

Eficacia del ejercicio terapéutico en niños con leucemia linfoblástica aguda durante el período de administración de quimioterapia: Revisión Bibliográfica

David Ortega Valle

Grado en Fisioterapia. Escuela Universitaria de Osuna. Universidad de Sevilla.

María Jesús Muñoz Fernández

Dra. en Fisioterapia por la Universidad de Sevilla. Departamento de Fisioterapia. Profesora titular de la Escuela Universitaria de Osuna. Universidad de Sevilla

RESUMEN:

Introducción: el cáncer infantil es el proceso neoplásico que incluye a niños y adolescentes, siendo éste la principal causa de muerte en esta población. La leucemia es considerada el cáncer más común en este grupo. La quimioterapia es el tratamiento principal para abordar este tipo de neoplasias, ocasionando diversos efectos adversos sobre el organismo. El ejercicio terapéutico es usado comúnmente en adultos con cáncer para combatir la sintomatología derivada del tratamiento médico, es por ello que el objetivo de esta revisión ha sido conocer la eficacia de los efectos del ejercicio terapéutico en niños que padecen LLA durante el período de administración de quimioterapia, frente a los cuidados tradicionales.

Metodología: se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura actual en cinco bases de datos electrónicas documentales, entre diciembre de 2021 hasta marzo de 2022: "Cinhal", "Cochrane", "PEDro", "Pubmed", "Scopus" y "Web of Science" (WOS). Utilizando solamente ECAs, aplicándose criterios/filtros de inclusión y exclusión.

Resultados: el ejercicio terapéutico, en ciertas modalidades, demostró que podría ser, según algunos autores, beneficioso para las variables calidad de vida, la fuerza, la capacidad cardiovascular, aumentando la respuesta inmunológica y disminuyendo la fatiga.

Conclusión: según los estudios analizados, el ejercicio terapéutico de diferentes tipos, demostró cierta eficacia en las variables medidas, siendo un método

seguro y prometedor para pacientes con LLA durante la administración de quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil no se puede definir como una sola enfermedad, ya que está compuesto por un conjunto de enfermedades, de etiología oncológica, con unas características determinadas y con un comportamiento totalmente diferente entre sí. (1) Se debe destacar que estas enfermedades tienen en común su origen, ya que, a partir de éste, comienza el crecimiento anómalo de una célula o un conjunto de ellas, y que estas células están dispuestas a invadir tejidos tanto cercanos, como tejidos lejanos al origen del tumor. (1) La incidencia del cáncer infantil es muy baja en España. (1) En España, son diagnosticados alrededor de 1000 casos de procesos oncológicos pediátricos al año, representando el 3% de todos los procesos neoplásicos. (1) En la niñez, la evolución del cáncer se produce con mayor rapidez que en los adultos, debido a que las células cancerosas suelen ser embrionarias e inmaduras, y como consecuencia se obtiene un crecimiento más rápido y agresivo. (1)

El cáncer infantil se puede considerar una de las principales causas de muerte en niños y adolescentes. (2) La supervivencia de un niño con cáncer va a depender del país donde viva, ya que en los países desarrollados se van a curar un 80%, mientras que en los países menos desarrollados la tasa de supervivencia es menor al 30%. (2)

Estas menores tasas de supervivencia en los países menos desarrollados, se debe a varios factores como: recibir un diagnóstico tardío de la enfermedad, a un diagnóstico poco preciso, a la falta de acceso a tratamientos, al abandono por parte de los pacientes de las pautas terapéuticas, a recidivas que se podrían evitar y/o a la muerte por los efectos secundarios de los medicamentos que se les aplican para tratar la enfermedad. (2)

En cuanto a los tipos más comunes de cáncer infantil, se pueden encontrar dos grandes grupos: los tumores sólidos y las enfermedades hematológicas (leucemias y linfomas).

(1) La leucemia es el proceso neoplásico más habitual, suponiendo el 30% de los cánceres pediátricos. (3) En España, son diagnosticados cada año un total de 300 nuevos casos de leucemia en edad infantil. (3) Siendo un 80% de los

casos, leucemia linfoblástica aguda (LLA). (3) Produciéndose el pico de incidencia entre los 2 y los 5 años. (3)

Los tratamientos médicos más habituales para tratar la leucemia linfoblástica aguda, son: la cirugía (la cual se realiza para llevar a cabo trasplantes de médula ósea), la quimioterapia y/o la radioterapia. (4) En ocasiones, se combinan dos de los tratamientos nombrados anteriormente, como por ejemplo la aplicación de elevadas dosis de quimioterapia a la misma vez que se realiza un trasplante de células madre. (4,5)

La quimioterapia es el tratamiento principal para la gran mayoría de las leucemias infantiles. (6) Por lo que es importante, destacar los efectos de ésta sobre el sistema musculoesquelético de niños y adolescentes que cursan con LLA. (7) Además, los corticoides, en elevadas dosis, tienen un papel fundamental dentro de la quimioterapia, como tratamiento de la LLA, y como consecuencia, una combinación de quimioterapia con corticoides ocasiona normalmente: debilidad muscular, miopatías, fracturas, osteoporosis y osteonecrosis (ON). (7) Una consecuencia a largo plazo del uso de corticoides, es la obesidad en los niños supervivientes con LLA. (7)

Debido a los efectos adversos descritos anteriormente, existe la necesidad de implementar en los pacientes que sufren cáncer hematológico el tratamiento de fisioterapia oncológica. (8) Este tratamiento se llevará a cabo a través del ejercicio terapéutico, ya que éste ayuda a reducir los efectos nocivos asociados a los tratamientos médicos, como, por ejemplo, la quimioterapia. (8)

Es por ello que el propósito de esta revisión bibliográfica ha consistido en mostrar la eficacia del tratamiento de fisioterapia mediante el ejercicio terapéutico en niños que padecen LLA durante la administración de quimioterapia frente a los cuidados tradicionales.

JUSTIFICACIÓN

El ejercicio terapéutico se considera la mejor línea de tratamiento en fisioterapia para abordar los procesos oncológicos. (8) Y a la vez, se ha demostrado que es una terapia eficaz para tratar a pacientes pediátricos con LLA. (8)

El ejercicio terapéutico se puede definir como la ejecución planificada y sistemática de posturas, movimientos corporales y actividades físicas, con los siguientes objetivos para el paciente: mejorar, restablecer o potenciar el funcionamiento físico, optimizar el estado general de salud, el acondicionamiento

físico o la sensación de bienestar, además de prevenir y/o disminuir factores de riesgo para la salud. (9)

Los numerosos estudios científicos indican que el ejercicio físico, bien estructurado, se asocia a una disminución del riesgo de recidivas y mortalidad a causa del cáncer después del diagnóstico. (10) Esta fuerte evidencia científica nace de estudios preclínicos que indican que el ejercicio/actividad física regula la hipoxia, la madurez, la perfusión vascular intratumoral, el metabolismo además de aumentar la respuesta inmune antitumoral. (10)

También se ha demostrado que el ejercicio tiene un papel crucial como método preventivo en el cáncer, asociándose así la práctica de ejercicio con una menor incidencia de cáncer. (11)

El ejercicio terapéutico está ampliamente reconocido como una terapia no farmacológica, la cual es bastante eficaz en pacientes oncológicos. (12) Además, el ejercicio terapéutico es una gran arma para paliar los efectos adversos que producen los opioides, la quimioterapia y la radioterapia. (12)

Existe una fuerte evidencia científica con respecto a que el aumento de actividad física aporta grandes beneficios en cuanto a resultados psicológicos y bienestar físico en pacientes con cáncer. (12) Se ha investigado en numerosas ocasiones que el ejercicio físico alivia los síntomas relacionados con el cáncer como, por ejemplo: el dolor, el insomnio y la fatiga. (12) Se ha demostrado que mediante el ejercicio aeróbico se puede aliviar el insomnio y el dolor, mientras que la fatiga mejora tanto con ejercicios de fuerza como con ejercicios aeróbicos. (12)

Realizar ejercicio físico durante el tratamiento del cáncer produce grandes beneficios a todos los niveles: mejora el funcionamiento físico en general, mejora el ritmo cardiovascular y muscular, existe una disminución de la fatiga y grandes beneficios a nivel psicológico. (13) A continuación, se expone la Tabla 1 con los beneficios tanto físicos como psicológicos, que aporta el ejercicio terapéutico.

Por todo lo comentado y revisado en la literatura científica anteriormente, se ha demostrado que la práctica de ejercicio físico terapéutico en pacientes oncológicos pediátricos es una práctica segura y factible, es por ello que la actividad física debe incorporarse como una de las bases dentro del tratamiento oncológico pediátrico, ya que se aportan beneficios durante el período de tratamiento activo y después a largo plazo. (13) Se ha demostrado que el ejercicio físico terapéutico aporta a los pacientes con LLA beneficios significativos en

cuanto a la densidad mineral ósea y la fuerza muscular, junto con una disminución significativa de la fatiga en estos pacientes. (14,15) Además va a mejorar/aliviar los efectos secundarios de la quimioterapia. (15-17)

Tabla 1. Beneficios físicos y psicológicos del ejercicio físico en pacientes oncológicos.

BENEFICIOS FÍSICOS	BENEFICIOS PSICOLÓGICOS
Mejora capacidad cardiorrespiratoria	Mejora la autoestima
Aumento de fuerza muscular	Reduce la ansiedad
Mayor flexibilidad	Disminuye el riesgo de depresión
Disminución de la fatiga	Aumento de la sensación de energía
Mejor control del dolor	Mayor sensación de control
Menos náuseas y vómitos	Produce sensación de satisfacción
Ayuda recuperación medular (neutrófilos, hemoglobina y plaquetas)	Mejora la calidad de vida

Fuente: Samaranch et al. (13)

Como justificación extraída de la literatura científica, la pertinencia de esta revisión bibliográfica va orientada a conocer los beneficios del ejercicio terapéutico durante las sesiones de quimioterapia en niños que sufren LLA.

MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUALIZACIÓN

DEFINICIÓN DE CÁNCER

La palabra cáncer abarca a un grupo numeroso de enfermedades que tienen como característica desarrollar células anormales, que crecen, se dividen y se extienden sin ningún tipo de control por cualquier parte del cuerpo. (18)

Las células normales se dividen y realizan la apoptosis o muerte celular en un tiempo programado. (18) Por el contrario, las células neoplásicas pierden tanto la capacidad de dividirse (multiplicándose sin control) como la capacidad de realizar la apoptosis. (18) Ver Figura 1.

Figura 1:

A: Las células normales se dividen de forma controlada. (18) Cuando una célula normal desarrolla cualquier tipo de alteración (mutaciones), existe un mecanismo en la propia célula llamado apoptosis, que consiste en programar la muerte de dicha célula. (18)

B: Las células neoplásicas comienzan a desarrollar mutaciones que no serán reparadas y pierden la capacidad de la muerte programada.

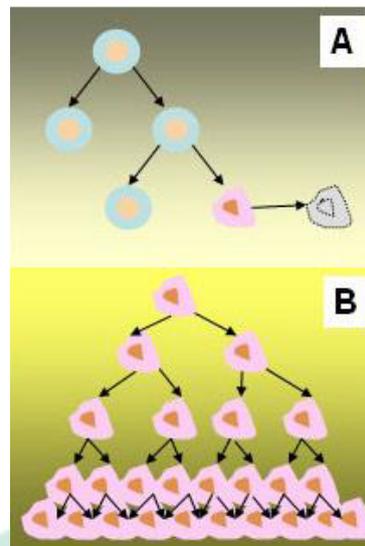


Figura 1. Pérdida de la capacidad de muerte programada, por parte de las células cancerígenas.
Fuente: Velasco et al. (18)

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Las neoplasias hematológicas están compuestas por un conjunto de enfermedades que se originan de la expansión clonal de células hematopoyéticas, determinando el estado de diferenciación de la transformación celular el fenotipo de la enfermedad. (19)

Clasificación de células hematológicas

Para poder conocer bien las neoplasias hematológicas, es necesario saber y diferenciar las células sanguíneas y sus funciones. La sangre está constituida por dos fracciones, una parte líquida llamada plasma y otra parte de elementos formes, donde se encuentran los tres tipos de células, donde cada una desempeña una función específica. (20)

- Glóbulos blancos o leucocitos: su función es defender al organismo ante cualquier patógeno o sustancias extrañas. (20) Los glóbulos blancos, al igual que todas las células hematológicas, se producen en la médula ósea. (20) Se originan a partir de células madre, hasta que maduran y se diferencian en granulocitos (eosinófilos, basófilos y neutrófilos), monocitos y linfocitos (B y T). (20,21)
- Neutrófilos: son los primeros que llegan al foco de la infección, tienen como función localizar y neutralizar las bacterias, cuando se encuentran con

éstas, los neutrófilos liberan sustancias al torrente sanguíneo y atraen más neutrófilos a la zona. (22)

- Eosinófilos: su función va a ser la de activarse cuando exista una reacción alérgica. (22)
- Basófilos: su función principal también va a ser intervenir en las reacciones alérgicas, descargando histamina. (22)
- Linfocitos: se originan en la médula ósea, pero se trasladan al bazo, timo, amígdalas, ganglios linfáticos y a cualquier otra parte del cuerpo. (22) Diferenciamos dos tipos de linfocitos, los linfocitos T se van a encargar de atacar a células infectadas o extrañas, bien liberando linfocinas o actuando directamente. (22) Por otro lado, existen también los linfocitos B, que son los encargados de la respuesta humoral, es decir, los responsables de originar los anticuerpos (inmunoglobulinas), los cuales van a atacar a sustancias extrañas, denominadas antígenos. (22)
- Monocitos: su función principal va a ser asistir a la zona lesionada o de la infección y eliminar los desechos y las células muertas. (22) Este tipo de célula va a eliminar a las bacterias a través de enzimas que contienen en su interior.
- Glóbulos rojos, hematíes o eritrocitos: este tipo de célula tiene forma de disco bicóncavo y en su interior están compuestos por hemoglobina. (22) Su función principal va a ser el transporte de oxígeno que se une a la hemoglobina, para ser repartido desde los pulmones a todas las partes del organismo. (22) Los hematíes se forman en la médula ósea, llamándose reticulocito al eritrocito inmaduro que al pasar al torrente sanguíneo ya se denominaría glóbulo rojo, la formación de esta célula está regulada por la hormona eritropoyetina, que es la responsable de estimular a la médula ósea para que se comiencen a formar los hematíes. (22) A causa de la quimioterapia, la producción de glóbulos rojos va a disminuir, este hecho se conoce como anemia. (22)
- Plaquetas: son células que cuya función principal va a ser prevenir hemorragias al formar un trombo o coágulo. (22) Proviene de una célula llamada megacariocito que se produce en la médula ósea. (22) Con la quimioterapia, estas células van a disminuir, a este hecho se le conoce como trombocitopenia, y hay que tener en cuenta que los pacientes pueden tener un mayor riesgo de hemorragias. (22)

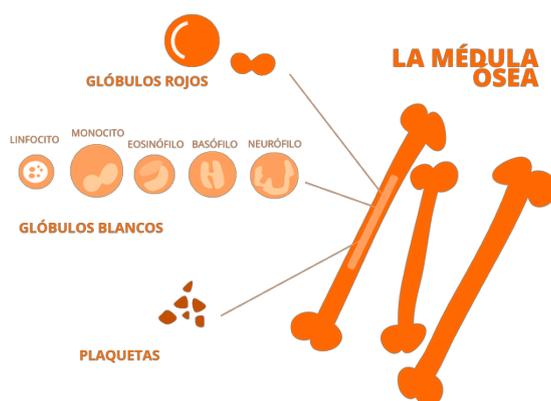


Figura 2. Clasificación de células hematológicas. Fuente: Carreras et al. (20)

Biología molecular del cáncer

En los procesos neoplásicos, las principales vías que se van a encontrar alteradas en las células cancerígenas son: (23)

- Inestabilidad genética. En la actualidad, el cáncer se afirma que es el resultado de un gran número de mutaciones en los genes que se encargan de la proliferación y/o muerte celular. (23) Las alteraciones genéticas que ocurren en los procesos cancerígenos se pueden dividir en cuatro categorías principales: cambios en la secuencia del gen, alteraciones en el número de cromosomas, translocaciones cromosómicas y amplificaciones genéticas. (23)
- Apoptosis y ciclo celular. La función principal de la apoptosis va a ser programar a la célula para su muerte. (23) La replicación del ADN se da durante la división de las células en el ciclo celular que tiene como objetivo trasladar el material genético de las células madres a las células hijas. (23) Este proceso de replicación del ADN es complejo e incluye una gran variedad de funciones enzimáticas. (23) Existe una enzima por excelencia que tiene un papel fundamental a lo largo de estos procesos, la poli ADP-ribosa polimerasa-1 (PARP), ya que colabora en una amplia variedad de funciones celulares, y también repara los daños ocasionados al ADN. (23) Algunos de los medicamentos que se utilizan contra el cáncer dañan esta enzima, ocasionando un consiguiente daño en el ADN. (23)
- Proliferación, angiogénesis y metástasis. Dentro de los mecanismos que se encuentran en las células cancerosas, está la duplicación acelerada, siendo su proliferación mucho mayor que en el tejido normal de origen, ya que su ciclo celular está descoordinado y produciendo oncogenes y eliminando genes supresores de tumores. (23) Esta producción desorbitada de oncogenes ocasiona que las células tumorales salgan de su ciclo celular y promuevan la

invasión de nuevos vasos sanguíneos que van a suministrar al tumor, este proceso se denomina angiogénesis, e incluso pueden provocar que las células cancerígenas salgan al torrente sanguíneo e invadan tejidos u órganos lejanos, este proceso es conocido como metástasis. (23) Son bastante diversos los genes que participan en este tipo de procesos, y entre ellos destacan aquellos que tienen función como oncogenes o como genes supresores de tumores. (23) Ver Figura 3.

