los resultados obtenidos, como fueron:

- En muchos de los estudios el tamaño de la muestra fue pequeño, lo que limitó estadísticamente el análisis de los datos.
- La escasa adherencia al programa de ejercicios.
- La falta de un programa de ejercicios estrictamente estándar para este tipo de pacientes.

Futuras investigaciones

Tras valorar las limitaciones encontradas, se plantean las siguientes recomendaciones a tener en cuenta para las posibles investigaciones futuras: abordar la eficacia de la fisioterapia en la LLA en niños en las primeras fases del tratamiento, programas para un grupo de edad más joven, el aumento de la frecuencia y la intensidad de la intervención, seleccionar un mayor tamaño muestral y hacer mayor hincapié en la participación de los niños en las actividades diarias normales.

6. CONCLUSIONES

Tras el análisis de los estudios incluidos en esta revisión, observar y comparar los resultados obtenidos, se concluye que:

1. La evidencia actual acerca del uso del ejercicio terapéutico sobre la leucemia linfoblástica aguda en la población pediátrica es bastante limitada e insuficiente.
2. Se considera que ejercicios aeróbicos y deportes como la gimnasia, la natación, el ciclismo, caminar y correr, resultan favorables; aportando mejoras en la aptitud cardiorrespiratoria.
3. No se encontró evidencia respecto a la ejecución de un programa de ejercicio terapéutico en relación a la composición corporal.
4. Se demostró que las intervenciones que combinan ejercicios de flexibilidad y estiramientos, no fueron del todo eficaces para mejorar la flexibilidad.
5. El entrenamiento que incluye ejercicios de fortalecimiento, no producen mejoras suficientes para la fuerza y resistencia muscular.
6. La intervención de un programa de ejercicios no resultó efectiva para mejorar la calidad de vida.
7. La terapia de ejercicio terapéutico enfocada a mejorar el rendimiento motor, no parece producir cambios en este aspecto.
8. Se evidenció que la actividad física aumentaba el rango de actividad en los niños diagnosticados con LLA.
9. Los ejercicios recomendados por el ACSM no parecen ser efectivos para reducir los síntomas de fatiga.
10. Es necesaria una mayor investigación que estudie la repercusión del ejercicio terapéutico en niños y adolescentes con LLA.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Bhojwani D., Pui C., Yang J. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Clinics of North America*. [Internet]. 2015. [Consultado el 13 de diciembre de 2021]; 62 (1): 47-60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395514001837?via%3Dihub>
- [2] Ortega S.M., Osnaya O.M., Rosas B.J. Leucemia linfoblástica aguda. *Medicina Interna de México*. [Internet]. 2007. [Consultado el 13 de diciembre de 2021]; 23 (1): 26-33. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2007/mim071e.pdf>
- [3] Cedeño Cevallos K.Y. Adulto joven con leucemia. Caso Clínico. [Trabajo de fin de grado] Repositorio de la Universidad Técnica de Babahoyo. [Internet]. 2028. [Consultado el 13 de diciembre de 2021]. Disponible en: <http://dspace.utb.edu.ec/bitstream/handle/49000/4458/E-UTB-FCS-ENF-000053.pdf;jsessionid=FEE83EE24771FC1F082FB19A1EAB8209?sequence=1>
- [4] Walter J. Leukemia and lymphoma society. Fighting blood cancers [Internet]. 2012. [Consultado el 13 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_leukemia.pdf
- [5] Antić Ž, Yu J, Bornhauser BC, Lelieveld SH, van der Ham CG, van Reijmersdal SV, et al. Clonal dynamics in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with very early relapse. *Pediatric Blood and Cancer* [Internet]. 2021. [Consultado el 13 de diciembre de 2021]; 69 (1): 1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.29361>
- [6] Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2020. [Consultado el 13 de diciembre de 2021]; 105 (11): 2524–2539. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>
- [7] Bonda A, Chichra A, Mirgh S, Nayak L, Punatar S, Gokarn A, et al. Long term outcome of a patient with relapsed refractory early thymic precursor acute lymphoblastic leukemia treated with daratumumab. *Am J Blood Res* [Internet]. 2021. [Consultado el 13 de diciembre de 2021]; 11 (5): 528–33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8610796/>
- [8] Cui Y, Liao X, Xiao J, Zhou M, Zou P,. Mature B cell acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A-MLLT3 transcripts in children: three case reports and

literature reviews. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2021; [Consultado el 13 de diciembre de 2021]; 16 (1): 1172-1750. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01972-5>

[9] Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2020. [Consultado el 13 de diciembre de 2021]. 105 (11): 2524–2539. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>

[10] Aranda-Uribe IS, Hidalgo-Miranda A., Jiménez-Morales S, Pérez-Amado CJ, Ramírez-Bello J. Mechanisms of immunosuppressive tumor evasion: Focus on acute lymphoblastic leukemia. *Front Immunol* [Internet]. 2021. [Consultado el 15 de diciembre de 2021]; 12: 1-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.737340>

