

Efecto de un programa de ejercicio en niños y adolescentes sobrevivientes a largo plazo de Leucemia Aguda Linfoblástica: Ensayo Clínico Aleatorizado.

Jahn Dubery Manchola González

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

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

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**Efecto de un programa de ejercicio en niños y adolescentes
sobrevivientes a largo plazo de Leucemia Aguda Linfoblástica.
Ensayo Clínico Aleatorizado**

Doctorando: Jahn Dubery Manchola Gonzalez

Director: Dra. Caritat Bagur i Calafat

Co-director: Dr. Ricard Serra Grima

AGRADECIMIENTOS

Llegada a este punto ha significado que he logrado finalizar el largo proceso de la tesis doctoral y no podría terminar sin dar mis más sinceros agradecimientos a todas las personas que han hecho parte de este recorrido.

A mis padres y hermana por su confianza y su apoyo absoluto en todos los caminos que he emprendido en la vida. Por enseñarme que en la vida se puede lograr todo lo que nos proponemos. Gracias infinitas por entender mis tiempos de ausencia y aceptarlos sin reproches. Quiero dedicar unas palabras a mi madre para manifestar mi admiración por ella y agradecer su entrega y cariño.

A mis directores de tesis Dra Caritat Bagury Dr. Ricart Serra, por que con su ayuda comencé esta línea de investigación, que no hubiera sido posible sin su apoyo. Gracias por creen en mi y por el apoyo continuo en tutorías, revisiones y en mil momentos más en los que han sido mi soporte. En este punto también quiero dar las gracias a la Dra. Monserrat Girabent del departamento de fisioterapia de la universitat internacional de Catalunya por sus asesorías y por sus aportaciones en el trabajo publicado, ha representado una parte importante durante este proceso.

A los más importantes, un agradecimiento muy especial a todos los niños y padres que participaron en el estudio, porque siempre estuvieron dispuestos a colaborar desde el comienzo. Sin ellos no hubiese sido posible este estudio. Quiero hacer mención a las palabras de agradecimiento un padre, que sin duda representan gran parte de la satisfacción que siento al finalizar esta tesis.

“Soy la mamá de Lucía Ramos, quería informaros de lo importante que ha sido el programa de ejercicios para nosotros.

Debido a la enfermedad tanto ella, como nosotros por protegerla, habíamos limitado mucho las actividades físicas que hacía. Gracias al programa, descubrimos que podía hacer muchas más cosas de las que hacía y el deporte se ha convertido en algo constante y rutinario en su vida, mejorando su aspecto y su estado físico de una manera increíble, hasta el punto que realiza las actividades igual o mejor que las compañeras de su edad.

En la actualidad, realiza las dos horas de educación física en el Colegio, 1 hora y cuarto de expressing a la semana, 1 hora de baile contemporáneo a la semana y una hora y media de baile moderno a la semana.

De los cincos con ayuda que sacaba en los exámenes de Educación física ha pasado a un diez en respiración y resistencia en unos meses, lo que le hace sentirse mejor y más feliz.

Si aún utilizáis este correo quería decíroslo, para que continuéis promoviendo el deporte en los niños oncológicos, porque los resultados son maravillosos“.

No puedo dejar de nombrar a 5 personas a las que tengo un gran cariño y que sin ellas es posible que no hubiera llegado a este punto, Jordi Royo, Robinson Ramirez, Noemi Serra, Manuel G y Nelly Ada, que con sus conocimientos, experiencia o palabras de aliento, permitieron en muchos momentos tirar hacia delante y no quedarme en el camino. GRACIAS por su paciencia y por la ayuda continúa y sincera.

No puedo dejar de nombrar a los profesores de educación física, directora y alumnos del Centre d'estudis Mollet provincia de Barcelona, al servicio de pruebas de esfuerzo y pediatría del Hospital Sant Pau, las enfermeras, la Dra. Maite Oñate, Dra. Gloria y en especial a la Dra. Roser Alvarez quien hizo parte de este proyecto y que trabajo codo a codo conmigo. Siempre estuvo allí firme creyendo en lo que hacíamos, sin importar su cansancio después de un día de guardia, las jornadas en el hospital tomando los electrocardiogramas y la gestión de documentación requerida por el hospital. Al Dr. Ricard Serra por su ayuda en la realización de las pruebas de esfuerzo y su entrega con los niños. Siento una gran admiración hacia él, ha demostrado ser un gran profesional y una gran persona. Además debo resaltar su ardua labor en fomentar la actividad física en los niños.

Finalmente quiero agradecer a la universidad del Rosario de Colombia, especialmente al programa de maestría de actividad física, por su colaboración en el préstamo de material para el desarrollo del estudio. Además agradecer las tutorías del Dr. Robinson Ramirez, que con su experiencia enriqueció mi trabajo.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	ii
ÍNDICE DE FIGURAS	v
ÍNDICE DE TABLAS	vii
RESUMEN	ix
ESTRUCTURA DE LA TESIS	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS	xv
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA	3
1.1.1 Fisiopatología	3
1.1.2 Etiología	4
1.1.2.1 Factores ambientales	5
1.1.2.2 Factores genéticos	6
1.1.2.3 Factores hereditarios	7
1.1.2.4 Secundario a la Quimioterapia	8
1.1.3 Clasificación	8
1.1.3.1 Clasificación Francesa-Americana-Britanica (FAB) o Morfológica	8
1.1.3.2 Clasificación inmunobiológica	8
1.1.3.3 Leucemias agudas de linaje mixto	9
1.1.4 Incidencia y supervivencia	10
1.1.4.1 Tendencia de la incidencia en el tiempo	11
1.1.4.2 Comparación entre España y Europa	11
1.1.4.3 Supervivencia	12
1.1.4.4 Tendencias en la supervivencia en España	12
1.1.5 Presentación Clínica	12
1.1.6 Diagnóstico	14
1.1.7 Tratamiento	16
1.1.7.1 Fase de Inducción	18
1.1.7.2 Fase de Intensificación (consolidación)	20
1.1.7.3 Fase de Mantenimiento	21
1.1.7.4 Trasplante hematopoyético	22
1.1.7.5 Tratamiento del sistema nervioso central	22
1.2 EFECTOS COLATERALES A CORTO Y LARGO PLAZO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	24

1.2.1	Cardiotoxicidad-----	27
1.2.2	Neurotoxicidad -----	28
1.2.3	Alteraciones en el hueso-----	29
1.2.4	Alteraciones endocrinas -----	30
1.3	ACTIVIDAD FÍSICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES-----	31
1.3.1	Respuestas fisiológicas del niño y adolescente al ejercicio-----	32
1.3.1.1	Vía aeróbica -----	33
1.3.1.2	Umbral anaeróbico (UA) -----	34
1.3.2	Respuesta ventilatoria-----	35
1.3.3	Respuesta cardiovascular-----	35
1.3.4	Prescripción de ejercicio en niños-----	37
1.3.4.1	Entrenamiento de la resistencia aeróbica -----	38
1.3.4.2	Entrenamiento de la fuerza -----	40
1.3.4.3	Entrenamiento de la flexibilidad-----	41
1.3.5	Métodos para la valoración de la actividad física-----	42
1.3.5.1	Mediciones objetivas -----	42
1.3.5.2	Mediciones subjetivas -----	44
1.4	ACTIVIDAD FÍSICA Y CANCER-----	48
1.4.1	Prescripción de ejercicio en sobrevivientes de cáncer -----	51
1.5	ACTIVIDAD FÍSICA Y LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA INFANTIL ---	55
1.5.1	Intervenciones de entrenamiento físico para niños y adolescentes diagnosticados de ALL-----	60
1.5.2	Intervención según fase de tratamiento médico -----	63
1.5.2.1	Intervención durante el tratamiento con quimioterapia -----	63
1.5.2.2	Intervención después de la quimioterapia -----	70
2	JUSTIFICACIÓN -----	73
3	ETAPA 1-----	77
3.1	Hipótesis-----	79
3.2	Objetivos -----	79
3.3	Material Y Métodos -----	79
3.3.1	Población de estudio -----	79
3.3.1.1	Criterios de exclusión-----	80
3.3.2	Muestra -----	80
3.3.3	Variables de estudio -----	80
3.3.4	Procedimiento e intervención-----	81
3.3.5	Análisis estadístico-----	82

3.3.6	Consideraciones éticas -----	83
3.4	Resultados -----	84
3.4.1	Descriptivos de la muestra -----	84
3.4.2	Índice de fiabilidad -----	85
4	ETAPA 2-----	89
4.1	Hipótesis-----	91
4.2	Objetivos -----	91
4.2.1	Objetivo principal -----	91
4.2.2	Objetivos secundarios-----	91
4.3	Material y Métodos -----	92
4.3.1	Tipo de diseño de estudio -----	92
4.3.2	Población de estudio -----	92
4.3.3	Criterios de selección-----	92
4.3.4	Muestra -----	93
4.3.5	Variables e instrumentos de medida del estudio-----	93
4.3.5.1	Sociodemográficas y antropométricas -----	93
4.3.5.2	Capacidad funcional cardiorrespiratoria. Variables derivadas de la prueba de esfuerzo: -----	94
4.3.5.3	Fuerza-----	95
4.3.5.4	Flexibilidad -----	96
4.3.5.5	Habilidad motora-----	97
4.3.5.6	Niveles de Actividad Física-----	98
4.3.5.7	Calidad de vida-----	98
4.3.6	Intervención-----	101
4.3.7	Procedimiento -----	115
4.3.8	Análisis Estadístico -----	116
4.3.9	Consideraciones éticas -----	116
5	RESULTADOS-----	117
5.1.1	Adherencia al programa -----	119
5.1.2	Descriptivos de la muestra -----	120
5.1.2.1	Capacidad funcional cardiorrespiratoria -----	121
5.1.2.2	Descriptivos de fuerza, flexibilidad y habilidad motora -----	122
5.1.2.3	Descriptivo nivel de actividad física -----	123
5.1.2.4	Descriptivos Calidad de vida-----	126
5.1.3	Comparaciones basales de los grupos-----	131
5.1.3.1	Antropometría y edad -----	131

5.1.3.2	Capacidad funcional cardiorrespiratoria -----	132
5.1.3.3	Fuerza, flexibilidad y habilidad motora -----	133
5.1.3.4	Nivel de actividad física -----	134
5.1.3.5	Calidad de vida-----	134
5.1.4	Comparación entre grupos tras la intervención -----	135
5.1.4.1	Antropometría -----	135
5.1.4.2	Capacidad funcional cardiorrespiratoria -----	136
5.1.4.3	Fuerza, flexibilidad y movilidad funcional habilidad motora: motora -	141
5.1.4.4	Niveles de actividad física -----	143
5.1.4.5	Calidad de vida-----	144
6	DISCUSIÓN-----	151
	Etapas 1 -----	153
6.1	Fiabilidad Versión Española Del Cuestionario De Actividad Física PAQ-C Para Niños -----	153
6.2	Efectos del programa de ejercicio -----	155
6.2.1	Capacidad funcional cardiorrespiratoria -----	155
6.2.2	Fuerza-----	157
6.2.3	Habilidad motora y flexibilidad-----	158
6.2.4	Niveles de Actividad física-----	161
6.2.5	Calidad de vida-----	164
6.3	Limitaciones del estudio -----	165
6.4	Futuras líneas de investigación -----	166
7	CONCLUSIONES -----	167
8	REFERENCIAS-----	171
9	ANEXOS-----	199

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Evolución de una célula sanguínea.....	4
Figura 2: Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración.	9
Figura 3: Rx de tórax de una niña de 2 años con una leucemia linfoblástica aguda T	14
Figura 4: Niña de 14 años con LLA de estirpe T	14
Figura 5: Efectos cardiovasculares de los medicamentos para la quimioterapia	28
Figura 6: Pirámide de actividad.....	58
Figura 7: Recogida de datos del cuestionario PAQ-C	82
Figura 8: Gráfico de Bland y Altman para el ICC M1-M2.....	86
Figura 9: Gráfico de Bland y Altman para el ICC M2-M3.....	87
Figura 10: Gráfico de Bland y Altman para el ICC M1-M3.....	87
Figura 11: Registro prueba de esfuerzo.....	95
Figura 12: Test Hand Grip.....	95
Figura 13: Test sit and reach	96
Figura 14: Diagrama de flujo del estudio.....	119
Figura 15: Gráfico para la clasificación de la LLA según el riesgo.....	120
Figura 16: Descriptivo de la variable flexibilidad.....	122
Figura 17: Puntuaciones media PAQ-C y PAQ-A.....	125
Figura 18: Puntuación media para la clasificación de la intensidad de la actividad física según Dan SP (2007)	126
Figura 19: Descriptivos dimensiones CIP-AE.....	128
Figura 20: Resultados puntuaciones obtenidas en dimensiones CHIP-CE-CRF	129
Figura 21: Resultados puntuaciones obtenidas en dimensiones CHIP-CE-PRF	130
Figura 22: Comparaciones entre el grupo control y grupo intervención en la variables VO ₂ máx	139
Figura 23: Comparaciones entre el grupo control y grupo intervención en la variables VE.....	139
Figura 24: Comparaciones entre el grupo control y grupo intervención en la variable Carga.....	140
Figura 25: Comparaciones entre el grupo control y grupo intervención en la variable Tiempo test.....	140
Figura 26: Comparaciones entre GC y GI en la variable de fuerza	142
Figura 27: Comparaciones entre GC y GI en las variables TUDS y TUG.....	142
Figura 28: Comparaciones entre GC y GI en la variable niveles de actividad física .	143

Figura 29: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión satisfacción	145
Figura 30: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión seguridad	145
Figura 31: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión resistencia	146
Figura 32: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión riesgos	146
Figura 33: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión función	147
Figura 34: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión satisfacción	148
Figura 35: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión bienestar	149
Figura 36: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión resistencia	149
Figura 37: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión riesgos	150
Figura 38: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión función	150

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Traslocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA.	7
Tabla 2: Respuestas fisiológicas del ejercicio agudo en niños comparado con adultos	33
Tabla 3: Recomendaciones de frecuencia, intensidad, tiempo y tipo.....	38
Tabla 4: Cuestionarios validados al castellano para medir AF	45
Tabla 5: Recomendaciones generales para individuos con cáncer	53
Tabla 6: Estudios que han valorado el efecto del ejercicio durante el tratamiento con quimioterapia	65
Tabla 7: Estudios que han valorado el efecto del ejercicio después del tratamiento después de la quimioterapia	71
Tabla 8: Distribución de la muestra según edad y sexo.....	84
Tabla 9: Frecuencia de respuestas para cada uno de los ítems.....	85
Tabla 10: Coeficiente de correlación intraclase y suma total del PAQ-C	86
Tabla 11: Media y desviación de la puntuación total del PAQ-C según sexo.....	88
Tabla 12: Programa de ejercicio contenido en plataforma web	104
Tabla 13: Rutinas y temporización de las actividades	114
Tabla 14: Resultados antropométricos	120
Tabla 15: Tiempo desde diagnóstico y finalización de tratamiento	121
Tabla 16: Estadísticos descriptivos prueba de esfuerzo	121
Tabla 17: Descriptivos para las variables de fuerza, flexibilidad y habilidad motora .	122
Tabla 18: Valores de frecuencia de respuestas PAQ	123
Tabla 19: Media y desviación de la puntuación total del PAQ	124
Tabla 20: Media y desviación de la puntuación total del PAQ-C y PAQ-A.....	124
Tabla 21: Clasificación de la actividad física según Dan SP (2007).....	125
Tabla 22: Puntuaciones medias y desviación estándar de las subdimensiones del CHIP-AE	127
Tabla 23: Puntuaciones medias y desviación estándar de las dimensiones del CHIP- CE-CRF	129
Tabla 24: Puntuaciones medias y desviación estándar de las dimensiones del CHIP- CE-PRF	130
Tabla 25: Resultados antropométricos	131
Tabla 26: Resultados basales de la prueba de esfuerzo	132
Tabla 27: Estadísticos descriptivos fuerza y rendimiento motor	133
Tabla 28: Descriptivo puntuación PAQ.....	134
Tabla 29: Estadístico descriptivo del cuestionario CHIP-CRF y CHIP-A.....	135

Tabla 30: Resultados antropométricos	135
Tabla 31: Resultados prueba de esfuerzo en grupo control y grupo intervención.....	137
Tabla 32: Resultados de fuerza, flexibilidad y habilidad motora entre grupo control y grupo intervención	141
Tabla 33: Resultados niveles de actividad física	143
Tabla 34: Resultados nivel de calidad de vida- CHIP	144
Tabla 35: Resultados nivel de calidad de vida- CHIP-PRF	147

RESUMEN

La leucemia es el cáncer más común en la infancia y, concretamente, el de origen linfoblástico es el más frecuente en población menor a 15 años en España. Los avances médicos y la eficacia asistencial han aumentado las cifras de supervivencia. Paralelamente se han evidenciado una serie de efectos relacionados con el diagnóstico de la enfermedad y/o el tratamiento médico. Dentro de estos se describe la obesidad, osteopenia, atrofia muscular, alteraciones motoras, etc, que además podrían ser agravados por los bajos niveles de actividad física presentes en los niños sobrevivientes de leucemia aguda linfoblástica. En este contexto, la actividad física ha sido propuesta como una intervención prometedora, teniendo en cuenta que son muchos los beneficios que se obtienen de su práctica habitual. A pesar de esto, pocos estudios se han realizado en los niños y adolescentes que han finalizado con el tratamiento de quimioterapia, aun teniendo en cuenta que las condiciones físicas relacionadas con la salud continúan disminuidas en esta población.

Este estudio valora los efectos de un programa de ejercicio de baja intensidad, pautado y supervisado, en niños y adolescentes sobrevivientes de leucemia aguda linfoblástica LLA.

El estudio se estructuró en dos etapas: en la Etapa 1 se analizó la fiabilidad del cuestionario de actividad física (AF) para niños PAQ-C. Este estudio se hizo necesario ya que se carecía de instrumentos validados al castellano para la valoración de la AF en menores de 14 años. Este trabajo permitió a posterior, contar con un instrumento fiable para valorar los niveles de AF de los niños sobrevivientes de LLA participantes en la etapa 2. La Etapa 2 mediante un ensayo clínico aleatorizado, analizó los efectos de un programa de ejercicio en una muestra de 24 niños/adolescentes que habían finalizado el tratamiento de quimioterapia por diagnóstico de LLA. Los participantes que fueron asignados al grupo intervención (GI) realizaron un programa de ejercicio de baja intensidad durante 16 semanas, este programa estaba contenido en una plataforma web. El grupo control (GC) no realizó ningún tipo de actividad fuera de la habitual. Para ambos grupo se evaluaron variables de capacidad funcional cardiorrespiratoria, fuerza de prensión, flexibilidad, habilidad motora y

niveles de actividad física y calidad de vida. Esta evaluación se realizó al inicio del estudio y posterior a las 16 semanas de intervención.

Los datos obtenidos en la etapa 1, se trataron mediante el coeficiente de correlación intraclass (ICC) para la fiabilidad y el Coeficiente α de Cronbach para la consistencia interna. Para el análisis de los datos en la Etapa 2, se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas. Las comparaciones múltiples entre el GI y GC fueron ajustadas mediante el test de Bonferroni.

Los resultados obtenidos permiten demostrar que el cuestionario de actividad física PAQ-C presenta una buena fiabilidad, con un ICC superior a 0.73 y una consistencia interna con un coeficiente de $\alpha = 0,83$.

En la Etapa 2, los resultados mostraron en el GI un efecto de interacción significativo grupo x tiempo en el VO_2 máx ($p = 0,040$) para la aptitud cardiorrespiratoria, en el hand grip ($p = 0.007$) para la fuerza y en el TUDS ($p = 0.045$) y TUG test ($p = 0.040$) para las habilidades motoras. No hubo diferencias significativas entre el GI y el GC en los niveles de actividad física, ni en la autopercepción de calidad de vida.

De acuerdo con los resultados encontrados podemos concluir en la Etapa 1, que el cuestionario de actividad física PAQ-C presenta una buena fiabilidad para valorar la actividad física en niños españoles de entre 8 y 14 años. Y en la Etapa 2, que la realización de un programa de ejercicio de baja intensidad, estructurado y supervisado, mejora la capacidad funcional cardiorrespiratoria, la fuerza y la habilidad motora en los niños y adolescentes supervivientes de ALL.

Palabras clave: Cáncer; Leucemia; Supervivientes; Niños; Actividad Física; Condición Física

ESTRUCTURA DE LA TESIS

La tesis doctoral está estructurada en dos etapas de desarrollo consecutivo.

El objetivo principal de este trabajo está contenido en la etapa 2: *“efectividad de un programa de ejercicio en la mejora de las capacidades físicas de niños y adolescentes sobrevivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica”*. Dentro de esta etapa, una de las variables que se evalúa es la actividad física habitual mediante la familia de cuestionarios de actividad física PAQ. Debido a la franja de edad de la muestra estudiada, fue necesario utilizar las 2 versiones del cuestionario, para niños menores de 14 años (PAQ-C) y adolescentes mayores de 14 años (PAQ-A). Para el primer cuestionario (PAQ-C), fue necesario realizar un análisis previo de fiabilidad debido a que se carecía de una versión en castellano, que corresponde a la etapa 1.

Ambas etapas cuentan con sus propias hipótesis, objetivos, material y métodos, así como resultados propios. Los apartados de introducción, justificación son comunes.

LISTA DE ABREVIATURAS

En el presente estudio se han utilizado las siguientes abreviaturas que se detallan en orden alfabético:

ACSM:	American college of sports medicine
AF:	Actividad física
AML:	Leucemias agudas mieloide
CHIP-AE:	Child Health and Illness Profile –Adolescent Edition
CHIP-CE-CRF:	Child Health and Illness Profile –Children Edition
CHIP-CE-PRF:	Child Health and Illness Profile –Parent Edition
ECG:	Electrocardiograma
FC:	Frecuencia cardiaca
GC:	Grupo control
GI:	Grupo intervención
LL:	Leucemias linfoides
LLA:	Leucemia aguda linfoblástica
OMS:	Organización mundial de la salud
PA:	Presión arterial
PAQ:	Cuestionario de Actividad Física
PAQ-A:	Cuestionario de Actividad Física adolescente
PAQ-C:	Cuestionario de Actividad Física niño/children
O₂:	Pulso de oxígeno
QOL:	Calidad de vida
RER:	Cociente respiratorio
RNTI-SEHOP:	Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas
ROM:	Amplitud de movimiento
SNC:	Sistema nervioso central
TUDS:	Timed up and down stairs test
TUG:	Timed up and go test
UA:	Umbral anaeróbico

VO₂ máx:	Consumo máximo de oxígeno
VCO₂:	Producción de dióxido de carbono
VCR:	Vincristina
VE:	Volumen espirado

1 INTRODUCCIÓN

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a una mutación somática de la célula progenitora según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide. Su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas, respectivamente.

Las células leucémicas se dividen más lentamente y les cuesta más tiempo sintetizar el ADN que las otras células hematopoyéticas normales, pero se acumulan sin remisión compitiendo con las células hematopoyéticas normales, dando lugar a anemias, trombopenias y neutropenias.

Las leucemias siguen la clasificación Internacional para Cáncer Infantil (ICCC-3, 3ª edición), esta ha permitido en su última versión una mayor precisión y especificidad en la clasificación en los tumores hematológicos (leucemias y linfomas). Dentro del grupo de las leucemias se encuentran: las leucemias agudas linfoblásticas (LLA) y leucemias agudas mieloide (AML). Siendo esta última (AML) la menos común, representando aproximadamente un 18% de las leucemias infantiles(1).

En este capítulo haremos énfasis en la leucemia Aguda Linfoblástica

2.1 LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

2.1.1 Fisiopatología

La leucemia aguda linfoblástica (LLA) es el tipo de cáncer más común en la infancia, representando un 23% de los cánceres en menores de 15 años; es una enfermedad neoplásica que se origina de la mutación somática de un progenitor linfoide único B o T (Figura 1) en algunas de las fases diferenciadas de la maduración celular. Se caracteriza porque hay demasiadas células madre que se convierten en linfoblastos que pueden denominarse según la línea de células linfoides que deberían haber seguido, precursores de linfocitos B (Pre-B) o de linfocitos T (Pre-T). La mayoría de las LLA son tumores precursores de

las células B, que típicamente se manifiestan como leucemias agudas infantiles con amplia afectación de la médula ósea. La LLA de precursores de las células T, que es menos común, tiende a desarrollarse en hombres adolescentes como linfoma, el cual es otro tipo de cáncer, que muchas veces compromete al timo(2).

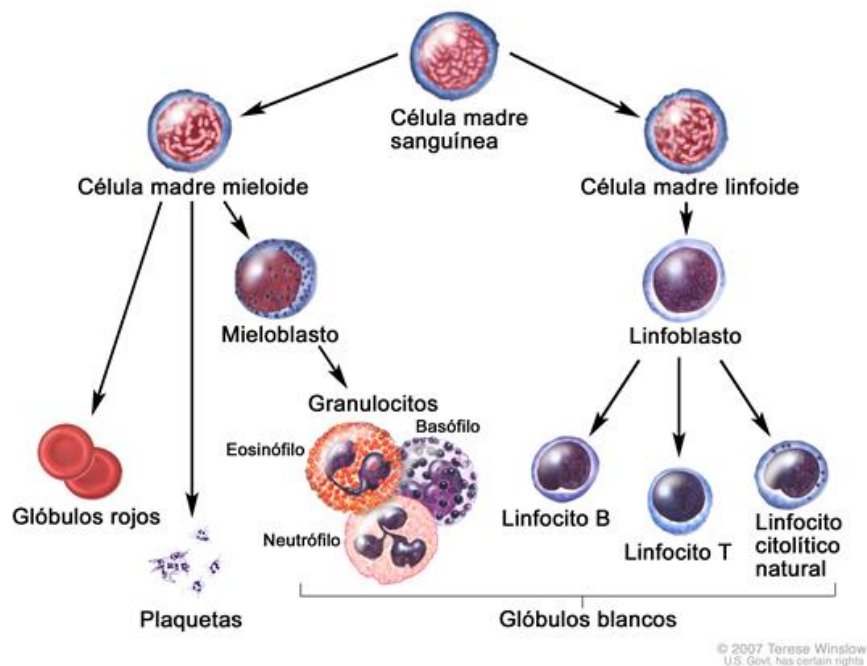


Figura 1 Evolución de una célula sanguínea. Los diferentes linajes de células sanguíneas e inmunitarias, incluso linfocitos T y B, se derivan de una célula madre sanguínea común. Fuente: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-infantil-pdq>

2.1.2 Etiología

El inicio y la progresión de la LLA se produce por mutaciones sucesivas que difieren según la fase de maduración en la que se encuentran las células blásticas. Los diferentes subtipos de LLA parecen tener orígenes genéticamente distintos.

No existe un factor etiológico específico, las leucemias agudas de la infancia están asociadas entre un 5 a 10% a síndromes genéticos y a la exposición de radiación ionizante(3), para el 90% restante la etiopatogenia se postula por ser un proceso multifactorial por mutaciones somáticas. Cuando la leucemia se inicia durante la vida fetal, la mayoría de ellos requieren eventos postnatales que contribuyen a la formación de mutaciones secundarias(3-5). La susceptibilidad

genética se ha explorado como un factor de riesgo, ya que la exposición del medio ambiente del niño a xenobióticos, directa o indirectamente, pueden contribuir a la acumulación de mutaciones somáticas (5,6).

Gisele D Brinsson, et al (2015) concluye en su trabajo que la susceptibilidad genética contribuye al riesgo de leucemia infantil a través de los efectos de gen-gen y las interacciones gen-ambiente.

Factores relacionados con la LLA:

2.1.2.1 Factores ambientales

1. Exposición a las radiaciones ionizantes o mutágenos químicos (5,7). Existe una fuerte evidencia sobre la relación entre cáncer y radiaciones ionizantes; entre las neoplasias más radiogénicas está la leucemia (8,9). Este hecho se ha podido observar en los sobrevivientes a las bombas atómicas, que han estado expuestos a altas dosis de radiaciones ionizantes (8). Algunos estudios reportan que la exposición de estas radiaciones a dosis bajas también pueden estar relacionada con algunos casos de leucemia u otro tipo de cáncer(10,11), está claro que independientemente de la dosis, existe una relación entre la exposición a radiaciones ionizantes y leucemia.
La exposición prenatal a los rayos X ha sido asociada a un bajo pero significativo riesgo de leucemia aguda (12).
2. Campos electromagnéticos: Joachim Schüz (2011) en su meta-analysis sugiere que los altos niveles de radiación de campo electromagnético (es decir, flujo magnético densidades > 0.2 mT) están asociados con un riesgo de leucemia, pero la fiabilidad de este hallazgo es incierta. Demostrar que la exposición a campos electromagnéticos no causa la leucemia aguda linfoblástica es imposible, pero la mayoría de estas radiaciones podrían estar implicadas en unos pocos casos de leucemia. La probabilidad de que la exposición a la radiación a campos electromagnético sea causa del desarrollo de la leucemia se reduce por la ausencia de cualquier mecanismo biológico o modelo in vitro o in vivo que lo demuestre (13).

3. Exposiciones involuntarias a agentes ambientales como el tabaco, humo, pesticidas, productos químicos domésticos y pinturas son factores de riesgo potenciales para la Leucemia Aguda, ya que algunos pueden contener sustancias cancerígenas para los seres humanos, tales como disolventes orgánicos (derivados del benceno), hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), y compuestos organoclorados(14). A esto se suma que los niños son más vulnerables y susceptibles a los tóxicos ambientales debido a la inmadurez fisiológica.
4. Agentes infecciosos: en especial los virales, la relación entre virus y riesgo de leucemia, puede ser debido a que la mayoría de las LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales. El virus de Epstein-Barr en la LLA-L3 y los HTLV I y II en algunos casos de leucemias del adulto, han sido los únicos con una clara asociación(15,16). Es importante seguir explorando los posibles mecanismos biológicos infecciosos en la promoción de LLA(17), ya que eventualmente podría conducir a intervenciones profilácticas.

2.1.2.2 Factores genéticos

Los factores genéticos están vinculados cada vez más con la etiología de las leucemias agudas(18,19). Esta afirmación está basada en: 1) existe una estrecha asociación de las LLA y algunas translocaciones cromosómicas (Tabla 1); 2) la frecuencia de leucemia aguda es mayor en los familiares de pacientes con LLA; y 3) algunas enfermedades genéticas aumentan el riesgo de LLA, entre ellas se destacan: el síndrome de Down(20), los niños que lo padecen tienen de 10 a 30 veces más riesgo de LLA, teniendo más probabilidad de leucemia de precursores B (21). Otras enfermedades genéticas son Klinefelter, neurofibromatosis(22), Schwachman(23,24), síndrome de Bloom (25), Fanconi, ataxia-telangiectasia(26), esta última puede permitir un aumento en la producción de translocaciones en el momento de las recombinaciones V(D)J, lo que lleva a tener una predisposición a tener LLA(27).

En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Los modelos experimentales han permitido conocer que, para que se desarrolle una leucemia, son necesarias varias alteraciones genéticas. En el estudio de Mullinghan se ha identificado una media de 6 alteraciones en las copias de DNA en los casos de LLA infantil(28).

Tabla 1 Traslocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA. Fuente: Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría integral* 2012; XVI(6): 453-462

TRASLOCACIONES CROMOSÓMICAS MÁS FRECUENTES EN LLA			
Translocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
t(1:19)(q23;p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B hiperleucocitosis. Necesario tratamiento intensivo
t(9:22)(q34;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia. Tratamiento imatinib. Hiperleucocitosis
t(4:11)(q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre
t(12:21)(p13;q22)	25% LLA B pre	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico. pre Marcada sensibilidad a la asparraginas

2.1.2.3 Factores hereditarios

La herencia desempeña un papel menor como causa de la enfermedad, sin embargo se ha observado una relación en hermanos gemelos, cuando un gemelo desarrolla leucemia el otro tiene un 20% más de probabilidad de hacerlo, esta posibilidad aumenta cuando la leucemia se presenta durante el primer año de vida. Estudios previos han demostrado metástasis intrauterinas de un gemelo a otro al compartir circulación placentaria, esto podría explicar la leucemia concordante(29,30).

2.1.2.4 Secundario a la Quimioterapia

Se ha encontrado que la quimioterapia usada para el tratamiento de distintos tumores, puede tener efecto leucemógeno, dentro de ellos se incluyen los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa II. Se postula que el mecanismo de leucemogénesis está asociado al daño del ADN de las células hematopoyéticas de la médula ósea por dichos agentes quimioterápicos(31).