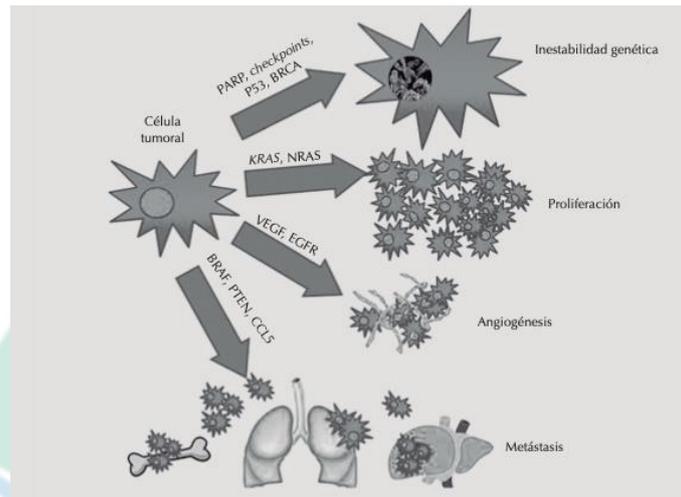


Figura 3. Marcadores moleculares relacionados con estabilidad genética, proliferación, angiogénesis y metástasis de células tumorales. Fuente: Pérez-Cabeza et al. (23)

FISIOPATOLOGÍA DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La LLA es el resultado de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura con capacidad de propagarse y formar células idénticas progenitoras que quedan bloqueadas en su diferenciación. (24)

Como en cualquier proceso neoplásico, la secuencia de acontecimientos que culmina con la transformación maligna de una célula es multifactorial. (24) En la LLA estas transformaciones se producen durante el desarrollo de la extirpe linfoide. (24) En más del 75% de las LLA en pacientes pediátricos, se detectan anomalías genéticas primarias. (24) Según los estudios, para que se desarrolle una leucemia, es necesario que aparezcan varias alteraciones genéticas. (24)

Cada vez están cobrando más importancia los factores genéticos en la etiología de las leucemias agudas. (24)

CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS PEDIÁTRICAS

Bajo esta clasificación quedan incluidos todos aquellos procesos neoplásicos que van a dañar tanto el tejido hematopoyético como el sistema linfoide.

(25) El tejido hematopoyético está formado por la médula ósea y todo su complejo sistema celular, por otro lado, el sistema linfoide compuesto por ganglios, bazo y tejido linfoide de diferentes órganos, donde se incluyen todos los procesos que afectan a los elementos celulares como linfocitos T, linfocitos B y células plasmáticas. (25) De forma muy esquematizada, las neoplasias hematológicas se pueden clasificar siguiendo la Tabla 2. (25) Para una clasificación más detallada de procesos neoplásicos infantiles, se recomienda consultar la Clasificación Internacional para Cáncer Infantil ICC-3, descrita por el Instituto Nacional del Cáncer en los EEUU (<https://seer.cancer.gov/iccc/iccc3.html>), donde están incluidos tanto tumores hematológicos, como la clasificación de otro tipo de tumores. (25)

Tabla 2. Clasificación de las neoplasias hematológicas.

Grupo	Patologías	Incidencia*	Tipos	
Mieloides	Leucemias mieloides agudas	4-5	Leucemia promielocítica aguda Leucemias agudas no promielocíticas	
	Síndromes mieloproliferativos crónicos	7-8	Leucemia mieloide crónica Policitemia vera Trombocitemia esencial Mielofibrosis	
	Síndromes mielodisplásicos (SMD)	2-3	SMD de bajo riesgo-Anemia refractaria SMD de riesgo intermedio SMD de alto riesgo	
Linfoides	Leucemias linfoblásticas agudas T y B	1-2	Leucemia linfática crónica	
	Síndromes linfoproliferativos crónicos	6-8	Tricoleucemia Otros tipos	
	Linfomas	Linfomas	4-5	Linfoma de Hodgkin
			10-12	Linfomas no Hodgkin
	Gammapatías monoclonales	4-5	Mieloma múltiple	
		0,5-1	Macroglobulinemia de Waldenström Amiloidosis primaria	
Otras	Histiocitosis, mastocitosis, etc.			

* Número de casos por cada 100.000 habitantes/año en países occidentales.

Fuente: Farmacol et al. (25)

FACTORES DE RIESGO EN LEUCEMIAS PEDIÁTRICAS

Se denomina un factor de riesgo a todo aquello que está enlazado a su probabilidad de padecer una enfermedad, como, por ejemplo, el cáncer. (26) Se encontrarán diferentes factores de riesgo dependiendo del tipo de cáncer que padezca el paciente. (26) Actualmente, los factores de riesgo conocidos para las leucemias infantiles son pocos. (26)

Factores de riesgo genéticos.

Síndromes genéticos.

- Síndrome de Down (trisomía 21). Los niños que padecen este síndrome tienen una copia adicional en el cromosoma 21. (26) Y como consecuencia tienen una alta probabilidad de desarrollar tanto LLA, como leucemia mieloide aguda (LMA), con un riesgo general del 2% a 3%. (26) Este síndrome también lo han relacionado con la leucemia transitoria, que aparece durante el primer mes de vida y se resuelve por sí misma, sin tratamiento. (26)

- Síndrome de Li-Fraumeni. Es una afección hereditaria no muy frecuente donde existe un cambio en el gen supresor de tumores TP53. (26) Los pacientes que padecen este síndrome tienen una mayor probabilidad de padecer algún tipo de proceso neoplásico, entre ellos, algún tipo de leucemia. (26)

- La anemia de Fanconi y la neurofibromatosis, son otros trastornos genéticos que también conllevan un alto riesgo de contraer leucemia, u otro tipo de cáncer. (26)

- Problemas hereditarios del sistema inmunitario. Existen algunas afecciones hereditarias que se originan en los niños cuando nacen con problemas en el sistema inmunitario. (26) Como:
 - Ataxia-telangiectasia.
 - Síndrome Wiskott-Aldrich.
 - Síndrome Schwachman-Diamond.
 - Síndrome de Bloom.

Estos niños que padecen este tipo de síndromes, además de poder contraer un mayor número de infecciones, también tienen el elevado riesgo de contraer leucemia. (26)

- Hermanas o hermanos con leucemia. Las hermanas y hermanos de niños que padecen leucemia tienen una mayor probabilidad de contraerla, aunque el riesgo es bajo. (26) El riesgo aumenta cuando los hermanos son gemelos idénticos y también el riesgo es mayor si la leucemia comienza en el primer año de vida. (26)

Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida.

Destacan los factores de riesgo que tienen relación con el estilo de vida en algunos procesos neoplásicos en adultos, como: sobrepeso, fumar, alcohol y elevada exposición al sol. (26) Son factores importantes en muchos tipos de cáncer en la vida adulta, aunque resulta poco frecuente que tengan un papel relevante

en la gran mayoría de cualquier tipo de cáncer infantil. (26) Algunos estudios han sugerido que las mujeres durante el embarazo que consumen grandes cantidades de alcohol, hacen que aumente el riesgo de que su hijo padezca leucemia. (26)

Factores de riesgo ambientales.

-Exposición a la radiación. Un factor de riesgo elevado para la leucemia en niños se considera la exposición a elevados niveles de radiación. (26) Según estudios, un feto al exponerse a elevadas dosis de radiaciones existe un elevado riesgo de leucemia en niños. (26) Aunque según los investigadores, no se conocen con certeza la exposición de niveles menores de radiación en niños, como los rayos X o la tomografía computarizada, es por ello que los facultativos no recomiendan este tipo de pruebas en edad infantil. (26)

-Exposición a quimioterapia y a ciertas sustancias químicas. Tanto los niños como los adultos que reciben tratamiento de quimioterapia, tienen un riesgo mayor de contraer cáncer, generalmente LMA, en un futuro. (26) Estos pacientes suelen desarrollar cualquier tipo de leucemia en un plazo de 5 a 10 años a partir de recibir el tratamiento. (26) Por otro lado, la exposición a cualquier sustancia química, como el benceno puede originar leucemia aguda en adultos, y escasas veces en niños. (26) Existe un mayor aumento de LMA en comparación con la LLA, cuando hay una exposición a sustancias químicas. (26) Los pesticidas también tienen un gran papel para desarrollar leucemia infantil, ya sea durante el embarazo o durante los primeros años de vida. (26)

-Supresión del sistema inmunitario. La población infantil que recibe un tratamiento intensivo para intentar anular el sistema inmune (niños que han recibido trasplantes de órganos) cuentan con un elevado riesgo de padecer ciertos tipos de procesos neoplásicos, como LLA y linfoma. (26)

Factores de riesgo inciertos, no comprobados o controversiales.

Algunos de los factores que se han estudiado para intentar determinar su relación con la leucemia en la niñez son: (26)

- Cercanía a una planta de energía nuclear.
- Exposición a campos electromagnéticos.
- Tabaquismo en los padres.
- Edad de la madre al nacer el niño.
- Infecciones (víricas) en los primeros meses/años de vida.
- Contaminación química del agua subterránea.
- Exposición fetal a hormonas.

SINTOMATOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS PEDIÁTRICAS HEMATOLÓGICAS

En cuanto a los síntomas y signos iniciales pueden ser muy variados, generales e inespecíficos, y dan lugar a confusión con otras enfermedades banales. (27)

Concretando en la sintomatología de las neoplasias hematológicas pediátricas, diferenciamos dos grandes grupos, de los cuales se desarrollarán los signos y síntomas: (27)

- Leucemias.
 - Cansancio y debilidad (35%).
 - Fiebre (30%).
 - Dolor (28%).
 - Palidez (26%).
 - Infecciones frecuentes.
 - Hematomas.
- Linfomas.
 - Tumor visible (66%).
 - Dolor (20%).
 - Infecciones frecuentes (15%).
 - Debilidad/cansancio.
 - Palidez.

DIAGNÓSTICO MÉDICO DE NEOPLASIAS PEDIÁTRICAS

Para el diagnóstico de las neoplasias infantiles son necesarias un elevado número de pruebas para poder determinar el tipo de cáncer, su extensión y su localización. (1)

La fase del diagnóstico es de gran importancia para poder determinar el tratamiento médico correcto para el niño. (1) Según los investigadores, lo que normalmente se suele hacer es comenzar por realizar pruebas sencillas hasta llegar al diagnóstico de sospecha. (1) Para confirmar el diagnóstico y el estudio de extensión se deberá recurrir a pruebas más complejas. (1)

La mayoría de los síntomas y los signos de la leucemia que presentan los niños hay una gran probabilidad que su origen sean otras causas, como por ejemplo cualquier tipo de infección. (28) De todas formas, si el niño presenta dichos signos y síntomas es importante que informe a su médico para tratar la causa que origina dichos síntomas. (28) Es de gran importancia el diagnóstico

temprano de la leucemia en niños para determinar el tratamiento médico y así se obtengan las mejores probabilidades de éxito. (28)

Por otro lado, los antecedentes médicos y el examen físico también tienen un papel importante en el diagnóstico de la leucemia infantil. (28)

En primer lugar, existen las **pruebas para detectar leucemia en los niños** son las siguientes:

- **Análisis de sangre.** Se realizará un hemograma completo, donde se procederá a un conteo de todas las células sanguíneas, y por otro lado se realizará un frotis sanguíneo para observar la morfología celular. (28) Normalmente los hallazgos que se encuentran en niños con leucemia son; demasiados glóbulos blancos inmaduros (blastos), e insuficientes eritrocitos y plaquetas. (28)
- **Biopsia y aspirado de médula ósea.** Ambas pruebas se realizarán en la parte posterior de los huesos de la pelvis. (28) En el aspirado de médula ósea se extrae una pequeña cantidad de médula ósea líquida, y en la biopsia se extrae un pequeño trozo de hueso y de médula, que posteriormente se mandarán a analizar al laboratorio. (28)
- **Punción lumbar.** El fin de esta prueba es obtener líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar si en él existen células leucémicas. (28)
- **Biopsia de los ganglios linfáticos.** Es una prueba importante para el diagnóstico de linfomas, pero en muy raras veces se realiza a niños con leucemias. (28)

En segundo lugar, se encuentran las **pruebas de laboratorio para diagnosticar y clasificar la leucemia:**

- **Exámenes microscópicos.** Se observan las células de todas las muestras tomadas (médula ósea, sangre, tejido de ganglios linfáticos y LCR) en un microscopio. (28) Un signo típico de leucemia es la presencia de blastos en este tipo de muestras. (28) Y una característica también muy importante de la muestra de médula ósea es su celularidad, ya que contiene tanto células productoras de sangre, como células adiposas. (28)

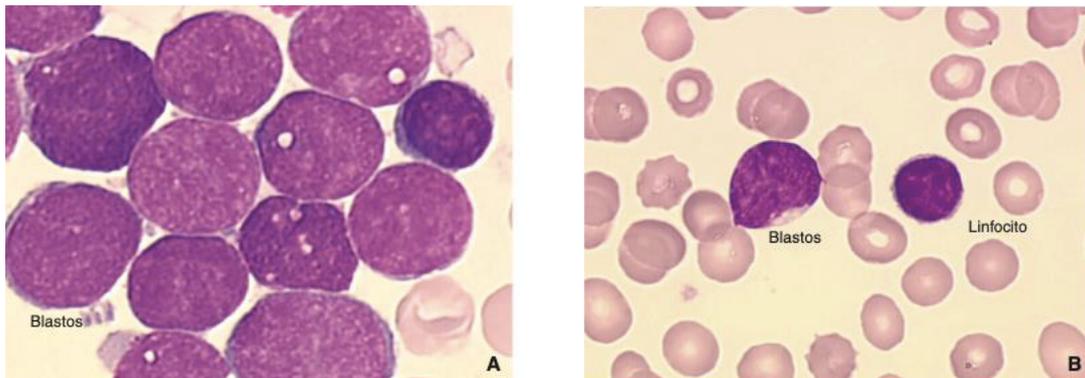


Figura 4. A. Células blásticas. B. Células linfoblásticas frente a linfocitos normales. (Frotis medular). Fuente: Halfon-Domenech et al. (29)

- **Citometría de flujo e inmunohistoquímica.** Son pruebas que se utilizan para realizar una clasificación de las células leucémicas teniendo en cuenta las proteínas que se presentan sobre las células (inmunofenotipo). (28) Estas pruebas son muy útiles para clasificar el tipo de leucemia. (28) La citometría de flujo se utiliza para calcular la cantidad de ADN en las células leucémicas. (28)
- **Pruebas de los cromosomas.** Son muy útiles para predecir el pronóstico y la respuesta al tratamiento de la leucemia en el niño.
 - o *Citogenética.* En este tipo de pruebas se cultivarán en placas del laboratorio las células neoplásicas y se observarán al microscopio los cromosomas donde se detectarán las anomalías cromosómicas, ya sean ausentes o adicionales. (28)
 - o *Hibridación in situ con fluorescencia (FISH).* El objetivo de esta prueba será examinar cromosomas y genes, y se detectarán cambios específicos en los cromosomas, como por ejemplo translocaciones. (28)
 - o *Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).* Prueba muy específica donde se detectan cambios cromosómicos y genéticos tan pequeños que no se observan en el microscopio. (28)
 - o *Otras pruebas moleculares y genéticas.* Los tipos nuevos de pruebas, como las pruebas de secuenciación de próxima generación (NGS), donde se buscarán cambios genéticos muy específicos en las células cancerígenas. (28)
- **Otros análisis de sangre.** El objetivo de estos análisis va a ser detectar si existe algún tipo de daño en el hígado, riñones y otros órganos, ya sea por la propagación de las células neoplásicas o por los efectos no deseados de la quimioterapia. (28)

En tercer lugar, existe el estudio por imágenes:

Este tipo de estudios no van a ser muy útiles para el diagnóstico de leucemias, porque por lo general no forman tumores, pero no obstante si se sospecha de la presencia de esta enfermedad, estos estudios darán una mejor idea del grado de esta e identificará otros problemas (infecciones). (28)

- **Radiografía de tórax.** Los rayos X ayudarán a detectar cualquier anomalía en tórax o ganglios linfáticos del tórax, e incluso si en niño tiene neumonía ayudará a detectar la infección. (28)
- **Tomografía computarizada.** Normalmente este tipo de pruebas no se utilizan en pacientes con leucemia, salvo que el médico sospeche que las células cancerosas han llegado a ganglios linfáticos u órganos como el hígado o el bazo. (28)
 - o *Estudio PET/CT.* Se combina la tomografía computarizada junto con la emisión de positrones, que ofrecerá mayor información que la extraída de la tomografía computarizada sobre las áreas anormales. (28)
- **Imagen por resonancia magnética.** Al igual que la tomografía computarizada, estas pruebas ofrecen imágenes detalladas de los tejidos blandos del cuerpo. (28) Por lo que se realizará al paciente si el médico sospecha que existe metástasis. (28)
- **Ecografía.** Esta prueba es útil para observar el estado de los ganglios linfáticos cercanos a la superficie corporal o bien para observar órganos como el bazo, el hígado y los riñones. (28)

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIAS PEDIÁTRICAS

Existen dos formas para poder clasificar las leucemias: (30)

1. Según la rapidez con la que se produce.

- Leucemias agudas. Van a tener una velocidad de producción de células inmaduras muy rápida.(30)
- Leucemias crónicas. Su velocidad de progresión va a ser más lenta y van a ser mejor toleradas por el paciente. (30)

2. Según las células afectadas.

- Leucemia mieloide. Va a comenzar en la extirpe celular mieloide. (30)
- Leucemia linfoide. Va a comenzar en la extirpe celular linfoide. (30)

Dependiendo del tipo y subtipo de leucemia que padezca el niño, va a ser muy importante para las opciones de tratamiento médico y pronóstico. (31)

Se diferencian tres grandes grupos:

- Leucemia linfocítica aguda (linfoblástica) (LLA). Es una neoplasia de crecimiento rápido de linfoblastos (células productoras de linfocitos). (31). Existen varios subtipos de LLA que se van a basar principalmente en:
 - o El tipo de linfocito (B o T) de donde van a provenir las células de la leucemia. (31) Esto recibe el nombre de inmunofenotipo de la leucemia. (31)
 - o Si las células de la leucemia tienen algunos cambios cromosómicos o genéticos. (31)
- LLA de células B. Es la que aparece con mayor frecuencia en los niños, y va a comenzar en las células B. (31) Se pueden encontrar varios subtipos de LLA de tipo B. (31) La LLA de células B maduras (también conocida como leucemia de Burkitt), es un subtipo poco común, es básicamente lo mismo que el linfoma de Burkitt (un tipo de linfoma de no Hodgking). (31)
- LLA de células T. Este tipo de leucemia afecta a niños de mayor edad en comparación con la LLA de tipo B. (31) Con asiduidad, origina un agrandamiento del timo, y como consecuencia puede provocar problemas respiratorios. (31) Y puede llegar a propagarse al LCR al comienzo de la enfermedad. (31)
- Leucemia mieloide aguda (LMA). Es un tipo de neoplasia hematológica que también tiene un rápido crecimiento y que comienza en uno de los siguientes tipos de células inmaduras: mieloblastos, monoblastos, eritroblastos y megacarioblastos. (31). La LMA tiene diferentes subtipos que se basan en:
 - o El tipo y la madurez de célula de donde provienen las células neoplásicas. (31)
 - o Cambios genéticos o cromosómicos en las células cancerígenas. (31)
 - o Si la leucemia tiene algún tipo de relación con el tratamiento de un cáncer anterior (radiación o quimioterapia). (31)
 - o Si el paciente tiene síndrome de Down. (31)

Existe la leucemia promielocítica aguda (LPA), que tiene mejor pronóstico que la LMA y tiene también un tratamiento diferente de los otros subtipos de LMA. (31)

- Leucemia mieloide crónica (LMC). Es el proceso neoplásico hematológico donde las células inmaduras provenientes de la médula ósea tienen un crecimiento más lento, no se suele presentar en los niños. (31)

La LMC no se diferencia en subtipos, si no que tiene tres fases, estos subtipos se basan en la cantidad de hematíes inmaduros que se observan tanto en la médula ósea como en sangre. (31)

- o Fase crónica de la LMC. Es la fase que aparece en la época de comienzo de la leucemia, los niños van a padecer síntomas muy leves y responde bien a los tratamientos médicos. (31)
- o Fase acelerada de la LMC. En esta fase el proceso leucémico está un poco más avanzado y los niños van a presentar síntomas como sudoración nocturna, fiebre, falta de apetito y pérdida de peso, es probable que en esta fase la leucemia no responda muy bien a los tratamientos médicos como en la fase crónica. (31)
- o Fase blástica (aguda) de la LMC. En esta fase las células cancerígenas han invadido tejidos y órganos fuera de la médula ósea. (31) Los niños van a presentar síntomas iguales que la fase anterior, pero más exacerbados, y es la forma de presentación más agresiva. (31)

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se va a producir por una proliferación sin control de un clon de células inmaduras dentro de la linfopoyesis, que se va a adentrar en la médula ósea y se dispersará por la sangre periférica y otros tejidos y órganos. (25) La LLA se va a dividir en diferentes subtipos, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualizada en 2016, que se puede ver en la Figura 4. (25)

- **Leucemia/linfoma linfoblástica B:**
 - Leucemia/Linfoma Linfoblástica B no especificada
 - Leucemia/Linfoma linfoblástica B con t(9;22)(q34.1; q11.2); BCR-ABL1
 - Leucemia/Linfoma Linfoblástica B con t(v;11q23.3); reordenamiento KMT2A
 - Leucemia/Linfoma Linfoblástica B con t(12;21)(p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1
 - Leucemia/Linfoma Linfoblástica B con hiperploidía
 - Leucemia/Linfoma Linfoblástica B con hipoploidía
 - Leucemia/Linfoma Linfoblástica B con t(5;14)(q31.1; q32.3); IL3-IGH
 - Leucemia/Linfoma Linfoblástica B con t(1;19)(q23; p13.3); TCF3-PBX1
 - Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástica B BCR-ABL1-like
 - Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástica B con iAMP21
- **Leucemia/linfoma linfoblástica T:**
 - Entidad provisional: leucemia linfoblástica de precursores tempranos T
 - Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástica de células natural killer (NK)

Figura 5. Clasificación de las leucemias aguda linfoblásticas. Fuente: Arber et al. (25)

Este tipo de leucemia es la más frecuente en la población infantil, con una incidencia en países desarrollados aproximada de 4 casos nuevos/100.000 habitantes/año. (25) En España durante el período de 2000 a 2016 la incidencia anual fue de 3,6 casos/100.000 habitantes que comprendían edades desde los 0 a los 14 años. (25) Como en todas las leucemias agudas, los síntomas en estos pacientes se van a instaurar de forma muy rápida, en no más de 3 meses antes del diagnóstico, estos síntomas se van a dar como consecuencia de la infiltración de las células neoplásicas en los diferentes tejidos u órganos.(25) En este prototipo de leucemias es muy frecuente la afectación de ganglios linfáticos (adenopatías), y el aumento de tamaño de bazo e hígado (hepatomegalia y esplenomegalia). (25) La LLA comparte con otras leucemias agudas algunas manifestaciones como consecuencia de la anemia (manifestándose con astenia, palidez, disnea, taquicardia, etc.), neutropenia (tendencia a contraer infecciones, fiebre) y trombocitopenia (sangrados a diferentes niveles). (25) Si las células leucémicas llegan a infiltrarse a órganos extramedulares pueden provocar leucostasis (afectación en los pulmones), sarcomas granulocíticos (piel), ceguera (ojos) y cefaleas o meningismo (si llega al sistema nervioso central). (25)

Así como ocurren en el grupo de leucemias mieloides agudas, la evolución descontrolada de un clon maligno de células y en consecuencia las manifestaciones clínicas, se va a producir por la existencia de un sustrato molecular y citogenético, causando el acúmulo de blastos en la médula ósea. (25) Estas células neoplásicas van a ser capaces de proliferar y multiplicarse, pero han perdido la función de diferenciarse en células hematopoyéticas maduras. (25) Actualmente la hipótesis más aceptada para poder explicar el desarrollo de la leucemia es la de “doble hit”: que por un lado existe una mutación que va a alterar la

capacidad de diferenciación, y por otro lado existe una mutación que concede la capacidad proliferativa, estas mutaciones tienen un papel bastante importante en la leucemogénesis. (25)

Las anomalías cromosómicas que van a desembocar en la leucemia van a ser básicamente inversiones y translocaciones cromosómicas, y como consecuencia van a provocar que se forme nuevo material genético capaz de generar nuevas proteínas de fusión, las cuales van a perder su función original o van a ejercerla de una forma incontrolada, esquivando los sistemas de regulación de expresión génica. (25) Si estas proteínas anómalas actúan como factor de transcripción, se va a producir un parón en la diferenciación y posteriormente una proliferación sin control. (25)

Los principales factores pronósticos de la LLA son: (25)

- La edad, siendo más favorable en niños y adultos jóvenes.
- El recuento de leucocitos, con peor pronóstico en el caso de la hiperleucocitosis.
- El fenotipo, siendo más desfavorables las del fenotipo T y las por-B.
- La citogenética, siendo de mejor pronóstico las hiperploidías y de peor pronóstico las hipoploidías y algunas alteraciones genéticas.

Si la enfermedad tiene una rápida respuesta al tratamiento, también tiene un buen pronóstico, así como logrando un descenso rápido y mantenido de la enfermedad mínima residual. (25)

Tratamiento médico para la leucemia linfoblástica aguda

Normalmente el tratamiento para la LLA en edad infantil se va a componer de tres fases:

- *Inducción a la remisión.* Va a ser la primera fase del tratamiento. (32) El objetivo de esta fase va a ser destruir tanto a las células leucémicas de la sangre, como las de la médula ósea. (32) Y va a poner a la leucemia en un estado de remisión. (32)
- *Consolidación/intensificación.* Va a ser la segunda fase del tratamiento. (32) Va a comenzar cuando la leucemia ha entrado en una fase de remisión. (32) El objetivo de esta fase del tratamiento va a ser destruir las células cancerígenas que han quedado en el organismo y puedan originar una recaída. (32)

- **Mantenimiento.** Va a ser la última y tercera fase del tratamiento. (32) El objetivo en esta fase va a ser destruir las células neoplásicas que hayan quedado y puedan regenerarse y originar una recaída. (32)

Se clasifican los siguientes tipos de tratamientos:

- **Quimioterapia.** La quimioterapia es el tratamiento que usa medicamentos para frenar el crecimiento de las células neoplásicas, puede ser destruyendo dichas células o impidiendo que se multipliquen. (32) Existen dos tipos de quimioterapia: la quimioterapia sistémica que se administra de forma oral o inyectada y va a llegar a todas las células leucémicas del organismo, y, por otro lado, existe la quimioterapia regional que se administrará en el LCR (intratecal), en una cavidad corporal como el abdomen o en un órgano, y dicho medicamento afectará a las células cancerígenas de esa región. (32)
- **Radioterapia.** La radioterapia es el tratamiento contra el cáncer que utiliza radiación de alta energía para acabar con las células neoplásicas e impedir que sigan creciendo. (32) Existen dos tipos de radioterapia: la radioterapia externa, la cual, utilizará una máquina fuera del cuerpo para la administración de la radiación, y también existe la radioterapia interna que utiliza una sustancia radioactiva sellada en semillas, agujas, catéteres o cables, que se colocará en el foco origen de la neoplasia. (32)

La radioterapia externa se suele utilizar como tratamiento de LLA en encéfalo, médula espinal o testículos. (32)

- **Quimioterapia con trasplante de células madre.** El trasplante de células madre va de la mano con la administración de dosis altas de quimioterapia, y en algunas ocasiones también de radioterapia, con el fin de poder acabar tanto con las células tumorales como con las células de la propia médula ósea. (32) Una vez terminado el proceso de administración de quimioterapia, se realizará el trasplante de células madres sanas que reemplazarán y regenerarán las células hematopoyéticas. (32)
- **Terapia dirigida.** La terapia dirigida es un tipo de tratamiento oncológico que utiliza medicamentos u otras sustancias para atacar a las células cancerígenas de forma selectiva y así no van a dañar a las células normales y sanas. (32) Como, por ejemplo, existen los inhibidores de la tirosina cinasa (medicamentos que impiden la acción de la enzima tirosina cinasa cuya función es transformar las células madres en más glóbulos blancos de los que el organismo necesita), y también existe la terapia de anticuerpos monoclonales (tratamiento contra el cáncer donde se utilizan anticuerpos que han sido

elaborados en el laboratorio y están diseñados para atacar un objetivo específico. (32)

- **Terapia dirigida al SNC.** El objetivo de esta terapia dirigida va a ser destruir las células cancerosas o prevenir que éstas se diseminen a la médula espinal o al encéfalo, esta terapia se utiliza ya que la quimioterapia convencional no podría llegar a las células leucémicas del SNC. (32)
- **Quimioterapia intratecal.** Este tratamiento utiliza medicamentos contra las células cancerígenas que se van a inyectar en el espacio intratecal, por donde fluye el LCR. (32) Hay dos formas de administrar estos medicamentos:
 - o La primera, se inyectarán los medicamentos dentro del reservorio de Ommaya (mediante una cirugía se implantará un aparato con forma de cúpula bajo el cuero cabelludo, y a través de un tubo pequeño circularán dichos medicamentos hacia el LCR). (32)
 - o La segunda, se realizará una punción lumbar y se administrarán los medicamentos directamente en el LCR. (32)
- **Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos.** Este método de tratamiento es un tipo de inmunoterapia en la que las células T del propio paciente se modificarán para que así ataquen a ciertas proteínas que se encontrarán en la superficie de las células cancerígenas. (32) Y el proceso será el siguiente: se extraen células T del paciente, en el laboratorio se añadirán a su superficie receptores especiales, las células modificadas con el receptor de antígeno quimérico (CAR-T) se cultivarán en el laboratorio y por último se administrarán al paciente mediante infusión con el fin de que acaben con las células leucémicas. (32) Ver Figura 6.

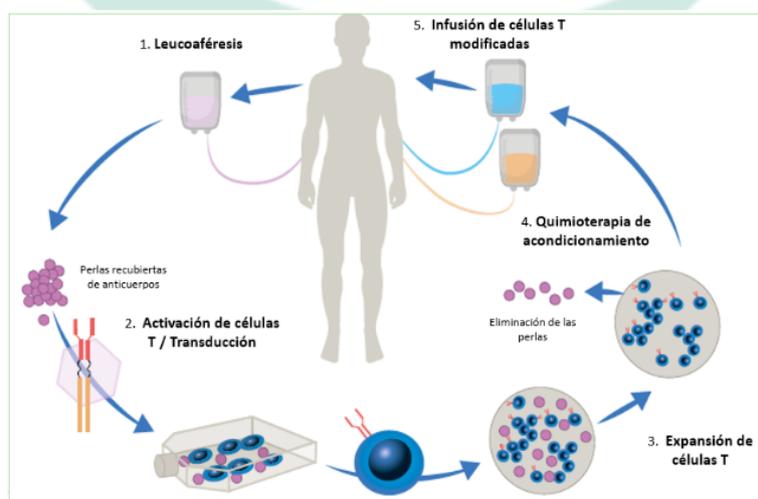


Figura 6. Proceso de fabricación y utilización de medicamentos CAR-T.

Fuente: Farmacol P et al. (25)

TRATAMIENTO FISIOTERAPÉUTICO PARA LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

El tratamiento de fisioterapia en el paciente que padece algún tipo de proceso neoplásico, se va a centrar en la recuperación física, pero también en la recuperación psicológica. (33)

La recuperación física en estos pacientes va a ir encaminada tanto a las secuelas de este proceso patológico, como a los efectos que va a originar el tratamiento médico en el organismo. (33) Existen múltiples técnicas de fisioterapia para abordar a los pacientes oncológicos, que van a ayudar tanto a la recuperación física, como a la psicológica de estos pacientes. (33) Según los últimos estudios han mostrado que el tratamiento fisioterapéutico en pacientes oncológicos, logran importantes mejoras en la calidad de vida, y además en el rango de movimiento y en el control del dolor. (33)

De forma general, en la actualidad se pueden encontrar diferentes técnicas de fisioterapia para abordar este tipo de pacientes: (33)

- Ejercicio terapéutico. (34)
- Drenaje linfático manual (DLM). (35)
- Fisioterapia respiratoria. (36)
- Manipulación vertebral. (37)
- Masoterapia oncológica. (38)
- Neurodinamia. (39)
- Punción seca. (40)
- Terapia miofascial. (41)

Según la literatura científica consultada, el número de técnicas descritas anteriormente, van de mayor a menor evidencia, resaltando el ejercicio terapéutico o el drenaje linfático, como técnicas que tienen una gran efectividad en mejorar tanto la calidad de vida, como la condición física de pacientes oncológicos tras el tratamiento médico. (33)

El objetivo de la fisioterapia oncológica va a ser evaluar los sistemas musculoesquelético, cardiopulmonar y neurológico con el fin de establecer un programa para disminuir el dolor, mejorar y restaurar la función física y la movilidad y para evitar la discapacidad en pacientes con algún tipo de proceso cancerígeno. (42)

Las actuaciones de fisioterapia y ejercicio disminuyen los signos negativos vinculados con el tratamiento médico en estos pacientes y además mejoran la funcionalidad. (43)

Según los últimos estudios, el servicio de fisioterapia oncológica está relativamente infrautilizado. (43) Esta brecha en los sistemas sanitarios va a originar un aumento de la morbilidad, ya que la población superviviente de cáncer va en aumento. (43)

Los datos de los estudios revisados, ofrecen que la actividad física estructurada va a tener una estrecha relación con la disminución de recaídas y mortalidad por cáncer, después del diagnóstico de éste. (10) La evidencia en los últimos años indica que la actividad física estructurada por el personal sanitario correspondiente va a regular la madurez y perfusión vascular intratumoral, el metabolismo y la hipoxia, y va a producir un aumento de la respuesta inmunitaria antitumoral, y como consecuencia todas estas respuestas a su vez, se van a convertir en mejoras a los tratamientos contra el cáncer convencionales. (10)

En los pacientes y supervivientes infantiles de LLA se ha comprobado un deterioro de su aptitud física, como consecuencia de los efectos de este proceso neoplásico y por los tratamientos médicos que se utilizan en el cáncer infantil. (44)

En el pasado, a los pacientes pediátricos con LLA se les recomendaba para su recuperación períodos de encamamiento y relajación, pero hoy día se ha demostrado que estos períodos de inmovilidad durante mucho tiempo van a producir un desgaste en la condición física y la funcionalidad de estos niños. (44) Por lo que, se debe de asesorar tanto a pacientes como a sus familiares que el ejercicio físico evitará los efectos negativos de un estilo de vida sedentario, como una mala salud esquelética y la obesidad. (44)

Se ha demostrado que el ejercicio terapéutico es un tratamiento seguro y eficaz con efectos muy beneficiosos sobre los pacientes con LLA durante la administración de los tratamientos farmacológicos. (44) La evidencia publicada en la actualidad ha demostrado resultados satisfactorios sobre el ejercicio en niños con LLA sobre el sistema esquelético, el sistema musculoesquelético y neuromuscular, también han encontrado mejorías sobre los aspectos cardiopulmonares y cardiovasculares, trastornos metabólicos y el equilibrio, y además el ejercicio va a disminuir la fatiga relacionada con el proceso neoplásico que sufran los pacientes/supervivientes de LLA. (44)

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

Existen varios estudios a principios de la década de 1990 donde se encontró un deterioro del rendimiento del ejercicio ligado a alteraciones de la función cardíaca como efecto de los tratamientos médicos que se utilizan contra el

cáncer. (45-49) En 1993 se publicó un estudio que mostraba por primera vez que la fuerza muscular de los SCC (supervivientes del cáncer infantil) se podría ver afectada durante muchos años como consecuencia de la terapia para la leucemia infantil. (50) Numerosos autores al visualizar este hallazgo propusieron que el ejercicio físico podría ayudar a conservar el estado físico en este tipo de pacientes. (47,50-54)