[11] Carrascosa T, Garcia-Ruiz JC, Herrera L, Pérez-Martínez A, Santos S, Vesga MA, et al. The race of CAR therapies: CAR-NK cells for fighting B-cell hematological cancers. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021. [Consultado el 15 de diciembre de 2021]; 13 (21): 1-18. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/21/5418/htm>

[12] Cicero-Oneto C, Klünder-Klünder M, Rivera-Luna R, Zapata-Tarrés M, et al. Analysis of complications during treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex.* [Internet]. 2012. [Consultado el 17 de diciembre de 2021]; 69 (3): 218-225. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2012/hi123i.pdf>

[13] Brandalise SR, De Mendonça RMH, Dos Santos Aguiar S, Marson FAL, Silva RAM, Yajima JC, et al. Induction therapy for acute lymphoblastic leukemia: incidence and risk factors for bloodstream infections. *Support Care Cancer* [Internet]. 2022. [Consultado el 17 de diciembre de 2021]; 30 (1): 695–702. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-021-06471-8>

[14] Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* [Internet]. 2019. [Consultado el 18 de diciembre de 2021]; 34: 45–55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6628697/>

[15] Atienza AL, Cabello García I, Frías VL, González-Meneses López A, Herrera López M, Navas Piet, al. Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil [Internet]. 2016. [Consultado el 18 de diciembre de 2021]; 10 (6): 359-418. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/09/Pediatria-Integral-XX-06_WEB.pdf#page=32

[16] Erfurth, EM Follin C. Long-term effect of cranial radiotherapy on pituitary-hypothalamus area in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2016 [Consultado el 18 de diciembre de 2021]; 17 (9): 50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4967419/>

[17] Algeri M, Del Bufalo F, Locatelli F, Merli P. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2019 [Consultado el 18 de diciembre de 2021]; 14 (2): 94–105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11899-019-00502-2>

[18] Czyzewski K, Drabko K, Goździk J, et al. Incidence of Infectious Complications in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Hematopoietic Stem Cell Transplantation .Universidad de La Laguna - CAS – Central Authentication Service [Internet]. 2017 [Citado el 22 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www-sciencedirect.com.accedys2.bbt.ull.es/science/article/pii/S0041134517306838>

[19] Majhail NS. Long Term Complications After Hematopoietic Cell Transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. 2017. [Consultado el 22 de diciembre de 2021]; 10 (4): 220–227. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5925745/>

[20] Moore SW. Developmental genes and cancer in children. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2009.[Consultado el 22 de diciembre de 2021]; 52 (7): 755–760. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165888/>

[21] Huang T-T., Ness KK. Exercise Interventions in Children with Cancer: A Review. *International Journal of Pediatrics* [Internet]. 2011. [Consultado el 13 de diciembre de 2021]; 1-12. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2011/461512/>

[22] Braam KI., Kaspers G.JL., Takken T., Van der Torre P., Van Dulmen-den Broeder E., Veening MA. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [Internet]. 2016.[Consultado el 18 de diciembre de 2021]. 1-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008796.pub3>

[23] Eisenstat DD., McComb A., McNeely ML., Ospina PA., Pritchard-Wiart LE. Physical therapy interventions, other than general physical exercise interventions, in children and adolescents before, during and following treatment for cancer. *Cochrane*

Database Systematic Reviews [Internet]. 2021. [Consultado el 21 de diciembre de 2021]. 1-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012924.pub2>

[24] Baumann F., Beulertz J., Bloch W., Felsch M., Prokop A., Rustler V. Effects of a 6-Month, Group-Based, Therapeutic Exercise Program for Childhood Cancer Outpatients on Motor Performance, Level of Activity, and Quality of Life. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015.[Consultado el 30 de diciembre de 2021]; 63 (1): 127–132. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25640>

[25] Berché HE. La efectividad del papel del fisioterapeuta como miembro de un equipo interdisciplinar de la unidad de cuidados paliativos en pacientes oncológicos pediátricos: Técnicas específicas de fisioterapia. *Ensayo Clínico Aleatorio Prospectivo y Longitudinal*. [Internet]. 2020-21 [Consultado el 3 de enero de 2022]. Disponible en:

<https://repositori.udl.cat/bitstream/handle/10459.1/71816/hegeab.pdf?sequence=2>

[26] Bezerra Do Nascimento IM., De Oliveira Costa R., Ferreira Marinho CL. CONTRIBUIÇÃO DA FISIOTERAPIA NOS CUIDADOS EM PACIENTES COM DOR ONCOLÓGICA. *Uningá*. [Internet]. 2017. [Consultado el 15 de enero de 2022]. 1-7. Disponible en:

<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/21/467>

[27] Idorn M., Straten P. Exercise and cancer: from “healthy” to “therapeutic”?. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2017. [Consultado el 12 de enero de 2022]; 66 (5): 667–671. Disponible en :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5406418/>

[28] Fukushima T., Hashizume K., Ikio Y., Ishii S., Kusuba Y., Matsuura E., Morishita S., Nakano J., Tanaka K., Ueno K. Effects of Aerobic and Resistance Exercises on Physical Symptoms in Cancer Patients: A Meta-analysis. *Integr Cancer Ther* [Internet]. 2018. [Consultado el 13 de enero de 2022]; 17 (4): 1048–1058. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6247562/>