2.1.3 Clasificación

Hay varios sistemas de clasificación de la leucemia aguda linfoblástica. La clasificación es de uso general, determina el tratamiento y predice el pronóstico del cáncer.

2.1.3.1 Clasificación Francesa-Americana-Britanica (FAB) o Morfológica

En los años 70, un grupo de franceses, estadounidenses y británicos (FAB) expertos en leucemia dividieron la LLA en tres subtipos (L1, L2 y L3), basándose en la manera en que las células leucémicas lucen en el microscopio después de una tinción de rutina. Este sistema ha sido reemplazado, las nuevas pruebas de laboratorio ahora permiten a los médicos clasificar la LLA con más precisión(32).

2.1.3.2 Clasificación inmunobiológica

Tal como lo describe Atienza (2012), la aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras en las técnicas de cartometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos según el estadio madurativo de sus linfoblastos (Figura 2).

Actualmente esta clasificación es la más utilizada, de ella se puede determinar el pronóstico y tratamiento de pacientes con LLA.

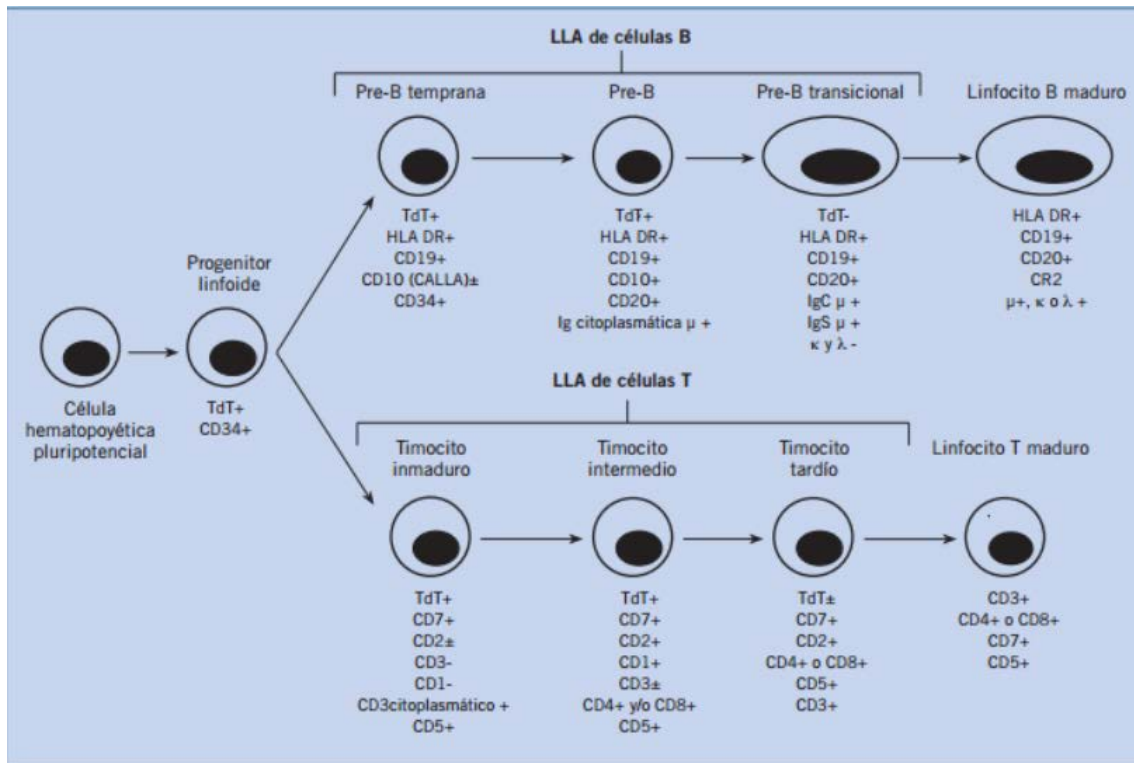


Figura 2: Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular identificados por anticuerpos mononucleares y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma

2.1.3.3 Leucemias agudas de linaje mixto

En años recientes nuevas pruebas de laboratorio han mostrado que un pequeño número de leucemias agudas en realidad tienen características tanto linfocíticas como mieloides. Algunas veces las células leucémicas tienen rasgos mieloides y linfocíticos en las mismas células. En otros casos, una persona puede tener algunas células leucémicas con características mieloides y otras con características linfocíticas. Estos tipos de leucemia se pueden llamar leucemias de linaje mixto, LLA con marcadores mieloides (My+ ALL), AML con marcadores linfoides, o leucemia aguda bifenotípica (BAL).

La mayoría de los estudios sugieren que estas leucemias tienden a tener un pronóstico más desfavorable que los subtipos convencionales de LLA o de AML y no hay un consenso en su tratamiento.

2.1.4 Incidencia y supervivencia

La leucemia es el cáncer más común en la infancia. En España, el tipo más frecuente es la de origen linfoblástico (33,34). Los avances médicos y la eficacia asistencial han aumentado las cifras de supervivencia en esta población (35,36) estimándose una supervivencia a 5 años de aproximadamente un 85% en países desarrollados (35) y hasta un 90% en niños sin alto riesgo (37). El pico de incidencia máximo se establece entre los 2 y 5 años de edad; en cuanto al sexo predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Se ha observado una mayor incidencia en la raza blanca en países con población heterogénea(38-41).

En España los datos de incidencia y supervivencia son informados por el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP), el cual es un registro central de base hospitalaria para el conjunto de los centros y áreas geográficas de España. Es el mayor sistema de información sobre el cáncer infantil en el país y su objetivo es el seguimiento epidemiológico, clínico y la evaluación de resultados asistenciales en el entorno nacional e internacional.

La red de centros informantes activos del RNTI-SEHOP cuenta actualmente con 46 unidades hospitalarias de Oncología y Hematología Pediátricas, ligadas a la SEHOP; y la colaboración de otras 16 fuentes que incluyen 14 registros de cáncer poblacionales.

De este registro se han obtenido publicaciones sobre la incidencia y supervivencia del cáncer infantil en España(41-43).

Otro proyecto que ha permitido recolectar, validar, presentar e interpretar los datos de incidencia y supervivencia en los niños Españoles diagnosticados con LLA es el "PITTI" (primer proyecto sobre incidencia y tendencia temporal de la incidencia del cáncer infantil en España). De este proyecto se han publicado recientemente datos sobre incidencia y supervivencia durante el periodo de 1983 a 2007(33). Durante este periodo se reportaron un total de 2606 casos de leucemia (2274 niños y 332 adolescentes); los ratios de incidencia en niños fue de 47.9 casos por millón persona-año y 23.8 en adolescentes, siendo más

incidente en el grupo de 1 a 4 años (64.7) y más bajo a la edad de 15-19 años (13.2).

Las leucemias linfoides (LL) representaron un 72% de todas las leucemias, una abrumadora mayoría de las LL (98%) fueron las leucemias de células precursoras en niños y adolescentes. En los niños, el inmunofenotipo fue especificado en el 33% de los casos, y entre ellos, el 84% eran precursoras de leucemias de células B y el 16% eran precursoras de la leucemia de células T. Mientras tanto, en los adolescentes, el inmunofenotipo fue específico sólo en el 15% de los casos que son el 40% de ellos precursor de la leucemia de células T. Dentro del grupo de las LL sólo el 1,5% en los niños y el 1,1% en los adolescentes fueron leucemia de células B maduras y casi todos eran leucemia de Burkitt. No se observaron casos de leucemias de células T maduras.

2.1.4.1 Tendencia de la incidencia en el tiempo

Para los niños con LL, el ratio de incidencia ha aumentado abruptamente en ambos sexos, de 28,2 casos por millón en 1983 a un 34,5 en 2007. Se ha detectado un punto de cambio en el año 1989. Las tasas de incidencia de LL aumentaron bruscamente desde 1983 hasta 1989. Por grupos de edad, en niños de 0-4 años, se ha detectado un punto de cambio en 1991. En este grupo de edad las tasas de incidencia aumentó de manera constante desde 1983 hasta 1991, en niños de 5-9 años, hubo un aumento constante en la incidencia 1983-2007, en los niños de 10-14 años, la incidencia LL registró un aumento de 11.8 en 1983 a 22.5 en 2007. No hubo tendencias de cambio en la incidencia entre los adolescentes (33).

2.1.4.2 Comparación entre España y Europa

La incidencia de LL en niños en España parece ser más frecuente que en la mayoría de las regiones europeas con excepción de la del sur. Sin embargo, en las niñas, la incidencia de LL en España fue menor que la observada en los países del Norte y similar en el resto. Por grupos de edad, la incidencia de LL en la infancia parece ser mayor en los niños entre 1 y 9 años de edad y similares a los de las regiones europeas en las niñas.

2.1.4.3 Supervivencia

Hoy en día la supervivencia se sitúa en, aproximadamente, un 80% en la mayoría de los casos, sin embargo el entorno del 10-20% de los pacientes fracasa en sus tratamientos y siguen siendo un tema de interés para la comunidad médica(44). A pesar del incremento en la tasa de supervivencia, existen otros aspectos que preocupan en la actualidad, hacemos referencia a las recaídas y efectos a corto y a largo plazo que se generan de la quimioterapia y radioterapia (45)

2.1.4.4 Tendencias en la supervivencia en España

La supervivencia ha mejorado significativamente, a cinco años ha aumentado del 68% en los casos diagnosticados en 1991-1995 al 79% para los diagnosticados durante el periodo 2001-2005. Por el contrario, la supervivencia en los adolescentes no ha aumentado. Por edades, las mejoras se han producido en niños de 1-4 años y 5-9 años (36).

2.1.5 Presentación Clínica

La presentación clínica refleja el grado de afectación de la médula ósea y el grado de extensión de la enfermedad extramedular(46).

Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con insuficiencia medular, entre ellos están: anemia (palidez, astenia), trombopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre).

Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen fiebre que es causada, a menudo por citosinas pirógenas liberadas por las células leucémicas, incluyendo interleucina-1, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral.

Más de un cuarto de los pacientes, especialmente niños, pueden presentar en un miembro, dolor óseo y/o artralgia, lo cual es secundario a la infiltración en la membrana perióstica que cubre al hueso, o a la aparición de hemorragias subperiósticas que funcionalmente podrían generar cojera por el dolor óseo y articular. Este síntoma es bastante común, generalmente se presenta en extremidades inferiores y de predominio nocturno, dificultando el sueño (47).En

una pequeña proporción de pacientes la necrosis medular puede dar un dolor óseo intenso, fiebre y valores altos de lactato deshidrogenasa en suero (48).

El hígado, el bazo y los ganglios linfáticos son los lugares más frecuentes de afectación extramedular, así como el grado de organomegalia es mayor en niños que en adultos. El 65% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hepatomegalia, que suele ser asintomática. La duración de los síntomas puede ser de días e incluso meses.

Las leucemias pueden alcanzar el sistema nervioso central en el momento del diagnóstico (corresponden a un 5%), esto ocurre por infiltración de los vasos sanguíneos o bien por hemorragias, presentando signos de cefaleas, vómitos, letargo y edema en la pupila. Otros síntomas menos frecuentes están dados por la infiltración del tejido cerebral, tales como, la hemiparesia, la ataxia, la hipotonía y la hiperreflexia(47).

El compromiso de la médula espinal es raro, pero también puede proceder, por lo que el dolor dorsal y en las extremidades inferiores puede interferir en la marcha del individuo, puede presentarse paraparesis o paraplejia, lo que requiere de tratamiento inmediato. A nivel de sistema respiratorio puede haber dificultad respiratoria (disnea), especialmente en la LLA de células T, las células pueden agruparse en el timo con una masa mediastínica (Figura 3) por lo que esta masa de células puede producir dificultad respiratoria (47), además de comprimir los grandes vasos y la tráquea y posiblemente llevar a un síndrome de vena cava superior o síndrome de mediastino superior(49). Los síntomas que se presentan son disnea, disfagia, tos, estridor, cianosis, aumento de la presión intracraneal, edema facial y en algunas ocasiones síncope.

Se informan otras complicaciones clínicas entre las que se encuentra insuficiencia renal aguda secundaria a infiltración leucémica (50), sobre todo en leucemia linfoblástica aguda de células T. Esta alteración eleva las concentraciones séricas de creatinina, ácido úrico, urea y fosfatos. En la Figura 4 se puede observar otra manifestación clínica de las LLA(51).

La afección ocular, los nódulos subcutáneos, las glándulas salivares agrandadas, la parálisis de los nervios craneales y el priapismo son síntomas poco frecuentes.



Figura 3: Rx de tórax de una niña de 2 años con una leucemia linfoblástica aguda T. Fuente: Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría integral* 2012; XVI(6): 453-462



Figura 4: Niña de 14 años con LLA de estirpe T e infiltración renal masiva al diagnóstico. Fuente: Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría integral* 2012; XVI(6): 453-462

2.1.6 Diagnóstico

El hemograma es el primer examen diagnóstico que confirma la sospecha de LLA, la anemia, neutropenia y la trombopenia son hallazgos frecuentes. Los

recuentos leucocitarios presentan una leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombopenia (con menos de $100 \times 10^9/L$ plaquetas) en el 75% de los casos. En los pacientes con anemia severa hay una intensa correlación negativa de la cifra de hemoglobina y la edad. En ocasiones hay niños que debutan con cifras de hemoglobina tan bajas como 1 g/dL.

En la extensión de sangre periférica se suelen observar a microscopio los linfoblastos (aunque no siempre aparecen, aproximadamente en un 16%). El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la medula ósea (MO). La presencia de al menos un 25% de blastos en la MO confirmará el diagnóstico. El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado.

La radiografía de tórax es necesaria para detectar el agrandamiento del timo o las adenopatías mediastínicas y las radiografías de columna vertebral son útiles si se sospecha colapso vertebral.

El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es muy importante durante la fase de diagnóstico. Se pueden identificar blastos en cerca de un tercio de los pacientes al diagnóstico(46). Este examen permitirá descartar la afectación inicial del sistema nervioso central (SNC). La leucemia del SNC se define por la presencia de al menos 5 leucocitos por microlitro de LCR o por presencia de parálisis de un par craneal (52,53). Un estudio ha demostrado que la contaminación del LCR por células leucémicas se asocia a un peor pronóstico (54).

Otros estudios que se realizan al diagnóstico son: ecografía abdominal, estudio cardiológico (previo al tratamiento que incluye fármacos cardiotóxicos), bioquímica sanguínea (incluyendo LDH, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas, etc.), estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas. Si el paciente presenta fiebre, se deben obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado (55).

2.1.7 Tratamiento

En 1948, el pediatra americano Sydney Farber publicó sus primeros estudios en los que demostró que la aminopterina (análogo del ácido fólico) podía inducir remisiones en pacientes con LLA. En 1949 se sintetizaron antimetabolitos que intervienen con la síntesis de la purina y pirimidina, y se introdujeron la 6-mercaptopurina y alopurinol a la práctica clínica. En el decenio de 1950 se intentaron nuevos antileucémicos sin gran éxito, y en 1962 se sugirió el “tratamiento total”, que consiste en cuatro fases: 1. Inducción de la remisión. 2. Consolidación o intensificación. 3. Tratamiento intratecal o meníngeo preventivo. 4. Mantenimiento o tratamiento prolongado. A principios del decenio de 1950 algunos pacientes, sin conocerse el número real, fueron curados con esta estrategia novedosa. Durante el mismo periodo se iniciaba la comprensión del comportamiento genético con el complejo de histocompatibilidad humano mayor (HLA) que conduciría al trasplante de médula ósea para tratar las recaídas en niños con leucemia (32).

La tendencia actual es realizar un tratamiento adaptado al riesgo de cada paciente recientemente diagnosticado de LLA; es decir, administrar un tratamiento más intensivo al paciente que tiene mayor riesgo de recaída al diagnóstico y tratar de no sobretratar al paciente de riesgo estándar. Para ello, se debe clasificar a los pacientes en grupos de riesgo.

Riesgo Estándar: El paciente debe reunir todos y cada uno de los siguientes criterios:

- Edad entre 1 y 9 años, es decir >1 y <10 años
- Inmunofenotipo común: CD19+, CD10+ y ausencia de μ citoplasmática
- Leucocitos $<20 \times 10^9/l$ • Ausencia de alteración citogenética/molecular desfavorable • Ausencia de afectación extramedular (SNC, testes)
- Presencia de $<5\%$ de blastos en médula ósea (MO) en día +14 de tratamiento
- Enfermedad residual mínima inferior a 0,1% al finalizar la fase de Inducción

Alto Riesgo: La existencia de al menos uno de estos criterios determina la inclusión del paciente en este grupo de Alto Riesgo:

- Edad > 10 años
- Inmunofenotipo cualquiera, salvo el indicado en riesgo estándar
- Leucocitos 20-200 x10⁹/l
- Citogenética desfavorable
- Afectación extramedular (SNC o testes)
- Paciente de Riesgo Estándar con >5% de blastos en MO el día +14
- Paciente de Riesgo Estándar con enfermedad residual mínima igual o superior a 0,1% al finalizar la fase de Inducción.

Muy Alto Riesgo: La existencia de al menos uno de estos criterios determina la inclusión del paciente en este grupo de Muy Alto Riesgo:

- Leucocitos >200 x10⁹/l
- Presencia de t(9;22) o BCR/ABL • Presencia de t(4;11) o MLL
- Casi haploidía (24-29 cromosomas) o Índice DNA <0,6
- Paciente de Alto Riesgo con >5% de blastos en MO el día +14/+21
- Paciente de Alto Riesgo con enfermedad residual mínima igual o superior a 0,1% al finalizar la fase de Consolidación.

Lactantes: es un grupo de riesgo aparte, debido al peor pronóstico (niños menores de un año). El trasplante de progenitores hematopoyéticos se ha demostrado como una buena alternativa terapéutica en la leucemia del lactante, sobre todo en aquellos pacientes de máximo riesgo (menores de 6 meses, con reordenamiento MLL y/o con hiperleucocitosis al diagnóstico (56,57).

La quimioterapia es la herramienta básica utilizada en el tratamiento contra la LLA, usa medicamentos para interrumpir el crecimiento de las células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o impidiendo su multiplicación. Para el tratamiento se describen fases que por lo general inician con una terapia de **inducción** para destruir las células leucémicas de la sangre y la médula ósea, una terapia de **consolidación e intensificación** con el objetivo de eliminar aquellas células rezagadas y por último una terapia de **mantenimiento** o de continuación, que tiene por propósito mantener al paciente en remisión (15,58,59).

2.1.7.1 Fase de Inducción

El objetivo de la primera fase de la terapia (inducción) es inducir una remisión completa y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Esta fase suele durar unas 4 a 6 semanas. En general, aproximadamente el 98% de los pacientes con diagnóstico reciente de LLA de células precursoras B logran una remisión completa en el final de esta fase, se presentan tasas algo más bajas en pacientes con LLA de células T (60,61).

La inducción incluye 4 fármacos, los más comúnmente utilizados en la fase de inducción son: vincristina, corticosteroide (dexametasona o prednisona), L-asparaginasa y doxorubicina o daunorrubicina. El grupo de oncología infantil se reserva el uso de una inducción de cuatro fármacos para los pacientes con alto riesgo B precursoras y de células T.

De los corticosteroides, la dexametasona se ha asociado con un resultado más favorable que la prednisona (62,63), sin embargo las dosis óptimas aun no son claras (64,65, 66). Los datos también sugieren que la dexametasona puede ser más tóxica, especialmente en la fase de inducción más intensiva y en los adolescentes (67). Varios estudios indican que la dexametasona puede aumentar la frecuencia y severidad de las infecciones y/u otras complicaciones en los pacientes que reciben tratamiento de inducción que contiene antraciclina (68,69). La dexametasona se ha asociado con un mayor riesgo de osteonecrosis, especialmente en pacientes de 10 años o más.

L-asparaginasa: se han utilizado en el tratamiento de los niños con LLA, incluyendo:

- PEG-L-asparaginasa.
- Erwinia L-asparaginasa.
- Nativo de E. coli L-asparaginasa.

Sólo PEG-L-asparaginasa y Erwinia L-asparaginasa están disponibles en los Estados Unidos. Nativo de E. coli L-asparaginasa permanece disponible en otros países.

Más de 95% de los niños con LLA recién diagnosticada logrará una recuperación completa dentro de la fase de inducción. De los que no alcanzan la remisión completa en las primeras 4 semanas, aproximadamente la mitad experimentará una muerte tóxica durante la fase de inducción (por lo general debido a una infección) y la otra mitad tendrá enfermedad resistente (leucemia morfológica persistente)(70-72). Un paciente está en remisión completa cuando no existe evidencia de leucemia, ni en su exploración física, ni en el examen de sangre periférica, ni en el de médula ósea. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente, y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular. Obtener la remisión completa es la base del tratamiento de la LLA y un requisito imprescindible para tener una supervivencia prolongada. Tras el ingreso inicial (aproximadamente, 10-15 días), el paciente acude casi a diario al hospital para recibir la quimioterapia intravenosa, mientras en casa recibe quimioterapia oral. Con la mejoría de los tratamientos de soporte y de los agentes quimioterápicos, la tasa de remisión completa alcanzada se aproxima al 96-99%. Aunque no se han observado diferencias significativas entre los distintos tratamientos de inducción de los diferentes protocolos internacionales, la administración de ciclofosfamida y el tratamiento intensificado con asparaginasa se consideran beneficiosos en el tratamiento de inducción de las LLA-T. Así mismo, el tratamiento con imatinib (un inhibidor de tirosín cinasas) y los nuevos inhibidores, como el dasatinib o nilotinib, han aumentado la tasa de remisión en los pacientes con LLA con cromosoma

Philadelphia positivo. Es por ello que, en los pacientes con LLA Phi positivo, se inicia tratamiento con imatinib desde el día +15 de la inducción.

2.1.7.2 Fase de Intensificación (consolidación)

Esta fase consiste en la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. El objetivo de esta fase es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída. Los pacientes ingresan en el hospital durante periodos de 4-6 días para recibir los ciclos de quimioterapia. Posteriormente, se realiza una reinducción que consiste en la repetición del tratamiento de inducción con ligeras modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa.

Una vez se ha logrado la remisión completa, se continúa con el tratamiento sistémico en conjunción con la terapia dirigida al SNC. La intensidad de la quimioterapia posinducción varía considerablemente en función de la asignación de grupos de riesgo, pero todos los pacientes reciben alguna forma de intensificación después de la remisión completa y antes de comenzar la terapia de mantenimiento.

El esquema de intensificación más utilizado incluye lo siguiente(60):

1. Consolidación inicial, inmediatamente después de la fase de inducción: esta fase incluye ciclofosfamida, dosis bajas de citarabina y una tiopurina (mercaptopurina o tioguanina)
2. Fase de mantenimiento interino, que incluye múltiples dosis intermedias o altas de metotrexato (1-5 g / m²) con leucovorina o dosis crecientes de metotrexato (dosis inicial de 100 mg / m²) sin leucovorina.
3. Reinducción, que típicamente incluye los mismos agentes usados durante la inducción y las fases iniciales de consolidación.
4. Mantenimiento, generalmente compuestas de mercaptopurina, dosis bajas de metotrexato y a veces, vincristina / esteroides.

En los niños con LLA de riesgo estándar, ha habido un intento de limitar la exposición a fármacos como la antraciclinas y agentes alquilantes que pueden estar asociados con un mayor riesgo de efectos tóxicos tardíos (73,74).

El tratamiento para pacientes de alto riesgo por lo general es más intenso que la de los pacientes de riesgo estándar y normalmente incluye altas dosis acumuladas de varios agentes, incluyendo antraciclinas y / o agentes alquilantes. Las dosis más altas de estos agentes aumentan el riesgo de toxicidades tanto a corto plazo como a largo plazo, y muchos ensayos clínicos se han centrado en la reducción de los efectos secundarios de estos regímenes intensificados.

Paciente de muy alto riesgo: aproximadamente el 10% y el 20% de los pacientes con LLA están clasificados como de muy alto riesgo(75,76), incluyendo los lactantes, pacientes con anomalías citogenéticas adversas, incluyendo t, reordenamientos del gen MLL y baja hipodiploidia (<44 cromosomas), pacientes que logran una remisión completa, pero que tienen una respuesta temprana lenta a la terapia inicial, incluidos los que tienen un alto recuento de blastos absoluta después de una profase esteroide de 7 días.

Los pacientes con características de muy alto riesgo han sido tratados con múltiples ciclos de quimioterapia intensiva durante la fase de consolidación. Estos ciclos adicionales incluyen a menudo fármacos que no suelen utilizarse en primera línea de tratamientos de pacientes de riesgo estándar y de alto riesgo, como las dosis altas de citarabina, ifosfamida y etopósido (60).

En algunos ensayos clínicos, los pacientes de alto riesgo también han sido considerados candidatos para trasplante de progenitores hematopoyéticos en la primera remisión (77,78), aunque no está claro si los resultados son mejores con el trasplante.

2.1.7.3 Fase de Mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento tiene una duración de al menos 2 ó 3 años.No está claro si una duración más prolongada de la terapia de mantenimiento reduce las recaídas en los niños, en particular, en el contexto de las terapias actuales (75).

Esta fase tiene como fin de tratar alguna enfermedad mínima residual y prevenir recaídas. En la mayoría de protocolos, la terapia básica incluye mercaptopurina oral diaria y metotrexato oral o parenteral semanal (59). En los ensayos clínicos se aboga por la administración de mercaptopurina oral en las noches (79).

La asignación del tratamiento según el riesgo es una estrategia terapéutica clave que se utiliza para los niños con LLA; los protocolos se diseñan para poblaciones de pacientes específicas con diferentes grados de riesgo de fracaso del tratamiento.

Los pacientes realizan el tratamiento de forma ambulatoria, acudiendo a las revisiones cada 2-4 semanas, pueden acudir a la escuela y realizar una vida normal.

2.1.7.4 Trasplante hematopoyético

Generalmente este tratamiento se aplica a pacientes con muy alto riesgo al diagnóstico o que hayan sufrido una recaída. Actualmente las indicaciones de un trasplante hematopoyético en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica son:

- 1) Pacientes que no alcanzan la remisión completa tras el tratamiento de inducción
- 2) Persistencia de enfermedad mínima residual tras la consolidación
- 3) Hipodiploidia extrema al diagnóstico (-44 cromosomas)
- 4) Menores de 6 meses con reordenamiento MLL e hiperleucocitosis
- 5) Pacientes con recaída medular precoz (previa a 6 meses tras finalización del tratamiento)
- 6) Recaída combinada o extramedular en los primeros 18 meses desde el diagnóstico (80,81).

2.1.7.5 Tratamiento del sistema nervioso central

Aproximadamente 3% de los pacientes tiene compromiso detectable del sistema nervioso central (SNC) según los criterios convencionales en el momento del diagnóstico (espécimen de líquido cefalorraquídeo (LCR) con ≥ 5 glóbulos blancos GB/ μ l con linfoblastos o presencia de parálisis de los nervios

craneales). Todos los niños con leucemia linfoblástica aguda deben recibir una quimioterapia combinada sistémica junto con alguna forma de profilaxis del SNC.

Debido a que el SNC es un *sitio santuario* (es decir, un espacio anatómico que muchos fármacos quimioterapéuticos sistémicos que se suelen usar para tratar la pueden penetrar escasamente), las terapias específicas dirigidas al SNC se deben incluir temprano en el tratamiento para eliminar la enfermedad del SNC clínicamente evidente en el momento del diagnóstico y para prevenir la recaída en el SNC de todos los pacientes.

Opciones de tratamiento estándar para la terapia dirigida al SNC:

1. Quimioterapia intratecal
2. Quimioterapia sistémica dirigida al SNC
3. Radiación craneal

2.2 EFECTOS COLATERALES ACORTO Y LARGO PLAZO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

La LLA por si misma podría llegar a generar alteraciones en todos los sistemas fisiológicos. En la actualidad se asume que dichos cambios, comienzan con una falla mitocondrial, por lo tanto el cáncer y la leucemia, tendrían su génesis en el sistema metabólico. La disfunción mitocondrial es causada por un daño morfológico a nivel de las membranas que la forman, que a su vez interfieren con la capacidad bioenergética de este organelo perturbando la estabilidad celular y su genoma(82).

Otto Warburg en 1927(83), propuso la teoría de que la falla en el ADN de las células hematopoyéticas, órgano diana en el caso de la leucemia, es una respuesta retrógrada a la disminución de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, el proceso de síntesis de ATP o energía útil para el nuestro cuerpo. Lo que podría ser una posible explicación a las alteraciones ocurridas en la LLA. Según este modelo, posterior al daño mitocondrial, la insuficiencia metabólica afectaría a aquellas células y tejidos que tengan altas demandas energéticas, como las células musculares y neuronas(84).La función del tejido muscular y nervioso se ve afectada tanto por la falta de energía, como por los efectos colaterales del tratamiento médico que se describirán más adelante.

Una falta de energía en el músculo generará una activación de vías alternas catabólicas para intentar sobrevivir(85), aumentando los productos de desecho a ese nivel. Adicionalmente se produce una disminución de la síntesis de proteínas musculares, como mecanismo de ahorro energético(86), con lo cual estamos hablando de un déficit en el sistema muscular, que afectará el movimiento del niño y por lo tanto la realización de actividades de la vida diaria; esto sumado a la fatiga relacionada con el cáncer y sus tratamientos, deteriorara cada vez más este sistema.

Es claro que la patología en si causa daños en el organismo de los niños diagnosticados de LLA, pero otro factor claramente destacado en la literatura son los efectos de la quimioterapia utilizada para su tratamiento(87).

Actualmente la evolución en los tratamientos han aumentado las tasas de supervivencia, sin embargo el tratamiento exitoso está asociado con un mayor riesgo de efectos adversos. Estudios muestran que aproximadamente el 60% de los supervivientes desarrollan efectos tardíos (87). Dentro de los efectos se describe la mortalidad tardía, segundas neoplasias y enfermedades crónicas (88,89). Las investigaciones llevadas a cabo a través de grandes cohortes de sobrevivientes (88,90), proporcionan nuevos e importantes conocimientos sobre las consecuencias a muy largo plazo de todo el tratamiento, además proporcionan directrices en la intervención basadas en la reducción de la morbilidad y la mortalidad tardía. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los niños diagnosticados en los últimos tiempos no habrán sido tratados con los mismos protocolos utilizados años atrás, por lo que se esperarían efectos adversos diferentes. Aun que los oncólogos pueden intentar predecir los efectos a largo plazo de los agentes quimioterápicos individuales, ningún estudio ha evaluado los efectos ocasionados por la asociación de los protocolos de tratamientos utilizados para la LLA. En 2014, Essig et al, estimaron el riesgo de efectos tardíos en los niños con LLA de riesgo estándar tratados con protocolos actuales, utilizando datos de una cohorte (Childhood Cancer Survivor Study) a 5 años de niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer que fueron diagnosticados entre 1970 y 1986 (90).

De 5980 sobrevivientes de LLA en la cohorte del Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), 556 cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio de Essig (91). De 4023 hermanos, 2232 cumplieron los criterios de inclusión para el grupo control. La media de seguimiento de los sobrevivientes de LLA a partir de los 5 años después del diagnóstico fue de 18,4 años y la media de edad al completar el primer cuestionario del estudio fue de 27,8.

Este seguimiento ha permitido conocer los porcentajes de muertes, desarrollos de nuevas neoplasias y condiciones médicas crónicas presentes en los sobrevivientes de LLA. 28 de los 556 supervivientes de LLA murieron a 5 años del diagnóstico, con una media de 14,4 años. El ratio estándar de mortalidad fue mayor en los 5-9 años después del diagnóstico y disminuyó con el tiempo. Datos similares a los encontrados en la cohorte de Mody 2008. Doce muertes

se debieron a recidiva tardía de LLA (> 5 años desde el diagnóstico), 2 se debieron a tasa de mortalidad estandarizada, 1 por enfermedad cardíaca, 8 por causas externas (4 accidentes automovilísticos, 2 accidentes, 1 suicidio y 1 envenenamiento) y 6 por otras causas desconocidas.

En cuanto al desarrollo de segundas neoplasias, se conoce el alto riesgo que tienen los sobrevivientes de LLA en desarrollarlas (92-96). En los últimos datos publicados se han observado pocos casos de segundas neoplasias, estos incluyen melanomas, astrocitoma, linfoma de células grandes, leucemia y carcinoma hepatocelular (91).