En 1999 se publicó un estudio donde se mostraba una asociación positiva entre la AP (actividad física) y los beneficios para la salud, así como una mejora en el bienestar psicosocial en pacientes adolescentes diagnosticados de cáncer. (55) En ese mismo año fue cuando se estudiaron por primera vez los efectos del ejercicio durante 12 semanas de forma planificada e individualizada en pacientes pediátricos con cáncer infantil (incluida la LLA) durante el tratamiento de quimioterapia. (56)

En 2004, se publica otro estudio pionero realizado por Marchese et al. (57), el cual consistía en el primer ensayo controlado aleatorio (ECA) con niños diagnosticados de LLA que recibían tratamiento médico de mantenimiento, donde se realizaba un programa de entrenamiento de fuerza en sus hogares. (58) En el estudio comentado, se registraron mejoras en el rango de movimiento activo en dorsiflexión de tobillo y en la fuerza muscular de la pierna, estos hitos se registraron cuatro meses después desde el comienzo de la intervención. (58)

En 2005, como se observó la sólida evidencia de la AP en niños sanos, se publicó una revisión sistemática, la cual sugirió que la AP en niños con LLA podría disminuir el riesgo de obesidad y la pérdida de masa ósea. (59)

En 2004, se instaura en España, dentro del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, el primer gimnasio con las dimensiones corporales de los niños, donde se llevaban a cabo entrenamientos (combinando ejercicios de fuerza y ejercicios aeróbicos) supervisados en niños con LLA durante la fase de mantenimiento de quimioterapia. (8)

Entre los años 2009 y 2018, se publican varios ECAs, cuyos objetivos eran investigar más sobre los efectos que produce el ejercicio en pacientes pediátricos con LLA en distintas etapas del tratamiento quimioterápico. (60-63) Y los resultados obtenidos no fueron muy prometedores ya que la evaluación de los pacientes se realizó un mes después de la intervención, por lo que sus autores explicaron que esto se podría deber a cierto “efecto de desentrenamiento”. (64,65)

En 2013, se publica una revisión sistemática Cochrane (64) con una gran evidencia científica, que se actualiza en 2016 (15), donde los autores demostraron la relación del ejercicio terapéutico con grandes beneficios a nivel de la fuerza muscular, la densidad mineral ósea y en los marcadores de aptitud cardiorrespiratoria, en niños con cáncer. (8)

Más recientemente, en 2020, se ha publicado un estudio que evalúa los efectos del ejercicio terapéutico hospitalario en niños que recibían a su vez tratamiento médico (quimioterapia) con cualquier tipo de cáncer pediátrico (incluida la LLA). (66) Según sus autores, indicaron que la ejecución del ejercicio fue segura y se obtuvieron grandes beneficios cardiorrespiratorios, junto con la disminución de los días de hospitalización de los pacientes. (66)

Por último, en los años 2020 y 2021 se han publicado varios estudios que combinan el entrenamiento de fuerza junto con ejercicio aeróbico en niños y adolescentes con cáncer. (67-69) En uno de ellos aplicó una novedosa intervención, donde por primera vez los pacientes estaban acompañados por dos compañeros elegidos por ellos que estaban sanos, lo que fomentó la adherencia y la motivación al tratamiento. (67)

Por todo lo revisado en el apartado de antecedentes, se pone en relevancia la importancia de la investigación en este campo de la fisioterapia oncológica, especialmente en la oncología pediátrica. De esta forma se mejorará tanto la calidad de vida como el estado físico de los pacientes pediátricos que sufren leucemia y otros tipos de neoplasias.

OBJETIVOS

Para llevar a cabo la presente revisión bibliográfica, se definieron unos objetivos. Primero se diseñó un objetivo general, del cual se desplegaron cinco objetivos específicos.

OBJETIVO GENERAL

El objetivo general fue conocer la eficacia, a través de una revisión bibliográfica basada en la evidencia, de los efectos del ejercicio terapéutico en niños que padecen LLA durante el período de administración de quimioterapia, frente a los cuidados tradicionales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la eficacia del ejercicio terapéutico, mediante ejercicios de fuerza, aeróbicos y de flexibilidad en niños con LLA durante la quimioterapia tanto en sus hogares como en la fase hospitalaria.
- Identificar la evidencia que existe entre realizar ejercicio terapéutico y su relación con la disminución de la fatiga en niños con LLA durante la administración de quimioterapia.
- Examinar la respuesta inmunitaria que provoca el ejercicio en niños con LLA durante la administración de quimioterapia.
- Evaluar el efecto del ejercicio terapéutico en la calidad de vida de los pacientes pediátricos que padecen LLA.
- Evaluar la eficacia de los videojuegos activos en la promoción del ejercicio en niños con LLA durante la administración de la quimioterapia.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica para evaluar la eficacia del ejercicio terapéutico en niños con LLA durante la administración de quimioterapia. En esta revisión se han incluido Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (ECAs). La revisión bibliográfica se ha realizado siguiendo el modelo PRISMA, en el que se basa la pregunta de investigación (PICO):

- P: personas/pacientes/población. Este análisis se ha centrado en una población pediátrica diagnosticada con LLA durante la administración de la quimioterapia.
- I: intervención. Aplicación del ejercicio físico terapéutico.
- C: comparación. Contrastar los diferentes tipos de ejercicio terapéutico como tratamiento de estos pacientes con LLA (aeróbicos, flexibilidad o fuerza/resistencia) y conocer su eficacia con respecto al grupo control con el que se comparan.
- O: objetivo. Valorar y conocer mediante una revisión bibliográfica basada en la evidencia los efectos y eficacia de un tratamiento de fisioterapia (Ejercicio Terapéutico) en niños diagnosticados de LLA durante la administración de la quimioterapia.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura actual en distintas bases de datos electrónicas documentales: "Cinhal", "Cochrane", "PEDro", "PubMed", "Scopus" y "Web of Science" (WOS).

Para realizar la búsqueda en las bases de datos anteriormente mencionadas, las palabras claves que se consultaron como descriptores "MeSH" en el "DECS" fueron: "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma", "Child Hospitalized", "Child", "Physical Therapy Specialty" y "Exercise Therapy".

Las palabras "Physiotherapy", "Leukemia", "Physical therapy", "Children" y "Pediatric hematologic cancer" no estaban inscritas en el DECS. Por lo que, al realizar la búsqueda con estas palabras, ésta mejoró, y es por ello que fueron usadas para completar la estrategia de búsqueda.

Los operadores booleanos y los filtros utilizados en la estrategia de búsqueda se detallan en la Tabla 3.

TÉRMINOS Y OPERADORES BOOLEANOS	FILTROS
((("Exercise Therapy") AND ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"))	Clinical Trial Randomized Controlled 2004-2021 Humanos
((leukemia) AND (children) AND ("physical therapy"))	Clinical Trial Randomized Controlled 2004-2021 Humanos
((("acute lymphoblastic leukemia") AND ("physical therapy"))	Clinical Trial Randomized Controlled 2004-2021 Humanos
((("acute lymphoblastic leukemia") AND (physiotherapy) AND (treatment))	Clinical Trial Randomized Controlled 2004-2021 Humanos
((leukemia) AND (children) AND (physiotherapy) AND (treatment))	Clinical Trial Randomized Controlled 2004-2021 Humanos
((("acute lymphoblastic leukemia") AND ("physical therapy"))	Clinical Trial Randomized Controlled 2004-2021 Humanos

TÉRMINOS Y OPERADORES BOOLEANOS	FILTROS
((("acute lymphoblastic leukemia") AND (treatment) AND ("physical therapy")))	Clinical Trial Randomized Controlled 2004-2021 Humanos
((("acute lymphoblastic leukemia") AND ("exercise therapy")))	Clinical Trial Randomized Controlled 2004-2021 Humanos
((("Pediatric hematologic cancer") AND (physiotherapy)))	Clinical Trial Randomized Controlled 2004-2021 Humanos

Nota. Fuente: elaboración propia.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Los artículos fueron seleccionados mediante criterios de inclusión y exclusión, dirigidos a obtener una mejor evidencia de la intervención propuesta en el presente estudio. Estos criterios fueron:

Criterios de inclusión

- Tipos de artículos: Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (ECA).
- Ensayos clínicos que incluían como muestra a niños y/o adolescentes con LLA que recibían a su vez tratamiento de quimioterapia.
- Estudios que incluían tratamiento fisioterapéutico con ejercicio terapéutico en niños con LLA durante el tratamiento de quimioterapia.
- Temporalidad: artículos publicados desde 2004 hasta la actualidad.
- Idiomas: español e inglés.

Criterios de exclusión

- Estudios sobre adultos con cualquier tipo de cáncer.
- Estudios sobre adultos con leucemia.
- Estudios sobre niños con cualquier otro tipo de proceso neoplásico.
- Estudios sobre niños con otro tipo de leucemia que no sea LLA.
- Estudios sobre niños diagnosticados de LLA pero que no estaban a su vez recibiendo tratamiento médico de quimioterapia.
- Estudios que hicieran otro tipo de abordaje de fisioterapia que no fuera ejercicio terapéutico.
- Artículos con imposibilidad de descarga.

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

● PUBMED ● W.O.S. ● SCOPUS ● PEDro ● COCHRANE



Figura 7. Gráfico circular con el número de artículos que han sido seleccionados para la revisión bibliográfica. Fuente: elaboración propia.

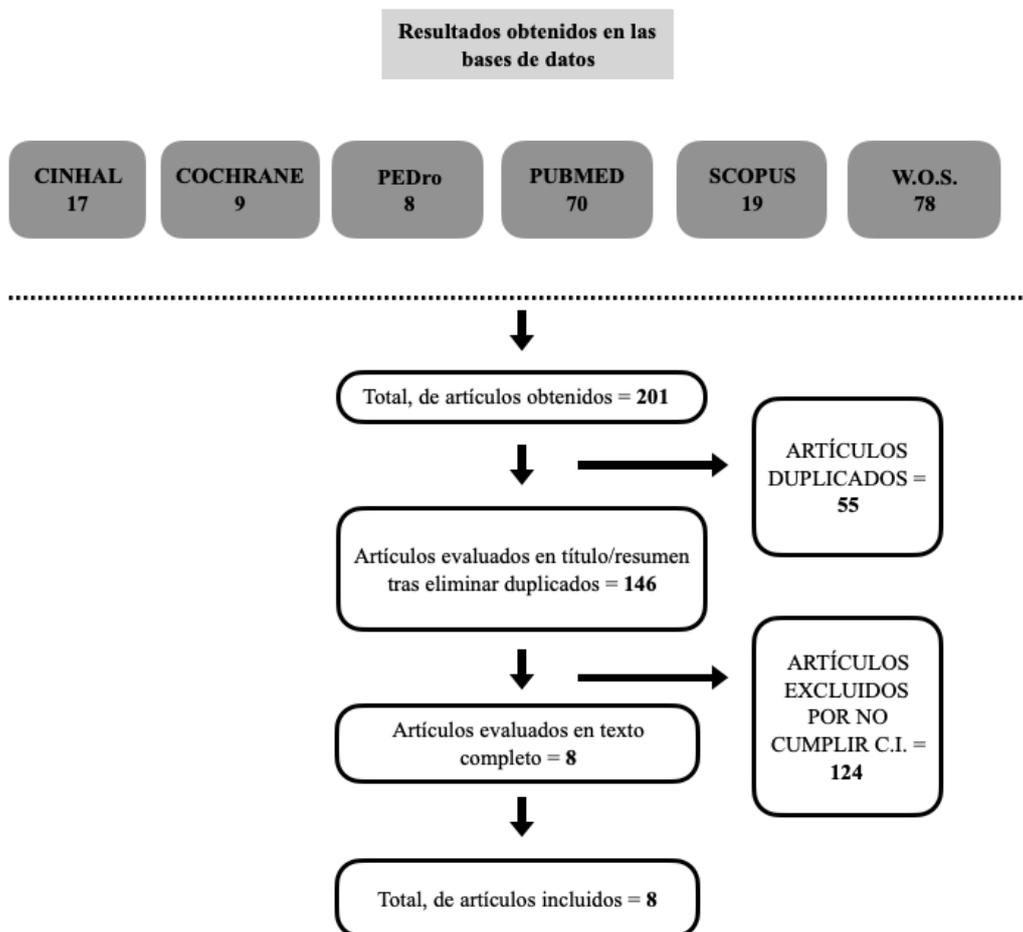


Figura 8. Diagrama de flujo. Fuente: elaboración propia

Según la búsqueda de ECAs realizada en las siguientes bases de datos: Cinhal, Cochrane, PEDro, Pubmed, Scopus y W.O.S. con las estrategias de búsqueda que se detallan en la Tabla 3 se han obtenido un total de 201 resultados, de los cuales, 55 han sido descartados por encontrarse duplicados, por lo que los artículos que han sido evaluados en título/resumen una vez eliminados los duplicados, fueron un total de 146, de los cuales, fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión (C.I.) un total de 124 artículos. Para finalizar de estos 124 ECAs fueron evaluados en texto completo 8 artículos, que son los que se encuentran incluidos para realizar esta revisión bibliográfica.

CALIDAD METODOLÓGICA

Una vez obtenidos los artículos que cumplen los criterios nombrados anteriormente, se ha empleado la escala PEDro como instrumento de evaluación de calidad metodológica.

La intención de la escala PEDro es ayudar a identificar con rapidez las revisiones, ensayos clínicos aleatorizados o pautas prácticas que obtienen suficiente validez interna y suficiente información estadística para hacer que sus resultados sean interpretables y que la revisión tenga una mayor calidad. Ver Anexo 1.

Tabla 4. Puntuaciones de los estudios en la Escala PEDro.

ÍTEMS	Adam J. et al. (70)	Laurie J. et al. (16)	Gohar SF et al. (71)	Tanner L et al. (72)	Marchese VG et al. (57)	Ati Fad-hilah et al. (14)	Aliya B. et al. (73)	Lotta Kauhanen et al. (74)
Criterios de elección específicos	NO	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI
Asignación aleatoria	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Ocultación de la asignación	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO
Grupos homogéneos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
Cegamiento de participantes	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO
Cegamiento de terapeutas	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI

ÍTEMS	Adam J. et al. (70)	Laurie J. et al. (16)	Gohar SF et al. (71)	Tanner L et al. (72)	Marchese VG et al. (57)	Ati Fad-hilah et al. (14)	Aliya B. et al. (73)	Lotta Kauhanen et al. (74)
Cegamiento de evaluadores	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI
Resultados sujetos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Análisis por intención de tratar	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO
Comparación entre grupos	NO	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI
Variabilidad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Total	6/10	6/10	5/10	9/10	5/10	7/10	5/10	7/10

Nota. Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Calidad metodológica de los ensayos clínicos.

ENSAYOS CLÍNICOS	PUNTUACIÓN ESCALA PEDRO
Feasibility and initial effectiveness of home exercise during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. (70)	6/10
Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program. (16)	6/10
Feasibility and parent satisfaction of a physical therapy intervention program for children with acute lymphoblastic leukemia in the first 6 months of medical treatment. (71)	5/10
Active video games to promote physical activity in children with cancer: a randomized clinical trial with follow-up. (74)	9/10
The Stoplight program: a proactive physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. (72)	5/10

ENSAYOS CLÍNICOS	PUNTUACIÓN ESCALA PEDRO
Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. (57)	7/10
The relationship between activity level and fatigue in Indonesian children with acute lymphocytic leukemia in the home setting. (14)	5/10
Effects of acute exercise on neutrophils in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: a pilot study.(73)	7/10

Nota. Fuente: elaboración propia.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Tabla 3. Variables con instrumentos y tipología.

VARIABLES	TIPOLOGÍA	ESCALA/INSTRUMENTO
Altura y peso.	Cuantitativa continua.	IMC.
Rango de movimiento.	Cuantitativa continua.	Goniómetro.
Evaluación de la función motora.	Cuantitativa discreta.	Prueba de Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Version 2 (BOT-2).
Evaluación de la aptitud cardiopulmonar.	Cuantitativa continua.	Prueba de la marcha de los 6 minutos modificada (6MWT).
Evaluación de la capacidad aeróbica, la fuerza, la resistencia muscular y la flexibilidad.	Cuantitativa continua.	Prueba de la carrera cardiovascular aeróbica progresiva (PACER).
Evaluación de la motricidad gruesa.	Cuantitativa discreta.	Escala GMFM.
Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).	Cuantitativa discreta.	La versión 4.0 de PedsQL Generic Core Scales. (PedsQL).

VARIABLES	TIPOLOGÍA	ESCALA/INSTRUMENTO
Evaluación de la satisfacción de los padres.	Cualitativa nominal.	Cuestionario para abordar la satisfacción de la familia con los servicios de fisioterapia.
Evaluación de la actividad física.	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantitativa continua. • Cuantitativa continua. • Cuantitativa continua. • Cuantitativa discreta y cualitativa nominal. • Cuantitativa continua. 	<ul style="list-style-type: none"> • Acelerómetro tridimensional, The Fitbit Tracker. • Cuestionario de actividad física en el tiempo libre en horas equivalentes metabólicas (MET_h) por semana. • Prueba cronometrada de subida y bajada de escaleras (TUDS). • Cuestionario de actividad física para niños/adolescentes (PAQ-C). • Cuestionario GLTEQ.
Evaluación del rendimiento motor en niños.	<ul style="list-style-type: none"> • Cualitativa binaria. • Cuantitativa discreta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de evaluación del movimiento para niños modificada (M-ABC2). • PDMS-2.
Evaluación de las actividades de la vida diaria en niños con cáncer.	Cuantitativa discreta.	Escala del estado funcional de Karnofsky/Lansky (KPS).
Evaluación de la fatiga en el cáncer infantil.	Cualitativa nominal.	Escala Fatigue Onkologi Anak-Allen (FOA-A).

Nota. Fuente: elaboración propia.

INSTRUMENTOS DE MEDIDA DE LAS VARIABLES

- Prueba de Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Version 2 (BOT-2).