[29] Avancini A., Bria E., Casali M., Gkountakos A., Jones LW., Lanza M., Milella M., Pilotto S., Sartori G., Tregnago D., Trestini I. Physical Activity and Exercise in Lung Cancer Care: Will Promises Be Fulfilled?. *The Oncologist* [Internet]. 2019. [Consultado el 12 de enero de 2022]; 25 (3): 555–569. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7066706/>

[30] Baima J., Stout NL., Swisher A., Welsh., Winters-Stone KM. A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature. (2005 – 2017). *PM*

R [Internet]. 2017. [Consultado el 13 de enero de 2022]; 9 (9): 347–384. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5679711/>

[31] Álvarez Pérez R., Badell I., Bagur-Calafat C., Garnacho-Castaño MV., Girabent-Farrés M., Manchola-González JD., Ramírez-Vélez R., Serra-Grima JR. Effects of a home-exercise programme in childhood survivors of acute lymphoblastic leukaemia on physical fitness and physical functioning: results of a randomised clinical trial. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2019. [Consultado el 25 de enero de 2022]; 28 (7): 3171-3178. Disponible en: [https://link.springer-com.accedys2.bbt.ull.es/article/10.1007/s00520-019-05131-2](https://link.springer.com/accedys2.bbt.ull.es/article/10.1007/s00520-019-05131-2)

[32] Kuguoglu S., Kurtuncu Tanir M. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey. *Rehabil Nurs* [Internet]. 2013. [Consultado el 20 de enero de 2022]; 38 (1): 48-59. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23365005/>

[33] Bruggers CS., Moyer-Mileur LJ., Ransdell L. Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2009. [Consultado el 29 de enero de 2022]; 31 (4): 259- 266. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346877/>

[34] Chiarello LA., Lange BJ., Marchese VG. Effects of Physical Therapy Intervention for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2004. [Consultado el 25 de enero de 2022]; 42 (2): 127-133. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14752875/>

[35] De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Hartman A, Hop WCJ, Kemper HCG, Te Winkel ML, Van Beek RD, et al. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2009. [Consultado el 17 de enero de 2022]; 53 (1): 64–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21942>

[36] Bang Christensen K, Birgens H, Christensen JF, Møller T, Jarden M, Kjeldsen L, et al. Patient Activation through Counseling and Exercise--Acute Leukemia (PACE-AL)--a randomized controlled trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2013. [Consultado el 20 de enero de 2022]; 13 :446 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-13-446>

[37] Hooke MC, Tanner LR. Improving body function and minimizing activity limitations in pediatric leukemia survivors: The lasting impact of the Stoplight Program. *Pediatric Blood and Cancer* [Internet]. 2019 [Consultado el 22 de enero de 2022]; 66 (5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.27596>

[38] Adamsen L, Birgens HS, Christensen KB, Jarden M, Møller T, Kjeldsen L. Multimodal intervention integrated into the clinical management of acute leukemia improves physical function and quality of life during consolidation chemotherapy: a randomized trial “PACE-AL”. *Haematologica* [Internet]. 2016 [Consultado el 26 de enero de 2022]; 101 (7): 316-319. Disponible en: <https://haematologica.org/article/view/7788>

[39] Barnes L, Cox CL, Zhu L, Kaste SC, Nathan PC, Srivastava K, et al. Modifying bone mineral density, physical function, and quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood Cancer* [Internet]. 2018. [Consultado el 28 de enero de 2022]; 65 (4): 1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26929>

[40] Baumann FT, Beulertz J, Bloch W. Clinical exercise interventions in pediatric oncology: a systematic review. *Pediatric Research* [Internet]. 2013 [Consultado el 27 de mayo de 2022]; 74 (4): 366–74. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr2013123>

8. ANEXOS

ANEXO 1




ABREVIATURAS	
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
BVS	Biblioteca Virtual de Salud
GI	Grupo de Intervención
GC	Grupo Control
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
BMDtb	Densidad Mineral Ósea del cuerpo total
BMDls	Densidad Mineral Ósea de la columna lumbar
SDS	Puntuaciones de Desviación Estándar
DMO	Densidad Mineral Ósea
ACSM	American College of Sports Medicine

ANEXO 2

- **Escala PEDro-Español**

C1	Los criterios de elección fueron especificados.
C2	Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos).
C3	La asignación fue oculta.
C4	Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importante.
C5	Todos los sujetos fueron cegados.
C6	Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados.
C7	Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados.
C8	Las medidas de al menos uno de los resultados clave, fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos.
C9	Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento, o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por “Intención de tratar”.
C10	Los resultados de comparaciones estadísticas entre los grupos fueron informados para al menos un resultado clave.
C11	El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave.

ANEXO 3

LEYENDA ESCALA ROB 2.0	
	Bajo riesgo
	Riesgo moderado
	Alto riesgo