En los pacientes sobrevivientes de LLA el riesgo de segundas neoplasias se asocia fuertemente con la terapia de radiación, sin embargo se han observado casos entre los sobrevivientes no radiados. Con la eliminación de la radiación craneal como terapia estándar, se prevé que la ocurrencia de segundas neoplasias será notablemente menor en futuras cohortes de sobrevivientes de LLA(97).

A demás de la mortalidad tardía y segundas neoplasias descritas anteriormente, las condiciones médicas crónicas relacionadas con el tratamiento para la LLA (quimioterapia y la radiación) pueden causar daños a tejidos sanos. Los efectos tardíos de la quimioterapia pueden involucrar miopatías, atrofia muscular, osteoporosis(98,99) y osteonecrosis (100); los corticosteroides están relacionados con la obesidad(101), la vincristine induce polineuropatías(102) y las antraciclinas indican cardiomiopatías(103-105). Se debe destacar que los niños tratados por LLA reciben importantes dosis de corticosteroides y vincristine alrededor de un periodo de 2 años.

Essig 2014 observo en la muestra estudiada de sobrevivientes de LLA que tenían un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis u osteopenia, deficiencia de la hormona del crecimiento, cataratas y baja estatura, en comparación con su grupo control. No encontró aumento estadísticamente significativo en el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva o cardiomiopatía, accidente cerebrovascular o enfermedad cerebrovascular, o hipotiroidismo, hay que

remarcar que en este estudio solo se incluyeron los niños con riesgo estándar y que no fueron tratados con radiación.

2.2.1 Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad es uno de los más temidos efectos secundarios de los agentes quimioterapéuticos, sus manifestaciones clínicas son muy diversas y pueden ir desde la isquemia y las arritmias, hasta la disfunción ventricular reversible e irreversible.

El mecanismo por el cual las antraciclinas producen daño cardíaco es probablemente multifactorial(106). La liberación de radicales libres, la alteración en la homeostasis del hierro, los cambios en el calcio intracelular y, la disfunción mitocondrial, son algunos de los efectos producidos por estos antibióticos(107). El mecanismo más conocido es la vía del daño mediado por radicales libres. Se ha observado un descenso de la enzima glutaminoperoxidasa (la enzima que convierte sustancias tóxicas en sustancias inofensivas) resultando en el daño de las membranas celulares del corazón por radicales libres destructivos. Se ha sugerido que existe una unión preferencial de estos radicales libres con las mitocondrias de las células cardíacas, causando daños y posibles alteraciones en el flujo del calcio a través de los canales de la membrana.

Las dosis acumulativas de antraciclinas se han asociado con lesiones cardíacas (por ejemplo, lesiones del músculo cardíaco e insuficiencia cardíaca crónica). Los niños parecen tener menos tolerancia a las dosis de múltiples fármacos quimioterapéuticos que los adultos. Cuando estos fármacos quimioterapéuticos se combinan con la radioterapia de tórax, existe la posibilidad de un riesgo de insuficiencia cardíaca en dosis menores de los fármacos. Actualmente se estudia si la exposición a las antraciclinas afecta el desarrollo posterior de una enfermedad de las arterias coronarias. Los fármacos de antraciclina también pueden aumentar el riesgo de presentar un cáncer secundario, como por ejemplo la leucemia mieloide aguda o un síndrome mielodisplásico.

Desde el punto de vista clínico se conocen varios efectos cardiovasculares (Figura 5) y tóxicos asociados a estos medicamentos. Los efectos de toxicidad aguda incluyen la presencia de arritmias y trastornos de la repolarización, siendo la taquicardia sinusal el trastorno de ritmo más frecuentemente reportado en la literatura internacional. Ocasionalmente pueden observarse arritmias más peligrosas como taquicardia ventricular, extrasístoles, bloqueos cardíacos o taquicardia Supra-ventricular. Existen reportes de raros casos de falla ventricular izquierda aguda, pericarditis o miocarditis.

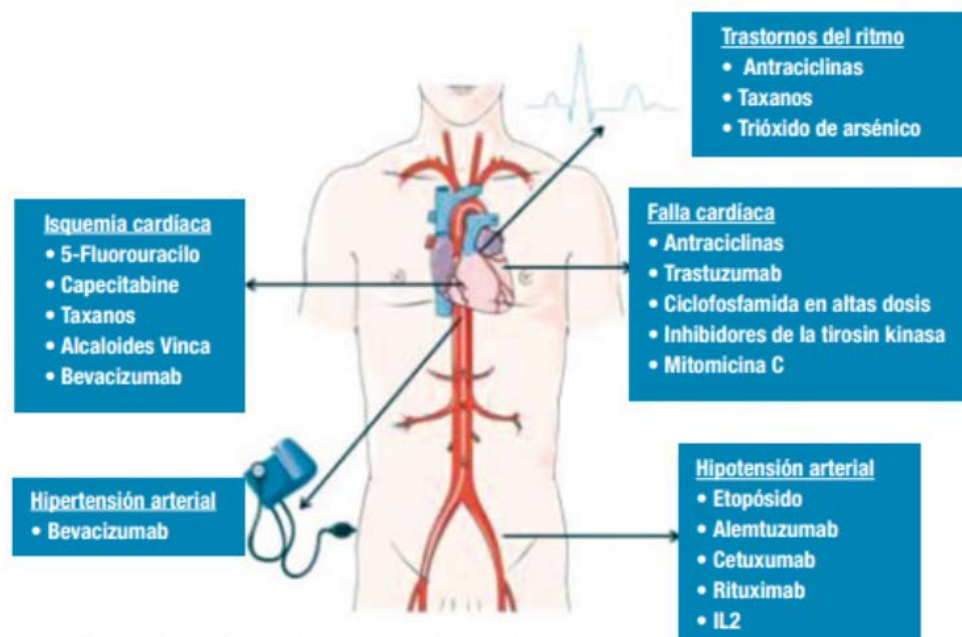


Figura 5: Efectos cardiovasculares de los medicamentos para la quimioterapia- Extraído de (108)

2.2.2 Neurotoxicidad

Como se mencionó anteriormente uno de los fármacos más importantes y utilizados en el tratamiento de la LLA-B es la vincristina (VCR), sin embargo, tiene un efecto limitante debido a que puede causar neurotoxicidad, más concretamente neuropatía periférica. Esta neuropatía se debe a que la VCR impide la polimerización de los microtúbulos de la parte axonal de los nervios (109,110). De esta forma dificulta el transporte axonal y el resto de las funciones básicas celulares mediadas por los microtúbulos. La neuropatía

asociada a la VCR se caracteriza por disfunciones sensoriales y motoras (deterioro de la destreza manual, del equilibrio y de los reflejos tendinosos profundos y alteración de la marcha) que pueden llegar a ser muy incapacitantes (111). Algunos pacientes tratados con VCR experimentan esta neurotoxicidad, y es necesario interrumpir el tratamiento lo que disminuye sus probabilidades de supervivencia(112).

Las neuropatías por vincristine están asociadas a altas dosis y a largos periodos de tratamientos. Estos efectos agudos son generalmente reversibles y se detienen cuando se termina el tratamiento, pero pueden presentarse efectos secundarios a largo tiempo en la función motora(87,96).

Los pacientes con LLA que son tratados con altas dosis intravenosas e intratectales de metotrexate y citarabine pueden desarrollar leucoencefalopatías que es caracterizada por signos motores focales, convulsiones y ataxias. Los signos y síntomas generalmente se resuelven, pero pueden persistir a largo plazo alteraciones motoras y cognitivas.

2.2.3 Alteraciones en el hueso

El tratamiento con quimioterapia durante la infancia y adolescencia puede ocasionar alteraciones en el metabolismo del hueso con el consecuente riesgo de reducir la densidad ósea. A largo tiempo, esta condición puede predisponer a una aparición temprana de osteoporosis (asociado a altas dosis de metotrexate) (96) y fracturas.

Cuando se habla en particular del tratamiento con esteroides una condición médica asociada es la mayor incidencia de osteonecrosis, este riesgo es más alto en los supervivientes que reciben tratamiento con transplante de células madre. La osteonecrosis toma real importancia en los sobrevivientes de LLA debido a que genera dolor, reducción de la movilidad articular y rigidez de las articulaciones; esta disfunción no queda tan solo a nivel del tejido óseo, sino que involucra a todo el sistema musculoesquelético, interfiriendo incluso en las capacidades musculares, como en la generación de fuerza y la flexibilidad muscular.

El uso prolongado y las altas dosis de glucocorticoides utilizado en LLA, ejercen un efecto en el metabolismo del hueso produciendo una disminución en la actividad osteoblástica y un aumento en la reabsorción ósea. Estudios muestran que la disminución en la densidad ósea en niños sobrevivientes de LLA persiste después de finalizado el tratamiento pero puede mejorar con el tiempo(113).

Las radiaciones también afectan la integridad del tejido óseo, los estudios describen limitaciones funcionales, acortamiento de la extremidad, osteonecrosis, susceptibilidad incrementada a fracturas, necrosis avascular y osteoporosis.

2.2.4 Alteraciones endocrinas

La deficiencia de la hormona del crecimiento debido al tratamiento de radiación contra el cáncer puede afectar muchas funciones biológicas diferentes. Aparte de incrementar el crecimiento lineal, la hormona del crecimiento es importante en definir la composición corporal, densidad mineral ósea, fuerza muscular, rendimiento en el ejercicio físico, sistema cardiovascular, metabolismo y función inmune.

El tratamiento contra el cáncer puede afectar adversamente el número de funciones endocrinas, incluyendo metabolismo, crecimiento, desarrollo sexual secundario y reproducción. Estos son efectos secundarios (tardíos) y resultan del daño provocado a los órganos objetivos (tiroides, ovarios y testículos) y al eje pituitario hipotalámico (87).

Tal como se ha descrito anteriormente el tratamiento utilizado en pacientes diagnosticados de LLA ha dado lugar a un aumento en la esperanza de vida de muchos pacientes, sin embargo, las comorbilidades relacionadas con él se han convertido en un problema para los sobrevivientes a largo plazo y un tema de interés para la comunidad médica.

2.3 ACTIVIDAD FÍSICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

El término «actividad física» (114) hace referencia a «cualquier movimiento corporal producido por el sistema músculo-esquelético y que tiene como resultado un gasto energético que se añade al metabolismo basal».

La actividad física desempeña un papel fundamental en cualquier etapa de la vida, existe un consenso generalizado entre los especialistas de que la actividad física es necesaria para el crecimiento armónico y desarrollo integral del niño, por lo que la promoción del ejercicio físico, la educación física en las escuelas y los programas extraescolares de deporte deben emerger como alternativas a los estilos de vida en la infancia.

Los niños y adolescentes (individuos de 6 a 17 años) son más activos físicamente que los adultos. Sin embargo, sólo los niños más pequeños son tan activos físicamente como lo recomiendan los expertos (114), y la mayoría de los niños mayores de 10 años no cumplen con las pautas recomendadas de actividad física (115). Las Guías de Actividad Física de 2014 recomiendan a los niños y adolescentes participar en al menos 60 minutos diarios de actividad física con una intensidad moderada a vigorosa, estas actividades deben incluir ejercicios de resistencia y actividades de impacto (ejercicios de naturaleza pliométrica, como saltos, carrera, etc) en al menos 3 días a la semana(115,116).En los Estados Unidos, la prevalencia de cumplimiento de esta guía fue del 42% en niños de 6 a 11 años y en adolescentes de 12 a 19 años la prevalencia fue de sólo el 8% (117).

El efecto del ejercicio físico realizado con la frecuencia e intensidad adecuada a la edad del niño tiene efectos beneficiosos sobre los músculos, huesos, cartílagos de crecimiento y sistema articular. Además, el entrenamiento físico produce mejoras en los factores de riesgo cardiometabólico(118-120).

Los niños y adolescentes son fisiológicamente adaptables al entrenamiento aeróbico (121,122) al entrenamiento con resistencia (123-125) y al ejercicio de impacto (126-129). Sin embargo, debido a que los niños prepúberes tienen

esqueletos inmaduros, no deben participar en cantidades excesivas de ejercicio de intensidad vigorosa. Además, se debe tener en cuenta que los niños tienen una capacidad anaeróbica mucho menor que los adultos, limitando su capacidad para realizar este tipo de ejercicios (intensidad vigorosa sostenida)(125).

La actividad física, la prescripción de ejercicio físico o la programación de un entrenamiento con niños, requiere del conocimiento de las adaptaciones fisiológicas del niño al ejercicio, se debe recordar que existen diferencias importantes entre los adultos y los niños que están relacionadas con la masa corporal, la masa muscular y la estatura.

2.3.1 Respuestas fisiológicas del niño y adolescente al ejercicio

El conocimiento de las respuestas fisiológicas de los niños al ejercicio es hasta ahora deficiente (125). Las propiedades mecánicas de los tejidos o estructuras del aparato locomotor del niño han sido poco estudiadas y no se dispone de muchos datos. Evidentemente, conocerlos supondría poder marcar unos límites de seguridad importantes en el trabajo físico del niño.

Se sabe que el niño no es un adulto en pequeño y que ni siquiera admite una comparación o un tratamiento según escala o proporción. El niño es un organismo con particularidades anatómicas, fisiológicas y psicológicas.

Además del potencial de crecimiento y maduración de sus órganos y tejidos, hay una serie de singularidades en su organización y funcionamiento que merecen ser conocidos y tomados en cuenta a la hora de organizar y dirigir la actividad física del niño. En función de ellas hay que matizar qué se puede y debe hacer y qué esperar del niño en esa actividad. A continuación se abordarán las particularidades que hay que respetar y aprovechar para esa actividad física, las que son diferentes respecto al adulto. Tabla 2(130)

Tabla 2: Respuestas fisiológicas del ejercicio agudo en niños comparado con adultos

Variable	
VO ₂ máx absoluto	Bajo
VO ₂ máx relativo	Alto
Frecuencia cardiaca	Alto
Gasto cardiaco	Bajo
Volumen sistólico	Bajo
Presión arterial sistolica	Bajo
Presión arterial diastólica	Bajo
Frecuencia respiratoria	Alto
Volumen corriente	Bajo
Ventilación minuto	Bajo
Intercambio respiratorio	Bajo

2.3.1.1 Vía aeróbica

El consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx) es el parámetro comúnmente utilizado para valorar la potencia aeróbica, mide la capacidad del organismo para transportar el oxígeno desde el medio exterior a los músculos, siendo uno de los factores determinantes del rendimiento físico. Es un parámetro que generalmente puede expresarse en valores absolutos (l.min) o relativos al peso (ml.kg.min) del niño, indicando la potencia aeróbica de éste (131,132).

En valores absolutos el incremento del VO₂ máx es paralelo al crecimiento del niño como consecuencia del incremento de las dimensiones corporales. Este incremento es casi igual en niños y niñas hasta los 12 años, siendo los de los niños ligeramente superior. En los varones el VO₂ máx incrementa hasta los 18 y en las mujeres no suele pasar de los 14.

Cuando el VO₂ máx se expresa en valores relativos al peso, se observan pocas modificaciones en los chicos con la edad, mientras que en las niñas hay una tendencia a descender a partir de los 10 y 11 años posiblemente relacionada con la masa magra(125).

El VO₂ máx en los niños es menor comparado con los adultos, esto se puede entender por diferentes motivos, el niño tiene un tamaño del corazón y un volumen sistólico menor que el adulto, además la concentración de

hemoglobina y el hematocrito (Hb y Hto) del niño también son menores. La hemoglobina transporta el oxígeno que debe ser consumido en los músculos (y cuyo consumo expresa el VO_2 máx) y el hematocrito es la proporción del volumen sanguíneo representada por glóbulos rojos que transportan la hemoglobina. Esto podría explicar algunas de las causas fisiológicas de la disminución del VO_2 en el niño comparado con el adulto.

No se sabe aún en qué grado los valores de VO_2 máx se deben al entrenamiento o a la genética, sin embargo, ha quedado demostrado que con el entrenamiento, un adulto sano y joven, y relativamente desentrenado, puede mejorar entre el 15% y el 20%. En los niños es muy difícil llegar a establecer con cierta precisión los porcentajes de mejora, debido a que como se mencionó antes el VO_2 máx está condicionado por diferentes factores, sin embargo se ha podido observar una mejora del VO_2 máx tras un programa de ejercicio tanto en niños sanos como con alguna patología. En niños y adolescente sobrevivientes de LLA el incremento en el VO_2 Máx tras un programa de ejercicios ha sido reportado en diferentes estudios(133,134).

2.3.1.2 Umbral anaeróbico (UA)

Se define como la intensidad de trabajo físico por encima de la cual empieza a aumentar la concentración de lactato en sangre. El umbral anaeróbico de niños y adolescentes, cuando se expresa como porcentaje de VO_2 máx es algo más alto que en los adultos.

Las posibilidades de los niños para desarrollar tareas anaeróbicas son claramente inferiores a la de los adultos, tanto si se expresa en valores absolutos como relativos al peso o dimensiones corporales.

En los niños se observa un incremento de las capacidades anaeróbicas durante toda la fase del crecimiento, mientras que en las niñas solo se observa hasta los 14 ó 16 años. Hasta los 9 a 11 años prácticamente no existen diferencias entre los niños y las niñas, las diferencias se inician a los 13 años observando valores más altos para los niños, la diferencia entre sexos puede

ser explicada por diversos factores, edad, peso, dimensiones corporales, aumento de la masa muscular, variaciones hormonales, características bioquímicas de los músculos o de la activación neuronal.

2.3.2 Respuesta ventilatoria

El objetivo de la respuesta ventilatoria durante la actividad física consiste en facilitar la captación de O₂ y la eliminación de CO₂, además del equilibrio acido-base mediante la eliminación del CO₂, para esto se aumenta la ventilación pulmonar.

El volumen de aire respirado (VE) se calcula con el número de respiraciones por minuto (FR) y el volumen de aire de cada respiración (VC).

$$VE = FR \times VC$$

En los niños el VE es inferior que en los adultos, en una condición de reposo la FR es mayor que en los adultos (FR en adultos 12) y un VC menor (0,5 l.min en adulto). En valores absolutos la VE aumenta con la edad, cuando se expresa la repuesta ventilatoria máxima en función al peso los valores son similares en niños, adolescentes y adultos. Sin embargo la ventilación submáxima por kilo de peso es superior en el niño, esto supone que la reserva ventilatoria del niño es menor que la del adulto.

La respuesta ventilatoria del niño a la actividad física comparada con adolescentes y adultos supone un mayor grado de taquipnea y una respiración más superficial.

2.3.3 Respuesta cardiovascular

La respuesta cardiovascular en los niños y jóvenes es diferente que en el adulto, estas diferencias están relacionadas con diferentes parámetros:

Frecuencia Cardíaca (FC)

La FC se encuentra más elevada en el niño, tanto en situación de reposo como en la actividad, esta mayor frecuencia cardíaca del niño respecto al adulto es

debida a diferentes factores anatómo-fisiológicos: menor tamaño del corazón (70-80 %), pulso basal mayor (20%), respuesta cardíaca mayor, menor desarrollo de la arteria aorta y de la red capilar periférica y aumento mayor de la masa muscular esquelética respecto a la del miocardio. Por ello, no debe ser considerada como respuesta inadecuada, una elevada frecuencia cardíaca cuando el niño realiza actividad aeróbica continua. Así, valores de hasta 170-180 pulsaciones por minuto pueden ser considerados normales (135).

Durante el ejercicio físico intenso existe un aumento de la FC, reduciéndose el tiempo del ciclo cardíaco fundamentalmente en la diástole ventricular. La eyección ventricular es inversamente proporcional a la FC, es decir, a mayor FC menor eyección ventricular.

Para un niño entrenado la FC aumenta menos en comparación con uno no entrenado. Con el entrenamiento se aprecian modificaciones morfofuncionales del sistema cardiovascular, fundamentalmente a partir de la pubertad, siendo de destacar el aumento del tamaño del corazón y de las paredes del miocardio, lo que ocasiona un aumento del volumen sistólico con disminución de la frecuencia cardíaca (136).

Existe una relación casi lineal entre el consumo de oxígeno y la frecuencia cardíaca durante el ejercicio, por lo que es posible utilizar la frecuencia cardíaca durante el ejercicio como medida de la tasa metabólica durante el esfuerzo.

La intensidad del ejercicio se puede calcular a partir de la frecuencia cardíaca máxima, este valor representa el valor máximo de frecuencia cardíaca que se alcanza en un esfuerzo hasta llegar al agotamiento. Es un valor muy fiable que se mantiene bastante constante. La frecuencia cardíaca máxima se calcula basándose en la edad, ya que muestra un declive ligero pero regular de un latido por año comenzando de los 10 a los 15 años de edad. La fórmula consiste en restar la edad a 220 y se obtiene una aproximación de la frecuencia cardíaca máxima. Otra fórmula comúnmente utilizada es la siguiente: $200 - (0,65 \times \text{edad})$. En la edad pediátrica está en entredicho la utilización de estas fórmulas, puesto que la frecuencia cardíaca máxima es más o menos similar en

todas las edades pediátricas. Una forma fiable de obtener este valor es mediante la prueba de esfuerzo.

Volumen sistólico

Es la cantidad de sangre expulsada por el corazón en cada latido cardiaco. En los niños el volumen sistólico es menor, debido al menor tamaño de su corazón (136,137).

Presión arterial

La presión arterial sistólica aumenta de forma lineal a la intensidad del esfuerzo, debido al incremento del gasto cardiaco. La presión arterial diastólica no cambia con la intensidad del esfuerzo o incluso desciende de los valores de reposo.

Los valores de presión arterial varían según la edad, en las niñas aumentan en la pubertad, disminuyendo en edades posteriores hasta los 18 años.

2.3.4 Prescripción de ejercicio en niños

La actividad física en los niños está orientada en base a juegos, actividades recreativas, deportes, desplazamientos, educación física o ejercicio programado y no tanto al rendimiento deportivo. En la edad preescolar se debe realizar una variedad de actividades físicas que favorezcan el esquema corporal, el juego, y la coordinación. En los niños pre-pruberes se deben proponer actividades físicas más formales, el aprendizaje de gestos complejos de movimiento, el trabajo aeróbico ligero y el mantenimiento de la flexibilidad, involucrando contracciones dinámicas y ejercicios de naturaleza rítmica que contribuyan a la maduración biopsicosocial del niño.

En términos generales el ejercicio físico recomendado para esta población se centra más en el gasto de energía y no en la aplicación de cargas de trabajo con intensidades y volúmenes sistemáticos de entrenamiento. Los objetivos de la práctica de actividad física durante la infancia son fundamentalmente la mejora de funciones cardiorrespiratorias y musculares, además de la salud ósea y la reducción del riesgo de enfermedades de trastornos alimenticios(138,139).

Cuando se piensa en prescripción de ejercicio es importante tener en cuenta los principios generales en términos de frecuencia, intensidad, tipo de ejercicio, progresión y duración. En la

Tabla 3 se presentan las recomendaciones que hace ACSM'S para la actividad física en niños(140).

Tabla 3: Recomendaciones de frecuencia, intensidad, tiempo y tipo. Fuente guía ACSM'S ninth edition

	Ejercicio Aeróbico	Ejercicios de fuerza	Ejercicio de carga
Frecuencia	Diaria	3 o más días por semana	3 o más días por semana
Intensidad	Actividad aeróbica de moderada a vigorosa y debe incluir intensidad vigorosa por lo menos 3 días a la semana.		
Tiempo	Más de 60 minutos por día	Como parte de los 60 minutos por día	
Tipo	Diferentes actividades: correr, nadar, bailar, montar en bicicleta o caminata rápida	Actividades físicas de fortalecimiento muscular, por ejemplo, levantar pesas, trabajar con bandas de resistencia, etc.	Actividades de fortalecimiento óseo que incluyan correr, saltar la cuerda, baloncesto, tenis, entrenamiento de fuerza.

2.3.4.1 Entrenamiento de la resistencia aeróbica

Las actividades aeróbicas deben constituir la mayoría de actividad física en los niños(115). El nivel de desarrollo de resistencia aeróbica alcanzado en la infancia es esencial para el entrenamiento futuro de las otras capacidades, además de ser una importante fuente de salud, por ser uno de los factores más importantes en la prevención de enfermedades cardiovasculares y metabólicas del joven.

Para mejorar la capacidad y la potencia aeróbica se utilizan diversos métodos de entrenamiento. En los niños se recomienda métodos de entrenamiento por intervalos(141), se debe comenzar de forma paulatina, y no sistemática, sin cambios de ritmo, a partir de los 8 años, a una intensidad moderada y vigorosa de la frecuencia cardíaca máxima, progresando por el volumen y no por la

intensidad(115,126). En niños y jóvenes, una actividad de intensidad moderada y vigorosa ha sido definida de diversas maneras, dependiendo del método elegido para medir la actividad física. El umbral más bajo de actividad de intensidad moderada se define como 4 METS (4 × tasa metabólica en reposo) y el umbral inferior de una actividad de intensidad vigorosa es usualmente definido como 7 METS (7 × tasa metabólica en reposo) (115,126).

Otros aspectos a tener en cuenta son los tiempos prolongados y las temperaturas ambientales excesivamente frías o cálidas, ya que los niños no pueden ajustar fácilmente sus mecanismos de termorregulación, lo que fácilmente puede generar desmayos, pérdidas de conciencia, o deshidratación (143).

La identificación de la zona de entrenamiento debe ser delimitada a través de la aplicación de la Escala del esfuerzo percibido (EEP) o a través de la determinación del VO_2 máx., es importante recordar que los niños y adolescentes poseen un VO_2 máx menor, entre un 15 a 25% comparado con los adultos, (144) las ganancias funcionales en el consumo de oxígeno se logran después de entrenamientos entre 10 a 12 semanas a un 60 a 70% del VO_2 máx. La intensidad del ejercicio debe ser moderada, entre el 40 al 85 % del VO_2 de reserva(145). La duración del tiempo del ejercicio en niños y adolescentes se hace con base al gasto calórico, del cual, en niños prepurberales, se recomienda gastar entre 200 y 250 calorías por sesión de trabajo. Se recomienda, además, un tiempo de calentamiento largo, permitiendo los ajustes fisiológicos y la respuesta al ejercicio adecuadamente y estable. Lo ideal es que ese calentamiento sea de 15 minutos, fase central de 30 minutos y el regreso a la calma de 5 a 10 minutos respectivamente.

El entrenamiento de la resistencia aeróbica tiene una gran importancia dentro de los componentes de la condición física-salud, ya que su desarrollo tiene innumerables beneficios para la salud del joven: menor fatiga en las actividades de la vida diaria o en la práctica físico-deportiva, mejor funcionamiento metabólico, prevención de alteraciones cardiovasculares y respiratorias, diabetes, obesidad, entre otros(115).

2.3.4.2 Entrenamiento de la fuerza

En el proceso evolutivo los músculos de los niños muestran diferencias de tipo morfológico, histológico y bioquímico en relación con los adultos. Como consecuencia de ello la velocidad de contracción muscular de los niños es más baja (146).

Los programas de ejercicio deberán adaptarse acorde con el grado de maduración y crecimiento del niño. Una carga bien dosificada y adaptada a las particularidades morfológicas y funcionales del niño, constituye un estímulo biológico favorable en la fase de crecimiento, maduración y desarrollo. Además de estimular la osteoblastosis, favorece la nutrición del cartílago, induce a una adecuada ordenación de las fibras de colágeno y permite una correcta lubricación articular. Los músculos de un niño de 8 años tienen todavía pocas proteínas, contienen mucha agua y carecen de fuerza de contracción hasta cerca de los doce años de edad. No obstante, a la edad de 8 años ya se puede hablar de un comienzo de la fase sensible para la fuerza rápida y para la resistencia de la fuerza. Hasta los 10-12 años, el tono muscular de sostén del cuerpo es escaso, especialmente en la cintura pelviana y escapular. Durante la pubertad se produce un aumento sustancial de la fuerza debido en gran parte a las hormonas, hormona de crecimiento SHH y la liberación de las hormonas sexuales, sobre todo, la testosterona, que aparece en concentraciones apreciables en la sangre a partir de esta etapa.

Los programas deben adaptarse a la edad, en niños más pequeños los incrementos de la fuerza son debidos a una mejora de la coordinación, por tanto, se puede mejorar la fuerza con un trabajo mixto de coordinación y fuerza dinámica, de forma lúdica (lanzar, saltar, trepar, etc.), para crear una base óptima que permita el comienzo de un trabajo más sistemático a partir de la pubertad. En niños mayores se recomienda incluir el uso de pesos libres, pesos con máquinas, tubos elásticos o ejercicios, los cuales deben ser dosificados de manera adecuada (147). Se debe iniciar con poco peso para mejorar primero la ejecución del movimiento. Para obtener ganancias en la fuerza es necesario realizar programas de musculación que incluyan entre 8-10 ejercicios diferentes, que involucren los grandes grupos musculares, de cada uno deben

realizarse entre 10 y 15 repeticiones, y trabajar dentro de una escala de calificación de esfuerzo de 12-14. El incremento de la carga de trabajo debe realizarse a expensas en el aumento de las repeticiones. La frecuencia recomendada es de 3 veces por semana(148). El entrenamiento de la fuerza en la juventud no se enfoca en el aumento de masa muscular, sino en mejorar el reclutamiento neural, la adaptación muscular, la conciencia corporal, la coordinación, el equilibrio y la resistencia(149).

En los niños el aumento de la fuerza no se da necesariamente con la hipertrofia muscular. Las ganancias en la fuerza pueden deberse al aprendizaje neuromuscular, incrementándose el número de motoneuronas que son utilizadas durante la contracción muscular. Los programas adecuados de entrenamiento de fuerza deben centrarse en la ganancia del equilibrio muscular, la flexibilidad, la técnica apropiada y el mantenimiento de una adecuada masa muscular(150).

2.3.4.3 Entrenamiento de la flexibilidad

La flexibilidad es una capacidad psicomotora compleja, cuya responsabilidad exclusiva es la reducción de la resistencia que los distintos tejidos ofrecen al incremento de la amplitud de movimiento. Por ello, su mejora y/o mantenimiento es un elemento fundamental en cualquier programa de ejercicio. Los niños son flexibles por naturaleza, pero su flexibilidad suele disminuir en la medida en que se entra a la pubertad, especialmente más en niños que en niñas, debido al desarrollo de una mayor talla y mayor masa y fuerza muscular.

El objetivo principal de la prescripción de la flexibilidad es mantener los niveles adecuados de flexibilidad en los niños con el fin de mantener esta condición el resto de la vida y poder prevenir la instauración de lesiones posteriores. La AMCS recomienda un programa de estiramiento de 2 a 3 veces a la semana con una duración de 30 sg por estiramiento. El mejor momento para realizar trabajos de flexibilidad es la etapa de calentamiento (140).

2.3.5 Métodos para la valoración de la actividad física

Para la medición de los efectos de las estrategias empleadas para la promoción de la actividad física es necesario el uso de herramientas adecuadas para tal fin.

Existen dos maneras de medir la actividad física: Las medidas objetivas en las cuales se miden parámetros fisiológicos y las subjetivas entre las cuales están los cuestionarios, entrevistas y encuestas (151).

2.3.5.1 Mediciones objetivas

Las primeras medidas utilizadas para evaluar la actividad física fueron la observación y la grabación directa de los niveles de actividad física, estas medidas proporcionan información válida y fiable (152). Sin embargo, requiere de mucho tiempo y sólo proporciona la medida de la actividad física para el período de tiempo en que se observa y se registra, además que no se puede generalizar para toda una población. Existen otras medidas más precisas pero que se utilizan de forma individual y necesitan de tecnología costosa y poco práctica cuando se trata de hacer medidas de grupos poblacionales grandes. A estas pertenecen los podómetros, los acelerómetros, la calorimetría directa e indirecta y los monitores de frecuencia cardiaca. Su principal ventaja es que evitan problemas de interpretación y de procesos cognitivos o perceptivos del sujeto.

Los podómetros

Disponen de sensores que registran el movimiento en una sola dirección y que miden el número de pasos del individuo mediante un cálculo indirecto. La mayoría de los modelos de podómetros, tienen una alta fiabilidad y precisión en aquellos individuos con velocidades de marcha típicas de alrededor de 3 millas por hora (mph) (153). Pierden precisión en niños o en personas con marcha lenta, como en adultos mayores y con obesidad mórbida.