Se utiliza para evaluar la función motora. (70,72) Este instrumento fue diseñado para evaluar la motricidad fina y gruesa, el equilibrio y la fuerza en niños y adolescentes de 4 a 21 años. (70,72) Las puntuaciones aumentan con la edad, los ítems se administran y puntúan según los procedimientos estandarizados del manual. (70,72)

- *Prueba de la marcha de los 6 minutos modificada (6MWT).*

Se utiliza para evaluar la aptitud cardiopulmonar. (70) Los niños utilizaron un dispositivo de medición con ruedas y un mango ajustable para motivarlos a seguir caminando y así poder determinar la distancia en metros. (70) Les indicaron a los niños que caminaran lo más lejos posible, a lo largo de 20 metros, sin trotar ni correr, en 6 minutos. (70)

- *Prueba de la carrera cardiovascular aeróbica progresiva (PACER).*

Se utiliza para evaluar la capacidad aeróbica, la fuerza, la resistencia muscular y la flexibilidad. (16) La PACER es un recorrido de 20 metros a un ritmo específico durante un máximo de 10 minutos. (16) Se va a cuantificar cuantas vueltas realizan los pacientes en ese recorrido de 20 metros durante 10 minutos, y así se podrá estimar la capacidad aeróbica. (16)

- *Escala para la medición de la motricidad gruesa (GMFM).*

Es una medida clínica para evaluar los cambios en la motricidad gruesa. (71) Un niño a partir de 5 años sin ningún tipo de discapacidad motora debería poder completar todos los ítems. (71) La escala GMFM tiene un sistema de cuatro puntos para cada elemento e incluye los siguientes ítems: acostarse y rodar, sentarse, gatear y arrodillarse, estar de pie y por último caminar, correr y saltar. (71) La puntuación media de esta escala se va a calcular mediante la suma de los elementos sobre el número de elementos evaluados y cuanto más alta sea la puntuación, significará que el niño tiene una buena motricidad gruesa. (71)

- *La versión 4.0 de PedsQL Generic Core Scales (PedsQL).*

Es una herramienta para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). (57,71,74) Está compuesta por varias subescalas: funcionamiento físico (8 ítems), funcionamiento emocional (5 ítems), funcionamiento social (5 ítems) y el funcionamiento escolar (5 ítems). (57,71,74) Se le preguntará al paciente hasta qué punto los diferentes ítems del cuestionario han sido un problema para él/ella durante el último mes, utilizando la siguiente puntuación: (57,71,74)

- 0 si nunca es un problema.
- 1 si casi nunca es un problema.
- 2 si a veces es un problema.
- 3 si a menudo es un problema.
- 4 si casi siempre es un problema.

En este cuestionario no van a existir las respuestas correctas o incorrectas. (57,71,74)

- EL CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN DE LOS PADRES.

El objetivo de este cuestionario era abordar la satisfacción de la familia con los servicios de fisioterapia. (71) El cuestionario constaba de seis ítems y dos preguntas abiertas; 1) ¿Cómo calificaría la calidad del servicio de fisioterapia que recibió? 2) ¿Recibió el tipo de servicio de fisioterapia que deseaba? 3) ¿Hasta qué punto el programa de fisioterapia ha abordado las necesidades motoras de su hijo? 4) ¿Hasta qué punto el programa de fisioterapia ha abordado sus necesidades con respecto a la interacción del tiempo de juego con su hijo? 5) Si un amigo necesitara servicios similares, ¿le recomendaría un programa similar? 6) ¿Los servicios que recibió le ayudaron a mejorar sus interacciones con su hijo durante el juego? (71)

- *Acelerómetro tridimensional, The Fitbit Tracker.*

Este instrumento es un sensor de movimiento que detecta cambios de movimiento, con el objetivo de medir los resultados de toda actividad física. (74)

- *El cuestionario de actividad física que evalúa la actividad física en el tiempo libre en horas equivalentes metabólicas (MET_h) por semana.*

Este cuestionario contiene preguntas de opción múltiple sobre la intensidad, la duración y la frecuencia de la actividad física, según los autores, este cuestionario se correlacionó relativamente bien con los datos obtenidos del acelerómetro. (74)

- *Prueba de evaluación del movimiento para niños modificada (M-ABC2).*

Esta prueba va a evaluar el rendimiento motor de cada niño. (74) El M-ABC2 mide tareas estandarizadas en tres categorías: puntería y atrape, habilidades de destreza manual y equilibrio. (74) Descripción de la prueba, ver Anexo 3. (74)

- *Escala del estado funcional de Karnofsky/Lansky (KPS).*

Esta escala evalúa la capacidad del niño para poder realizar las actividades del día a día, proporciona datos cuantificables para el seguimiento de niños y adolescentes durante el tratamiento del cáncer. (72) Las puntuaciones de esta escala van de 0 a 100, una puntuación más alta significa que el paciente tiene una mejor capacidad para poder realizar las actividades de la vida diaria. (72) Descripción de la prueba más detallada en Anexo 4. (72)

- *Escala PDMS-2.*

Esta escala evalúa la función motora en niños de 1 a 5 años. (72) Las pruebas motoras van a evaluar tanto la motricidad gruesa como la motricidad fina y consta de los siguientes ítems: mantener el equilibrio con una pierna, subir escaleras, saltar, atrapar una pelota y caminar en línea. (72) Las puntuaciones en esta escala son 0,1,2, donde: (72)

- 0: el niño no puede o no intentará realizar la acción, o el intento donde no muestra que la habilidad está emergiendo.
- 1: el niño muestra un claro dominio del ítem, pero no es capaz de alcanzarlo completamente.
- 2: el niño va a realizar el ítem de acuerdo a la explicación específica.

- *Prueba cronometrada de subida y bajada de escaleras (TUDS).*

Es una medida del tiempo necesario para ascender y descender un conjunto de escalones, el TUDS según los autores se utilizó para medir la movilidad funcional, donde un menor tiempo significará que la movilidad general se encontrará en mejor estado, en comparación con un tiempo mayor. (57)

- *Cuestionario de actividad física para niños/adolescentes (PAQ-C).*

El cuestionario PAQ-C fue diseñado para estimar la actividad física en niños de 8 a 12 años en el que se pregunta por su actividad física durante los distintos momentos del día, como clase de educación física, transporte y tiempo libre. Está formado por 10 preguntas que valoran distintos aspectos de los niveles de actividad física realizada por el niño. (14) Cuestionario detallado en Anexo 5. (14)

- *Escala Fatigue Onkologi Anak-Allen (FOA-A).*

Es una escala cuyo objetivo es evaluar la fatiga en el cáncer infantil, a partir de la obtención de una puntuación. (14) Por lo que, una puntuación más baja sugiere un nivel de fatiga más bajo. (14)

- *Cuestionario de ocio-tiempo de actividad física Godin-Shephard (GSLTPAQ o GLTEQ).*

Las preguntas de este cuestionario solicitan al paciente que indique el número de veces por semana que ha realizado, en su tiempo libre y con una duración superior a 15 minutos, ejercicio vigoroso, moderado o suave, para lo que se sirven de frases descriptivas y de actividades a modo de ejemplo. (73) Para

clasificar a los alumnos, las frecuencias semanales de realización de ejercicio vigoroso, moderado y suave. (73) Ver Anexo 2.

RESULTADOS

Esta revisión bibliográfica se ha realizado a partir de ECAs, para ser exacto 8, los cuales hablan sobre los beneficios y la importancia del ejercicio terapéutico en pacientes pediátricos con LLA durante la administración de la quimioterapia.

Las bases de datos donde se han encontrado los artículos son: Cinhal, Cochrane, PEDro, Pubmed, Scopus y W.O.S.

A continuación, mediante tablas, se encuentran resumidos los aspectos más importantes de los ECAs que se han utilizado para desarrollar esta revisión bibliográfica.

En la siguiente tabla (Tabla 7), que se adjunta, se muestran todos los resultados obtenidos en los ECAs revisados, donde el tratamiento fisioterapéutico se basa en ejercicio terapéutico convencional para niños con LLA.

Tabla 4. Resultados de la revisión bibliográfica.

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	OBJETIVO	METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Adam J. et al. 2014 (70) Feasibility and initial effectiveness of home exercise during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. N: 12 pacientes.	Evaluar la eficacia y la viabilidad de un programa de ejercicios de fortalecimiento y aeróbicos en niños con LLA durante la fase de quimioterapia de mantenimiento.	ECA: ensayo clínico aleatorizado. En este estudio se va a analizar: <ul style="list-style-type: none"> - IMC. - Evaluación motora mediante la prueba BOT-2. - Aptitud cardiopulmonar mediante la prueba 6MWT. - Y, además, la flexibilidad general mediante estiramientos y la fuerza de extensión de la rodilla. 	Los pacientes tenían entre 5 y 10 años, el estudio consta de un grupo intervención (n=12) al que se le aplicaba las sesiones de ejercicio. Los pacientes estaban sometidos a tratamiento de quimioterapia de mantenimiento mientras recibían este programa de ejercicios en sus hogares recibiendo indicaciones a través de vídeos, de forma escrita y mediante llamadas telefónicas. Se llevó a cabo durante 6 meses. Y las sesiones de ejercicio terapéutico se basaban en: fuerza, flexibilidad, función motora y entrenamiento aeróbico.	Los resultados fueron positivos en general tanto en fuerza, flexibilidad, rendimiento motor y aptitud cardiopulmonar. Donde la flexibilidad cobró un gran papel ya que fue donde se registraron mejores resultados, aumentando en todos los pacientes, mejorando en la dorsiflexión de tobillo en el 81,4% de los casos y en la prueba de sentarse y estirarse en el 42,2% de los pacientes. Y también resaltar, que el IMC disminuyó en 4 participantes y el peso se mantuvo en los 8 restantes.	En este estudio piloto se ha demostrado que la intervención de un plan de ejercicio terapéutico en niños con LLA durante la administración de quimioterapia de mantenimiento promete ser eficaz y factible.
Laurie J. et al. 2009 (16)	Promover el	ECA: ensayo clínico	Los pacientes en ambos	El grupo intervención obtuvo	Los resultados

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	OBJETIVO	METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
<p>Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program.</p> <p>N: 13 pacientes.</p>	<p>aumento de ejercicio físico y mejorar el estilo de vida y los patrones de ingesta nutricional en niños con LLA.</p>	<p>aleatorizado.</p> <p>En este estudio se va a analizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resistencia cardiovascular/aeróbica mediante la prueba PACER. - Y la flexibilidad, mediante el Flex-Tester, instrumento que permite al paciente que se siente y se estire. 	<p>grupos tenían entre 4 y 10 años y estaban recibiendo quimioterapia de mantenimiento. La intervención se llevó a cabo durante 12 meses en sus hogares.</p> <p><u>Grupo intervención (n=6):</u> los pacientes recibieron un programa de ejercicio personalizado e individualizado que se basaba en fuerza, flexibilidad, ejercicios aeróbicos y deportes recreativos.</p> <p><u>Grupo control (n=7):</u> recibieron recomendaciones estándares para una dieta equilibrada y realizar cualquier tipo de actividad física según tolerancia.</p>	<p>mejoras más significativas ($p=0,05$) tanto en aptitud cardiovascular como en la actividad física, con respecto al grupo control.</p> <p>No fueron estadísticamente significativas ($p=0,32$) la actividad física durante los 6 primeros meses en ambos grupos, ni la fuerza en MMSS ni la flexibilidad.</p>	<p>obtenidos sugieren que una intervención de ejercicio en el hogar para niños con LLA durante quimioterapia de mantenimiento dio lugar a una mejor condición cardiovascular y una mayor actividad física.</p>

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	OBJETIVO	METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
<p>Gohar SF et al. 2011 (71)</p> <p>Feasibility and parent satisfaction of a physical therapy intervention program for children with acute lymphoblastic leukemia in the first 6 months of medical treatment.</p> <p>N: 9 pacientes.</p>	<p>Examinar la viabilidad de un programa de fisioterapia basado en ejercicio terapéutico tanto en el hospital como en sus hogares en niños con LLA.</p>	<p>ECA: ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>En este estudio se va a analizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La motricidad motora gruesa, mediante la escala GMFM. - La calidad de vida en relación a la salud, mediante el cuestionario PedsQL. - Y la opinión de los padres, mediante el cuestionario de satisfacción de la familia con los servicios de fisioterapia. 	<p>Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre 2 y 18 años. Los pacientes recibían sesiones de fisioterapia en todas las fases de la quimioterapia (desde inducción hasta mantenimiento)</p> <p>El programa de fisioterapia individualizado para cada niño se basó en: ejercicios de estiramiento, de fuerza y aeróbicos.</p> <p>En el hospital recibían servicio de fisioterapia tres veces por semana y en sus hogares se les indicó tanto a los pacientes como a los padres que realizarán el programa de ejercicio 5 veces por semana.</p>	<p>En este estudio tanto la GMFM como el PedsQL mejoraron en los pacientes durante todas las fases de la administración de quimioterapia; pero sin embargo existe una leve disminución del PedsQL desde la fase de mantenimiento a la fase de intensificación.</p> <p><i>Ver gráfico en Anexo 6.</i></p>	<p>Se ha demostrado que un programa de fisioterapia hospitalaria, como en el hospital basado en ejercicio terapéutico en niños con LLA durante todas las fases de administración de quimioterapia es factible.</p>
<p>Tanner L et al. 2017 (72)</p>	<p>Completar una</p>	<p>ECA: ensayo clínico aleatorizado.</p>	<p>Las edades de los pacientes de este programa oscilaban de 1 a</p>	<p>Todos los pacientes obtuvieron mejoras significativas:</p>	<p>Los autores de este programa quieren</p>

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	OBJETIVO	METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
<p>The Stoplight program: a proactive physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia.</p> <p>N: 96 pacientes.</p>	<p>evaluación de las limitaciones y deficiencias de la actividad física a través de pruebas estandarizadas y adaptar el plan de intervención Stoplight en función a la evaluación en niños con LLA.</p>	<p>En este estudio se va a analizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ROM del tobillo, que se obtuvo mediante el goniómetro. - Evaluación de las actividades diarias de los niños, mediante la escala del estado funcional de Karnofsky/Lansky. - Evaluación motora mediante la prueba BOT-2. - Evaluación de la motricidad gruesa y fina, mediante la escala PDMS-2. 	<p>22 años, eran niños/adolescentes con LLA que recibían tratamiento de quimioterapia (en cualquiera de sus fases). En la fase de consolidación (n=38), en la fase de intensificación (n=28) y en la fase de mantenimiento (n=30). Solo 43 pacientes son los que completan la intervención.</p> <p>Este programa de ejercicio terapéutico está basado en los colores de un semáforo, donde cada color representará el estado del paciente y la intervención/frecuencia de fisioterapia.</p> <p><u>Verde</u>: el niño tendrá habilidades motoras apropiadas para su edad.</p> <p><u>Amarillo</u>: indicará que existe</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En el grupo de la fase de consolidación, el ROM conjunto mejoró en un 26%, la marcha en un 63%, el equilibrio en un 32% y en la Escala del estado funcional de Karnofsky/Lansky__se obtuvo una puntuación de 82,43. - En el grupo de la fase de mantenimiento, el ROM conjunto mejoró en un 39%, la marcha en un 86%, el equilibrio en un 43% y en la Escala del estado funcional de Karnofsky/Lansky__se obtuvo una puntuación de 82,0. 	<p>resaltar la implementación de un programa innovador como es Stoplight basado en la evidencia, para abordar tanto las deficiencias de los niños con LLA como la de sus familias, a partir del ejercicio terapéutico este tipo de programa demuestran que los resultados para este grupo de población son factibles y prometedores.</p>

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	OBJETIVO	METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
			<p>una disminución de leve a moderada de las habilidades motoras del niño.</p> <p><u>Rojo</u>: indicará que el niño tiene una pérdida severa de las habilidades motoras.</p> <p>La intervención de fisioterapia es este estudio se va a centrar en: ejercicios de flexibilidad, fuerza, equilibrio y marcha.</p> <p>En el <i>Anexo 7</i>, se detalla el programa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En el grupo de la fase de intensificación, el ROM conjunto mejoró en un 53%, la marcha en un 77%, el equilibrio en un 43% y en la Escala del estado funcional de Karnofsky/Lansky__se obtuvo una puntuación de 85,0. <p>También los autores resaltan que el ROM empeoró durante la fase de quimioterapia de intensificación, pero que mejoró cuando se administró la quimioterapia de mantenimiento, al igual que ocurrió con la marcha.</p>	

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	OBJETIVO	METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
<p>Marchese VG et al. 2004 (57)</p> <p>Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia.</p> <p>N: 28 pacientes.</p>	<p>Examinar los efectos de la intervención de fisioterapia (mediante ejercicio terapéutico) en niños con LLA.</p>	<p>ECA: ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>En este estudio se va a analizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ROM del tobillo, que se obtuvo mediante el goniómetro. - Movilidad funcional, mediante la prueba TUDS. - Fuerza de extensión de rodilla y la fuerza de la dorsiflexión de tobillo, mediante un dinamómetro manual. - La calidad de vida en relación a la salud, mediante el cuestionario PedsQL. 	<p>Los pacientes en este estudio eran niños de 4 a 18 años con LLA que recibían quimioterapia de mantenimiento.</p> <p><u>Grupo intervención (n=15):</u> este grupo recibió 5 sesiones de fisioterapia y se le indicó un programa de ejercicios individualizados en casa, que estaba formado por ejercicios de estiramientos, fuerza y ejercicios aeróbicos.</p> <p><u>Grupo control (n=13):</u> sólo recibió una sesión informativa y de consulta.</p>	<p>El estudio se llevó a cabo durante cuatro meses, donde según los autores obtuvieron resultados significativos ($p < 0,01$) en el grupo de intervención con respecto al grupo control, en el ROM de dorsiflexión de tobillo y fuerza de extensión de rodilla. Pero no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la prueba de la caminata en 9 minutos ($p=0,25$), ni en la prueba del TUDS ($p=0,17$).</p>	<p>La intervención de fisioterapia en niños con LLA durante la quimioterapia de mantenimiento mejoró dos funciones que son importantes para obtener una marcha normal, y además los programas de fisioterapia que se inician antes del tratamiento de quimioterapia y se centran en ejercicios de resistencia van a mejorar tanto la capacidad aeróbica como la calidad de vida del paciente.</p>