Los acelerómetros

Son dispositivos que miden el movimiento en hasta tres dimensiones, utilizando un dispositivo piezoeléctrico y microprocesadores que miden la aceleración del cuerpo y lo convierten en una señal digital cuantificable (cuentas/min). Estas permiten medir la intensidad, la duración y la frecuencia del movimiento registrado, basándose en el principio que cuando un individuo se mueve, su cuerpo se acelera en proporción a la fuerza muscular aplicada en dicha aceleración. La acelerometría fundamenta sus resultados en la existencia de una relación lineal entre la integral de la aceleración corporal y el consumo de oxígeno, hecho que permite el cálculo del gasto energético asociado al movimiento (154).

Calorimetría directa

Consiste en la utilización de una cámara herméticamente sellada por cuyas paredes pasa una tubería con agua. Cuando la persona realiza ejercicio en el interior, genera calor que se transfiere al aire y a las paredes de la cámara y por convección incrementa la temperatura del agua. Este cambio de calor es una medida del ritmo metabólico de la persona que se ejercita. Estas dos primeras técnicas se consideran patrón o de referencia debido a que son las más válidas, fiables, objetivas, y sirven como punto de comparación para validar técnicas más prácticas y menos precisas; pero también, las menos prácticas debido a que se tienen que realizar en forma individual y en pocas personas por su alta tecnología y costo (155).

Calorimetría indirecta

Se llama así porque no mide el calor producido directamente, sino en forma indirecta a partir de la medición del intercambio gaseoso entre el oxígeno y el CO₂. Evaluaciones directas e indirectas del consumo máximo de oxígeno está directamente relacionado con la capacidad máxima funcional cardio-respiratoria y metabólica; es decir, la capacidad máxima del organismo de captar, transportar y utilizar oxígeno durante el ejercicio físico (155).

Monitores de ritmo cardíaco

La frecuencia cardíaca proporciona información indirecta acerca de la actividad física, el gasto de energía y la carga en el sistema cardiorrespiratorio por las demandas físicas. Existe una relación lineal directa entre la frecuencia cardíaca y la energía gastada, pero hay una gran variación entre los individuos ya que la frecuencia cardíaca en reposo determina el incremento de esta durante la actividad y además, se limita la precisión durante bajos niveles de actividad física, debido a que el pulso es relativamente estable por el poco estímulo cardíaco (156).

2.3.5.2 Mediciones subjetivas

Generalmente se realizan mediante el uso de cuestionarios, entrevistas o encuestas. Son más prácticos que las mediciones objetivas, pero su validez en la medición individual tiene algunas limitaciones (157). Son menos costosos y mucho más fáciles de administrar que las mediciones de laboratorio de la actividad física.

A la hora de seleccionar una herramienta para la medición de la AF en niños y adolescentes, es importante conocer si el instrumento ha sido traducido al idioma en que se va a utilizar, si se dispone de una adaptación cultural, además de su validez y fiabilidad.

Los cuestionarios actualmente disponibles en versión castellana de los cuales se ha contrastado su validez y fiabilidad se presentan en la Tabla 4.

El acrónimo hace referencia a la denominación corta del cuestionario, la población corresponde al rango de edad en que se evalúa el cuestionario, el país y la lengua en que fue desarrollada su versión original, la adaptación al castellano si se dispone o no de ella y el periodo de recuerdo es el tiempo que se evalúa la AF.

Tabla 4: Cuestionarios validados al castellano para medir AF en niños y adolescentes(158)

Acrónimo	Definición	Población	País	Lengua	Adaptación Cultural	Período de recuerdo
APALQ(159)	Assesment Physical Activity Levels Questionnaire	9-18	Finlandia	Finlandés	Sí	7 días
3-d BAD(160)	Bouchard Activity Diary	12-16	Canadá	Francés	No	3 días
F1-dPAQ (161)	Four by One Day Recall	11-14	Reino Unido	Inglés	No	4 días
YACH (162)	Yerterday Activity Checklist	9-10	USA	Inglés	Sí	1 día
RPAR(163)	Recess Physical Activity Recall	12-14	España	Castellano	No	1 día
Krece Plus (164)	Segunda pregunta del cuestionario Krece Plus	4-14	España	Castellano	No	7 días
Fitnessgram (164)	Primera pregunta del cuestionario Fitnessgram	6-18	USA	Inglés	No	7 días
PAR(164)	Physical Activity Rating	11-18	USA	Inglés	No	ninguno
ENERGY (165)	Energy-Child Questionnaire	10-12	Varios	Varios	No	7 días
ESCAF(166)	Escala Semicuantitativa de AF	8-13	Suecia	Sueco	No	7 días
IPAQ-A (167)	International Physical Activity Questionnaire for Adolescent	12-17	Varios	Varios	No	7 días
PAQ-A (168)	Physical Activity Questionnaire for Adolescent	13-18	Canadá	Francés	Si	7 días
PDPAR-24 (169)	Previous Day Physical Activity Recall	12-17	USA	Inglés	Si	1 día
PACE+(164)	Patient-Centered Assessment and Counseling for Exercise Plus Nutrition	11-18	USA	Inglés	No	7 días

Como se puede observar en la tabla anterior, el único cuestionario que abarca una horquilla de edad más amplia entre niños y adolescentes (6 a 18 años) es el fitnessgram, a pesar de ello no dispone de una adaptación cultural al castellano. Otra opción de cuestionarios que evalúan la actividad física en niños y adolescentes, es la familia de cuestionarios PAQ, dentro de esta familia se encuentra el PAQ-A (adolescentes) y el PAQ-C (niños). En la tabla solo se describe su versión para adolescentes (PAQ-A), debido a que de los 2, es el

único que dispone de una versión traducida y con adaptación cultural al castellano (168).

Cuestionario de actividad física PAQ-A (13 a 18 años)

El PAQ-A es un cuestionario validado al castellano (168) (Anexo 1), que valora la actividad física que el adolescente (13 a 18 años) realizó en los últimos 7 días. Está formado por nueve preguntas que valoran distintos aspectos de la actividad física realizada por el adolescente en diferentes períodos del día.

El resultado global del test es una puntuación de 1 a 5 puntos que permite establecer una graduación en el nivel de actividad física realizada por cada adolescente. La actividad física medida por el PAQ-A ha encontrado asociaciones con indicadores de adiposidad, contenido mineral óseo, variabilidad en la frecuencia cardiaca, así como ciertos indicadores psicológicos (competencia deportiva, satisfacción corporal, ansiedad). Además, el PAQ-A permite conocer en qué momentos del día y la semana los adolescentes son activos.

El PAQ-A se incluye dentro de la denominada “familia PAQ” que comprende cuestionarios muy similares para valorar la actividad física en tres grupos de edad: en niños de entre 8-12 años mediante el PAQ-C (Physical Activity Questionnaire for Children), en adolescentes entre 13-18 años con el PAQ-A, y en adultos usando el PAQ-AD (Physical Activity Questionnaire for Adults).

Cuestionario de actividad PAQ-C (menores de 13 años)

El PAQ-C (Ver anexo 2), es un cuestionario que carece de validación y análisis de fiabilidad al castellano. Al igual que el PAQ-A, este cuestionario es autoadministrado y ha sido diseñado para medir actividad física moderada a vigorosa en niños y adolescentes en los últimos 7 días (170). Fue desarrollado a través de un proceso de varios pasos siguiendo las sugerencias de Sallis (171).

El cuestionario PAQ-C consiste en diez ítems, nueve de los cuales se utilizan para calcular el nivel de actividad y el otro ítem evalúa si alguna enfermedad u otro acontecimiento impidieron a que el niño hiciera sus actividades regulares en la última semana. Dado que el objetivo del PAQ-C es evaluar actividad física moderada a vigorosa fueron descritos deportes, juegos y bailes que le generan esfuerzo para respirar, cansancio en sus piernas o que hacen que el niño sude. El resultado global del test es una puntuación de 1 a 5, con puntuaciones más altas indican un mayor nivel de actividad.

La primera pregunta es una lista de actividades entre las cuales se encuentran deportes comunes, actividades de ocio y juegos, además de otras actividades. El propósito principal de esta lista de actividades es el de actuar como un recordatorio.

Las siguientes seis preguntas evalúan la actividad en las clases de educación física, recreo, la comida, después de la escuela, por las tardes y los fines de semana.

La octava pregunta le pide la elección de un texto que describa mejor sus últimos 7 días, cada texto describe diferentes niveles de actividad física, desde niveles bajos hasta muy altos.

La décima pregunta se refiere a la frecuencia con la que el niño/a hace actividad física para cada día de la semana.

El PAQ-C (170) es altamente comparable con el PAQ-A (168). Son instrumentos idénticos excepto por la omisión de la pregunta del IPAQ-A sobre actividad relacionada con el recreo.

El PAQ-C en su versión original ha demostrado una buena consistencia interna, fiabilidad test-retest, y se ha demostrado que se correlaciona con otros instrumentos que miden la actividad física como el athletic competence ($r = 0,48$), teachers' rating of physical activity ($r = .45$), fitness assessed via a step test ($r = 0,28$), y actividad física por acelerómetro ($r = 0,39$) (172).

2.4 ACTIVIDAD FÍSICA Y CÁNCER

La actividad física puede desempeñar un papel vital en el tratamiento y la prevención de muchos de los efectos a largo plazo del cáncer infantil y de la terapia contra el cáncer. En concreto, la actividad física puede atenuar el riesgo a largo plazo de efectos adversos cardiovasculares, disminución de la densidad ósea, la obesidad y disminución en la calidad de vida.

Los avances en el tratamiento del cáncer infantil han dado lugar a mejores tasas de supervivencia para los niños y adolescentes(33), a pesar de ello, a su vez, también se ha producido un aumento del número de supervivientes que presentan efectos secundarios a largo plazo del cáncer y de sus tratamientos. Estos efectos secundarios a largo plazo pueden tener un impacto negativo afectando diferentes sistemas del cuerpo en los supervivientes (173-175), por lo que ha habido un creciente interés en las intervenciones que puedan contrarrestar los efectos del cáncer y de estos efectos secundarios a largo plazo. En este contexto, la actividad física ha sido propuesta como una intervención prometedora, existe un incremento en la evidencia de que una práctica de actividad física regular puede mejorar los estados de salud, con una gran incidencia en el incremento de la masa muscular, de la masa ósea y reducción del porcentaje de grasa, además de una mejora en la capacidad funcional y calidad de vida en niños y adolescentes supervivientes de cáncer (176).

De las primeras publicaciones sobre cáncer y actividad física es importante mencionar que en el año 2007, la revista *Seminars in Oncology Nursing*, por primera vez dedica una edición completa a la actividad física en el cáncer. Esta edición marca un hito en la evolución de la investigación en actividad física y cáncer, y es un resultado directo del rápido crecimiento del conocimiento en este campo. En esta edición participan autores como Corneya y Friedenreich (177) con un modelo de intervención, donde proponían 6 periodos de actuación, 2 periodos antes del diagnóstico y 4 periodos después del diagnóstico (pretratamiento, tratamiento, supervivencia y fin de la vida). Esta propuesta fue el comienzo para muchos trabajos de investigación.

Es claro que la actividad física ha sido y es un tema de interés muy importante para la salud pública, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, 1,9 millones de muertes en todo el mundo son atribuibles a la inactividad física y alrededor de 2,6 millones de personas mueren como consecuencia del sobrepeso u obesidad (178). Además, las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud advierten que más del 10% de los cánceres de mama y otros tipos de cáncer y más del 20% de la enfermedad coronaria son causadas por la inactividad física. En este contexto, diversas investigaciones sugieren el fomento de la actividad física tanto en la población en general, como en niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer durante y después del tratamiento.

En las últimas 2 décadas ha sido bien conocido que el ejercicio juega un rol vital en la prevención y control del cáncer (179). En la población en general y en pacientes diagnosticados de cáncer, se han demostrado los beneficios que se obtienen de la práctica habitual de ejercicio, el corazón bombea volúmenes de sangre incrementados para suplir oxígeno y nutrientes y remover dióxido de carbono y desechos metabólicos; el sistema respiratorio maneja una carga de trabajo incrementada, intercambiando oxígeno y dióxido de carbono entre la sangre y la atmósfera, se produce una mejora en la capacidad de transporte de oxígeno en sangre, mejora la suplementación de oxígeno a los músculos y a su vez los músculos tienen una mayor habilidad para consumir este oxígeno y producir fuerza mientras se contraen. La capacidad física regular incrementa la habilidad para realizar las actividades de la vida diaria e incrementa la capacidad cardiorespiratoria máxima (VO_2 máx) (174). El sistema nervioso y varias hormonas también tienen importantes roles: integrar la respuesta del cuerpo al ejercicio y regular los cambios metabólicos que ocurren en el músculo y otros tejidos.

Otro de los beneficios de la actividad física donde las investigaciones han profundizado, es en la pérdida de energía o “fatiga” manifestada en los pacientes con cáncer (174,180). Esta fatiga que limita la actividad es causada por el desacondicionamiento muscular generado por la enfermedad y su tratamiento, además por los hábitos sedentarios comúnmente adoptados por pacientes y supervivientes (174). La actividad física tiene una fuerte correlación

con la fatiga, y puede ser usada como una herramienta en los pacientes y sobrevivientes de cáncer para mejorar los ratios de fatiga (181). Un análisis reciente de 16 estudios, descubrió que a nivel global, los pacientes con cáncer que fueron asignados a un programa de ejercicio reportaron una mejor calidad de vida con reducción de la fatiga, en comparación con aquellos en los grupos control que no se ejercitaron (182).

Hasta la fecha existen menos datos publicados sobre actividad física y ratios de fatiga en población pediátrica en comparación con adultos (183).

Son conocidos también los beneficios psicológicos y fisiológicos tras la práctica de actividad física en pacientes diagnosticados de cáncer, dentro de los psicológicos encontramos una reducción de la ansiedad, disminución de la depresión, mejora de la autoestima y de la calidad de vida, y beneficios fisiológicos en los que podemos destacar una mejora en la capacidad funcional, mejora de la flexibilidad, fuerza, control de peso y composición corporal, reduce náuseas, vómitos y la fatiga; aumenta los niveles de hemoglobina y la actividad de las células NK (NK - Natural Killers) (184). Es claro que la actividad física juega un papel fundamental en todas las fases del tratamiento del cáncer, esto se ha podido afirmar gracias a la consistente evidencia publicada por diversos autores (133,185-188). A pesar de ello existen algunas preocupaciones clínicas iniciales acerca del ejercicio para pacientes con cáncer, entre ellas se incluyen:

- a) El incremento en la probabilidad de una fractura ósea patológica producto de una integridad ósea comprometida
- b) Posible empeoramiento de cardiotoxicidad por quimioterapia y/o radiación
- c) Dolor severo, náuseas y fatiga que puede ser intensificada por el ejercicio físico
- d) La inhabilidad y/o pereza de los pacientes con cáncer para tolerar el ejercicio dado su condición física y emocional deteriorada (189).

Para aclarar muchas de estas preocupaciones el American College of Sports Medicine (ACSM) en el año 2009 convocó una mesa de expertos (190) para

emitir directrices sobre el ejercicio en los sobrevivientes de cáncer. Este grupo multidisciplinario evaluó la fuerte evidencia para la seguridad y los beneficios del ejercicio como intervención terapéutica para los supervivientes. El panel concluyó que el ejercicio es seguro y ofrece innumerables beneficios para los sobrevivientes, incluyendo mejoras en la función física, la fuerza, la fatiga, la calidad de vida (QOL), y, posiblemente, la recurrencia y la supervivencia. El ACSM alertó sobre la toxicidad cardíaca ocasionada por ciertos agentes antineoplásicos, así como el riesgo que representan las metástasis óseas en los casos de actividad física (AF) vigorosa.

2.4.1 Prescripción de ejercicio en sobrevivientes de cáncer

Los supervivientes de cáncer deben evitar la inactividad durante y después del tratamiento. Las recomendaciones específicas, como los objetivos y las metas del entrenamiento físico, así como las contraindicaciones del ejercicio, solo están disponibles para pacientes con cánceres de seno, próstata, colon, y cánceres ginecológicos y hematológicos, debido a que el grupo de expertos consideró que había evidencias suficientes para estos tipos de cáncer.(191)

La American College of Sports Medicine (ACSM) en sus directrices sobre el ejercicio en los sobrevivientes de cáncer, establece ocho objetivos que deben ser tenidos en cuenta para la prescripción de AF en pacientes que han sobrevivido a cualquier enfermedad neoplásica. A continuación se describen los objetivos:

1. Recuperar y mejorar la función física, la capacidad aeróbica, la fuerza y flexibilidad
2. Mejorar la imagen corporal y la calidad de vida
3. Mejorar la composición corporal
4. Mejora cardiorrespiratoria, endocrina, neurológica, muscular, cognitiva y psicosociales
5. De manera potencial, reducir o retardar la recurrencia o la aparición de un segundo cáncer primario

6. Mejorar la capacidad para mantenerse física y psicológicamente frente a la ansiedad que genera la recurrencia o la aparición de un segundo cáncer primario

7. Reducir, atenuar o prevenir los efectos tardíos y a largo plazo del tratamiento antineoplásico

8. Mejorar la capacidad fisiológica y psicológica ante cualquier tratamiento antineoplásico futuro

Las recomendaciones generales del AMCS (Tabla 5) para los supervivientes de cáncer, son similares a las recomendación de la Sociedad Americana del Cáncer, 30-60 min de actividad física con una intensidad moderada a vigorosa por lo menos 5 días a la semana(192). El ejercicio diario es generalmente seguro, incluso durante terapias activas intensivas como el trasplante de médula ósea. Las recomendaciones de ejercicio, prescripción y supervisión varían según la experiencia del cáncer, con la mayor necesidad de precaución durante los períodos de tratamiento activo, ya que la tolerancia al ejercicio variará durante los períodos de tratamiento (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia). La respuesta de los síntomas debe ser la guía principal de la prescripción de ejercicio durante el tratamiento activo, incluso después de que el tratamiento haya terminado, comenzar con una intensidad ligera durante un corto período de tiempo (duración) y progresar lentamente ayudará a evitar la aparición o la prevención de efectos adversos persistentes como fatiga o linfedema (130).

Cabe mencionar que la guía de AMCS no hace mención a la población pediátrica con cáncer, en la actualidad desconocemos de una guía para niños y adolescentes sobrevivientes de LLA.

Tabla 5: Recomendaciones generales para individuos con cáncer. Extraída AMCS 2013

<p>Frecuencia</p>	<p>Para aquellos que han completado el tratamiento, el objetivo para el ejercicio aeróbico debe ser aumentar gradualmente su actividad física desde el nivel actual hasta 3-5 días por semana. Con entrenamiento de resistencia de 2-3 día/Semana. Las actividades de flexibilidad pueden realizarse diariamente, incluso durante el tratamiento. La evidencia indica que incluso aquellos pacientes que actualmente están experimentando tratamientos sistémicos contra el cáncer pueden incrementar las sesiones diarias de actividad física durante el curso de primer mes.</p>
<p>Intensidad</p>	<p>La tolerancia al ejercicio puede ser muy variable durante el tratamiento activo. Los supervivientes que han completado el tratamiento pueden aumentar la intensidad lentamente para todas las actividades físicas. La frecuencia cardíaca (FC) puede ser menos confiable para la supervisión de la intensidad de los supervivientes de cáncer que actualmente están en tratamiento. Por lo tanto, es aconsejable educar a los supervivientes para que utilicen el esfuerzo percibido para controlar la intensidad. El ejercicio aeróbico debe ser moderado (es decir, 40% o menos del 60% de VO₂ máx o FC, la calificación de percepción de esfuerzo CPE de 12-13 en una escala de 6-20) a vigoroso (60-85% VO₂ máx o FC o CPE de 12-16 en una escala de 6-20) de intensidad. El ejercicio de fuerza debe ser de una intensidad moderada del 60% a menos del 70% de 1-RM. La intensidad de la flexibilidad debe considerarse con las restricciones del ROM resultantes de la cirugía y / o radioterapia.</p>
<p>Tiempo</p>	<p>Se recomiendan varias sesiones cortas por día, en lugar de una sola sesión, especialmente durante el tratamiento activo. Los sobrevivientes que hayan completado el tratamiento pueden aumentar la duración según la tolerancia.</p> <p>La duración de la sesión de ejercicio no debe ser diferente de la de las poblaciones sanas. El ejercicio aeróbico debe</p>

	<p>ser de 75 minutos con una intensidad vigorosa o 150 min. Con una intensidad moderada o una combinación equivalente de los dos. El entrenamiento de fuerza debe ser al menos 1 set de 8-12 repeticiones.</p>
Tipo	<p>El ejercicio aeróbico debe ser prolongado, actividades rítmicas usando grandes grupos musculares (por ejemplo, caminar, montar en bicicleta, nadar). El ejercicio de fuerza debe contener pesos, máquinas de resistencia o tareas funcionales que soporten peso, dirigidas a todos los grupos musculares principales. El ejercicio de flexibilidad debe contener ejercicios de estiramiento o ROM de todos los grupos musculares principales, también abordando áreas específicas de restricción articular o muscular que pueden haber resultado del tratamiento con esteroides, radiación o cirugía.</p>
Progresión	<p>Para los sobrevivientes de cáncer puede ser necesaria una progresión más lenta en comparación con los adultos sanos. Si la progresión del ejercicio conduce a un aumento en la fatiga u otros síntomas, debe reducirse la prescripción del ejercicio a un nivel que sea mejor tolerado.</p>

2.5 ACTIVIDAD FÍSICA Y LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA INFANTIL

Los efectos nocivos de la enfermedad y del tratamiento médico (obesidad, osteopenia, atrofia muscular, alteraciones motoras, de crecimiento, endocrinas, y un incrementado riesgo cardiovascular) (98-102,105) son agravados por los bajos niveles de actividad física presentes en los niños sobrevivientes de LLA, (193,194) afectando negativamente los sistemas musculoesquelético y cardiorespiratorio, que a futuro podrían ocasionar una disminución de la capacidad aeróbica máxima, fuerza (195), capacidad física y del rendimiento motor en esta población (193,196,197).

La disminución en los niveles de actividad física se han observado desde las fases de inducción y consolidación, (142) hasta años posteriores a la finalización del tratamiento médico (193). La disminución en los niveles de actividad física en los sobrevivientes de LLA, podrían ser explicados por diferentes razones, cansancio o fatiga producido por la propia enfermedad, dolor, desmotivación, subestimación de su potencial para realizar ejercicio y/o en ocasiones la sobreprotección de padres o profesores(198). Con esta disminución en la AF se ha encontrado también una disminución en la capacidad funcional, coordinación, equilibrio y fuerza muscular.

Ya desde el año 1998 se publicó un estudio donde se evaluaron las capacidades físicas, cardiorrespiratorias, fuerza y calidad de vida, (199) encontrando una disminución en las escalas de función motora, fuerza y equilibrio en niños con LLA. Bianco 2014 reporto bajos niveles de la capacidad física, en una muestra de 18 niños diagnosticados de ALL y linfoma, en comparación con sus respectivos controles sanos con similar edad y características antropométricas. Para la medición utilizo el fitness test battery que incluía salto de longitud, hand grip test, 4 9 10 m shuttle run test y el sit-up test (196). Los resultados encontrados en ambos estudios aportan nuevos resultados en la misma línea. Järvelä 2010 al igual que los autores mencionados anteriormente, encuentran una disminución en el rendimiento físico en pacientes diagnosticados de LLA. Las pacientes de sexo femenino eran particularmente propensas a resultados deficientes en las pruebas físicas, cuando se comparaban con los controles apareados por edad y por sexo. Los

test reportaron una disminución en el Vo_2 máx, en la fuerza muscular de las extremidades y abdominales(193).

En esta línea, solo un estudio ha demostrado que el rendimiento motor mejora significativamente 5 años después de completado el tratamiento médico (200), los resultados de este estudio pueden estar condicionados a que los participantes tuvieron evaluaciones regulares de rendimiento motor a lo largo de los 2 años, durante el tratamiento de quimioterapia (fase de mantenimiento) y durante este tiempo los beneficios de la actividad física fueron reforzados mediante charlas explicativas, lo que podría haber sido un factor contribuyente a la recuperación física de los sobrevivientes tras años de su diagnóstico.

Al igual que los niveles de actividad física se ha encontrado que la disminución en las capacidades físicas y del rendimiento motor están presente desde fases muy tempranas del tratamiento (intensificación y mantenimiento) (196,201,202) hasta años posteriores a su finalización (199,200,203,204).

Un importante hallazgo encontrado en niños y adultos jóvenes (7 a 19 años) sobrevivientes de LLA es la disminución de un 13% (6ml/k/min) en el VO_2 max (205). Es importante recordar que la OMS considera el VO_2 max como el mejor indicador de la capacidad aeróbica (206), también es un indicador válido para el estado de salud y es un poderoso predictor de mortalidad tanto en población sana como enferma (207,208). Por ejemplo, una reducción de 3.5mlg.min está asociada con un 12% de disminución en los ratios de supervivencia de personas enfermas. Estos datos justifican la importancia de implementar programas de ejercicio que mejoren los niveles de actividad física y por consiguiente las capacidades físicas y cardiovasculares en esta población.

Estudios previos mostraron que la actividad física en niños diagnosticados con LLA tiene un efecto positivo en el fitness, en la flexibilidad, fitness cardiorespiratorio, fuerza muscular, composición corporal y ratios de calidad de vida (209,209).

Es importante destacar el trabajo realizado por Marchese, V, et al (201), ya que aparece dentro de los primeros artículos publicados que proponen un programa de terapia física para niños con LLA, donde se evalúa el efecto del ejercicio en

la mejora de la función motora. La intervención se realizó durante 4 meses, mediante 5 sesiones de fisioterapia y un programa de ejercicios para casa; las sesiones de fisioterapia duraban de 20 a 60 minutos, la primera sesión se realizó después de registrar los datos iniciales y se continuó en la 2, 4, 8 y 12 semana. En estas sesiones el terapeuta le realizaba estiramientos pasivos al niño y le enseñaba a realizarlos, además observaba y monitorizaba su frecuencia cardíaca mientras realizaba actividades aeróbicas. El programa de ejercicio en casa contenía ejercicios funcionales que el niño debía incluir en su rutina diaria, contenían estiramientos de dorsiflexores, ejercicios de fortalecimiento de extremidades inferiores y ejercicio aeróbico diario de libre elección entre caminar, montar en bicicleta o nadar. Después de 4 meses de intervención se encontraron cambios significativos para los rangos de movilidad articular de tobillo y fuerza muscular de cuádriceps, no se encontraron cambios para el TUDS, test de 9 minutos y calidad de vida. Estos resultados dieron los primeros indicios de que el ejercicio incluido en las actividades de la vida diaria de los niños con LLA, pueden ser una alternativa positiva en la disminución de su función motora (movilidad y fuerza). A pesar de esto se sugirió para futuros estudios un incremento en la intensidad y en la frecuencia de intervención.

Posteriores estudios (186,197,209,210) continúan evaluando y demostrando los beneficios de la actividad física en sobrevivientes (durante y después de la quimioterapia) de LLA, Beulertz 2016 evaluó los efectos de un programa de ejercicios grupal en el rendimiento motor, niveles de actividad física y calidad de vida, Tanir 2013 evaluó los efectos en parámetros físicos (9 minutos test, TUDS, TUG, fuerza y movilidad articular) y calidad de vida (211) y Jarvella 2012 los evaluó en el riesgo cardiometabólico, VO_2 máx. y fuerza muscular. En los 3 estudios, los autores encontraron efectos positivos en la condición física y el rendimiento motor a favor del ejercicio (133).

Otras de las variables de interés que han sido estudiadas por los diferentes autores son la mineralización ósea y la obesidad, esta última como uno de los componentes del síndrome metabólico (212). En cuanto a la obesidad, se conoce que la actividad física puede inducir cambios en la composición corporal y en los factores de riesgo cardiometabólicos (insulina, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa) tanto en población general como en los

sobrevivientes de LLA (133). Los riesgos metabólicos han sido descritos como efectos a largo plazo de los sobrevivientes de LLA (212). Datos muestran de los resultados positivos en la composición corporal de estos niños cuando participan de programas de ejercicio (213).

En 2009, Moyer-Mileur realizó el primer estudio (213) donde se combinaba un programa de ejercicio con un programa de nutrición durante un año. El programa se basaba en una pirámide que contenía diferentes alternativas de ejercicios de fuerza, flexibilidad y actividad aeróbica Figura 6. Cada niño podía escoger el tipo de ejercicio por su preferencia. Las actividades de marcha fueron registradas mediante podómetro.

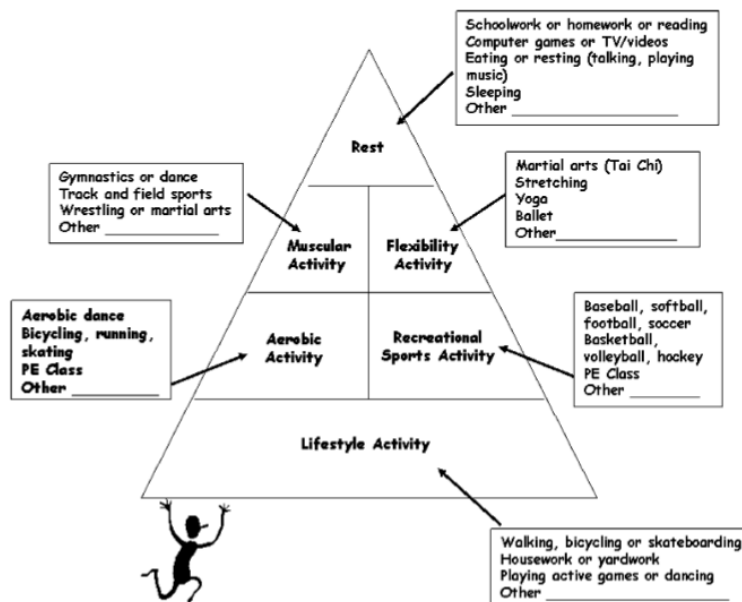


Figura 6: Pirámide de actividad: Fuente: Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program. 2009

Este estudio piloto mostro la viabilidad de un programa de ejercicio en niños sobrevivientes de LLA como alternativa para la pérdida o control del peso. Las mejoras en la actividad física se produjeron en general cuando se midieron los pasos y minutos durante la deambulación.

Se debe destacar de esta investigación que a diferencia de otros programas que han planteado intervenciones en casa, solo hubo un abandono durante el programa, esto nos podría dar indicios que los estrictos programas de ejercicio pueden ser considerados como una limitación. El programa en esta investigación estaba diseñado intencionalmente para permitir actividades individuales que fueran interesantes para cada niño.

A pesar de la evidencia publicada hasta el momento, es necesario aumentar los estudios que demuestren los efectos de la actividad física y la composición corporal en supervivientes LLA, debido a su relación con el síndrome metabólico y posibles riesgos cardiovasculares. Un interesante estudio actualmente en desarrollo propone evaluar en detalle la composición corporal, en términos de grasa y masa muscular, utilizando medidas objetivas de evaluación (X-Ray absorciometría). Probablemente, los resultados de esta investigación ofrezcan una potente evidencia sobre la actividad física y su relación con la composición corporal en sobrevivientes a largo plazo de LLA (214).

En cuanto a la mineralización ósea, se ha descrito como un tema de interés debido a que puede verse afectada por los tratamientos médicos utilizados para la LLA, específicamente por el uso de corticoesteroides y metrotexate. Aunque en la población en general se ha demostrado que la participación regular en programas de entrenamiento incrementan la densidad de mineralización ósea (215-217), en los niños sobrevivientes de LLA es poca la evidencia existente hasta el momento. Hartman 2009 et al. Propusieron una intervención de 2 años que contenía ejercicios de movilidad de extremidades superiores e inferiores, estiramientos y periodos cortos de saltos. Al finalizar la intervención no encontraron cambios significativos en la densidad mineral del hueso de los niños que participaron en el programa, la desmineralización se produjo de forma similar en los dos grupos participantes. Los autores describen estos hallazgos como resultado de una baja adherencia al programa, un error metodológico a la hora de asignación de los grupos, control e intervención, en cuanto a las variables edad, sexo, peso y clasificación del riesgo del diagnóstico (estándar, alto y muy alto riesgo). Actualmente se encuentra un

estudio en desarrollo para valorar el efecto del ejercicio en la mineralización ósea en esta población (218).

Hasta el momento es claro que la actividad física en los niños sobrevivientes de LLA, constituye un punto fuerte en la prevención de patologías asociadas a la inactividad o a los efectos a largo plazo de la patología como tal. Un grupo incluso observó que las mejoras que se producen en la resistencia aeróbica, la fuerza, la flexibilidad, la calidad de vida y la fatiga, tras un programa de ejercicio, se mantienen incluso hasta los 3 y 12 meses después de la intervención (181,188). Con lo cual se está contribuyendo no solo a un beneficio inmediato, si no también, a largo plazo.

2.5.1 Intervenciones de entrenamiento físico para niños y adolescentes diagnosticados de LLA

Muchos de los programas publicados en la literatura sobre ejercicio en niños diagnosticados con LLA proponen diferentes alternativas de intervenciones, en cuanto a escenarios, tipos de ejercicio (entrenamiento de la fuerza, flexibilidad, coordinación, actividades funcionales, motricidad fina y gruesa) y dosificación (frecuencia, intensidad y duración). Además, las intervenciones planteadas se han realizado en diferentes momentos del tratamiento médico (antes, durante y después del tratamiento), lo que ha dificultado evaluar la seguridad, fiabilidad y eficacia de los programas de ejercicio para pacientes con LLA (219,220).

En cuanto a los escenarios, se han descrito programas intrahospitalarios, en casa, combinados intrahospitalarios y casa, grupales e individuales, supervisados y no supervisados. Estos criterios en algunas ocasiones han seguido una relación con la fase de tratamiento médico en la que se encuentran los niños, inducción, consolidación y mantenimiento (187,142,210,211,221). En el 2006 se demostró por primera vez que un programa supervisado de entrenamiento intrahospitalario, produce una mejora en la capacidad aeróbica máxima (VO_2 máx), VT, la fuerza muscular dinámica de las extremidades superiores e inferiores, y la movilidad funcional (TUDS, TUG 3 m, TUG 10 m) en niños muy pequeños (4-7 años) que recibían terapia de mantenimiento para LLA. Marchese et al, en 2004, encontraron los mismos

resultados de mejoras en fuerza, movilidad (TUDS) y rango articular de tobillo, en un programa de 16 semanas que combinaba 5 sesiones de fisioterapia y un programa de ejercicios para casa, durante la fase de mantenimiento (201).

Hasta el momento no se ha estudiado si las mejoras inducidas por el ejercicio están relacionadas con los escenarios donde se realizan las intervenciones, lo que si se ha podido sugerir es que los programas realizados en escenarios que requieran una supervisión directa, pueden tener mejoras significativas con respecto a aquellos que se deban realizar en casa o que no requieran de supervisión (222). Takken et al, en 2009, no encontraron efectos en la fuerza, movilidad funcional y fatiga en supervivientes de LLA (6-14 años) durante un programa de intervención de 12 semanas. El programa era entregado a los niños mediante textos y fotos. En contraste a los resultados anteriores, el grupo de Esbenshade (2014) reportó cambios positivos en la flexibilidad, fuerza, rendimiento motor y fitness cardiopulmonar en niños con LLA, que participaron de un programa de ejercicio en casa. En este programa se incorpora una nueva modalidad que no se había utilizado en investigaciones previas, consistió en facilitar los ejercicios en videos y textos explicativos de tal forma que facilitarían la realización del programa. El protocolo incluía 6 meses de ejercicios progresivos de flexibilidad, fuerza y trabajo aeróbico, una frecuencia de 3 días por semana y un tiempo entre 30 a 45 minutos por rutina. Se realizaron 2 seguimientos, uno semanal mediante llamada telefónica y otro mensual durante la visita médica (210).

Hasta el momento, no existe un consenso entre los autores sobre la variable escenario que deba ser tomada en cuenta a la hora de prescribir un programa de ejercicios para niños con LLA. Lo que si se ha descrito es que la adherencia a los programas de ejercicio es mayor cuando se realiza en un entorno intrahospitalario (188), comparada con los programas domiciliarios (222). Esto puede ser atribuido a que los niños en casa manifiestan no disponer de tiempo para las rutinas, debido a sus labores escolares, familiares, etc. O en ocasiones por la desmotivación generada por rutinas monótonas.

A demás de la variable supervisión también es importante tener en cuenta la fase del tratamiento en que se han realizado las intervenciones, durante la

quimioterapia, la fase de mantenimiento de la quimioterapia y después de la quimioterapia, ya que es probable que afecte la tolerancia al ejercicio con los consecuentes resultados de la intervención. Es difícil, además de no adecuado, comparar una intervención durante el periodo de quimioterapia (Tabla 6), con los resultados del mismo programa realizado después de ella (Tabla 7). Cinco estudios realizados durante la quimioterapia han obtenido efectos positivos en las 13 variables estudiadas (109,180,187,223,224). 5 realizados durante la fase de mantenimiento obtuvieron 32 resultados positivos de las 43 variables estudiadas (188,201,213,221,225) y 3 estudios después de la quimioterapia obtuvieron 16 resultados positivos de los 26 evaluados (133,185,222) (Tabla 6Tabla 7). De estos estudios, las intervenciones realizadas durante la fase de mantenimiento y después del tratamiento, han mostrado similares resultados con más del 69% de efectos positivos en las variables estudiadas (186).

Existe también una gran variedad de propuestas a la hora de dosificar y plantear los programas de ejercicio, se ha podido observar que la mayoría promueven una actividad aeróbica, en las que se incluyen actividades como nadar, correr, caminar, uso de cintas rodantes, bicicleta etc., ejercicios de fuerza de extremidades superiores e inferiores y tronco, flexibilidad y movilidad (188,210,211,222,180,197,201,226); en menor porcentaje se incluyen ejercicios de coordinación y motricidad fina. A pesar de que diversos autores coinciden con estas actividades, cada uno sigue una propuesta diferente en las cargas, tiempos y frecuencias. Esto ha dificultado determinar la cantidad óptima o la intensidad adecuada de la actividad física para los niños sobrevivientes de LLA (209). Gran parte de las intervenciones propuestas se han basado en las limitaciones individuales del sobreviviente y el sentido común (227). La Sociedad Americana del Cáncer recomienda 60 minutos de ejercicio moderado a vigoroso 5 días por semana, en sobrevivientes de cáncer infantil durante la infancia y la adolescencia, muy similares a las recomendaciones para niños sanos (190). Una revisión sistemática sobre el efecto de una intervención mediante ejercicio físico en niños diagnosticados con LLA concluye tras el análisis de 13 estudios, que la frecuencia de intervención varía entre 2 a 7 veces por semana, con una duración por sesión de tratamiento entre 20 y 120 minutos y una duración de intervención de 6 semanas a 3 años (186),

nuevamente se puede observar una gran variabilidad en las intervenciones, a pesar de ello en ningún programa se han presentado efectos adversos que contraindiquen la actividad física en niños que han sido diagnosticados de LLA. Lo más importante a la hora de prescribir es la individualización en función del nivel de condición física de cada superviviente, la fase del tratamiento, las comorbilidades médicas, los efectos secundarios negativos del tratamiento y el interés en una actividad determinada.

Es claro que hasta la fecha los resultados de diferentes estudios ponen de relieve que las intervenciones no médicas, como la actividad física, pueden ser una muy buena alternativa en los sobrevivientes de LLA. El ejercicio debería ser orientado para mantener un estilo de vida saludable, incluyendo una actividad física moderada y debería iniciarse poco después de la finalización del tratamiento médico (quimioterapia, radioterapia, etc.), además debería integrarse como parte de la vida cotidiana en la edad adulta.

2.5.2 Intervención según fase de tratamiento médico

Diversos trabajos se han realizado durante las diferentes fases del diagnóstico y tratamiento médico de la LLA, estas fases se pueden clasificar como se describió en el capítulo 1 en, fase de inducción que suele ir de 4 a 6 semanas, consolidación de 1 a 2 semanas, reinducción y fase de mantenimiento que puede ir de 2 a 3 años (175). Durante estas fases las dosis de quimioterapia son variables dependiendo la clasificación del diagnóstico.

En la Tabla 6 se describen las intervenciones realizadas durante el tratamiento con quimioterapia (fase desde inducción hasta mantenimiento) y la Tabla 7 describe las intervenciones posteriores al tratamiento.

2.5.2.1 Intervención durante el tratamiento con quimioterapia

La mayoría de trabajos se han realizado durante la quimioterapia, una de las explicaciones puede deberse al interés de diversos autores en demostrar la seguridad de realizar ejercicio durante estas fases que se consideran las más críticas, debido a que el niño puede presentar efectos agudos del tratamiento,

como son, las náuseas, fatiga, dolores articulares, etc. Durante esta fase las intervenciones se han basado en programas que incluyen ejercicio aeróbico de libre elección donde se recomienda caminar, correr, montar en bicicleta, nadar, etc, ejercicio de fuerza utilizando resistencias desde su propio peso hasta gomas elástica, mancuernas o máquinas en gimnasio y ejercicios de flexibilidad o movilidad articular. La duración de las sesiones de trabajo varía entre 15 y 120 minutos y el periodo de intervención desde 2 meses (221) a 3 años (224). De las 74 variables evaluadas 63 han tenido efectos positivos a favor del ejercicio durante la quimioterapia, para más detalles ver Tabla 6.

Tabla 6: Estudios que han valorado el efecto del ejercicio durante el tratamiento con quimioterapia

Autor	Año	Población		Estado del tratamiento	Duración del estudio	Intervención	Variables	Efecto positivo del tratamiento
		n	Edad					
Shore and Shepard	1999	6	13 a 14	Inmediatamente después de fase de inducción	3 meses	<ul style="list-style-type: none"> Sesiones de entrenamiento supervisadas, 2-3 minutos de estiramientos, 30 minutos de ejercicio aeróbico al 70-85% de FCmáx. Tiempo: 30 minutos una vez por semana PEC: 2-3 minutos estiramientos, 30 minutos de ejercicio aeróbico al 70-85% de FCmáx. Tiempo: 30 minutos 2 veces por semana 	VO ₂ Máx. Piers-Harris self- concept inventory	Si Si
Wright et al	2003	40		Durante fase de mantenimiento	3 años	<p>Fisioterapia pediátrica estándar: educación, ejercicio, y PEC. Si el rango pasivo de dorsiflexión de tobillo era menor de 10 grados, la fisioterapia incluía movilización de la articulación, estiramientos, férula de descanso y ortopedia. Frecuencia: una vez por semana</p>	<p>Rango de movilidad pasiva de dorsiflexión de tobillo.</p> <p>Rango de movimiento activo de dorsiflexión de tobillo.</p>	Si Si
Hartman et al	2009	51	1 a 17 a	Durante todas las fases del tratamiento	2 años	<ul style="list-style-type: none"> Sesiones de fisioterapia 1 sesión: consistía en educarlos sobre los problemas ocasionados por la quimioterapia y medidas para mantener un nivel óptimo de función motora. Seguimiento cada 6 semanas, para evaluar a los niños y adaptar los programas para casa. PEC: ejercicios para mantener función de EESS y EEII, 1 vez al día y estiramientos de dorsiflexores de tobillo y ejercicios cortos de alta intensidad *(saltos) 2 veces al día, 7 días a la semana durante 2 años. 	<p>Rango de movilidad pasivo de Dorsiflexores de tobillo.</p> <p>Escala Dutch Bayley (BSID) II para menores de 3.5 años</p> <p>Escala Dutch Movement Assessment Battery (ABC) para mayores de 4 años.</p>	Si Si

Gohar et al	2011	9	2-14 a	Durante todas las fases del tratamiento	6-7 meses	<ul style="list-style-type: none"> • PEC: Programa de ejercicios individualizados para cada niño que incluían estiramientos (dorsiflexión de tobillo), ejercicios de fuerza (que comprometieran extremidades inferiores y superiores) y ejercicio aeróbico (caminar, montar en bicicleta o bailar), 5 veces por semana. • Tratamiento fisioterapéutico 3 veces por semana. 	<p>Función motora gruesa PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Cuestionario de satisfacción para padres</p>	<p>Si Si Si</p>
Yeh et al	2011	22	8 a 15 a	Durante fase de mantenimiento	6 semanas	<p>PEC: programa en video que contenía: calentamiento de 5 minutos (10-30% FCmáx), ejercicio aeróbico de 25 min (40-60% FCmáx) y enfriamiento de 5 min (10- 30% FCmáx).</p> <p>Tiempo: 30 minutos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia: 3 veces por semana 	<p>Control de actividad física Escala OMNI-walk/run Escala de fatiga PedsQL</p> <p>State of change – Comportamiento del ejercicio</p>	<p>Si Si Si</p> <p>Si</p>
Marchese et al	2004	28	4 a 18 a	Durante la fase de mantenimiento de quimioterapia	4 meses	<ul style="list-style-type: none"> • 5 sesiones de fisioterapia. Sesiones de 20-60minutos en las semanas 0,2,4,8,12. <p>PEC: Estiramiento bilateral de dorsiflexores de tobillo, 30 segundos, 5 días a la semana. 3 set de 10 repeticiones de ejercicios de fortalecimiento EEII, 3 días por semana y ejercicio aeróbico diario durante 4 meses.</p>	<p>Rango de movimiento activo de Dorsiflexores.</p> <p>Fuerza extensión de rodilla Fuerza de dorsiflexores TUD Test 9 minutos Cáncer PedsQL Participante Cáncer PedsQL Padre General PedsQL Participante General PedsQL padre</p>	<p>Si</p> <p>Si Si Si No No No No</p>
San Juan et al	2007	7	4 a 7 a	Durante la fase de mantenimiento de quimioterapia	2 meses	<p>Programa de ejercicio supervisado en hospital.</p> <p>Cada sesión comenzaba y finalizaba con 15 minutos de ejercicios de baja intensidad en cicloergometro y estiramientos. El entrenamiento de fuerza contenía 11 ejercicios (pesas en banco, extensión de piernas, flexiones de piernas, abdominales, dorsales, flexiones</p>	<p>6-RM Press banca 6-RM seated lateral row 6-RM Press de piernas TUDS TUG 3 metros TUG 10 metros</p>	<p>Si Si Si Si Si Si</p>

						de brazo, extensión de codo, remo, ejercicios de hombro) de 8-15 repeticiones. Ejercicio aeróbico 10 minutos continuos al 50% de FCmax, progresando a 30 minutos al 70% de FCmáx. Tiempo por sesión: 90-120 minutos Frecuencia: 3 veces por semana		
San Juan et al	2007	7	4 a 7 a	Durante la fase de mantenimiento de quimioterapia	4 meses	Programa de ejercicio supervisado en hospital. Cada sesión comenzaba y finalizaba con 15 minutos de ejercicios de baja intensidad en cicloergometro y estiramientos. El entrenamiento de fuerza contenía 11 ejercicios (pesas en banco, extensión de piernas, flexiones de piernas, abdominales, dorsales, flexiones de brazo, extensión de codo, remo, ejercicios de hombro) de 8-15 repeticiones. Ejercicio aeróbico 10 minutos continuos al 50% de FCmax, progresando a 30 minutos al 70% de FCmáx. Tiempo por sesión: 90-120 minutos Frecuencia: 3 veces por semana	Rango de movimiento pasivo de dorsiflexión de tobillo Rango de movimiento activo dorsiflexión de tobillo 6-RM press banca 6-RM seated lateral row 6-RM press de piernas TUDS TUG 3 metros TUG 10 metros VO ₂ máx VO ₂ al umbral respiratorio CHIP-CE	Si No Si Si Si Si Si Si Si No
De Macedo et al	2010	14	5 a 14 a	Durante fase de mantenimiento	10 semanas	Programa de entrenamiento de músculos inspiratorios. intensidad del 30% de la presión inspiratoria máxima Tiempo: 15 minutos Frecuencia: 2 veces por día	Fuerza de músculos respiratorio (presión inspiración máxima y presión expiración máxima)	Si
Esbenshade et al	2014	17	5 a 10 a	Durante la fase de mantenimiento de quimioterapia	6 meses	PEC: el programa estaba contenido en video y textos gráficos que eran entregados a los niños. La intervención Incluían 5 componentes principales: flexibilidad, ejercicios de fuerza en tobillo y EEII, equilibrio y ejercicio aeróbico en general. Frecuencia: 3 veces por semana	Fuerza extensión de rodilla Hand grip Rango pasivo de dorsiflexión de tobillo Test 6min	Si Si Si Si

						Tiempo: 30 a 45 min		
Moyer-Mileur et al	2009	13	4 a 10 a	Durante la fase de mantenimiento de quimioterapia	1 año	<ul style="list-style-type: none"> • PEC: El programa de ejercicio estaba contenido en una pirámide de actividad física y se programó de forma individual.. La pirámide incluída ejercicios de fuerza, flexibilidad, ejercicio aeróbico, deporte recreacional y actividades de la vida diaria. <p>Se recomendaba un mínimo de 3 sesiones por semana entre 15-20 minutos de actividad vigorosa-moderada.</p> <p>La actividad física se acompañaba de recomendaciones nutricionales. Se realizó seguimiento mensual en clínica y/o por teléfono.</p>	Test Sit and Reach Test push-up Actividad cada día. Pasos por día. PACER	No No Si Si Si
Perondi et al	2012	11	5 a 11 a	Durante la fase de mantenimiento de quimioterapia	3 meses	Programa de entrenamiento supervisado: 10 minutos de calentamiento, 30 minutos de entrenamiento de resistencia (4 sests de 6 a 10 RM), 20 minutos entrenamiento aeróbico en cinta (70% de VO ₂ máx) y 5 minutos de estiramientos. Sesiones de 60 minutos 2 veces por semana.	10-RM Prensa de piernas 10-RM extensión de pierna 10-RM Bench press 10-RM Lat pull down Peso total levantado VO ₂ máx Cáncer PedsQL participante Cáncer PedsQL Familiar Fatiga PedsQL Participante Fatiga PedsQL Familiar General PedsQL Participante General PedsQL Familiar	Si Si Si Si Si Si Si Si Si Si

Beulertz et al	2016	53	4 a 17 a	Durante fase de mantenimiento y después de la quimioterapia	6 meses	Los niños participaron de un programa de ejercicio en grupo. Los ejercicios fueron basados en los resultados obtenidos en la evaluación inicial del test de rendimiento motor y se modificaron en la semana 12 cuando se repitieron las mediciones, buscando adaptar la intensidad y resistencia del programa. Las rutinas incluían ejercicios de resistencia, fuerza y coordinación. El objetivo era llegar a intensidades de moderadas a altas. Frecuencia: 1 vez por semana Tiempo: 60 min	Rendimiento motor Nivel de actividad física Calidad de vida Eventos adversos	Si Si No
Tanir and Kuguoglu	2013	41	8 a 12 a	Después del 1 año de diagnóstico	3 meses	PEC: el programa contenía ejercicios de movilidad articular (10 ejercicios, 20 repeticiones, 3 veces al día y 5 días a la semana), fuerza muscular de EEII (4 ejercicios, 3 veces al día y 3 días a la semana) y ejercicios aeróbicos (30 minutos, 1 vez al día y 3 veces por semana) (224)(223)	9 MWT TUDS TUG Dinamometría PedQL 3.0 Y 4.0	Si Si Si Si No
Hooke et al	2016	16	6 a 15 a	Durante la fase de mantenimiento de quimioterapia	22 días	La intervención consistió en hacer un registro de los pasos diarios mediante podómetro. Este registro se inició 2 semanas previas al periodo de pausa del corticosteroide usado en la fase de mantenimiento y los 5 primeros días de esta pausa.	Actividad física mediante el uso del Fitbit podómetro Fatiga	Si Si

PEC; Programa de ejercicio en casa

2.5.2.2 Intervención después de la quimioterapia

Aunque estudios han demostrado que la capacidad funcional cardiorrespiratoria y el rendimiento motor se encuentran disminuidos tras años después de haber finalizado la quimioterapia, pocos estudios demuestran los efectos del ejercicio en esta población (Tabla 7). Takken, en 2009, no encontró mejoras en las variables de fuerza, movilidad y VO_2 máx después de 3 meses de intervención mediante un programa de ejercicio en casa, solo uno estudio realizado en niños y adolescentes tras la finalización del tratamiento con quimioterapia encontró mejoras en variables de fuerza y resistencia aeróbica (185). Se debe tener en cuenta que el autor incluyó niños con diagnóstico de LLA y tumores cerebrales y los resultado no se presentan en forma independiente para cada diagnóstico. Järvelä et al 2012 planteó una intervención de 16 semanas en adolescentes y adultos jóvenes (16 a 30 años), encontrando mejorías en VO_2 máx, fuerza e índices de actividad física (133).

Tabla 7: Estudios que han valorado el efecto del ejercicio después del tratamiento después de la quimioterapia

Autor	Año	Población		Estado del tratamiento	Duración del estudio	Intervención	Variables	Efecto positivo del tratamiento
		n	Edad					
Takken et al	2009	9	6-14	Después de la quimioterapia	3 meses	<ul style="list-style-type: none"> Entrenamiento supervisado de fisioterapia: el entrenamiento comenzaba y finalizaba con ejercicios de baja intensidad (calentamiento y enfriamiento), contenía una fase de ejercicios de fuerza y ejercicio aeróbico al 66-77% de FCmáx durante las 4 primeras semanas, 77-90% de FCmáx durante las siguientes 4 semanas y >90% de FCmáx durante las últimas 4 semanas. Tiempo: 45 minutos Frecuencia: 2 veces por semana PEC: el programa estaba basado en "Royal Canadian Air Force Exercise plans for Physical Fitness" y estaba compuesto de 5 ejercicios básicos para mejorar la fuerza, flexibilidad y fitness aeróbico. Tiempo: 11 minutos Frecuencia: 2 veces por semana 	Fuerza abductor del hombro Fuerza de cuádriceps Fuerza dorsiflexión de tobillo Fuerza flexores de cadera Fuerza de agarre TUG 3 metros TUDS Carga de trabajo máx VO ₂ máx Fuerza individual-20	Si No No No No No No No Si
Guilliam et al	2011	20	6-18 a	Después de quimioterapia no fue exclusivo para ALL	6 semanas	<ul style="list-style-type: none"> Ejercicio supervisado por tutor: objetivo resistencia, fuerza y flexibilidad. Educación basada en incentivos "web-based token". 60minutos, una vez por semana durante 6 semanas. PEC: Ejercicio y actividad cardiovascular 30-45minutos 7 veces por semana durante 6 	Fuerza de cuádriceps Fuerza dorsiflexores de tobillo Fuerza del abductor de cadera. Test sit to stand Test lateral step-up 15m Resistencia aeróbica (PACE)	Si No No Si Si Si

						semanas	PedsQL 4.0 Generic	No
Järvelä et al	2012	17	16-30	Después de Quimioterapia	16 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • PEC: 8 ejercicios de fortalecimiento de glúteos y músculo de EEII, EESS, hombros, abdominales y músculos de la espalda. 3 veces por sesión. <p>Ejercicio aeróbico(caminar, aeróbicos, correr) 30 minutos 3 veces por semana Seguimiento telefónico cada 2 semanas.</p>	Fuerza Máxima salto vertical. Handgrip Test sit up Test extensión de espalda. Test sentadillas Test upper arm lifting VO ₂ máx Carga máx. de trabajo Índice de actividad física.	Si Si Si Si Si Si Si Si

PEC; Programa de ejercicio en casa

3 JUSTIFICACIÓN

La leucemia es el cáncer más común en la infancia y, concretamente, el de origen linfoblástico es el más frecuente en población menor a 15 años en España(43,228). Los avances médicos y la eficacia asistencial han aumentado las cifras de supervivencia en esta población (35,228), estimándose una supervivencia a 5 años de aproximadamente un 85% en países desarrollados (35) y hasta un 90% en niños sin alto riesgo (37). Paralelamente al aumento de las tasas de supervivencia, se han evidenciado una serie de efectos a corto, medio y largo plazo relacionados con el diagnóstico de la enfermedad y/o el tratamiento médico. Estudios muestran que aproximadamente el 60% de los supervivientes desarrollan efectos tardíos (96). El tratamiento en los niños con leucemia aguda linfoblástica consiste en altas dosis de quimioterapia y a veces en el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas (229,230). El tratamiento mediante la quimioterapia afecta negativamente a la capacidad funcional y a la calidad de vida de los pacientes y sobrevivientes infantiles de LLA(231-233). Dentro de Las alteraciones asociadas a la LLA y el tratamiento con quimioterapia se describe la mortalidad tardía, segundas neoplasias y enfermedades crónicas (88,89) como la obesidad, osteopenia, atrofia muscular, alteraciones motoras, de crecimiento, endocrinas, y un incrementado riesgo cardiovascular (98-102,105), que, además, podrían ser agravados por los bajos niveles de actividad física presentes en los niños sobrevivientes de LLA, (193,194) afectando negativamente los sistemas musculoesquelético y cardiorrespiratorio, que en el futuro podrían ocasionar una disminución de la capacidad aeróbica máxima, fuerza(195), capacidad física y del rendimiento motor en esta población (193,196,197).

Por todo lo anterior en los últimos tiempos se ha visto un creciente interés en las intervenciones que puedan contrarrestar los efectos a corto y/o a largo plazo de la LLA diagnosticada en niños y adolescentes. En este contexto la actividad física se ha propuesto como una intervención prometedora, teniendo en cuenta que son muchos los beneficios que se obtienen de su práctica habitual, el corazón bombea volúmenes de sangre incrementados para suplir oxígeno y nutrientes, el sistema respiratorio maneja una carga de trabajo incrementada, se produce una mejora en la capacidad de transporte de oxígeno en sangre y mejora la suplementación de oxígeno a los músculos. Estos beneficios que se consiguen tras una práctica de

actividad física regular pueden mejorar los estados de salud, capacidad funcional y calidad de vida en niños y adolescentes supervivientes de cáncer.

Diversos autores han encontrado efectos positivos del ejercicio en la composición corporal, flexibilidad, capacidad física, capacidad cardiorespiratoria, fuerza muscular y ratios de calidad de vida en niños y adolescentes que han sido diagnosticados de LLA (181,188,234).

A pesar de esto, algunos trabajos sugieren aumentar el número de estudios con objetivos e intervenciones comparables, debido a que cada autor ha utilizado diversas alternativas en sus intervenciones, programas supervisados, no supervisados; tipos de ejercicio (entrenamiento de la fuerza, flexibilidad, coordinación, actividades funcionales, motricidad fina y gruesa) y dosificación, (frecuencia, intensidad y duración) lo que dificulta evaluar la seguridad, fiabilidad y eficacia de estos programas (219). Además de aumentar estudios es importante tener en cuenta la fase de tratamiento médico en que se realiza la intervención, la mayoría de datos publicados se han obtenido de intervenciones realizadas durante las fases de la quimioterapia (235-240), son pocos los estudios que hablan del efecto del ejercicio tras años de finalizado el tratamiento médico, teniendo en cuenta que la capacidad física, el fitness(193,196,241-243) y el rendimiento motor continúan disminuidos en los sobrevivientes a largo plazo de LLA(199,244). Es por ello que se constata la necesidad de aumentar los trabajos que evalúen la eficacia, fiabilidad y seguridad del ejercicio en niños y adolescentes que han finalizado el tratamiento con quimioterapia, además que ofrezcan alternativas de intervención para niños y familias que desconocen el tipo de ejercicio que pueden realizar.

4 ETAPA 1

En esta etapa se realizó el análisis de fiabilidad de la versión española del cuestionario de actividad física PAQ-C (Ver anexo 2). La ausencia de su versión en castellano para evaluar la actividad física en niños menores de 14 años, requirió el desarrollo de este estudio. Los resultados obtenidos de este trabajo han sido publicados y se pueden encontrar en el anexo 3, de este documento.

5.1 Hipótesis

La versión española del cuestionario PAQ-C es un instrumento válido y fiable para valorar la actividad física en niños en edades comprendidas entre 8 a 14 años.

5.2 Objetivos

Valorar la fiabilidad del cuestionario de actividad física PAQ-C en niños Españoles de 8 a 14 años.

5.3 Material Y Métodos

Se trata de un estudio de fiabilidad de la versión en castellano del cuestionario PAQ-C. Para la adaptación al castellano, traducción y adaptación transcultural, se utilizó la traducción y validación del cuestionario PAQ-A en adolescentes españoles realizado por Martínez Gómez, David et al, en el 2009 (168), quien nos dio su autorización para su uso, el cual es un instrumento idéntico al PAQ-C excepto por la omisión de la pregunta relacionada con la actividad en el recreo, que en este caso será incluida.

No se realizó el proceso de validación del cuestionario visto que ya ha sido comprobado en su versión original y en la traducción al castellano del PAQ-A en otra franja de edad. Por lo que consideramos que no se hace necesario.

5.3.1 Población de estudio

La población a quien va dirigido este estudio hace referencia a niños menores de 14 años, quienes debían cumplir con los criterios de exclusión que se detallan más adelante. A todos ellos, incluidos sus padres, se les informó mediante el documento de información al participante (Anexos 4), contestándose cualquier duda o realizando las aclaraciones necesarias al respecto. Todos los participantes que

aceptaron formar parte del estudio voluntariamente, una vez comprendida la información referente a este, firmaron la hoja de consentimiento informado (Anexos 5), de acuerdo con las premisas dictadas en la Declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos(245).

5.3.1.1 Criterios de exclusión

- Niños que sus profesores identificarán que presentaban problemas de lectura y/o comprensión
- Niños que estuvieran enfermos en el momento de la aplicación del cuestionario.

5.3.2 Muestra

La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo por voluntarios, entre los estudiantes con edades comprendidas entre los 8 y los 14 años, de quinto de primaria a 3 de ESO del Centre d'estudis Mollet provincia de Barcelona.

El cálculo de la muestra se realizó en base a los criterios publicados por Zou, G.Y. 2012 fijando una potencia estadística del 80% un nivel de significación del 5%; los parámetros fijados son de un ICC mínimo de 0.7 y un ICC esperable de 0.8(246). Así mismo se corrigió la n estimada teniendo en cuenta que la población total de estudio es de 3.181.524 niños entre 8 y 14 años censados en España a 1 de enero del 2013, y con una previsión de posibles pérdidas entre las 3 valoraciones del 10%. Obteniendo así una tamaño de muestra necesario de n=60 individuos

5.3.3 Variables de estudio

Se recogieron variables sociodemográficas de edad, sexo, y además todas las variables que contiene el cuestionario de actividad física PAQ-C.

La primera pregunta es una lista de actividades que contienen deportes comunes, actividades de ocio y juegos, además de otras actividades, el propósito principal de este ítem es el de actuar como un recordatorio.

6 preguntas valoran distintos aspectos de la actividad física realizada por los niños en las clases de educación física, la comida, después de la escuela, por las tardes y

los fines de semana, mediante una escala de 5 puntos, las puntuaciones más altas indican un mayor nivel de actividad.

La pregunta 8 es la elección de una afirmación que describe mejor sus últimos 7 días, con cinco declaraciones describiendo desde bajos niveles a muy altos niveles de actividad.

La pregunta 9 valora la frecuencia con la que el niño/a hizo actividad física para cada día de la semana

Solo se utilizan estas 9 preguntas para calcular la puntuación final, la pregunta 10 permite conocer si el niño estuvo enfermo que impidió realizar actividad física esa semana.

5.3.4 Procedimiento e intervención

Traducción y adaptación cultural

Para la adaptación al castellano, traducción y adaptación transcultural, se utilizó la traducción y validación del cuestionario PAQ-A en adolescentes españoles realizado por (168), que es un instrumento idéntico al PAQ-C, excepto por la omisión de la pregunta relacionada con la actividad en el recreo, que en nuestro caso fue incluida.

Para ello, en una primera instancia, fue obtenido el permiso por Dr. Óscar Luis Veiga Núñez autor de la validación al castellano del PAQ-A.

Los cuestionarios PAQ-C y PAQ-A en su versión original (ingles) son de uso libre y no está sometido a derechos de copyright, por lo que pueden ser utilizados sin restricción (www.ipaq.ki.se).

El cuestionario fue administrado en 3 ocasiones:

1) La primera medición (M1) se realizó al inicio de clase de educación física, con previa explicación de cada ítem que se incluyó dentro del cuestionario, se insistió en que no era una evaluación.

2) Al finalizar la clase de educación física (2 horas después de facilitar el primer cuestionario) se realizó la segunda medición (M2). Esta medición no se ha realizado

en la validación original ni en las diferentes validaciones del PAQ-A en adolescentes (168,170,247). Se tuvo en cuenta para este estudio, ya que nos permitiría hacer una segunda evaluación de la actividad física de la misma semana de referencia (Figura 7).