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	OBJETIVO	METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
		<ul style="list-style-type: none"> - Capacidad funcional máxima y la resistencia del sistema cardiorespiratorio, mediante la prueba de la caminata/carrera de los 9 minutos. 			
<p>Ati Fadhilah et al. 2019 (14)</p> <p>The relationship between activity level and fatigue in Indonesian children with acute lymphocytic leukemia in the home setting.</p>	<p>Identificar la relación entre la actividad física y la fatiga en niños con LLA.</p>	<p>ECA: ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>En este estudio se va a analizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La actividad física en los diferentes momentos del día, mediante el cuestionario PAQ-C. - Evaluación de la fatiga en pacientes oncológicos 	<p>Los pacientes reclutados para este estudio eran niños de 3 a 16 años con LLA que recibían quimioterapia de mantenimiento. En este estudio tanto el nivel de actividad física como el nivel de fatiga se registran mediante cuestionarios. En primer lugar, el nivel de actividad física se registró con el cuestionario PAQ-C, y, en segundo lugar, el nivel de fatiga se evaluó mediante la escala</p>	<p>Existe una relación estadísticamente significativa entre la actividad física y la fatiga ($p < 0,001$). Ya que, los niños que eran más activos padecían una menor fatiga que los niños menos activos, que, por el contrario, éstos padecían una mayor sensación de fatiga.</p>	<p>En este estudio se encuentra que una mayor actividad física se asocia con una menor fatiga en niños con LLA durante la administración de quimioterapia de mantenimiento.</p>

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	OBJETIVO	METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
N: 45 pacientes.		pediátricos, mediante la escala Fatigue Onkologi Anak-Allen.	FOA-A.		
Aliya B. et al. 2006 (73) Effects of acute exercise on neutrophils in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: a pilot study. N: 10 pacientes	Investigar los efectos del ejercicio vigoroso sobre el recuento y la función de neutrófilos en niños/adolescentes con LLA que reciben quimioterapia de mantenimiento.	ECA: ensayo clínico aleatorizado. En este estudio se va a analizar: - Una caminata intermitente durante 30 minutos sobre un tapiz rodante.	Todos los pacientes eran niños y adolescentes entre 7 y 18 años que estaban recibiendo tratamiento de quimioterapia de mantenimiento. A los pacientes se les ofrece la oportunidad de que traigan a un amigo/conocido sano que se incluye en el grupo control, para así fomentar la adherencia al tratamiento. <u>Grupo intervención (n=4):</u> para controlar las variables circadianas los participantes se van a someter a 30 min de caminata/carrera en un tapiz	En este estudio se observó que el ejercicio vigoroso produjo un aumento ($p=0,011$) en el recuento de neutrófilos desde antes del ejercicio hasta 2h después de éste. También se redujo ($p=0,029$) la capacidad oxidativa de los neutrófilos en el grupo de intervención antes de realizar ejercicio, pero, sin embargo, aumentó en ambos grupos después del ejercicio.	Este estudio sugiere que 30 minutos de ejercicio de una intensidad moderada en pacientes con LLA que reciben quimioterapia de mantenimiento, proporciona una respuesta inmunitaria de neutrófilos parecida a la que ocurre en el grupo control.

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	OBJETIVO	METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
			<p>rodante, donde los primeros 10 minutos van a correr, los siguientes 10 van a caminar y los últimos 10 minutos van a ser corriendo también. Durante la carrera se trabajó con una FC del 85% VO₂máx y durante la caminata la FC se trabajó a un 70% VO₂máx.</p> <p><u>Grupo control (n=6):</u> a este grupo se le indica que realice cualquier tipo de actividad aeróbica durante 30 minutos.</p> <p>A todos los participantes se les extrae sangre 4 veces: antes del entrenamiento, inmediatamente después, una hora después y dos horas después.</p>		

Nota. Fuente: elaboración propia.

En la siguiente tabla (**Tabla 8**), que se adjunta, se muestran todos los ECAs donde el tratamiento fisioterapéutico se basa en ejercicio terapéutico a través de video-juegos activos para niños con LLA.



Tabla 5. Resultados de la revisión bibliográfica.

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	OBJETIVO	METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
<p>Lotta Kauhanen et al. 2014 (74)</p> <p>Active video games to promote physical activity in children with cancer: a randomized clinical trial with follow-up.</p> <p>N: 40 pacientes.</p>	<p>Evaluar los efectos de los videojuegos activos como promoción de la actividad física en niños con LLA.</p>	<p>ECA: ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>En este estudio se va a analizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para los niños de 3 a 6 años se recomiendan juegos como Hula hoop o Joggin - Para niños de 7 a 10 años se recoemindan jugos como Island Cycling,Rhythm,Kung-Fu, Hula hoop y Jogging - Para los niños de 11 a 16 años se recomendaron 4 tipos de ejercicios: aerobio, equilibrio, fuerza y yoga. <p>También se analizará:</p>	<p>Los pacientes reclutados para este estudio tienen entre 3 y 16 años, son niños con LLA que reciben quimioterapia de mantenimiento.</p> <p>La actividad física y el comportamiento sedentario se examinan a través de un acelerómetro tridimensional (The Fitbit Tracker), este instrumento detecta los cambios de movimiento y ofrece información válida y fiable sobre la actividad física de los niños.</p> <p>La actividad física también es evaluada a partir del cuestionario de actividad física en el tiempo libre en horas</p>	<p>Los resultados principales del estudio como son la actividad física y el comportamiento sedentario se examinan a través de un acelerómetro tridimensional.</p> <p>El rendimiento motor de los niños se va a medir también a través de una escala M-ABC2, y la fatiga a través de la escala PedsQL.</p> <p>Los resultados de este estudio proporcionarán información sobre</p>	<p>Se ha demostrado que cualquier tipo de intervención de actividad física y ejercicio terapéutico en niños con LLA es muy beneficiosa, y además si esa actividad física se realiza a partir de videojuegos la motivación va a ser mayor.</p>

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	OBJETIVO	METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
		<ul style="list-style-type: none"> - La intensidad, la duración y la frecuencia de la actividad física, mediante el cuestionario que evalúa la actividad física en el tiempo libre en horas equivalentes metabólicas por semana. - La calidad de vida en relación a la salud, mediante el cuestionario PedsQL. - Evaluación del rendimiento motor de cada niño, mediante la prueba de evaluación del movimiento para niños modificada (M-ABC2). 	<p>equivalentes metabólicas por semana, y dicho cuestionario se correlacionó bien con los datos obtenidos en el acelerómetro.</p> <p><u>Grupo intervención (n=20):</u> la intervención consistió en jugar de forma activa a la Nintendo Wii durante 30 minutos durante la hospitalización o en sus hogares durante 8 semanas. Los autores les indicaron a los padres que debería ser una intensidad ligera/moderada.</p> <p><u>Grupo control (n=20):</u> va a recibir sólo consejos generales sobre la actividad física durante 30 minutos al día.</p>	<p>el efecto positivo ($p < 0,05$) que tienen jugar a videojuegos activos en niños con cáncer durante el tratamiento médico.</p>	

Nota. Fuente: elaboración propia.

Resaltando las variables del estudio más significativas se encuentra que los ejercicios de flexibilidad mejoraron al realizar la dorsiflexión de tobillo en un 81,4% (70), también el grupo al que se le realizó la intervención de ejercicio obtuvo mejoras significativas ($p=0,05$) tanto en la aptitud cardiovascular como al realizar cualquier tipo de actividad física al realizar la prueba PACER. (16) También se obtuvieron mejoras significativas ($p < 0,01$) en el ROM de dorsiflexión de tobillo y en la fuerza de extensión de rodilla. (57) Existe también una relación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre realizar ejercicio y la disminución de fatiga, ya que los niños más activos, padecían una menor sensación de fatiga. (14) Por otro lado, según Aliya et al. (73) realizar ejercicio físico vigoroso, se va a traducir en una respuesta inmunológica elevada en estos pacientes donde su sistema inmunitario está bastante debilitado, produciéndose un aumento ($p=0,011$) del recuento de neutrófilos. (73) Por último, cabe resaltar el efecto positivo ($p < 0,05$) que tiene jugar a videojuegos activos en niños con LLA, mejorando tanto su calidad de vida, como el rendimiento motor. (74)

DISCUSIÓN

En la presente revisión bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados se pretende determinar la eficacia del ejercicio terapéutico en niños con LLA durante la administración del tratamiento de quimioterapia, para paliar o disminuir los efectos que produce el tratamiento médico sobre el aparato locomotor, y a su vez sobre la calidad de vida en este grupo de población pediátrica.

Por un lado, el propósito de esta investigación ha sido investigar todos los beneficios que aporta el ejercicio terapéutico programado e individualizado a la población infantil que padece LLA, ya que los efectos secundarios que produce la quimioterapia, que es el tratamiento convencional más utilizado en este tipo de procesos neoplásicos, son devastadores, produciendo deficiencias en los sistemas musculo-esquelético, neurológico y a nivel de la función cardiovascular/pulmonar. (29)

Por otro lado, los síntomas más comunes van desde el cansancio y la debilidad, hasta la fatiga, y todos ellos tienen en común el mismo origen: las dosis de los agentes quimioterápicos, y, a través del ejercicio terapéutico todos estos síntomas pueden disminuir o paliarse dándole así una mejor calidad de vida a este grupo de población infantil tan vulnerable. (27)

En cuanto a la evaluación de la función motora, el estudio piloto de Esbenschade AJ. Et al. (70) comenta que a través del formulario BOT-2 se obtienen

mejoras del 33% desde el inicio del estudio hasta que se evaluaron a los 12 pacientes que recibieron las sesiones de ejercicio a los 6 meses. (70)

Por otro lado, en cuanto a la evaluación de la aptitud cardiovascular que se evaluó mediante la caminata de los 6 minutos (6MWT), según Esbenshade AJ. et al. (70) existió una mejora del 75% en esta prueba desde el inicio del plan de ejercicios hasta que los pacientes fueron evaluados a los 6 meses (70), al igual que Vercher P. et al. comenta que el estudio que llevó a cabo en un niño con LLA de 3 años, al ser evaluado la prueba de 6MWT la completó en 156 pasos, y al ser evaluado después de cinco semanas el paciente completó la prueba en 489 pasos, mejorando así la distancia recorrida. (75)

La calidad de vida de los pacientes se evaluó a través del cuestionario PedsQL, según Marchese VG et al. (57), comenta que esta herramienta no plasmó los cambios en la calidad de vida en los niños que recibieron tratamiento de fisioterapia. (57) Sin embargo, Gohar SF et al. (71), refleja que la calidad de vida de los pacientes mejoró a lo largo del estudio, pero que disminuyó levemente cuando se pasó de la fase de mantenimiento de la quimioterapia a la fase de intensificación. (71)

Una de las pruebas con las que se evalúa la actividad física en estos pacientes fue la prueba cronometrada de subida y bajada de escaleras (TUDS), según Marchese VG et al. (57), no se obtuvieron resultados significativos ($p=0,17$) en esta prueba con respecto al grupo intervención. (57) Por el contrario, según el estudio de Manchola-González JD et al. (76), se encontró una mejora significativa ($p=0,01$) en la capacidad funcional y en realizar las actividades de la vida diaria en el grupo de intervención con respecto al grupo control. (76) Al igual que indica Elnaggar RK et al. (77), al realizar la prueba TUDS el grupo de intervención mediante ejercicios en el agua, se obtuvo una mejora significativa ($p=0,01$) con respecto al grupo control. (77)

Si comparamos la actuación de Esbenshade AJ. et al. (70), con respecto al programa Stoplight de Tanner L et al. (72), éste último con respecto al primero tiene una intervención de ejercicio terapéutico más individualizada y personalizada debido a que van a clasificar según los colores de un semáforo a los pacientes en función a su estado general, siendo el color rojo donde se encuentran los pacientes con una pérdida severa de sus habilidades motoras, el color amarillo los pacientes que tienen una pérdida leve/moderada de las habilidades motoras y por último el color verde indicaría que los pacientes tienen sus habilidades motoras correctamente. (72) Por eso resaltaría que el programa de Tanner L et al. (72) es un buen abordaje para los niños que padecen LLA, ya que indican los

ejercicios específicos para cada nivel, y no como ocurre con Esbenshade AJ. et al. (70) que abordaría a todos los pacientes con la misma intervención sin ser individualizada cada sesión de ejercicio terapéutico.

Tanto Esbenshade AJ. et al. (70), como Marchese VG et al. (57) evalúan la fuerza del MMII mediante un dinamómetro, solicitándole al paciente que realice una extensión de rodilla, en ambos casos al finalizar el plan de actuación de fisioterapia los pacientes obtienen mejoras en la fuerza ($p < 0,01$). El programa de ejercicios de Marchese VG et al. (57) está basado en ejercicios funcionales, con el objetivo de que los niños fueran lo más independientes posible en sus hogares, sin embargo, la actuación de Esbenshade AJ et al. (70) no se detalla en el estudio.

Por consiguiente, el estudio de Kauhanen L et al. (74) donde se fomenta el ejercicio activo a partir de videojuegos con la Nintendo Wii es una de las mejores formas para que este grupo de población como son los niños tengan una buena adherencia a programas de ejercicios (74), ya que como por el contrario ocurre en los estudios de Esbenshade AJ et al. (70), Moyer-Mileur LJ. et al. (16) y Gohar SF et al. (71), la tasa de abandono por la no adherencia a los programas de fisioterapia suele ser elevada, ya que deberían de fomentar el juego para que estos pacientes pediátricos obtuvieran los beneficios al completo del ejercicio terapéutico. Se ha de resaltar la acción que lleva a cabo Ladha AB et al. (73), al incluir en el grupo control sujetos sanos amigos/compañeros de los pacientes con LLA, para así crear una mayor alianza terapéutica y que el programa de rehabilitación culmine con éxito. (73)

Es por ello que programas como el de Elnaggar RK et al. (78), cuyo objetivo fue explorar el efecto de ejercicios pliométricos en agua sobre la calidad de vida, la capacidad funcional y la DMO en niños con LLA, se obtuvieron exitosos resultados ya que todos los pacientes mejoraron en los ítems descritos anteriormente. (78) Realizar ejercicios en agua, a estos pacientes pediátricos les va a resultar agradable y va a aumentar su interés y motivación por realizar ejercicio.

Otro claro ejemplo de abordaje novedoso es el de Tanriverdi M et al. (79), cuyo objetivo fue investigar el efecto de los ejercicios basados en realidad virtual y su relación con la calidad del sueño en niños con LLA, ya que el sueño tiene un papel fundamental tanto en el crecimiento como en el desarrollo normal y el bienestar psicológico de los niños, debido a que los efectos del tratamiento del cáncer (quimioterapia, radioterapia y hospitalizaciones) pueden originar una carga en la calidad del sueño de estos pacientes. (79) Y como los autores esperaban, los resultados después de la intervención mejoraron estadísticamente de manera significativa en el tiempo total de sueño ($p=0,023$). (79)

Todos los ejercicios de juegos que estén basados en realidad virtual son prometedores para la rehabilitación y como consecuencia serán más agradables y fomentarán mayor adherencia en comparación con los programas de ejercicios convencionales, y para que estos pacientes pediátricos disfruten haciendo ejercicio, éstos deberán incluir juegos motivadores y actualizados.

A pesar de que todos los ECAs incluidos en esta revisión han obtenido resultados beneficiosos del ejercicio terapéutico en niños que padecen LLA, por el contrario según Cox CL et al. (63) en su intervención de ejercicio terapéutico no obtuvo mejoras significativas en la densidad mineral ósea (DMO) ($p=0,61$), tampoco mejoró la calidad de vida de los pacientes ($p=0,558$), ni la función física ($p=0,538$) del grupo intervención en comparación con el grupo control. Los autores del estudio de Cox CL et al. (63) piensan que estos datos negativos en las variables anteriores se pudieron dar como consecuencia de las elevadas dosis de quimioterapia que se administraban, ya que los niños se sentían extremadamente cansados, y también recalcan que es probable que al no ser ejercicios supervisados por los terapeutas, la intervención no es suficiente para poder obtener beneficios. (63)

Al igual que ocurre con Hartman et al. (62), donde tras realizar un programa de fisioterapia basado en ejercicio terapéutico en niños con LLA durante la administración de quimioterapia, sus autores no obtienen beneficios tras dos años de intervención. (62)

En el IMC del grupo control con respecto al grupo intervención al ser evaluados no se obtiene ninguna diferencia significativa, al igual ocurre con la DMO y con el rendimiento motor. (62) Las razones que exponen los autores para estos resultados son las siguientes: en primer lugar, creen que el tiempo de actuación del programa fue demasiado largo para mantener durante dos años a esta población realizando ejercicio, y como consecuencia la adherencia al programa no fue bien, y, en segundo lugar, los autores creen que otro punto fuerte para que la intervención fracasase fue que ni el grupo intervención ni el grupo control estaban emparejados, es decir que tuvieran un vínculo de amistad. (62)

Por un lado, hay que hacer referencia a los criterios de exclusión que suelen aplicar todos los ECAs que se han analizado, donde uno de ellos es la exclusión (74) de pacientes con alguna característica que les hace especiales, como es el caso de las personas con Síndrome de Down (SD), con este trabajo se pretende reivindicar que este tipo de pacientes deberían de incluirse también en los programas de ejercicio terapéutico, ya que su condición genética les hace más susceptibles de padecer LLA. Un claro ejemplo de la inclusión de estos pacientes en

los programas de fisioterapia es la intervención que lleva a cabo Bühl et al. (80), donde se realiza un abordaje de un plan de ejercicio terapéutico a un paciente masculino con SD que padece LLA durante la administración de elevadas dosis de quimioterapia. (80) Tras el abordaje, los autores examinaron que el ejercicio es factible y existen beneficios potenciales tanto en el rendimiento como en la fatiga, (80) a excepción de la prueba de resistencia máxima, todo el programa de ejercicio fue bien tolerado por el paciente. La intervención que se llevó a cabo fue similar a la que llevaron a cabo otros estudios en pacientes pediátricos con LLA sin SD y no se produjo ningún abandono ni efectos negativos, lo que respalda la seguridad de este programa en pacientes con SD. (80) Es por ello, que los autores recomiendan que las personas con SD se incluyan en intervenciones de ejercicio terapéutico. (80)

Por otro lado, también hacer referencia tanto al estudio de Gohar SF et al. (71), como Tanner L et al. (72) ya que en ambos no existen análisis estadísticos de los diferentes resultados que se observan una vez realizado el abordaje mediante ejercicio terapéutico, ya que este grupo de investigadores solo van a observar las mejoras clínicas que se producen.