3) La tercera medición (M3) se realizó una semana después, siguiendo el mismo patrón utilizado en la versión original, el contenido y autoadministración del cuestionario PAQ-C fue la misma.(172,248)



Figura 7: Recogida de datos del cuestionario PAQ-C

5.3.5 Análisis estadístico

Los estadísticos descriptivos del estudio se muestran como media \pm desviación estándar, de las características sociodemográficas de los individuos y de cada uno de los ítems, se aporta la frecuencia de respuesta de cada una de las categorías de los ítems. Para evaluar la fiabilidad de los cuestionarios se calculó la consistencia interna mediante el coeficiente α de Cronbach, para la fiabilidad Test-Retest, en la cual se valoró la concordancia intra-observador, se utilizó el Coeficiente de Correlación Intraclase (ICC) y el intervalo de confianza de este al 95% (IC 95%). Éstos se representaron con los gráficos de Bland y Altman (Fig. 2). Se tomaron como referencia los criterios de fiabilidad descritos por Fleiss en 2004(249), en los que se establece que:

- Si $ICC > 0,8$ la fiabilidad se considera excelente.
- Si $0,6 < ICC \leq 0,8$ la fiabilidad se considera buena.
- Si $0,4 < ICC \leq 0,6$ la fiabilidad se considera moderada.

- Si $ICC \leq 0,4$ la fiabilidad se considera débil o pobre.

Además se comparó mediante el test t-student si había diferencias estadísticamente significativas entre los niños y las niñas respecto a la puntuación total del cuestionario.

Todos los análisis se realizaron utilizando el programa SPSS v.21 para Windows.

5.3.6 Consideraciones éticas

De manera previa a su realización, el estudio fue evaluado y aprobado por el comité ético y científico de la Universitat Internacional de Catalunya.

El proyecto respetó los principios de la declaración de Helsinki (1964), así como la legalidad establecida en las diferentes instancias internacionales sobre derechos humanos, biomedicina y protección de datos de carácter personal.

Toda la información recogida en el presente estudio se trató confidencialmente, cumpliendo en todo momento las disposiciones de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, del Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el cual se aprueba el Reglamento de las medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contemplan datos de carácter personal, así como de la Ley 23/1998 de 30 de diciembre de Estadística de Cataluña.

5.4 Resultados

Antes de proceder a la presentación de los resultados, cabe destacar que éstos ya han sido objeto de publicación.

J.D. Manchola-Gonzalez, C. Bagur-Calafat, M. Girabent-Farrés. Fiabilidad de la versión española del cuestionario de actividad física PAQ-C. Rev.int.med.cienc.act.fís.deporte 2017. Mar; 65: 139-152 (Anexo 3).

Factor de impacto (JCR): 0.396. Q4 .Sport Science

Scimago Jorunal Rank: 0.232. Q

5.4.1 Descriptivos de la muestra

En este apartado se presentan los estadísticos descriptivos y el análisis de fiabilidad del cuestionario PAQ-C.

La muestra fue conformada por 72 niños, 38 hombres (53%) y 34 mujeres (47%), con una media de edad de $11,6 \pm 1,4$ años, la distribución por sexo y edad se presenta en la Tabla 8. Teniendo en cuenta los 5 grupos que se invitaron a participar, la distribución final fue de 19 participantes pertenecían a quinto de primaria, 12 a primero de la eso, 20 a segundo de la ESO y 5 a 3 de ESO.

Tabla 8: Distribución de la muestra según edad y sexo

Edad	Niños	Niñas	Total
9 años	0	1	1
10 años	10	11	21
11 años	8	6	14
12 años	6	4	10
13 años	13	8	21
14 años	1	4	5
Total	38	34	72

En la tabla que se muestra a continuación (Tabla 9) se presenta la frecuencia de respuestas para cada pregunta del cuestionario. Con respecto a la primera pregunta del cuestionario donde se hacía un recuerdo de las actividades realizadas durante los últimos 7 días se encontró que, de la lista de actividades la más realizada (7 veces o más) fue caminar como ejercicio, en un 33,8%, y la actividad menos realizada fue esquiar en un (96,8%).

Tabla 9: Frecuencia de respuestas para cada uno de los ítems

PREGUNTAS	PUNTUACIÓN DE LAS RESPUESTAS				
	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos	5 puntos
1 Pregunta: lista de actividades	70,6%	15,9%	6,4%	2,6%	4,4%
2 Pregunta: educación física	0,9%	1,4%	13,4%	33,3%	50,9%
3 Pregunta: Descanso	19,9%	18,1%	19,9%	25,0%	17,1%
4 Pregunta: comida	30,1%	14,4%	27,8%	16,2%	11,6%
5 Pregunta: tarde (14-18h)	4,7%	8,8%	41,7%	22,2%	22,7%
6 Pregunta: tarde (18-22h)	4,2%	12,0%	44,0%	28,2%	11,6%
7 Pregunta: fin de semana	5,1%	19,9%	40,3%	24,1%	10,7%
8 Pregunta: intensidad semanal	8,3%	29,6%	32,9%	18,5%	10,6%
9 Pregunta: frecuencia diaria	16,3%	17,4%	17,9%	17,3%	31,1%

Asimismo, sólo un 31,5% de los niños, realizaban otro tipo de actividad física diferente a las mencionadas en la lista.

El 35,6% de los niños señalaron que el sábado es el día que realizan actividad física con más frecuencia y un 28,2% indicó que la tarde (18-22h) era el momento del día en que más activos se encontraban, horario que coincidía cuando estaban en casa. Cabe destacar que, el porcentaje más alto de respuesta un 32,9% para la pregunta ocho sobre la actividad física realizada durante la última semana fue para una frecuencia de 3-4 veces.

5.4.2 Índice de fiabilidad

Para el índice de fiabilidad se tuvieron en cuenta las tres valoraciones Test-retest, por lo tanto se calculó el ICC entre M1-M2, M1-M3 y M2-M3. Todos los índices de

fiabilidad entre M1-M2 fueron valores superiores a 0,8 con intervalos de confianza todos comprendidos en 0,7 – 0,9, lo cual sigue indicando un ICC considerablemente bueno. Observemos que los IC 95% tienen una amplitud pequeña (Tabla 10) (Figura 8-10), lo que indica una buena precisión y una buena la fiabilidad del cuestionario traducido.

Tabla 10: Coeficiente de correlación intraclase y suma total del PAQ-C

Preguntas	Coeficiente de correlación intraclase					
	Medición 1 y 2		Medición 1 y 3		Medición 2 y 3	
	ICC	IC 95%	ICC	IC 95%	ICC	IC 95%
1 pregunta: lista de actividades	0,863	0,790 - 0,912	0,747	0,624 - 0,834	0,800	0,699 - 0,876
2 pregunta: educación física	0,922	0,875 - 0,951	0,735	0,576 - 0,834	0,764	0,623 - 0,852
3 pregunta: Descanso	0,917	0,868 - 0,948	0,814	0,703 - 0,884	0,809	0,695 - 0,880
4 pregunta: comida	0,836	0,737 - 0,897	0,794	0,671 - 0,871	0,844	0,751 - 0,902
5 Pregunta: tarde (14-18h)	0,885	0,816 - 0,928	0,797	0,676 - 0,873	0,840	0,744 - 0,900
6 Pregunta: tarde (18-22h)	0,910	0,856 - 0,944	0,737	0,580 - 0,836	0,705	0,529 - 0,815
7 pregunta: fin de semana	0,852	0,764 - 0,907	0,729	0,566 - 0,830	0,681	0,490 - 0,800
8 pregunta: intensidad semanal	0,933	0,894 - 0,958	0,874	0,799 - 0,921	0,863	0,782 - 0,915
9 pregunta: intensidad semanal	0,905	0,852 - 0,939	0,800	0,698 - 0,870	0,796	0,693 - 0,867
PAQ-C score	0,848	0,757 - 0,905	0,802	0,684 - 0,876	0,721	0,554 - 0,825

ICC: coeficiente de correlación intraclase ; IC 95%: intervalo de confianza al 95% del ICC

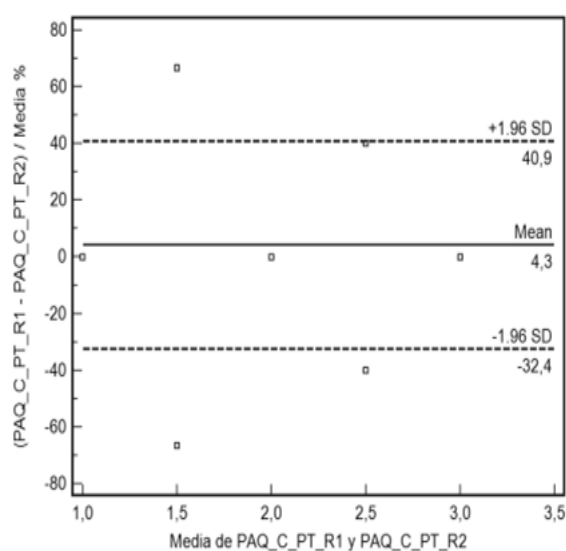


Figura 8: Gráfico de Bland y Altman para el ICC M1-M2

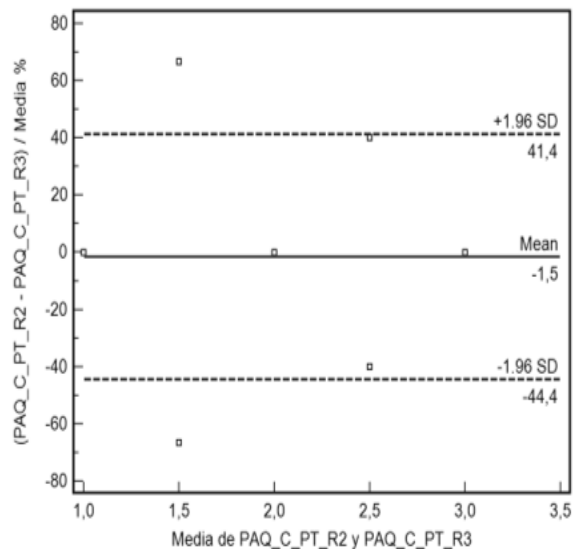


Figura 9: Gráfico de Bland y Altman para el ICC M2-M3

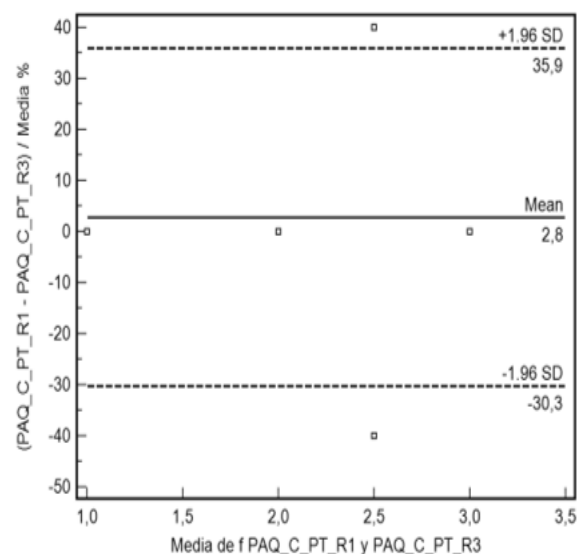


Figura 10: Gráfico de Bland y Altman para el ICC M1-M3

La pregunta de la actividad física durante el fin de semana en las valoraciones M2 y M3 fue la que presentó una fiabilidad test-retest más baja (ICC = 0,681) con una amplitud de 0.490 - 0.800.

La media de puntuación total en las tres valoraciones fue de 2.2, con desviaciones standard del 0.5 (Tabla 11). Si se considera la puntuación total según sexo, no se

encuentran diferencias significativas entre niños y niñas en ninguna de las mediciones (Tabla 11). La fiabilidad obtenida para esta puntuación es considerablemente buena con valores de 0.8 entre M1-M2 y M1-M3, y ligeramente inferior entre M2-M3, tal y como se muestra en la **Tabla 10** y en los gráficos de Bland y Altman de la Figura 8, Figura 9 y Figura 10.

La consistencia interna del cuestionario resultó buena con un valor de α de Cronbach de 0,83.

Tabla 11: Media y desviación de la puntuación total del PAQ-C según sexo

Puntuación total PAQ-C	Niños	Niñas	Total	p-valor*
M1	2,39±0,50	2,15±0,56	2,28±0,54	0,650
M2	2,34±0,48	2,00±0,49	2,18±0,51	0,060
M3	2,29±0,46	2,12±0,54	2,21±0,50	0,179

*Prueba t-student; PAQ-C: Physical Activity Questionnaire for Children, M1: medición 1, M2: medición 2, M3: medición

6 ETAPA 2

La Etapa 2 evaluó el efecto de un programa de ejercicio en la mejora de las capacidades físicas de niños y adolescentes sobrevivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica. Para ello, se realizó una intervención mediante el uso de una plataforma web durante un periodo de 16 semanas (4 meses). Se analizaron variables obtenidas de la prueba de esfuerzo, fuerza, flexibilidad, habilidad motora, niveles de actividad física y calidad de vida, antes y después de la intervención.

6.1 Hipótesis

Un programa de ejercicio de baja intensidad, pautado y supervisado, mejora las capacidades físicas de niños y adolescentes sobrevivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica, que han sido sometidos a quimioterapia y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

6.2 Objetivos

6.2.1 Objetivo principal

Evaluar el efecto un programa de ejercicio de baja intensidad, pautado y supervisado, en la mejora de las capacidades físicas de niños y adolescentes sobrevivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica.

6.2.2 Objetivos secundarios

- Comparar el cambio en la capacidad funcional cardiorrespiratoria y capacidades físicas en niños y adolescentes sobrevivientes de LLA, tras la intervención mediante un programa de ejercicio, en función si lo realizan o no.
- Comparar el nivel de actividad física entre los sujetos que han seguido el programa y los controles
- Comparar el nivel de calidad de vida de los pacientes sobrevivientes de LLA, que han participado en el programa de ejercicio y los que no lo han seguido.

6.3 Material y Métodos

6.3.1 Tipo de diseño de estudio

El diseño del presente estudio es un ensayo clínico aleatorio y controlado en niños y adolescentes sobrevivientes de LLA, que han finalizado con el tratamiento de quimioterapia. Los participantes han sido identificados del registro de pacientes hematooncológicos del Servicio de Pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de la ciudad de Barcelona.

La muestra fue randomizada en dos grupos antes del inicio del programa. Un grupo fue el denominado intervención (GI), quienes realizaron un programa de ejercicio durante un periodo de 16 semanas mediante una plataforma web, el otro grupo fue el control (GC) a quien se le solicitó continuar con su actividad física diaria convencional.

6.3.2 Población de estudio

Definición de la población de estudio

La población objetivo son niños y adolescentes sobrevivientes de LLA, que han finalizado con el tratamiento de quimioterapia y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

6.3.3 Criterios de selección

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con anomalías cardíacas estructurales
2. Pacientes con mala contractilidad cardíaca, definida como fracción de eyección de ventrículo izquierdo igual o superior al 60%.
3. Pacientes con cardiopatía congénita
4. Recidiva de su enfermedad neoplásica
5. Signos clínicos o subclínicos de insuficiencia cardíaca
6. Ecocardiografía con alteración de la función sistólica y/o diastólica

Los criterios de patología cardíaca fueron valorados mediante una ecocardiografía bidimensional y Doppler completo, con un equipo Philips XD11 XE Ultrasound System. 2012. Andover, MA, USA, con transductor de 2-4 mHz en niños de más de 40 kg y de 3-5 mHz en niños de menos de 40 kg.

6.3.4 Muestra

La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo por voluntarios a partir del registro de pacientes hematooncológicos del Servicio de Pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Todos ellos, tal y como se ha indicado, participaron de forma voluntaria y el padre o tutor firmaron el consentimiento informado en los menores de edad.

Se precisaron 12 sujetos en el primer grupo y 12 en el segundo, para detectar una diferencia igual o superior a 8 unidades del VO_2 máx que es la variable principal. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral. Se asume que el coeficiente de variabilidad de los grupos será alrededor del 23%, según los datos más conservadores publicados en la bibliografía y con la restricción del tipo de leucemia indicado. Así mismo se ha añadido al cálculo la posibilidad de pérdida de un 10% de los casos.

6.3.5 Variables e instrumentos de medida del estudio

A continuación se presentan las variables registradas para la etapa 2, todas responden a la necesidad de cuantificar los posibles cambios en el PRE y POST intervención.

6.3.5.1 Sociodemográficas y antropométricas

Se tuvieron en cuenta variables de edad, peso, talla, IMC.

Las mediciones de peso y talla se registraron al inicio del estudio y después de las 16 semanas de intervención. Estas mediciones fueron obtenidas previamente a la realización de la prueba de esfuerzo, utilizando una balanza de marca SECA, modelo 220.

El IMC fue calculado mediante la fórmula $\text{peso}/(\text{talla})^2$.

6.3.5.2 Capacidad funcional cardiorrespiratoria. Variables derivadas de la prueba de esfuerzo:

Consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx)

Esta variable nos permitió conocer la capacidad física de los niños y adolescentes participantes en el estudio.

Para la prueba se utilizó una ergometría en cinta modelo Schiller STM-55/65, utilizando un protocolo en rampa. La velocidad inicial fue de 3 kilómetros por hora durante los primeros 2 minutos, con incremento de la velocidad de 0,3 km/h cada minuto siguiente. La pendiente inicial era cero, con incremento del 1,4% a partir de la segunda etapa hasta alcanzar un máximo del 12%. Se registró electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones (CS-200) y presión arterial con esfigmomanómetro Riester. Se utilizó una mascarilla para la recogida de los gases espirados.

Mediante analizador de gases Ganshorn Power-Cube, se determinaron los siguientes parámetros:

- Consumo de oxígeno (VO_2) en ml.kg.min
- Pulso de oxígeno (PO_2) en ml/lat
- Producción de dióxido de carbono (VCO_2) en l/min
- Cociente respiratorio (RER)
- Frecuencia cardíaca (FC) basal y máxima de esfuerzo (FC esfuerzo)
- Umbral anaeróbico ventilatorio (UA) expresado con relación a la FC
- Porcentaje del VO_2 conseguido en el UA ($\%VO_2$)
- Volumen espirado (VE) en l/min
- Presión arterial PA basal, en cada etapa y la máxima
- Duración de la prueba en minutos

Los criterios de finalización de la prueba fueron la falta de incremento de VO_2 o la petición de retirada del paciente por agotamiento.

Para la prueba se pidió a los niños/adolescentes que asistieran con ropa y zapatos de deporte (Figura 11), todos fueron previamente instruidos en la prueba, se les explicó en qué consistía y que debían informar cuando alcanzaran el cansancio máximo que no les permitiera continuar.

Todas las pruebas se realizaron en la misma hora del día 13:00 – 16:00 y con las mismas condiciones ambientales (20 a 24°C)



Figura 11: Registro prueba de esfuerzo

6.3.5.3 Fuerza

Para la medición de esta variable se ha utilizado el testHand grip, este test permite la medición de la fuerza muscular de la prensión. La una unidad de medida es en kilogramos y se utiliza un dinamómetro para la prueba (Jamar, sammons preston roylan, Nottinghamshire, the United Kingdom). El test se realizó con el sujeto en posición sedente, sujetando el dinamómetro con su mano, hombro de 0 a 10° de flexión, codo a 90 grados de flexión y muñeca en posición neutra. Figura 12. A la señal ordenada por el evaluador, el sujeto realizó una presión sobre el dinamómetro, flexionando los dedos de la mano al máximo. Se realizaron 3 mediciones y se registró la mejor(250,251).



Figura 12: Test Hand Grip

6.3.5.4 Flexibilidad

Para esta variable se ha utilizado el test sit-and-reach (SR), el cual nos permite evaluar la extensibilidad isquiosural(252). Este test ha sido ampliamente utilizado y validado en diferentes estudios, con población en general, deportistas y en niños con riesgo estándar de ALL(253-257).

Con el test se valoró la distancia alcanzada en flexión máxima del tronco con las rodillas extendidas respecto a la tangente de las plantas de los pies, siendo una medición indirecta de la extensibilidad isquiosural.

Los sujetos se examinaron con ropa deportiva y sin zapatos. No se permitió la realización de ejercicios de activación o estiramientos antes de la medición ni durante la misma. Las medidas fueron tomadas por un evaluador experimentado con la ayuda de otro explorador encargado de fijar las rodillas. Cada test se realizó endos ocasiones, utilizando la media para el posterior análisis estadístico.

El test se realizó en base al protocolo utilizado en el estudio de Moyer et al (2009)(256).

Los niños se encontraban en posición de sedestación con las rodillas extendidas y los pies separados a la anchura de sus caderas. Las plantas de sus pies se colocaron perpendiculares al suelo en contacto con el cajón sit and rich de medición y las puntas de los pies dirigidas hacia arriba Figura 13. Las dimensiones de la caja utilizada fueron de 35x45x32 centímetros, esta caja contenía una regla de cálculo de 0 a 25 centímetros en la parte superior. En el cajón empleado el valor cero coincidía con la tangente de los pies, considerándose valores positivos cuando se sobrepasaba dicha línea y negativos cuando no se llegaba.



Figura 13: Test sit and reach

6.3.5.5 Habilidad motora

Para esta variable se utilizaron 2 test, el Timed Up and Go Test (TUG) y Timed Up and Down Stairs Test (TUDS) que evalúan la movilidad funcional. Estos test han demostrado validez y fiabilidad en estudios previos(258-262).

Timed Up and Go Test (TUG): test que mide el tiempo transcurrido en levantarse de una silla y caminar 3 o 10 metros, ambos han sido utilizados en diferentes estudios con niños diagnosticados de leucemia(240,263) y en otro tipo de patologías (201,264-266). En el presente estudio se utilizó el TUG 10 metros, se midió el tiempo que necesito el niño en levantarse de la silla, caminar 10 m y retornar nuevamente a la posición sedente.

Previamente se delimitaron los 10 m con una cinta de color que permitía al niño conocer de forma más precisa el lugar donde debía retornar. Al igual que para el TUDS el tiempo fue registrado por el mismo evaluador quien dio la orden de inicio del test. Se utiliza un cronometro de la casa Casio y se sigue el protocolo utilizado en el estudio realizado por (239).

Todos los test se realizaron en el mismo horario (a partir de las 13:00).

Timed Up and Go Test (TUDS): Es uno de los test clínicos más frecuentemente usado para evaluar equilibrio y movilidad(267,268), permite la evaluación de varias habilidades motoras al mismo tiempo.

El TUDS fue desarrollado como una medida de movilidad funcional, que puede reflejar potencialmente las mejoras en los sistemas musculoesquelético y neuromusculares los cuales contribuyen al control de la postura. El TUDS consiste en medir el tiempo que tarda un sujeto en subir y bajar 12 escaleras. Se puede plantear la hipótesis de que el rendimiento en el TUDS requiere una cierta cantidad de fuerza de las extremidades inferiores y el tronco, una amplitud de movimiento (ROM) en las extremidades inferiores, la coordinación de los movimientos recíprocos rápidos, y el control postural anticipatorio y reactiva (269).

Para la valoración de este test se utilizaron las escaleras del hospital Sant Pau que comunican el 2 y 3 piso. Se explicó previamente a los niños que debían subir y bajar las 12 escaleras (19.5-cm altura de cada escalon), las cuales se encontraron señalizadas. La única recomendación que se hizo fue que debían hacerlo en el

menor tiempo posible y que se iniciaría a contar el tiempo una vez el evaluador diera la orden de salida. Para prevenir el riesgo de caída se les permitió apoyarse de una barandilla. El tiempo contabilizado inicia desde el momento que se da la orden de salida, hasta que el niño tocaba con los 2 pies el punto de salida. Se utilizó un cronómetro de la casa Casio. Se siguió el protocolo utilizado en el estudio realizado por Alejandro F. San Juan, et al, 2007, donde se evalúa la capacidad funcional de niños con leucemia (134).

Este test se realizó en horario de tarde y posterior TUG.

6.3.5.6 Niveles de Actividad Física

Para la medición de esta variable se utilizaron 2 cuestionarios de la familia PAQ, el PAQ-C para menores de 14 años y el PAQ-A para mayores de 14 años. Ambos cuestionarios han sido validados en sus versiones originales y en su versión traducida al castellano (168,170,271,321)

Estos cuestionarios fueron autoadministrados inmediatamente después de realizar el test de movilidad TUDS. Previamente se les explico en qué consistía el cuestionario y que no era una evaluación, que no existían respuestas buenas ni malas, solo debían recordar la actividad física realizada en los últimos 7 días.

6.3.5.7 Calidad de vida

Para la medición de la calidad de vida se han utilizado los cuestionarios Child Health and Illness Profile (CHIP)(272), son una familia de cuestionarios creados para medir la calidad de vida con referencia a la salud y están diseñados para ser evaluados en diferentes edades y en padres de niños menores de 11 años.

Los cuestionarios CHIP tanto para niños (CHIP-CE/CRF), padres de menores de 11 años (CHIP-CE-PRF) y adolescentes (CHIP-AE) han sido creados en Estados Unidos de América (EEUU) por la profesora Barbara Starfield en 1974(273,273,274) y adaptados y validados al castellano. (275,276)

Estos cuestionarios han sido ampliamente utilizados tanto en población sana, como en niños y adolescentes con algún tipo de enfermedad(277-279).

Existen diversos cuestionarios que evalúan la calidad de vida en niños y adolescente. En este caso se ha escogido la familia de cuestionarios CHIP, debido a que han sido utilizados previamente en estudios con población de niños diagnosticados con leucemia, lo cual nos da la posibilidad de comparar nuestros resultados con estudios previos(270,279).

A continuación se describen las versiones utilizadas en el presente estudio:

- **CHIP-AE ADOLESCENTE:** es un instrumento de medida de la calidad de vida en relación con la salud, Patient-Reported Outcome (PRO)(272) que ha sido creado para medir la salud percibida por los adolescentes de 11 a 17 años. Los análisis de fiabilidad y validez del CHIP-AE indican buenas propiedades psicométricas (280).

Este cuestionario además de medir la percepción del adolescente sobre dimensiones físicas, emocionales y sociales relacionadas con la salud, incorpora dimensiones que recogen información sobre factores que son protectores para futuros estados de salud y, por otro lado, factores que pueden ser perjudiciales. La definición de salud y enfermedad incluyen no solo síntomas y dolencias sino también la participación en actividades especialmente relevantes para el desarrollo de los adolescentes. Se define a partir 6 dimensiones y 20 subdimensiones con un total de 183 ítems más una sección sociodemográfica. A continuación se describen las dimensiones.

1. **SATISFACCIÓN** (12 ítems): satisfacción con la salud en general (7 ítems) y autoestima (5 ítems).
2. **BIENESTAR** (45 ítems): bienestar física (224 ítems), bienestar emocional (14 ítems) y limitación de actividad (7 ítems).
3. **CONSECUCIÓN DE FUNCIONES** (11 ítems): rendimiento académico (7 ítems) y rendimiento laboral (4 ítems).
4. **RESISTENCIA** (32 ítems): participación familiar (7 ítems), resolución de problemas (8 ítems), actividad física (5 ítems) y salud/seguridad en el hogar (12 ítems).
5. **RIESGOS** (38 ítems): riesgo individual (18 ítems), amenazas a logros (15 ítems) e influencia de padres (5 ítems).

6. ENFERMEDADES (45 ítems): enfermedades agudas leves (10 ítems), enfermedades agudas graves (9 ítems), enfermedades recurrentes (11 ítems), enfermedades médicas de larga duración (6 ítems), enfermedades quirúrgicas de larga evolución (5 ítems) y enfermedades mentales (4 ítems).

La cumplimentación del cuestionario duraba entre 20 a 30 minutos.

- CHIP-CE/CRF: es un instrumento de medida PRO genérico desarrollado para medir la salud percibida de los niños/as de 6-11 años, por lo general en las últimas 4 semanas. Consta de una versión para padres (CHIP-CE/PRF) en la que se les pregunta a estos que respondan desde la perspectiva de su hijo/a.

El CHIP-CE/CRF incluye 45 ítems distribuidos en 5 dimensiones:

1. Satisfacción (consigo mismo y la salud) 8 ítems
2. Confort o bienestar (referente a los síntomas y limitaciones físicos y emocionales) 12 ítems
3. Resistencia (a actividades que promuevan la salud) 8 ítems
4. Riesgos evitables (que puedan influir en la salud) 8 ítems
5. Logros (expectaciones sociales en la escuela) 9 ítems

Cada una de sus 5 dimensiones genera una puntuación que configura un perfil de salud(281).

Los estudios de fiabilidad y validez realizados para este cuestionario, tanto en su versión original como en la adaptación al castellano, muestran buenas propiedades psicométricas en la población en general y/o con alguna patología. (276,281-283)

La duración de cumplimentación duraba entre 20 y 30 minutos.

- CHIP-CE-PRF: es un instrumento de medida PRO que recoge información acerca de la percepción de salud de sus hijos de 6 a 11 años. La versión para padre del CHIP-CE dispone de 2 versiones, una larga de 76 ítems y una corta de 5 dimensiones y un total de 45 ítems. Para esta investigación se utilizó la versión corta que tiene los mismos ítems que la versión infantil. Esta

versión reducida responde a los requisitos comunes de una evaluación de la salud breve pero completa y permite tener un instrumento idéntico para comparar la salud percibida por los padres e hijos/as.

Al igual que los otros cuestionarios de la familia CHIP, anteriormente mencionados, el CHIP-CE-PRF ha mostrado buenas propiedades psicométricas en estudios realizados en población en general (276) y en niños con déficit de atención con hiperactividad (275,282,284,285).

Este cuestionario ha sido utilizado en estudios para evaluar la calidad de vida con referencia al peso corporal, niños con leucemia, entre otros. (239,286-288).

El tiempo que tomo contestar todo el cuestionario fue entre 10 y 15 minutos

Para las 3 variables del cuestionario se explicó previamente a los participantes, que debían completarlo marcando con una X la respuesta que para ellos era la correcta.

6.3.6 Intervención

Para ambos grupos:

Todos los participantes (GI) recibieron una intervención durante un periodo de 16 semanas (4 meses). Durante este periodo, el investigador contactó 1 vez por semana con el paciente y/o tutor, mediante llamadas telefónicas y en algunas ocasiones mediante whatsapp, para responder a las dudas que podían tener respecto al programa de ejercicios, para supervisar el cumplimiento del mismo (GI) y/o para hacer seguimiento en general (GC).

Grupo intervención:

Este grupo participo de una intervención mediante un programa de ejercicio de baja intensidad, que contenía ejercicios progresivos de fuerza, flexibilidad y trabajo aeróbico.

Este programa fue diseñado teniendo en cuenta la disminución de fuerza de la extremidad superior e inferior, retracciones musculares, disminución de rangos de movilidad articular y disminución de la capacidad funcional cardiorrespiratoria, que han sido reportados en estudios realizados en niños y adolescentes con leucemia aguda linfoblástica y otros tipos de cáncer(242,289-293).

El programa de ejercicio estaban constituido por 3 componentes: 1) estiramientos 2) ejercicios de fuerza (con y sin resistencia) y 3) ejercicio aeróbico (Tabla 12). Estas rutinas se clasificaron a su vez en dos grupos, una para niños menores de 14 años y la otra para niños mayores de 14. Se realizó esta clasificación debido a las diferencias en el proceso evolutivo muscular y cambios en la maduración de niños y adolescentes.

No se hizo diferencia en las rutinas de estiramientos, ambas (menores de 14 años y mayores de 14 años) contenían los mismos ejercicios de extremidad superior, inferior y tronco.

Para la programación de los ejercicios de fuerza, en ambos grupos se siguen los mismos criterios en cuanto al tipo de ejercicio. Se tuvo en cuenta la adaptación de la carga según las capacidades de los niños por grupo de edad (menores de 14 años, mayores de 14 años). Lo que represento una mayor intensidad y volumen (peso y repeticiones), para los mayores de 14 años.

Se emplearon pequeñas cargas con el propio peso del cuerpo, gomas elásticas, pesos y mancuernas.

El material requerido para la realización de algunos ejercicios se entregó a los participantes.

El tipo de actividad aeróbica se dejó a libre elección, la única condición que se tenía en cuenta es que realizarán ejercicios que implicaran la movilidad de todo el cuerpo, se sugería caminar, correr, montar en bici, etc.

La intensidad del ejercicio se controló mediante el registro de la frecuencia cardiaca (es un reflejo de la demanda metabólica).

La intensidad se incrementó de manera progresiva para ambos grupos (menores de 14 años y mayores de 14 años). Para el cálculo inicial se tomó como referencia la frecuencia cardiaca máxima alcanzada durante la prueba de esfuerzo y se inició con un porcentaje de trabajo aeróbico al 50% durante el primer mes, este porcentaje se fue incrementando en un 10% cada mes, hasta alcanzar un porcentaje de trabajo aeróbico de un 80% de su FC_{máx} (semana 13 a 16). Durante la llamada semanal se notificaba el incremento de la intensidad.