Por último, a modo de aclaración, se van a describir las técnicas de fisioterapia que existen para abordar el cáncer, se encuentran:

- **Terapia manual:** Lima et al. (81) sugiere que, la movilización articular va a inducir cambios en el organismo en el perfil inflamatorio y en la respuesta nociceptiva, la activación de receptores, la actividad enzimática y la liberación de neurotransmisores. (81) En cuanto a la manipulación del raquis, va a producir cambios en la respuesta del reflejo nocifensivo, en la respuesta del huso muscular y en la actividad neuronal e inmunitaria. (81) Los enfoques de la terapia manual originan variados y numerosos cambios fisiológicos que van a alterar las respuestas linfáticas, neuronales, genéticas, autónomas y moleculares en el organismo. (81) Es por ello que debido a los cambios fisiológicos que produce la terapia manual, en los procesos neoplásicos no sería muy recomendable su uso, ya que según el estudio de Miwa et al. (82) el masaje terapéutico produjo una diseminación local de las células neoplásicas en un paciente que padecía un osteosarcoma. (82)

- **Agentes físicos:** Según el estudio que llevó a cabo De Rezende et al. (82) para observar el efecto que producía el ultrasonido en ratas con cáncer de mama, como resultados se obtuvieron que tanto el ultrasonido continuo como pulsátil promovieron el desarrollo local de células neoplásicas mamarias en ratas. (83) Zheng et al. (84) observó en la revisión bibliográfica que realizó, que el

ejercicio terapéutico para pacientes con cáncer en cualquier etapa del tratamiento es seguro y eficaz, ya que mejoraba la calidad de vida de estos pacientes, y disminuía la fatiga, la depresión, la ansiedad y los trastornos del sueño. (84) A la misma vez, mostraba cierta preocupación por el uso del ultrasonido y la estimulación eléctrica en estos pacientes, ya que ambas terapias pueden causar el crecimiento y la propagación tumoral. (84)

Maltser et al. (85) en su revisión bibliográfica realizó una serie de modalidades de fisioterapia donde su uso estaría contraindicado en cualquier proceso neoplásico: calor, ultrasonido, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), estimulación eléctrica funcional (FES), láser de luz de bajo nivel y terapia manual. (85)

Por último, resaltar el estudio de Machado et al. (86), cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la estimulación nerviosa transcutánea de alta y baja frecuencia en la angiogénesis y la proliferación de miofibroblastos en heridas ocasionadas en la piel de ratas. Como resultados se obtuvieron: en el grupo donde se le administró la estimulación nerviosa transcutánea de baja frecuencia un significativo ($p=0,004$) aumento de vasos sanguíneos con respecto al grupo control al tercer día de tratamiento; en cuanto al grupo donde se le administró estimulación nerviosa transcutánea de alta frecuencia se presenció significativamente menos vasos sanguíneos que el grupo control ($p=0,002$) a los siete días. (86) Por lo que, el uso de la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea de baja frecuencia, favorece la angiogénesis. (86)

Para finalizar, a pesar de las múltiples diferencias de variables entre los artículos analizados, se ha de resaltar que los resultados obtenidos han sido bastante satisfactorios y positivos, por lo que sería de gran interés integrar el abordaje fisioterapéutico en el equipo interdisciplinar de profesionales oncológicos.

LIMITACIONES

En los artículos que se han analizado se encuentran una serie de limitaciones que pueden interferir en los resultados y conclusiones de los estudios que han sido revisados:

- La principal limitación que se ha encontrado al realizar esta revisión ha sido sin duda, la escasa cantidad de ECAs en las bases de datos en los que se pueda comprobar que la práctica de ejercicio terapéutico es beneficiosa y puede combatir los efectos adversos de la quimioterapia.

- Además, el número de población que participa en todos los estudios es muy reducido, lo que provoca que los resultados no se puedan generalizar.
- También, en cuanto a la parte de la asistencia de fisioterapeutas y el seguimiento de los pacientes, al no realizarse de forma presencial y al no supervisar si los ejercicios se estaban realizando de forma correcta, en algunas ocasiones, dan lugar a que existan dudas de la eficacia del ejercicio terapéutico en estos pacientes. (16,71,72)
- Por otro lado, la tasa de abandono del tratamiento fisioterapéutico suele ser elevada, normalmente suele ser por recaídas, y en otras ocasiones por una mala adherencia a los programas de rehabilitación.
- Por último, los cuestionarios que se utilizan en algunos de los ECAs desarrollados no son homogéneos y tampoco utilizan el mismo cuestionario entre los diferentes estudios, por lo que imposibilita realizar una comparación exhaustiva.

FORTALEZAS DEL ESTUDIO

En los artículos que se han analizado se encuentran una serie de fortalezas:

- La principal fortaleza que se ha encontrado ha sido el gran número de beneficios que aporta el ejercicio terapéutico a pacientes pediátricos con LLA, para paliar los efectos adversos de las sesiones de quimioterapia.
- También, resaltar el aumento de la calidad de vida en estos pacientes y en la de sus familias al ver que estos niños evolucionaban de forma positiva y le ganaban la batalla al cáncer yendo de la mano de la intervención del ejercicio terapéutico.
- La existencia de ECAs, en el campo de la oncología pediátrica como es la leucemia (neoplasia más común en niños), que a pesar de que es escasa y hacen falta más estudios, es un gran paso que ya esté en constante estudio.
- Y, por último, destacar que la mayoría de programas de ejercicio terapéutico examinados eran individualizados y personalizados, dependiendo de las características/capacidades funcionales de los niños.

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El ejercicio terapéutico poco a poco se está abriendo paso como tratamiento de fisioterapia en pacientes con LLA. Como consecuencia de los efectos adversos derivados de la quimioterapia, originados en los diferentes sistemas del organismo humano, ha conducido a valorar exhaustivamente a estos

pacientes y ofrecerles una mejora general mediante esta herramienta. Por ello, es importante generar estudios que aprecien de manera veraz las características de estos pacientes y aborden su patología desde la máxima evidencia para que en un futuro se mejore la salud de esta comunidad:

- En primer lugar, se recomienda que el número de participantes en los estudios sea mayor, ya que al ser tan reducido existe una gran brecha para generalizar el abordaje fisioterapéutico y extrapolarlo al resto de población.
- Mayor investigación en cuanto a las diferentes técnicas de fisioterapia para abordar cualquier proceso neoplásico y aporten beneficios al paciente.
- Definir con mayor exactitud los ejercicios planteados en cada programa.
- Aclarar la fase de tratamiento de quimioterapia en la que se encuentran los pacientes pediátricos.
- Unificar o clasificar a los pacientes dependiendo de la fase del tratamiento de quimioterapia donde se encuentren.
- Aumentar el trabajo en investigación sobre la respuesta inmunitaria que produce el ejercicio en el organismo humano.
- Realizar nuevas investigaciones abordando el ejercicio terapéutico a través de las nuevas tecnologías y la realidad virtual, para fomentar la adherencia en este grupo de población infantil.

CONCLUSIÓN

Finalmente, tras realizar esta revisión bibliográfica e investigar en dar respuesta al objetivo planteado sobre la eficacia del ejercicio físico terapéutico en pacientes con LLA durante el período de administración de la quimioterapia, se obtiene como conclusión general que el ejercicio terapéutico es eficaz y se obtienen múltiples mejoras según los estudios analizados.

- Todos los tipos de ejercicio examinados (fuerza, flexibilidad y aeróbicos) produjeron múltiples beneficios en los pacientes analizados en algunas de las variables estudiadas, como pueden ser el ROM en dorsiflexión del tobillo, la aptitud cardiovascular, la motricidad gruesa y la fuerza de la rodilla en extensión.
- La calidad de vida mejoró en todos los pacientes que realizaron cualquier tipo de abordaje de ejercicio terapéutico.

- En todos los pacientes estudiados, la variable fatiga, como consecuencia de la quimioterapia, disminuyó considerablemente al realizar ejercicio aeróbico.
- Con el ejercicio aeróbico controlado se obtuvo una enorme respuesta inmunitaria en pacientes con LLA, aumentando el número de neutrófilos y disminuyendo la capacidad oxidativa de este mismo tipo de células.
- El ejercicio físico terapéutico realizado de forma regular puede conseguir mejoras en la funcionalidad del paciente infantil con LLA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yélamos C, García G, Fernández B, Pascual C. El cáncer en los niños. *Asoc Española contra el Cáncer*. 2011;1:1–38.
2. OMS. Cáncer. Cifras y datos. 2022.
3. Carreras FJ. Leucemia linfoblástica aguda infantil | Fundación Josep Carreras contra la Leucemia. 2022.
4. OMS. El cáncer infantil. 2022.
5. American Cancer Society. Tratamiento de la leucemia en niños. 2022.
6. American Cancer Society. Quimioterapia para la leucemia en niños. 2022.
7. Martínez-Triana R, Guerra-González EM, González-Otero A. Disfunción neurocognitiva en niños con leucemia linfocítica aguda. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2013;29(1):73–81.
8. Morales JS, Valenzuela PL, Velázquez-Díaz D, Castillo-García A, Jiménez-Pavón D, Lucía A, et al. Exercise and childhood cancer—a historical review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(1):1–32.
9. Vilar M. Eficacia del ejercicio terapéutico para la mejora de la fatiga en pacientes con cáncer bajo tratamiento de quimioterapia. 2015;19–32.
10. Ashcraft KA, Warner AB, Jones LW, Dewhirst MW. Exercise as adjunct therapy in cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2019 Jan 1;29(1):16.
11. Idorn M, Thor Straten P. Exercise and cancer: from “healthy” to “therapeutic”? *Cancer Immunol Immunother*. 2017 May 1;66(5):667.
12. Nakano J, Hashizume K, Fukushima T, Ueno K, Matsuura E, Ikio Y, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercises on Physical Symptoms in Cancer Patients: A Meta-analysis. *Integr Cancer Ther*. 2018 Dec 1;17(4):1048.
13. Sanitas. Cáncer y Deporte. Sanitas. Cátedra Olímpica Marqués de Sarmiento. 2019.
14. Fadhillah A, Allenidekania A. The Relationship between Activity Level and Fatigue in Indonesian Children with Acute Lymphocytic Leukemia in the Home Setting. *Compr Child Adolesc Nurs*. 2019 Mar 29;42(sup1):47–55.
15. Braam KI, van der Torre P, Takken T, Veening MA, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJL. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2016 Mar 31;3(3).

16. Moyer-Mileur LJ, Ransdell L, Bruggers CS. 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 Apr;31(4):259-66.
17. da Silv REG, Silva RPM, Avela AFM. Validation of an exercise booklet for children with acute lymphoblastic leukemia. *Fisioter em Mov*. 2021;34:1-10.
18. Velasco DJPDG de. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019.
19. Díaz-Regañón IR. NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS. CAPÍTULO 65.
20. Carreras FJ. ¿Qué son las células sanguíneas? | Fundación Josep Carreras contra la Leucemia. 2022.
21. OMS. Definición de glóbulo blanco - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer. 2022.
22. AEAL. 2. Tipos de células sanguíneas que se generan en la médula ósea | AEAL. 2022.
23. Pérez-Cabeza De Vaca R, Cárdenas-Cárdenas E, Mondragón-Terán P, Argentina A, Solís E-V. Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología. *Rev Esp Méd Quir*. 2017;22:171-81.
24. Dumont dUrville J-S-C, dOrbigny AD, Eyries JBB, Jacobs A. Groenland. *Hist Générale des Voyag*. 2015;593-7.
25. Farmacol P. Cánceres pediátricos hematológicos. 2020.
26. Society AC. Factores de riesgo para la leucemia en niños. 2022.
27. García TA. Diagnóstico precoz y signos de alarma en oncohematología pediátrica. 2015;177-86.
28. Society AC. Pruebas para la leucemia en niños. 2022.
29. Halfon-Domenech C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC - Pediatría*. 2021;56(1):1-9.
30. Roche Farma SA. Clasificación y Tipos de Leucemias | Roche Pacientes. 2022.
31. Society AC. Subtipos de la leucemia en niños. 2022.
32. AEAL. 6. Tipos de tratamiento para la Leucemia Linfoblástica Aguda infantil | AEAL. 2022.
33. Adrián Arranz Romero ELCPMC. Fisioterapia en el anciano con patología oncológica Physical therapy in the elderly people with cancer pathology (Spanish) - E-Prints Complutense. 2022.
34. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2775-809.
35. Cho Y, Do J, Jung S, Kwon O, Jeon JY. Effects of a physical therapy program combined with manual lymphatic drainage on shoulder function, quality of life, lymphedema incidence, and pain in breast cancer patients with axillary web syndrome following axillary dissection. *Support Care Cancer*. 2016 May 1;24(5):2047-57.

36. Morano MTAP, Mesquita R, Da Silva GPF, Araújo AS, Pinto JMDS, Neto AG, et al. Comparison of the effects of pulmonary rehabilitation with chest physical therapy on the levels of fibrinogen and albumin in patients with lung cancer awaiting lung resection: a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med.* 2014 Jul 28;14(1).

37. Arienti C, Bosisio T, Ratti S, Miglioli R, Negrini S. Osteopathic Manipulative Treatment Effect on Pain Relief and Quality of Life in Oncology Geriatric Patients: A Nonrandomized Controlled Clinical Trial. *Integr Cancer Ther.* 2018 Dec 1;17(4):1163–71.

38. Lee SH, Kim JY, Yeo S, Kim SH, Lim S. Meta-Analysis of Massage Therapy on Cancer Pain. *Integr Cancer Ther.* 2015 Jul 11;14(4):297–304.

39. de la Rosa Díaz I, Torres Lacomba M, Cerezo Téllez E, Díaz del Campo Gómez-Rico C, Gutiérrez Ortega C. Accessory Joint and Neural Mobilizations for Shoulder Range of Motion Restriction After Breast Cancer Surgery: A Pilot Randomized Clinical Trial. *J Chiropr Med.* 2017 Mar 1;16(1):31–40.

40. Shin HJ, Shin JC, Kim WS, Chang WH, Lee SC. Application of ultrasound-guided trigger point injection for myofascial trigger points in the subscapularis and pectoralis muscles to post-mastectomy patients: a pilot study. *Yonsei Med J.* 2014;55(3):792–9.

41. Jeanne Massingill, Cara Jorgensen, Jacqueline Dolata ARS. Myofascial Massage for Chronic Pain and Decreased Upper Extremity Mobility After Breast Cancer Surgery.

42. Pergolotti M, Deal AM, Williams GR, Bryant AL, McCarthy L, Nyrop KA, et al. Older Adults with Cancer: A Randomized Control Trial of Occupational and Physical Therapy. *J Am Geriatr Soc.* 2019 May 1;67(5):953.

43. Stout NL, Mina DS, Lyons KD, Robb K, Silver JK. A Systematic Review of Rehabilitation and Exercise Recommendations in Oncology Guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2021 Mar;71(2):149.

44. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Ultimo S, Milani D, et al. Physical training interventions for children and teenagers affected by acute lymphoblastic leukemia and related treatment impairments. *Oncotarget.* 2018 Mar 30;9(24):17199.

45. L Mäkinen 1 , A Mäkipernaa, J Rautonen, M Heino, S Pyrhönen, L A Laitinen MAS. Long-term cardiac sequelae after treatment of malignant tumors with radiotherapy or cytostatics in childhood. 1990.

46. Yeung ST, Yoong C, Smith PJ, Spink J, Galbraith A, Smith PJ, et al. Functional myocardial impairment in children treated with anthracyclines for cancer. *Lancet (London, England).* 1991 Apr 6;337(8745):816–8.

47. Matthys D, Verhaaren H, Benoit Y, Laureys G, Naeyer A De, Craen M. Gender difference in aerobic capacity in adolescents after cure from malignant disease in childhood. *Acta Paediatr.* 1993;82(5):459–62.

48. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constine LC, Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11(10):1906–10.

49. Jenney MEM, Faragher EB, Jones PHM, Woodcock A. Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukaemia. *Med Pediatr Oncol.* 1995;24(4):222–30.

50. L Hovi 1, P Era, J Rautonen MAS. Impaired muscle strength in female adolescents and young adults surviving leukemia in childhood. 1993.
51. R L Larsen, G Barber, C T Heise CSA. Exercise assessment of cardiac function in children and young adults before and after bone marrow transplantation.1992. Constine LC, Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11(10):1906–10.
53. J Pihkala, J M Happonen, K Virtanen, A Sovijärvi, M A Siimes, E Pesonen UMS. Cardiopulmonary evaluation of exercise tolerance after chest irradiation and anticancer chemotherapy in children and adolescents.1995.
54. Turner-Gomes, S O , L C Lands, J Halton, R M Hanning, G J Heigenhauser, M Pai RB. Cardiorespiratory status after treatment for acute lymphoblastic leukemia. 1996.
55. Keats MR, Courneya KS, Danielsen S, Whitsett SF. Leisure-time physical activity and psychosocial well-being in adolescents after cancer diagnosis. *J Pediatr Oncol Nurs.* 1999 Oct;16(4):180–8.
56. S Shore RJS. Immune responses to exercise in children treated for cancer. 1999.
57. Marchese VG, Chiarello LA, Lange BJ. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42(2):127–33.
58. Marchese VG, Chiarello LA, Lange BJ. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42(2):127–33.
59. White J, Flohr JA, Winter SS, Vener J, Feinauer LR, Ransdell LB. Potential benefits of physical activity for children with acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Rehabil.* 2005 Jan;8(1):53–8.
60. Moyer-Mileur LJ, Ransdell L, Bruggers CS. 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.* 2009 Apr;31(4):259–66.
61. Tanir MK, Kuguoglu S. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey. *Rehabil Nurs.* 2013 Jan;38(1):48–59.
62. Hartman A, Te Winkel ML, Van Beek RD, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Kemper HCG, Hop WCJ, 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.* 2009 Jul 15;53(1):64–71.
63. Cox CL, Zhu L, Kaste SC, Srivastava K, Barnes L, Nathan PC, et al. Modifying bone mineral density, physical function, and quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Apr 1;65(4).
64. Braam KI, van der Torre P, Takken T, Veening MA, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJL. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2013 Apr 30;2013(4).