El tiempo de realización de esta actividad fue incrementando de manera progresiva al igual que la intensidad, iniciando con un tiempo de 10 a 15 minutos en la primera semana y finalizando con tiempos mayores de 30 minutos, tal como se describe en la Tabla 12.

Tabla 12: Programa de ejercicio contenido en plataforma web

SEMANA 1 A 4			
EJERCICIOS DE FLEXIBILIDAD Menores de 14 años y mayores de 14 años	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Tríceps ✚ romboides ✚ Extensores de muñecas ✚ Flexores de muñecas ✚ Isquiotibiales ✚ Cuádriceps ✚ Gemelos ✚ Lumbares ✚ Estiramiento general 		
EJERCICIO DE FUERZA Menores de 14 años	Rutina 1	Rutina 2	Rutina 3
	<p><u>Series:</u> 2 <u>Repeticiones:</u> 8</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Flexión de cadera rodilla flexionada ✚ Extensión de cadera rodilla extendida ✚ Extensión de cadera rodilla flexionada ✚ Flexión de rodilla <p><u>EESS:</u> con goma</p>	<p><u>Series:</u> 2 <u>Repeticiones:</u> 8</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Flexión de cadera rodilla extendida ✚ Rotación de cadera ✚ Plantiflexión <p><u>EESS:</u> con goma</p>	<p><u>Series:</u> 2 <u>Repeticiones:</u> 8</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Flexión de cadera rodilla flexionada ✚ Flexión de cadera rodilla extendida ✚ Extensión de cadera ✚ Plantiflexión <p><u>EESS:</u> con goma</p>
		104 ✚ Tríceps unilateral	✚ Bíceps: en supinación

	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Bíceps: en neutro ✚ Bíceps: en supinación ✚ Pectoral <p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Saltos (unipodal) ✚ Caminar 10 metros en punta de pies y regresar en talones. 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Dorsales ✚ Deltoides <p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Saltos con pies juntos ✚ 10 metros de desplazamientos laterales combinado con brazos. ✚ Desplazamientos laterales rápidos. ✚ 10 metros desplazamientos frontales con elevación de rodillas. 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Dorsal ✚ Tríceps unilateral ✚ Deltoides <p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Desplazamientos de 10 metros en punta de pies y regresar en talones. ✚ Saltos (unipodal) ✚ 10 metros desplazamientos frontales con elevación de rodillas, regresar llevando los talones al glúteo. ✚ Saltos con pies juntos. <ul style="list-style-type: none"> • 10 metros de desplazamientos laterales combinado con brazos.
	<p><u>Series: 3 Repeticiones: 8</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Flexión de cadera rodilla flexionada ✚ Extensión de cadera ✚ Abducción de cadera <p><u>EESS:</u> con goma</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Bíceps unilateral: neutro ✚ Serrato ✚ Bíceps bilateral: supinación 	<p><u>Series: 3 Repeticiones: 8</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Flexión de cadera rodilla extendida ✚ Rotación de cadera ✚ Plantiflexión <p><u>EESS:</u> con goma</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Pectoral ✚ Tríceps bilateral 	<p><u>Series: 3 Repeticiones: 8</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Flexión de cadera rodilla flexionada ✚ Abducción de cadera ✚ Flexión de cadera rodilla extendida ✚ Plantiflexión ✚ Extensión de cadera <p><u>EESS:</u> con goma</p>

<p>EJERCICIO DE FUERZA</p> <p>Mayores de 14 años</p>	<p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Sentadillas (8) ✚ 10 mt desplazamientos en punta de pies. ✚ 10 mt desplazamientos en talones <p>3 series para cada ejercicio</p>	<p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Saltos en zic zac (10 mt) ✚ Desplazamientos laterales combinado con brazos (10 mt) ✚ Desplazamientos frontales con elevación de rodillas (10 mt) <p>3 series para cada ejercicio</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Bíceps ✚ Tríceps unilateral ✚ Deltoide <p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Saltos en zic zac (10 mt) ✚ 10 mts desplazamientos en punta de pies. ✚ Desplazamientos laterales combinado con brazos (10 mt) ✚ Sentadillas (8) <p>3 series para cada ejercicio</p>
<p>EJERCICIO AERÓBICO</p> <p>Menores de 14 años y mayores de 14 años</p>	<p>Tiempo: 15 a 20</p> <p>Intensidad: 50% Fcmáx:</p> <p>Actividad: caminar, correr, montar en bici, patinar, futbol, baloncesto, otros.</p>		
<p>SEMANA 5 A 8</p>			
<p>EJERCICIOS DE FLEXIBILIDAD</p> <p>Menores de 14 años y mayores</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Tríceps + inclinación ✚ Romboides + flex cervical ✚ Extensores de muñecas ✚ Flexores de muñecas ✚ Lumbar unilateral ✚ Lumbares 2 piernas ✚ Cuádriceps 		

<p>de 14 años</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Abductores ✚ Isquiotibiales • Gemelos con goma 		
<p style="text-align: center;">EJERCICIO DE FUERZA</p> <p style="text-align: center;">Menores de 14 años</p>	<p>Rutina 1</p>	<p>Rutina 2</p>	<p>Rutina 3</p>
	<p><u>Series:</u> 3 <u>Repeticiones:</u> 10</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extensión de cadera con rodilla flexionada (Cuadropedia) ✚ Extensión de cadera con rodilla extendida (Cuadropedia) ✚ Abducción de cadera (lateral) <p><u>EESS:</u> con pesas</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Bíceps ✚ Tríceps ✚ Flexión de muñecas ✚ Extensión de muñecas <p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Sentadillas (10) ✚ Subir y bajar 8 escalones. 3 series para cada ejercicio 	<p><u>Series:</u> 3 <u>Repeticiones:</u> 10</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Plantiflexión con un pie ✚ Saltar a la comba ✚ 10 metros de desplazamientos lateral con lanzamiento de balón <p><u>EESS:</u> con pesas</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Pectorales ✚ Deltoides. 8 repeticiones ✚ Inclinación lateral de tronco <p><u>EEII:</u></p> <p>10 metros de desplazamientos frontales con flexión de cadera</p>	<p><u>Series:</u> 3 <u>Repeticiones:</u> 10</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Extensión de cadera con rodilla extendida (Cuadropedia) ✚ Abducción de cadera (lateral) ✚ 10 metros de desplazamientos laterales con lanzamiento de balón. <p><u>EESS:</u> con pesas</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Extensión de muñecas ✚ Bíceps ✚ Pectorales <p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Subir y bajar 10 escalones. ✚ Carreras de 10 mt 3 series para cada ejercicio
	<p><u>Series:</u> 3 <u>Repeticiones:</u> 10</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Flexión de cadera con flexión de rodilla (supino) ✚ Flexión de cadera con rodilla extendida (supino) ✚ Abducción de cadera (lateral) 	<p><u>Series:</u> 3 <u>Repeticiones:</u> 10</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Extensión de cadera con rodilla flexionada (cuadropedia) ✚ Extensión de cadera rodilla extendida (cuadropedia) ✚ Plantiflexión unilatetal 	<p><u>Series:</u> 3 <u>Repeticiones:</u> 10</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Abducción de cadera(lateral) ✚ Extensión de cadera con rodilla extendida (cuadropedia)

<p>EJERCICIO DE FUERZA</p> <p>Mayores de 14 años</p>	<p><u>EESS:</u> con pesas</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Bíceps ✚ Tríceps ✚ Flexión de muñecas ✚ Extensión de muñecas <p>Abdominales:</p> <p>3 series de 20 repeticiones</p> <p><u>EEII:</u></p> <p>Subir y bajar 10 escaleras.</p>	<p><u>EESS:</u> con pesas</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Pectorales ✚ Deltoides ✚ Inclinación lateral de tronco (Cuadrado lumbar) <p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Desplazamientos frontales de 10 mt con flexión de cadera y rodilla. ✚ Sentadillas 	<p><u>EESS:</u> con pesas</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Bíceps ✚ Extensión de muñecas ✚ Pectorales ✚ Deltoides <p>Abdominales:</p> <p>3 series de 25 repeticiones</p> <p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Carreras de 10 mt ✚ Saltar a la comba ✚ Sentadillas
<p>EJERCICIO AERÓBICO</p> <p>Menores de 14 años y mayores de 14 años</p>	<p>Tiempo: 20 a 25 minutos</p> <p>Intensidad: 60% Fcmáx</p> <p>Actividad: caminar, correr, montar en bici, patinar, futbol, baloncesto, otros.</p>		
<p>SEMANA 9 A 12</p>			
<p>EJERCICIOS DE FLEXIBILIDAD</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Estiramiento general de brazos arriba ✚ Dorsales + Flexión cervical ✚ Inclinación lateral de tronco ✚ Isquiotibiales ✚ Cuadriceps 		

<p>Menores de 14 años y mayores de 14 años</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Psoaps ✚ Estiramiento general ✚ Aductores ✚ Piramidal ✚ Isquitibiales goma ✚ Estiramiento general con goma 		
<p>EJERCICIO DE FUERZA</p> <p>Menores de 14 años</p>	<p>Rutina 1</p>	<p>Rutina 2</p>	<p>Rutina 3</p>
	<p><u>Series:</u> 3 <u>Repeticiones:</u> 12</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Plantiflexion unipodal ✚ Flexión de cadera con rodilla extendida ✚ Flexión de cadera con rodilla flexionada ✚ Extensión de pierna y brazo contralateral. Sostener 5 seg la posición. (prono) ✚ Extensión de cadera con rodilla extendida (cuadrupedia) ✚ Abducción de cadera (lateral) <p><u>EESS:</u> con goma</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Bíceps ✚ Deltoides <p>Pesas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Deltoides 	<p><u>Series:</u> 3 <u>Repeticiones:</u> 12</p> <p>Abdominales:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Pasar la pelota en medio de las piernas ✚ Lanzar y recibir el balón. (flexión de tronco) <p><u>EESS:</u> con goma</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Tríceps ✚ Diagonales ✚ Rotación de hombro. <p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Sentadillas (utilizar pesas) ✚ 5 mt de desplazamiento con flexión de rodilla y cadera. ✚ 12 saltos con comba. <p>3 Series para cada ejercicio</p>	<p><u>Series:</u> 3 <u>Repeticiones:</u> 12</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Pasar la pelota en medio de las piernas (abdominales) ✚ Extensión de cadera con rodilla extendida (cuadrupedia) <p><u>EESS:</u> con pesas</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Flexores de muñecas ✚ Extensores de muñecas <p>Con goma:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Biceps bilatera ✚ Aducción horizontal <p><u>EESS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ 12 Lanzamientos de balón(vertical) ✚ Lanzamientos de balón con desplazamiento de 5 mt ✚ 10 mt de desplazamiento en planta de pies y regresar en

	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Pectoral <p><u>EEII:</u> con goma</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Extensión de cadera ✚ Abducción 		<p>talones</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Subir y bajar 10 escalones
<p style="text-align: center;">EJERCICIO DE FUERZA</p> <p style="text-align: center;">Mayores de 14 años</p>	<p><u>Series:</u> 4 <u>Repeticiones:</u> 12</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Flexión de cadera con rodilla flexionada ✚ Extensión de cadera ✚ Plantiflexion ✚ Extensión de cadera con rodilla flexionada (cuadripedia) ✚ Extensión de cadera con rodilla extendida (cuadripedia) ✚ Abducción de cadera (lateral) <p><u>EESS:</u> con goma</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Bíceps ✚ Deltoides <p><u>Pesas:</u> (incrementar peso)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Bíceps ✚ Deltoides <p><u>EEII:</u> con goma</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Abductores ✚ Extensión de cadera ✚ Flexión de rodilla 	<p><u>Series:</u> 4 <u>Repeticiones:</u> 12</p> <p>Abdominales</p> <p><u>EESS:</u> con goma</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Tríceps ✚ Dorsales ✚ Serrato <p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ 10 sentadillas con gomas. ✚ Saltar a la comba. ✚ 8 sentadillas. Pesas de 1 Kilo. ✚ 5 Carreras de 10 metros 	<p><u>Series:</u> 4 <u>Repeticiones:</u> 12</p> <p>Posición cuadrúpedo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Extensión de cadera con rodilla extendida (cuadripedia) ✚ Abducción de cadera (lateral) <p><u>EESS:</u> con pesas (incrementar peso)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Flexores de muñecas ✚ Extensores de muñecas ✚ Tríceps ✚ Bíceps ✚ pectorales <p><u>EEII:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Caminar 10 mt en punta de pies y regresar en talones ✚ 7 carreras de 10 mt ✚ 15 sentadillas con goma. ✚ subir y bajar 12 escalones 4 series de cada ejercicio

<p>EJERCICIO AERÓBICO</p> <p>Menores de 14 años y mayores de 14 años</p>	<p>Tiempo: 25-30 minutos</p> <p>Intensidad: 70% Fcmáx</p> <p>Actividad: caminar, correr, montar en bici, patinar, futbol, baloncesto, otros.</p>		
<p>SEMANA 13 A 16</p>			
<p>EJERCICIOS DE FLEXIBILIDAD</p> <p>Menores de 14 años y mayores de 14 años</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Inclínación lateral de cabeza ✚ Rotación de cabeza ✚ Flexión cervical ✚ Romboideos ✚ Estiramiento general brazos y piernas ✚ Flexión de tronco + estiramiento brazos ✚ Pectorales ✚ Aductores ✚ Psoaps ✚ Isquitibiales ✚ Piramidal ✚ Rotación de tronco ✚ Lumbares 		
<p>EJERCICIO DE FUERZA</p> <p>Menores de 14 años</p>	<p>Rutina 1</p>	<p>Rutina 2</p>	<p>Rutina 3</p>
	<p style="text-align: center;"><u>Series:</u> 4 <u>Repeticiones:</u> 12</p> <p>EEII:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Rotaciones de tronco (ayudar con balón). ✚ 5 metros desplazamientos rápidos elevando rodillas, regresar con 	<p style="text-align: center;"><u>Series:</u> 4 <u>Repeticiones:</u> 12</p> <p>EESS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Lanzamientos frontales de balón ✚ Lanzamientos verticales alternando mano derecha e 	<p style="text-align: center;"><u>Series:</u> 4 <u>Repeticiones:</u> 12</p> <p>EESS: utilizar pesas (incrementar peso)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Flexión de hombro ✚ Pectorales

	<p>talones en glúteos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ 5 metros desplazamientos laterales rápidos de con participación de los brazos. ✚ Correr 6 mt y regresar caminando. ✚ Sentarse y levantarse de forma rápida ✚ Abrir y cerrar piernas utilizando goma (resistencia en abducción) ✚ Sentadillas utilizando goma ✚ Sentadillas combinadas con desplazamiento de 10 mt. 	<p>izquierda</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ 5 metros de desplazamientos frontales combinando con lanzamientos de balón ✚ 5 metros de desplazamientos elevando rodilla y brazo contralateral <p>Con goma:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Incluciones laterales de tronco ✚ Tríceps ✚ Remo ✚ Bíceps <p>Abdominales:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Abdominales con balón. ✚ Pasar el balón por en medio de las piernas. 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Incluciones laterales de tronco <p>EEII:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Sentadillas con goma. ✚ Sentadillas con pesas. ✚ 5 metros de desplazamiento alternando con sentadillas (utilizar pesas) ✚ Subir y bajar 12 escalones.
<p>EJERCICIO DE FUERZA</p> <p>Mayores de 14 años</p>	<p><u>Series:</u> 4 <u>Repeticiones:</u> 15</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Desplazamientos rápidos de 10 mt elevando rodillas. ✚ Desplazamientos rápidos de 10 mt talón al glúteo. ✚ Carreras de 10 mt. ✚ 10 mt de saltos en zic-zac Desplazamientos laterales 	<p><u>Series:</u> 4 <u>Repeticiones:</u> 15</p> <p><i>EESS:</i> utilizar pesas 2 o 3 kl</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Bíceps ✚ Flexión de hombro ✚ Incluciones laterales de tronco ✚ Desplazamientos de 10 mt elevando rodilla y brazo 	<p><u>Series:</u> 4 <u>Repeticiones:</u> 15</p> <p><i>EESS:</i> con goma o pesa de 3 kl</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Tríceps ✚ Deltoide ✚ Dorsales <p>EEII: utilizar pesas</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Desplazamientos rápidos

	<p>rápidos de 10 mt con participación de los brazos</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Sentadillas alternando los pies (Tijera) ✚ Sentadillas con pesa de 2 o 3 kl. ✚ Abrir y cerrar piernas utilizando goma (resistencia en abducción) 	<p>contrario. Pesa de 2 0 3 kl.</p> <p>Abdominales:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Abdominales con balón. ✚ Pasar el balón por en medio de las piernas. ✚ Abdominales bajas 	<p>de 10 mt elevando rodillas.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Carreras de 10 mt. ✚ 10 mt de saltos en zic-zac <p>Desplazamientos laterales rápidos de 10 mt con participación de los brazos</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Sentadillas con pesa de 2 o 3 kl. <p>Abdominales:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Abdominales con balón. ✚ Pasar el balón por en medio de las piernas. ✚ Abdominales bajas
<p>EJERCICIO AERÓBICO</p> <p>Menores de 14 años y mayores de 14 años</p>	<p>Tiempo: mayor a 30 minutos</p> <p>Intensidad: 80% Fcmáx:</p> <p>Actividad: caminar, correr, montar en bici, patinar, futbol, baloncesto, otros.</p>		

Con el fin de facilitar la adherencia al programa de ejercicios (16 semanas), las rutinas del trabajo de fuerza fueron programadas por semanas, de tal forma, que cada semana se realizaban rutinas diferentes, Cada mes (4 semanas) estaba constituido por 3 rutinas (R1, R2, R3). (Tabla 13).

Tabla 13: Rutinas y temporización de las actividades

SEMANA		DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7
1 A 4	1	R1			R2			
	2	R3			R1			
	3	R2			R3			
	4	R1			R2			
5 A 8	1	R1		R2		R3		
	2	R2		R1		R3		
	3	R2		R1		R2		
	4	R3		R1		R3		
9 A 12	1	R1		R2		R3		R1
	2	R3		R1		R3		R2
	3	R2		R1		R2		R3
	4	R1		R2		R3		R1
13 A 16	1	R1		R2		R3		R1
	2	R3		R1		R3		R2
	3	R2		R1		R2		R3
	4	R1		R2		R3		R1

La programación anterior además de presentar las rutinas (R1, R2 y R3), nos permitía controlar la frecuencia con la que se realizaban los ejercicios. Esta frecuencia fue incrementando de manera progresiva, de tal forma que los niños iniciaban realizando los ejercicios 2 veces por semana durante el primer mes, hasta llegar a una frecuencia de 4 veces por semana (Tabla 13).

El programa descrito en la Tabla 12, estaba contenido en una plataforma web, previamente diseñada y elaborada por un informático externo a la investigación y por una fisioterapeuta. Para acceder a la plataforma se entregó a cada niño un código y una contraseña que le permitía el acceso a la web que contenía: la programación de los ejercicios (rutinas y frecuencia), videos que explicaban de manera detallada cada ejercicio que se incluía en la rutina, esto les permitía entender de forma clara cuál

era la ejecución correcta del ejercicio (flexibilidad y/o fuerza) y el número de repeticiones que debían realizar. Finalmente, contenía un apartado denominado formulario, el cual fue diseñado para realizar el seguimiento del programa. Era obligación del niño y/o padre la cumplimentación del formulario.

Grupo control:

Se recomendó mantener la actividad física que venía realizando de forma habitual, durante los 4 meses que duraba el estudio.

6.3.7 Procedimiento

Después de haber seleccionado la muestra mediante los criterios de inclusión y exclusión, y previa aceptación de participación en el estudio, se programó la primera visita de los niños al hospital. El primer contacto fue con la pediatra especialista en cardiología del hospital Sant pau, quien realizó el primer examen que correspondía a la ecocardiografía, esta prueba permitió valorar algunos criterios de exclusión (alteración de la función sistólica y/o diastólica, signos clínicos o subclínicos de insuficiencia cardíaca). Tras esta prueba los niños y adolescentes fueron programados a una segunda visita, donde se realizó la prueba de esfuerzo y la medición de las variables de fuerza (Hand grip), flexibilidad (Sit and reach), habilidad motora (TUDS y TUG) y niveles de actividad física (PAQ-C, PAQ-A) y calidad de vida (CHIP-AE, CHIP-CE). Estas pruebas se realizaron siempre en horario de tarde a partir de las 13:00 (3 pruebas por día), en el consultorio del hospital Sant pau adaptado para las pruebas de esfuerzo. Todas las pruebas de esfuerzo fueron realizadas por el cardiólogo, experto en la toma de pruebas de esfuerzo. Las demás variables fueron evaluadas por la fisioterapeuta responsable del presente estudio.

Para los participantes del GI se explicó durante esta visita, la forma de acceso a la plataforma web que contenía el programa de ejercicios, y se entregó el material que utilizarían durante el periodo de intervención (reloj polar, pesas, gomas).

Todas las variables fueron registradas al inicio del estudio y posterior a las 16 semanas de intervención, tanto para el grupo que realizó el programa de ejercicio como para el control. Para el registro se elaboró un cuaderno de recogida de datos que además incluyó un seguimiento telefónico que se realizó de forma semanal a cada participante en el estudio (Ver Anexo 6).

6.3.8 Análisis Estadístico

Los datos se proporcionan como media y desviación estándar (DE), medias e intervalos de confianza (IC 95%) o porcentaje (%).

Para identificar las diferencias significativas entre GC y GI, se realizó un modelo lineal general con un análisis de varianza de dos vías (ANOVA) para mediciones repetidas. El efecto del programa de entrenamiento y CG fue considerado como efecto tiempo y se agregó el término Grupo x Tiempo para analizar el efecto de interacción. Las comparaciones múltiples en GI y CG se ajustaron mediante la prueba de Bonferroni y IC 95%.

Para determinar la magnitud de la respuesta a ambos programas de entrenamiento analizamos el tamaño del efecto (ES)(294) usando los descriptores cualitativos de Cohen's para indicar los cambios (pequeño <0,41, moderado 0,41 a 0,7 o grande> 0,7). También calculamos la probabilidad de efectividad de cada programa mediante el poder estadístico. Todas las pruebas estadísticas se realizaron utilizando el paquete de software SPSS versión 19.0 para Apple Macintosh (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). La significancia se estableció en $p \leq 0,05$.

6.3.9 Consideraciones éticas

De manera previa a su realización, el estudio fue evaluado y aprobado por el comité ético y científico del hospital Sant Pau y el de la Universitat Internacional de Catalunya. El investigador principal informó de las características del estudio (ver anexo 7) en el que colaboraron a todos los participantes de manera voluntaria. Todos los participantes oficializaron su participación firmando un consentimiento informado (Ver anexo 8). Se garantizó la confidencialidad de datos de cada participante de acuerdo con la Ley 15/1999 de protección de datos

7 RESULTADOS

Un total de 24 pacientes sobreviviente de LLA fueron seleccionados para conformar la muestra. Todos los participantes fueron distribuidos de manera aleatoria, formando 12 pacientes el GI y 12 el GC. 5 pacientes del GC abandonaron durante el periodo del estudio, tal como se muestra en la Figura 14.

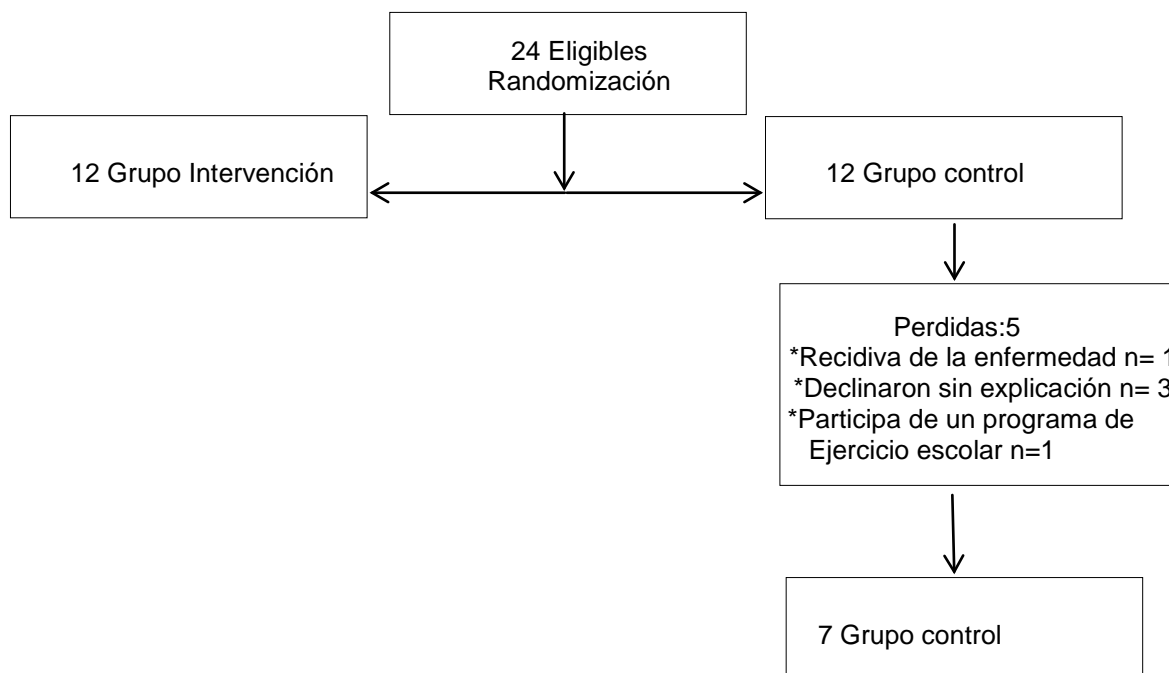


Figura 14: Diagrama de flujo del estudio

7.1.1 Adherencia al programa

De los 24 niños/adolescentes participantes en el estudio, solo 19 completaron la evaluación pre y post-intervención.

El 75% de los participantes del GI completaron más del 80% de las rutinas programadas (>44 de 55 rutinas). Se observó un mayor cumplimiento del programa en los menores de 14 años.

Ninguno de los participantes dejó de realizar más de 3 rutinas consecutivas. Los motivos más comunes por los que no realizaron las rutinas fueron: vacaciones, falta de tiempo por deberes escolares y por sentirse enfermos.

7.1.2 Descriptivos de la muestra

Los resultados descriptivos de las variables sociodemográficas y las variables antropométricas (edad, peso, altura, IMC), de los participantes que formaron la muestra de 19 pacientes de la Etapa 2, se presenta en la

Tabla 14, en la que se muestra la media, la desviación estándar, el mínimo y el máximo para cada variable.

Tabla 14: Resultados antropométricos

Variable	Temporada del estudio	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
peso (kg)	Pre-intervención	19	21	102	48,58	21,07
	Post-intervención	19	21	105	50,39	20,69
Talla (cm)	Pre-intervención	19	116	200	151,95	24,77
	Post-intervención	19	118	200	154,34	23,71
IMC	Pre-intervención	19	14	30	20,16	3,86
	Post-intervención	19	14	31	20,42	4,046

Abreviaturas utilizadas: N: número de participantes; Kg: kilogramos; Cm: centímetros; IMC: índice de masa corporal

La muestra estaba conformada por pacientes que habían sido diagnosticados de LLA con riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo. La distribución por porcentajes de su diagnóstico se presenta en la Figura 15.

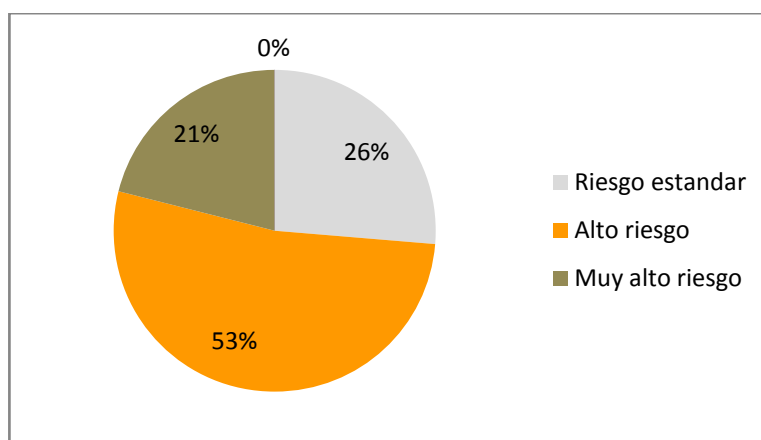


Figura 15: Gráfico para la clasificación de la LLA según el riesgo

El tiempo desde el diagnóstico y finalización del tratamiento de quimioterapia de los participantes se observa en la siguiente tabla (Tabla 15).

Tabla 15: Tiempo desde diagnóstico y finalización de tratamiento

variable	N	Media	Desv. típ.
Tiempo desde el DX (M)	19	70,74	37,71
Tiempo post tratamiento (A)	19	4,16	3,07

Abreviaturas utilizadas: N: número de participantes; DX: diagnóstico; M: meses; A: años

7.1.2.1 Capacidad funcional cardiorrespiratoria

El conjunto de las variables de la capacidad funcional cardiorrespiratoria han sido obtenidas mediante la prueba de esfuerzo. Cabe decir que ningún niño terminó la prueba por motivos diferentes al cansancio y que todas fueron consideradas como máximas.

A continuación presentamos el comportamiento estadístico a nivel descriptiva variable fundamental de análisis (VO_2 máx) y el resto de variables asociadas (Tabla 16).

Tabla 16: Estadísticos descriptivos prueba de esfuerzo

Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
VO_2 MÁX	27,30	43,30	34,94	4,81
VO_2 UA	21,10	38,90	29,50	4,93
TIEMPO	9,00	17,12	12,88	2,55
RER	0,93	1,23	1,05	0,069
FCMÁX	150,00	197,00	175,94	14,43
FCUA	133,00	181,00	163,00	14,92
CARGA	50,00	291,00	147,82	69,83
VE	18,00	113,74	46,70	23,62
PULSO_ O_2	4,60	17,80	9,78	3,61
VCO_2	0,72	4,30	1,87	0,89

Abreviaturas utilizadas: VO_2 MÁX: consumo de oxígeno máximo; VO_2 UA: volumen de oxígeno en umbral anaeróbico; RER: Cociente respiratorio; FCMÁX: frecuencia cardíaca máxima, FCUA: frecuencia cardíaca umbral anaeróbico; VE: volumen expirado; PULSO_ O_2 : pulso de oxígeno; VCO_2 : volumen de CO_2

7.1.2.2 Descriptivos de fuerza, flexibilidad y habilidad motora

Los datos obtenidos en la valoración de fuerza, hacen referencia a la fuerza de prensión (hands grip), y los datos de la valoración de la habilidad motora a los test TUDS y TUG. Para dichas variables, sus características estadísticas descriptivas se presentan en Tabla 17.

Tabla 17: Descriptivos para las variables de fuerza, flexibilidad y habilidad motora

Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Flexibilidad (cm)	19	-23	3	-8,97	7,948
Fuerza (Kl)	19	6,8	52,3	20,21	12,43
TUDS(s)	19	9	15	11,00	1,606
TUG(s)	19	5	10	6,43	1,545

Abreviaturas utilizadas: N: número de participantes; CM: centímetros; Kl: kilogramos; TUDS: Timed Up y Down Stairs Test; S: segundo; TUG: Prueba Timed Up y Go.

En la variable flexibilidad se observa una gran dispersión (dispersión relativa =88,61%), unido a un valor medio de esta variable que fue negativo, debido a que los niños que conformaban la muestra no eran capaces de llegar a tocar la punta de los pies que coincidía con el valor cero. Circunstancia que expresada gráficamente quedaría plasmada en la siguiente representación (Figura 16).