65. van Dijk-Lokkart EM, Braam KI, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJL, Takken T, Grootenhuis MA, et al. Effects of a combined physical and psychosocial intervention program for childhood cancer patients on quality of life and psychosocial functioning: results of the QLIM randomized clinical trial. *Psychooncology*. 2016 Jul 1;25(7):815–22.
66. Morales JS, Santana-Sosa E, Santos-Lozano A, Baño-Rodrigo A, Valenzuela PL, Rincón-Castanedo C, et al. Inhospital exercise benefits in childhood cancer: A prospective cohort study. *Scand J Med Sci Sports*. 2020 Jan 1;30(1):126–34.
67. Nielsen MKF, Christensen JF, Frandsen TL, Thorsteinsson T, Andersen LB, Christensen KB, et al. Effects of a physical activity program from diagnosis on cardiorespiratory fitness in children with cancer: a national non-randomized controlled trial. *BMC Med*. 2020 Jul 6;18(1).
68. Stössel S, Neu MA, Wingerter A, Bloch W, Zimmer P, Paret C, et al. Benefits of Exercise Training for Children and Adolescents Undergoing Cancer Treatment: Results From the Randomized Controlled MUCKI Trial. *Front Pediatr*. 2020 Jun 5;8.
69. Saultier P, Vallet C, Sotteau F, Hamidou Z, Gentet JC, Barlogis V, et al. A Randomized Trial of Physical Activity in Children and Adolescents with Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 1;13(1):1–13.
70. Esbenshade AJ, Friedman DL, Smith WA, Jeha S, Pui CH, Robison LL, et al. Feasibility and initial effectiveness of home exercise during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Phys Ther*. 2014 ;26(3):301–7.
71. Gohar SF, Comito M, Price J, Marchese V. Feasibility and parent satisfaction of a physical therapy intervention program for children with acute lymphoblastic leukemia in the first 6 months of medical treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 May;56(5):799–804.
72. Tanner L, Sencer S, Hooke MC. The Stoplight Program: A Proactive Physical Therapy Intervention for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2017 Sep 1;34(5):347–57.
73. Ladha AB, Courneya KS, Bell GJ, Field CJ, Grundy P. Effects of acute exercise on neutrophils in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: a pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Oct;28(10):671–7.
74. Kauhanen L, Järvelä L, Lähteenmäki PM, Arola M, Heinonen OJ, Axelin A, et al. Active video games to promote physical activity in children with cancer: A randomized clinical trial with follow-up. *BMC Pediatr*. 2014;14(1).
75. Vercher P, Hung YJ, Ko M. The Effectiveness of Incorporating a Play-based Intervention to Improve Functional Mobility for a Child with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia: A Case Report. *Physiother Res Int*. 2016 Dec 1;21(4):264–70.
76. Manchola-González JD, Bagur-Calafat C, Girabent-Farrés M, Serra-Grima JR, Pérez RÁ, Garnacho-Castaño MV, et al. 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. *Support Care Cancer*. 2020 Jul 1;28(7):3171–8.
77. Elnaggar RK, Mohamed RR. Aqua-Plyometric Exercises: Potential Implications for Bone Mineral Density, Functional Capacity, and Quality of Life in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Oncol Nurs*. 2021 Dec 1;37(6).

78. Elnaggar RK, Mohamed RR. Aqua-Plyometric Exercises: Potential Implications for Bone Mineral Density, Functional Capacity, and Quality of Life in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Oncol Nurs*. 2021;37(6):151225.
79. Tanriverdi M, Cakir E, Akkoyunlu ME, Cakir FB. Effect of virtual reality-based exercise intervention on sleep quality in children with acute lymphoblastic leukemia and healthy siblings: A randomized controlled trial. *Palliat Support Care*. 2022;1–7.
80. Bühl L, Abel T, Wolf F, Oberste M, Bloch W, Hallek M, et al. Feasibility and Potential Benefits of an Exercise Intervention in a Male With Down Syndrome Undergoing High-Dose Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report. *Integr Cancer Ther*. 2019 Feb 1;18.
81. Lima CR, Martins DF, Reed WR. Physiological responses induced by manual therapy in animal models: A scoping review. *Front Neurosci*. 2020;14:430.
82. Miwa S, Kamei M, Yoshida S, Yamada S, Aiba H, Tsuchiya H, et al. Local dissemination of osteosarcoma observed after massage therapy: a case report. *BMC Cancer*. 2019 Oct 23;19(1).
83. De Rezende LF, Da Costa ECS, Schenka NGM, Schenka AA, Uemura G. Effect of continuous and pulsed therapeutic ultrasound in the appearance of local recurrence of mammary cancer in rats. *J BUON*. 2012;17(3):581–4.
84. Zheng JY, Mixon AC, McLarney MD. Safety, Precautions, and Modalities in Cancer Rehabilitation: an Updated Review. *Curr Phys Med Rehabil Reports*. 2021 Sep 1;9(3):142.
85. Maltser S, Cristian A, Silver JK, Morris GS, Stout NL. A Focused Review of Safety Considerations in Cancer Rehabilitation. *PM R*. 2017 Sep 1;9(9 Suppl 2):S415.
86. Machado AFP, Liebano RE, Furtado F, Hochman B, Ferreira LM. Effect of High- and Low-Frequency Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Angiogenesis and Myofibroblast Proliferation in Acute Excisional Wounds in Rat Skin. *Adv Skin Wound Care*. 2016 Aug 1;29(8):357–63.
87. Time Exercise GL. Questionnaire GLTEQ.2019.

ANEXOS

ANEXO 1

Escala PEDro-Español

1. Los criterios de elección fueron especificados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos)	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
3. La asignación fue oculta	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
5. Todos los sujetos fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
9. 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"	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:

ANEXO 2

Cuestionario GLTEQ. (87)

During a typical 7-Day period (a week), how many times on the average do you do the following kinds of exercise for **more than 15 minutes** during your free time (write on each line the appropriate number).

Weekly leisure activity score = (9 × Strenuous) + (5 × Moderate) + (3 × Light)

	Times per week		Totals
a) STRENUOUS EXERCISE (HEART BEATS RAPIDLY) (e.g., running, jogging, hockey, football, soccer, squash, basketball, cross country skiing, judo, roller skating, vigorous swimming, vigorous long distance bicycling)		X9	
b) MODERATE EXERCISE (NOT EXHAUSTING) (e.g., fast walking, baseball, tennis, easy bicycling, volleyball, badminton, easy swimming, alpine skiing, popular and folk dancing)		X5	
c) MILD/LIGHT EXERCISE (MINIMAL EFFORT) (e.g., yoga, archery, fishing from river bank, bowling, horseshoes, golf, snow-mobiling, easy walking)		X3	
WEEKLY LEISURE-TIME ACTIVITY SCORE			

EXAMPLE

Strenuous = 3 times/wk

Moderate = 6 times/wk

Light = 14 times/wk

Total leisure activity score = (9 × 3) + (5 × 6) + (3 × 14) = 27 + 30 + 42 = 99

Godin Scale Score	Interpretation
24 units or more	Active
14 – 23 units	Moderately Active
Less than 14 units	Insufficiently Active/Sedentary

Adapted from: Godin, G. (2011). The Godin-Shephard leisure time physical activity questionnaire. *Health & Fitness Journal of Canada*, 4(2), 18-22.



ANEXO 3

Prueba de evaluación del movimiento para niños modificada (M-ABC2).
(74)

**Puntería
y Atrape**

Pruebas aplicadas por rango de edad			
Pruebas	Rango 1 (4-6 años)	Rango 2 (7-10 años)	Rango 3 (11-16 años)
Atrapar el saquito	✓		
Lanzar el saquito a una diana	✓		
Atrapar con dos manos		✓	
Lanzar el saquito a una diana		✓	
Atrapar la pelota con una mano			✓
Lanzar a una diana			✓

Equilibrio

Pruebas aplicadas por rango de edad			
Pruebas	Rango 1 (4-6 años)	Rango 2 (7-10 años)	Rango 3 (11-16 años)
Equilibrio sobre una pierna	✓		
Andar de puntillas	✓		
Saltar sobre alfombrillas	✓		
Equilibrio sobre un soporte		✓	
Andar adelante talón-punta		✓	
Saltar a la pata coja en línea		✓	
Equilibrio sobre dos soportes			✓
Andar atrás talón-punta			✓
Saltar a la pata coja en zig-zag			✓

**Destreza
Manual**

Pruebas aplicadas por rango de edad			
Pruebas	Rango 1 (4-6 años)	Rango 2 (7-10 años)	Rango 3 (11-16 años)
Introducir monedas	✓		
Enhebrar cuentas	✓		
Dibujar el trazado 1	✓		
Insertar clavijas		✓	
Entrelazar el cordel		✓	
Dibujar el trazado 2		✓	
Voltear clavijas			✓
Montar un triángulo			✓
Dibujar el trazado 3			✓

ANEXO 4

Escala del estado funcional de Karnofsky/Lansky (KPS (72)).

Escala Karnofsky	
100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
10	Moribundo.
0	Fallecido.

ANEXO 5

Cuestionario de actividad física para niños/adolescentes (PAQ-C). (14)

Cuestionario de actividad física para niños (PAQ-C)

Nombre: _____ Edad: _____
 Sexo: M-----F----- Grado: _____
 Profesor: _____

Queremos conocer cuál es tu nivel de actividad física en los últimos 7 días (última semana). Esto incluye todas aquellas **actividades como deportes, gimnasia o danza que hacen sudar o sentirte cansado, o juegos que hagan que se acelere tu respiración como jugar al pilla-pilla, saltar a la comba, correr, trepar y otras.**

Recuerda:

1. No hay preguntas buenas o malas. Esto NO es un examen
2. Contesta las preguntas de la forma más honesta y sincera posible. Esto es muy importante

1. Actividad Física en tu tiempo libre: ¿Has hecho alguna de estas actividades en los últimos 7 días (última semana)? Si tu respuesta es sí: ¿cuántas veces las has hecho? (Marca un solo círculo por actividad)

NO 1-2 3-4 5-6 7 VECES O MAS

	NO	1-2	3-4	5-6	7 VECES O MAS
Saltar a la comba					
Patinar					
Jugar a juegos como el pilla-pilla					
Montar en bicicleta					
Caminar (como ejercicio)					
Correr/footing					
Aerobic/spinning					
Natación					
Bailar/danza					
Bádminton					
Rugby					
Montar en monopatín					
Fútbol/ fútbol sala					
Voleibol					
Hockey					
Baloncesto					
Esquiar					
Otros deportes de raqueta					
Balonmano					
Atletismo					
Musculación/pesas					
Artes marciales (judo, kárate, ...)					
Otros					
Otros					

2. En los últimos 7 días, durante las clases de educación física, ¿cuántas veces estuviste muy activo durante las clases: jugando intensamente, corriendo, saltando, haciendo lanzamientos? (Señala sólo una)

No hice/hago educación física
 Casi nunca
 Algunas veces.....
 A menudo
 Siempre.....

3. En los últimos 7 días ¿ qué hiciste en el tiempo de descanso? (Señala sólo una)

Estar sentado (hablar, leer, trabajo de clase).....
 Estar o pasear por los alrededores.....
 Correr o jugar un poco
 Correr y jugar bastante.....
 Correr y jugar intensamente todo el tiempo

4. En los últimos 7 días, que hiciste hasta la comida(a demás de comer) (Señala sólo una)

Estar sentado (hablar, leer, trabajo de clase).....
 Estar o pasear por los alrededores.....
 Correr o jugar un poco
 Correr y jugar bastante.....
 Correr y jugar intensamente todo el tiempo

5. En los últimos 7 días, cuantas días después del colegio hiciste deportes, baile o jugaste a juegos en los que estuvieras muy activo? (Señala sólo una)

Ninguno.....
 1 vez en la última semana
 2-3 veces en la última semana
 4 veces en la última semana.....
 5 veces o más en la última semana

6. en los últimos 7 días, cuantas tardes hiciste deporte, baile o jugar a juegos en los que estuviste muy activo? (Señala sólo una)

Ninguno.....
 1 vez en la última semana
 2-3 veces en la última semana
 4-5 veces en la última semana.....
 6-7 veces en la última semana

7. El último fin de semana, ¿cuántas veces hiciste deportes, baile o jugar a juegos en los que estuviste muy activo? (Señala sólo una)

Ninguno.....
 1 vez.....
 2-3 veces.....
 4-5 veces.....
 6 o mas veces.....

8. ¿Cuál de las siguientes frases describen mejor tu última semana? Lee las cinco antes de decidir cuál te describe mejor. (Señala sólo una)

Todo o la mayoría de mi tiempo libre lo dediqué a actividades que suponen poco esfuerzo físico.....

Algunas veces (1 o 2 veces la última semana) hice actividades físicas en mi tiempo libre (por ejemplo, hacer deportes, correr, nadar, montar en bicicleta, hacer aeróbic).....

A menudo (3-4 veces en la última semana) hice actividad física en mi tiempo libre.....

Bastante a menudo (5-6 veces en la última semana) hice actividad física en mi tiempo libre.....

Muy a menudo (7 o más veces en la última semana) hice actividad física en mi tiempo libre.....

9. Señala con qué frecuencia hiciste actividad física para cada día de la última semana (como hacer deporte, jugar, bailar o cualquier otra actividad física)

	Ninguna	Poca	Normal	Bastante	Mucha
Lunes					
Martes					
Miércoles					
Jueves					
Viernes					
Sábado					
Domingo					

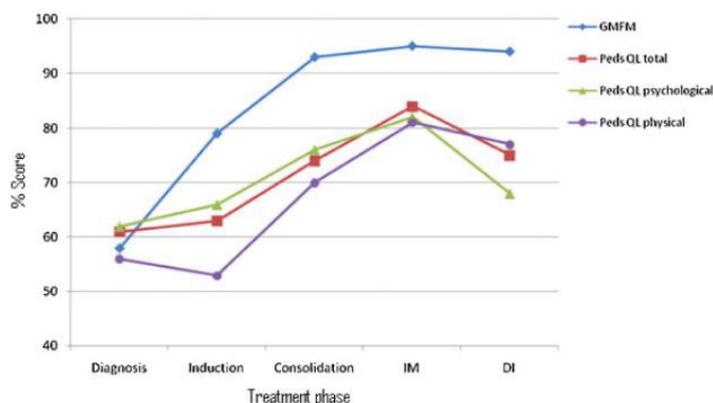
10. ¿Estuviste enfermo esta última semana o algo impidió que hicieras normalmente actividades físicas? (Señala sólo una)

Si.....
 No.....

Si la respuesta es si, que impidió:.....

ANEXO 6

En este gráfico se interpretan los resultados de las puntuaciones medias de GMFM y PedsQL de todos los pacientes, desde el diagnóstico de LLA y durante todas las fases de la quimioterapia: inducción, consolidación, IM (mantenimiento) y DI (intensificación). (71)



ANEXO 7

Programa Stoplight para niños y adolescentes diagnosticados de LLA. (72)

Functional Performance	Outcome Measurement	Red Level 	Red Intervention	Yellow Level 	Yellow Intervention	Green Level 	Green Intervention
Activity level	Performance scale	≤60	<ul style="list-style-type: none"> Strengthening Activity modification 	70-90	<ul style="list-style-type: none"> Strengthening Cycle training 	100	<ul style="list-style-type: none"> 60 min/day PA recommendation
Joint ROM	Visual estimation/ goniometer	Abnormal flexibility	<ul style="list-style-type: none"> Stretching Orthotics Neuromuscular reeducation 	Abnormal flexibility	<ul style="list-style-type: none"> Stretching Orthotics Neuromuscular reeducation 	Normal flexibility	<ul style="list-style-type: none"> Ankle and hamstring stretching during treatment
Passive ankle ROM	Goniometer	≤0°	<ul style="list-style-type: none"> Gait training 	0-10°	<ul style="list-style-type: none"> Gait training 	≥10°	<ul style="list-style-type: none"> See above
Floor to stand	½ kneel to stand	Unable	<ul style="list-style-type: none"> Strengthening Motor skill training 	Needs upper extremity support	<ul style="list-style-type: none"> Strengthening Motor skill training 	Independent	<ul style="list-style-type: none"> See above
Gait	Observational analysis	<ul style="list-style-type: none"> Toe drag Toe walking Moderate foot slap Drop foot Lateral lurch 	<ul style="list-style-type: none"> Gait training Orthotics See above 	<ul style="list-style-type: none"> Mild foot slap Short step length Endurance 	<ul style="list-style-type: none"> Gait training Consider orthotics See above 	Normal heel-toe gait pattern	<ul style="list-style-type: none"> See above
Balance	SLS	Severe impairment for age	<ul style="list-style-type: none"> Balance training 	Moderate impairment for age	<ul style="list-style-type: none"> Balance training 	At norm for age	<ul style="list-style-type: none"> Balance incorporated in PA
Gross motor skills	PDMS II or BOT-2	≥1.5-2 SD below mean	<ul style="list-style-type: none"> Motor skill training See above 	1-1.5 SD below mean	<ul style="list-style-type: none"> Motor skill training See above 	Within 1 SD of mean	<ul style="list-style-type: none"> See above
Typical PT frequency		1×/week		1-2×/month		Reassessments	

Abbreviations: BOT-2, Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency version II; PA, physical activity; PDMSII, Peabody Developmental Motor Scales version II; ROM, range of motion; SLS, single leg stance.