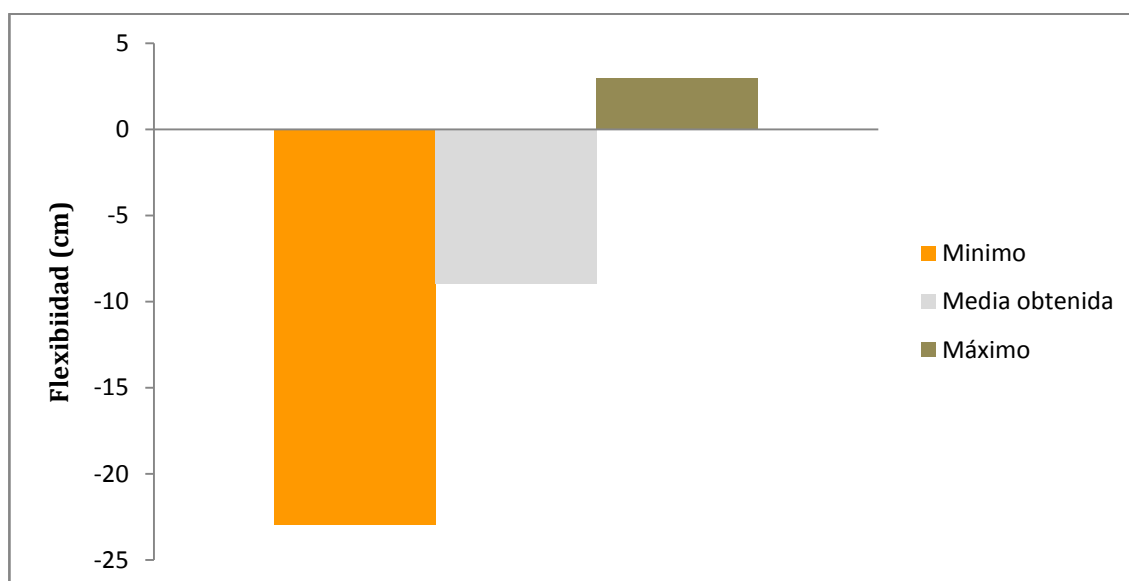


Figura 16: Descriptivo de la variable flexibilidad

Con respecto al análisis concerniente a la variable fuerza de prensión, podemos observar que tanto la desviación típica, como la dispersión relativa, indican un amplio rango en los resultados obtenidos por los sujetos que conformaban la muestra.

7.1.2.3 Descriptivo nivel de actividad física

En cuanto al cuestionario de actividad física PAQ, el 37% de los niños contestaron al cuestionario PAQ-C que era específico para niños menores de 14 años, mientras que el 63% contestó al PAQ-A (14 a 18 años).

Analizando los aspectos topográficos del funcionamiento de la muestra en función de distintos datos de interés asociados a las preguntas realizadas, presentamos en la siguiente distribución de frecuencias, en relación a su valor porcentual el funcionamiento descrito (Tabla 18):

Tabla 18: Valores de frecuencia de respuestas PAQ

PREGUNTAS	PUNTUACIÓN DE LAS RESPUESTAS				
	1 punto (n %)	2 puntos (n %)	3 puntos (n %)	4 puntos (n %)	5 puntos (n %)
2 Pregunta: educación física	2 (11%)	1 (5%)	2 (11%)	5 (26%)	9 (47%)
3 Pregunta: Descanso *	1 (9%)	1 (9%)	5 (45%)	3 (27%)	1 (9%)
4 Pregunta: comida	8 (42%)	1 (5%)	6 (32%)	4 (21%)	0 (0%)
5 Pregunta: tarde (14-18h)	4 (21%)	4 (21%)	7 (37%)	1 (5%)	6 (36%)
6 Pregunta: tarde (18-22h)	3 (16%)	3 (16%)	6 (32%)	5 (26%)	2 (11%)
7 Pregunta: fin de semana	4 (21%)	7 (37%)	5 (26%)	2 (11%)	1 (5%)
8 Pregunta: intensidad semanal	3 (16%)	8 (42%)	6 (32%)	1 (5%)	1 (5%)
9 Pregunta: frecuencia diaria	20 (15%)	27 (20%)	33 (25%)	31 (23%)	22 (17%)

*Pregunta aplicada solo al PAQ-C; PAQ: cuestionario de actividad física

Los porcentajes de frecuencia representados en la pregunta 3, relacionada con el tiempo del descanso en la jornada escolar, hacen referencia a 12 niños que contestaron al cuestionario PAQ-C. Con respecto a la pregunta 7, el 26,3% de los niños señalaron que el viernes es el día que realizan actividad física con más frecuencia y un 36% indicó que la tarde (14-18h) era el momento del día en que más

activos se encontraban, horario que coincidía cuando estaban en la escuela o instituto.

Cabe destacar que, el porcentaje más alto de respuesta un 47% para la pregunta dos sobre la actividad física realizada durante las clases de educación física la última semana fue para una frecuencia de 3-4 veces.

Con respecto a la primera pregunta del cuestionario donde se hacía un recuerdo de las actividades realizadas durante los últimos 7 días se encontró que, de la lista de actividades la más realizada (3 veces o más) fue caminar, lo cual representa un 58% de la muestra, al tiempo que la actividad menos realizada fue el deporte de judo, el cual presento una media inferior a un día de practica semanal y representando un 20% de la totalidad de la muestra.

En relación a la variable niveles de actividad física y analizando las distintas puntuaciones ofrecidas por los datos muestrales, en cuanto al cuestionario PAQ-A y PAQ-C, obtenemos una media con una puntuación baja, tal como podemos observar la en la siguiente Tabla 19.

Tabla 19: Media y desviación de la puntuación total del PAQ

	Media	SD	IC (95%)
Puntuación total PAQ	2,14	0,48	1,913 - 2,367

* PAQ: cuestionario de actividad física

Presentación que analizada específicamente, en función de la edad del niño, o en función del cuestionario respondido (PAQ-C, PAQ-A) podemos apreciar los siguientes datos(Tabla 20, Figura 17).

Tabla 20: Media y desviación de la puntuación total del PAQ-C y PAQ-A

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Cuestionarios PAQ-C (menores de 13 años)	12	1,54	2,97	2,34	0,34
Cuestionario PAQ-A (14 a 18 años)	7	1,26	2,86	1,82	0,53

* PAQ-C: actividad física para niños; PAQ-A: actividad física para adolescentes

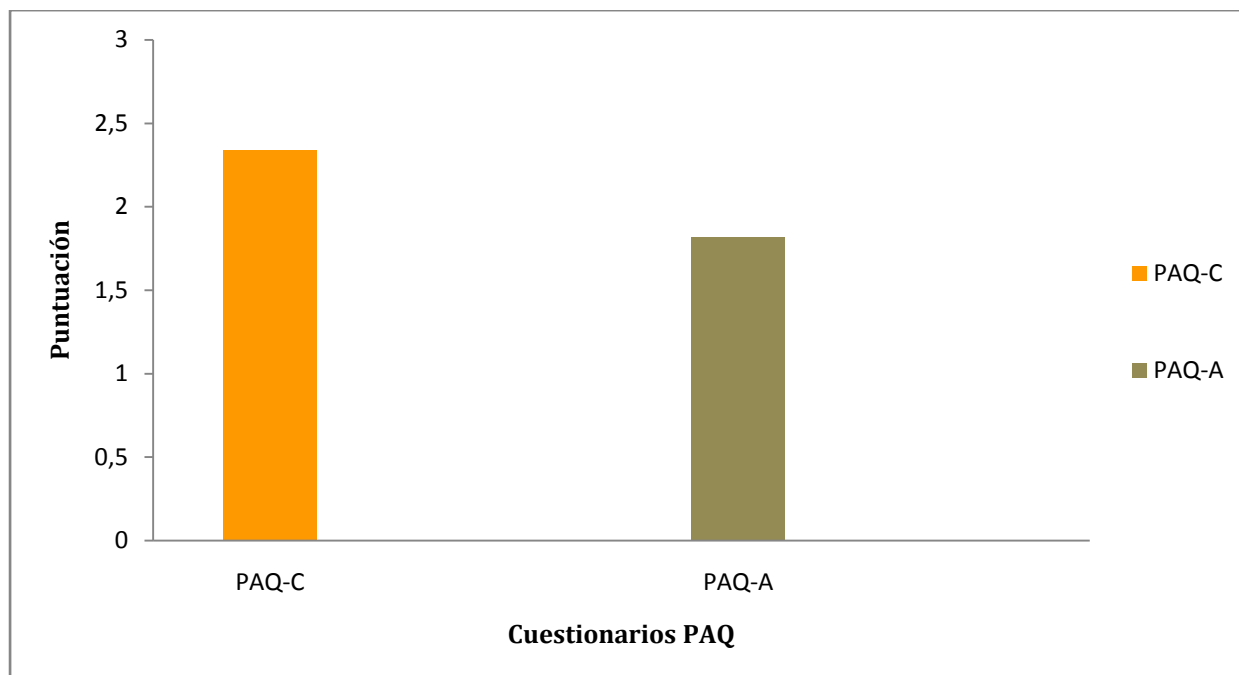


Figura 17: Puntuaciones media PAQ-C y PAQ-A

Respecto a la variable intensidad de la actividad física, la cual inicialmente fue categorizada con las categorías, baja, moderada y alta, según Dan SP (2007) (295), encontramos que ninguno de los sujetos participantes cumple con la saturación de la categoría alta (puntuaciones mayores a 3,6), con lo que la muestra queda dividida en un 63% para la categoría actividad moderada y un 37% para la categoría actividad baja, categorías que, estudiadas por medio de un análisis estadístico descriptivo presentan la siguiente distribución (Tabla 21, Figura 18).

Tabla 21: Clasificación de la actividad física según Dan SP (2007)

Actividad física	n (%)	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Baja	12 (63%)	1,26	2,31	1,88	0,37
Media	7 (37%)	2,40	2,97	2,62	0,22

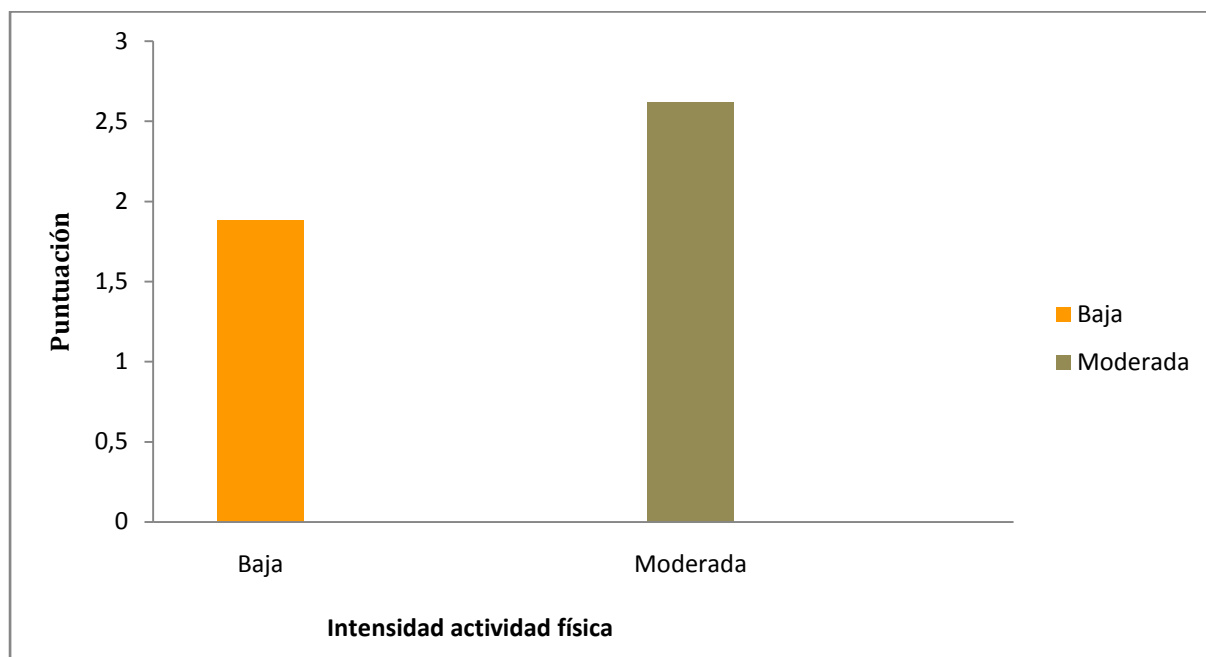


Figura 18: puntuación media para la clasificación de la intensidad de la actividad física según Dan SP (2007)

7.1.2.4 Descriptivos Calidad de vida

Para la valoración de la calidad de vida se utilizaron 2 cuestionarios dependiendo la edad de los participantes (CHIP-AE para adolescentes y CHIP-CE-CRF para niños más pequeños) y uno para la valoración de los padres de los niños menores de 12 años. En cuanto a los cuestionarios, el 47% de los participantes contestaron al CHIP-AE, mientras que el 53% contestó al CHIP-CE-CRF.

A continuación se presentan estadísticos descriptivos para cada cuestionario con sus respectivos valores de mínimo, máximo, media y desviación típica.

En la Tabla 22 se presentan las puntuaciones para todas las subdimensiones contenidas en el cuestionario CHIP-AE. Se puede observar que los valores medios más bajos corresponden al rendimiento laboral 1,1, en contraste a la limitación en la actividad que presenta una puntuación de 4,87. En general, la mayoría de las subdimensiones presenta unos los valores medios por encima de 3, se debe recordar que las puntuaciones más altas corresponden a una mejor autopercepción de salud.

La mayor dispersión se presentó en la percepción de la salud general para la dimensión de satisfacción, y bienestar emocional para la dimensión de bienestar, tal como se observa en el gráfico de caja (Figura 19).

Tabla 22: Puntuaciones medias y desviación estándar de las subdimensiones del CHIP-AE

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
SATISFACCIÓN					
Autoestima	9	3	4	3,49	0,459
Bienestar físico/salud en general	9	4	5	4,58	0,267
BIENESTAR					
Bienestar emocional	9	4	5	4,58	0,268
Limitaciones de actividad	9	4	5	4,87	0,195
Participación familiar	9	4	5	4,68	0,415
RESISTENCIA					
Resolución de problemas	9	3	5	4,10	0,675
Actividad física	9	2	4	3,02	0,874
Salud y seguridad en el hogar	9	3	4	3,29	0,349
RIESGOS					
Riesgos individuales	9	3	4	3,29	0,239
Amenazas a riesgos	9	4	5	4,73	0,244
Influencia de padres	9	2	4	3,22	0,524
CONSECUCIÓN DE FUNCIONES					
Rendimiento académico	9	2	3	2,54	0,494
Rendimiento laboral	9	0	5	1,11	2,205

Resultados

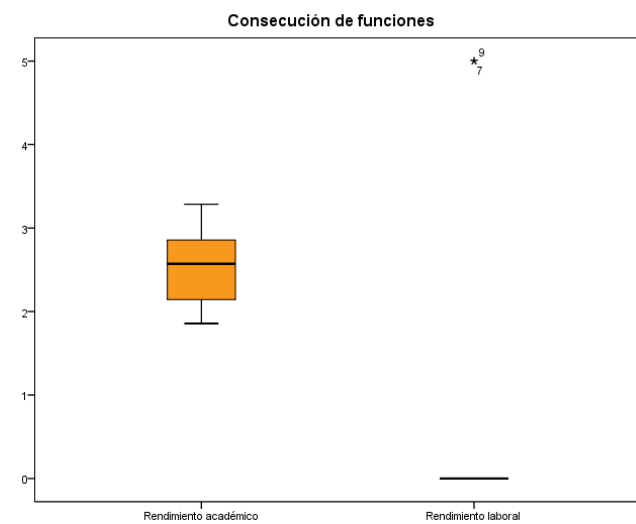
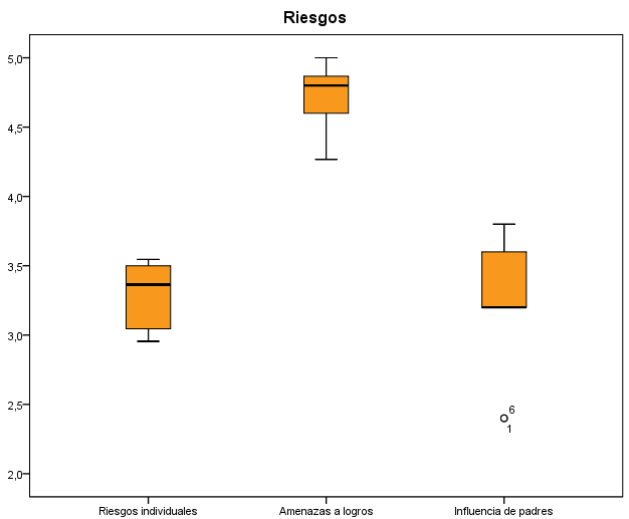
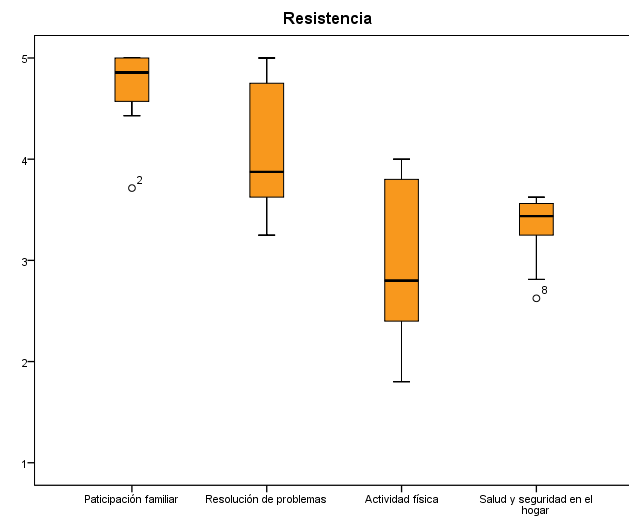
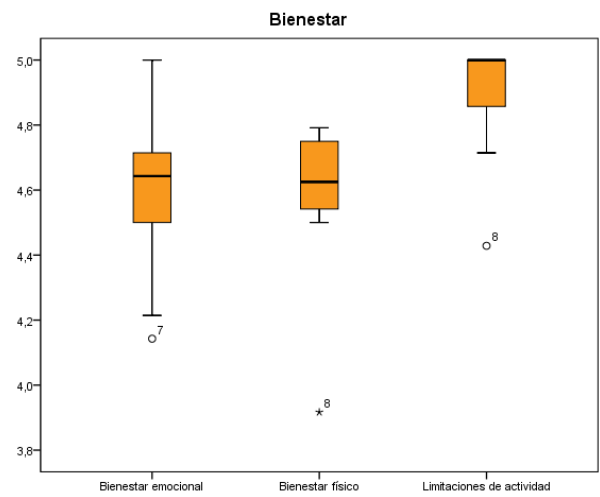
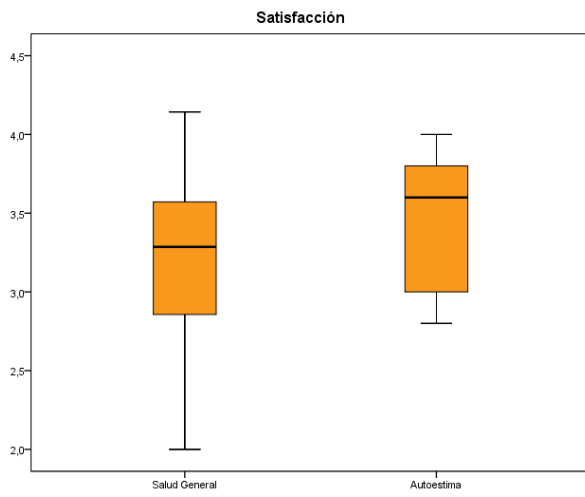


Figura 19: descriptivos dimensiones CHIP-AE

En la Tabla 23 se presentan los valores obtenidos en las dimensiones evaluadas en el cuestionario CHIP-CE-CRF. Al igual que en el cuestionario anteriormente descrito los valores medios se encuentran muy cerca a los valores máximos que corresponderían a 5 puntos.

La mayor dispersión se presentó para la dimensión de riesgos, tal como se observa en el gráfico de caja (Figura 20).

Tabla 23: puntuaciones medias y desviación estándar de las dimensiones del CHIP-CE-CRF

Dimensión	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Satisfacción	10	4	5	4,58	0,278
Bienestar	10	3	5	4,25	0,431
Resistencia	10	4	5	4,36	0,554
Funciones	10	4	5	4,50	0,492
Riesgos	10	3	5	4,28	0,492

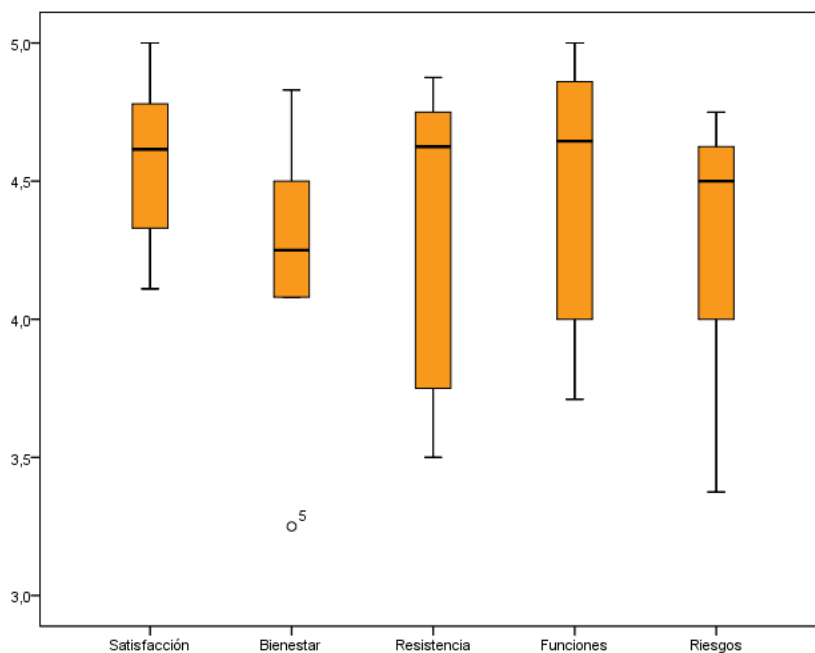


Figura 20: Resultados puntuaciones obtenidas en dimensiones CHIP-CE-CRF

Seguidamente en la Tabla 24 se presentan los valores para el cuestionario CHIP-CE-PRF (cuestionario para padres de niños menores de 12 años). Este cuestionario está íntimamente relacionado con el CHIP-CE-CRF, contiene los mismos ítems y evalúa las mismas dimensiones relacionado con la salud percibida del niño desde la

perspectiva de los padres. En la mayoría de las dimensiones, a excepción de las funciones los valores medios se encuentran por encima de una puntuación de 4, valores que son muy cercanos a las puntuaciones obtenidas por los niños.

Solo la dimensión de las funciones que está relacionada con el rendimiento académico, tiene una mediana ligeramente más baja tal como se puede observar en el gráfico de cajas (Figura 21).

Tabla 24: Puntuaciones medias y desviación estándar de las dimensiones del CHIP-CE-PRF

Dimensión	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Satisfacción	10	3	5	4,27	0,49
Bienestar	10	3	5	4,12	0,52
Resistencia	10	4	5	4,31	0,30
Riesgos	10	3	5	4,12	0,51
Funciones	10	3	5	3,97	0,49

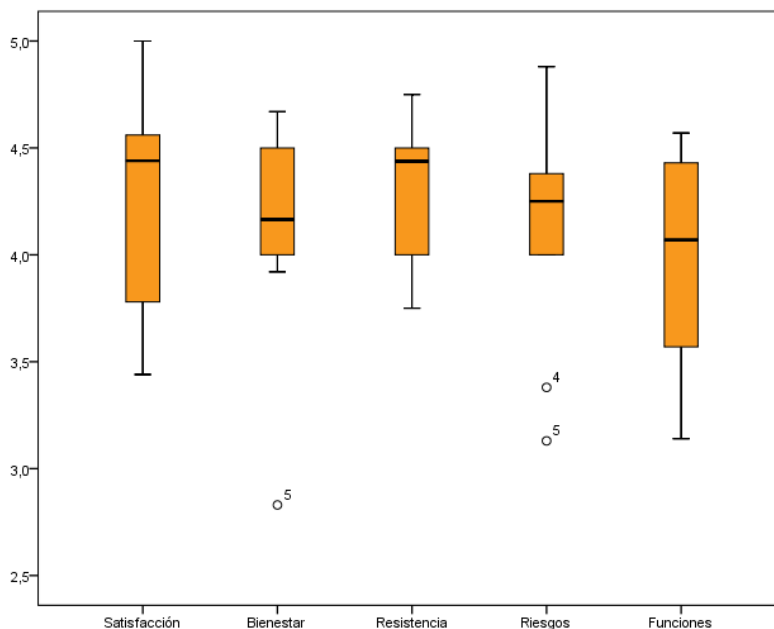


Figura 21: Resultados puntuaciones obtenidas en dimensiones CHIP-CE-PRF

7.1.3 Comparaciones basales de los grupos

A continuación se presentan los resultados obtenidos de las variables evaluadas al inicio del estudio en los dos grupos (GI y GC), con el objetivo de conocer si se presentan o no diferencias significativas entre ellos.

La prueba estadística utilizada fue el test t-Student de comparación de medias entre dos grupos.

7.1.3.1 Antropometría y edad

La media de edad de los participantes al comienzo del estudio fue de 11.86 ± 4.38 en el grupo intervención y de 11 ± 3.76 para el GC.

En cuanto a las variables iniciales de peso y talla no se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos, tal como se observa en la Tabla 25. Para el IMC se observan valores menores en el grupo intervención con respecto a los controles, con una diferencia que va alcanzar la significación estadística (p -valor=0,005).

Tabla 25: Resultados antropométricos

	Grupo	Mínima	Máxima	Media	SD	p-valor
Altura(cm)	Intervención	1,16	2,00	150,08	25,24	0,680
	Control	1,20	1,85	155,14	25,58	
Peso (kg)	Intervención	21	79	43,75	16,91	0,199
	Control	30	102	56,86	26,10	
IMC(kg/m ²)	Intervención	14	21	18,75	2,26	0,03
	Control	17	30	22,57	4,96	

Abreviaturas utilizadas: Cm: centímetro; Kg: kilogramo; IMC: índice de masa corporal; M: metro

La media del tiempo de finalización del tratamiento con quimioterapia (fase de mantenimiento) para el GI fue de 4,75 años y 3,83 años para el GC.

7.1.3.2 Capacidad funcional cardiorrespiratoria

En esta apartado se presentan los valores descriptivos de las variables obtenidas mediante la prueba de esfuerzo y se realiza el estudio comparativo para comprobar si existen diferencias basales entre los grupos.

Tal como se observa en la Tabla 26 no se aprecian diferencias significativas en las variables obtenidas mediante la prueba de esfuerzo.

Tabla 26: Resultados basales de la prueba de esfuerzo

	Grupo	Mínima	Máxima	Media	SD	p-valor
VO ₂ MÁX	Intervención	29,80	41,20	35,63	4,06	0,569
	Control	27,30	43,30	34,14	5,79	
VO ₂ UA	Intervención	23,00	38,90	30,50	5,25	0,425
	Control	21,10	34,50	28,37	4,68	
TIEMPO	Intervención	9,16	17,12	13,28	2,74	0,458
	Control	9,00	16,22	12,31	2,35	
FCMÁX	Intervención	150,00	197,00	175,50	15,62	0,886
	Control	162,00	196,00	176,57	13,73	
FCUA	Intervención	143,00	181,00	163,60	17,36	0,850
	Control	140,00	176,00	162,14	11,86	
CARGA	Intervención	50,00	236,00	136,80	61,14	0,454
	Control	63,00	291,00	163,57	83,08	
PULSO_O ₂	Intervención	4,60	13,70	9,19	3,23	0,433
	Control	5,90	17,80	10,64	4,21	
VCO ₂	Intervención	0,72	2,62	1,70	0,72	0,376
	Control	0,98	4,30	2,10	1,11	
VE	Intervención	18,00	77,00	44,33	22,15	0,204
	Control	27,00	113,74	50,10	29,46	
RER	Intervención	0,97	1,13	1,04	0,061	0,635
	Control	1,03	1,23	1,08	0,070	

VO₂MÁX: consumo de oxígeno máximo; VO₂UA: volumen de oxígeno en umbral anaeróbico; RER: Cociente respiratorio; FCMÁX: frecuencia cardíaca máxima, FCUA: frecuencia cardíaca umbral anaeróbico; VE: volumen expirado; PULSO_O₂: pulso de oxígeno; VCO₂: volumen de CO₂

Dentro de las variables obtenidas mediante la prueba de esfuerzo, encontramos el VO₂ máx que se ha descrito como la variable principal del estudio, donde podemos observar que los valores medios en ambos grupos son muy similares, 35,63 para el grupo intervención y 34,14 para el grupo control y no presentan diferencias significativas (p-valor mayor a 0,05).

Los valores mínimos obtenidos en el tiempo y la frecuencia cardiaca alcanzada en el umbral anaeróbico (FCUA) presentan valores muy similares entre los grupos de estudio.

7.1.3.3 Fuerza, flexibilidad y habilidad motora

Seguidamente en la Tabla 27 se presentan los estadísticos descriptivos de cada uno de los grupos y la comparación entre ellos, de la valoración de las variables de fuerza, flexibilidad, TUDS y TUG al inicio del estudio.

Tabla 27: Estadísticos descriptivos fuerza y rendimiento motor

Grupo		Mínima	Máxima	Media	Desviación típ.	p-valor
Flexibilidad (cm)	Intervención	-23	3	-6,30	7,59	0,052
	Control	-22	0	-13,56	6,71	
Fuerza(Kl)	Intervención	6,8	36,4	16,85	9,58	0,126
	Control	9,1	52,3	25,97	15,30	
TUDS (s)	Intervención	9	13	11,11	1,47	0,712
	Control	9	15	10,81	1,92	
TUG (s)	Intervención	5	8	6,43	1,475	0,99
	Control	5	10	6,43	1,781	

Abreviaturas utilizadas: N: número de participantes; CM: centímetros; Kl: kilogramos; TUDS: Timed; S: Segundo; Up y Down Stairs Test; TUG: Prueba Timed Up y Go.

Para la variable flexibilidad se observa una media negativa en ambos grupos, lo que indica que durante el test sit and reach los participantes no alcanzaban a tocarse la punta de los pies que coincidía con el valor cero.

En el TUDS y TUG se pueden observar valores mínimos iguales tanto para el GI como para el GC, siendo más bajos los del TUG, se debe recordar que este último mide una distancia más corta (desplazamiento de 10 mt) comparada con el TUDS (subir 12 escalones).

En ninguna de las variables se observaron diferencias significativas entre los grupo.

7.1.3.4 Nivel de actividad física

Los resultados obtenidos del cuestionario PAQ (PAQ-C y PAQ-A) presentan medias de puntuaciones bajas, 2,18 para el GI y 2,69 para el GC, indicando que los niños y adolescentes presentan unos bajos niveles de actividad física (295).

No se observan diferencias significativas entre los grupos al aplicarse el test t-Student.

Tabla 28: Descriptivo puntuación PAQ

Grupo	Mínimo	Máximo	Media	SD	p-valor
Intervención	1,51	2,97	2,18	0,50	0,746
control	1,26	2,69	2,10	0,48	

7.1.3.5 Calidad de vida

Para la puntuación de la variable calidad de vida se tuvo en cuenta la edad de los participantes, en el caso de los menores de 12 años el cuestionario utilizado fue elCHIP-CE-CRF y para los niños mayores (entre 13 y 18 años) se utilizó el CHIP-AE, ambos cuestionarios permitieron la medición de la calidad de vida en 5 dimensiones.

Tal como se detalla en la Tabla 29 las puntuaciones más bajas se presentaron en la dimensión de función para ambos grupos. Esta dimensión intenta analizar si el niño o adolescente está realizando las actividades que se espera que haga para su edad, para los niños se evalúa el rendimiento académico e influencia de padres y en el adolescente las tareas escolares y/o laborales. De los adolescentes participantes en el estudio solo 2 habían realizado algún tipo de trabajo remunerado.

Tabla 29: Estadístico descriptivo del cuestionario CHIP-CRF y CHIP-A

Dimensión	Grupo	Mínimo	Máximo	Media	SD	p-valor
Satisfacción	Intervención	3,08	4,78	4,04	0,56	0,679
	Control	2,42	5,00	3,85	1,06	
Seguridad	Intervención	3,25	4,89	4,43	0,45	0,878
	Control	4,08	4,67	4,40	0,23	
Resistencia	Intervención	2,94	4,75	3,94	0,56	0,324
	Control	3,14	4,88	4,22	0,60	
Riesgos	Intervención	3,38	4,63	3,97	0,42	0,381
	Control	3,55	4,75	4,16	0,48	
Función	Intervención	1,86	5,00	3,68	1,00	0,945
	Control	2,14	4,86	3,65	1,14	

En ninguna de las dimensiones evaluadas se observaron diferencias significativas entre los grupos.

7.1.4 Comparación entre grupos tras la intervención

7.1.4.1 Antropometría

En relación con las variables antropométricas, se observó un efecto temporal significativo en altura y peso ($p < 0,01$) (Tabla 30), mientras que no se encontró ningún efecto significativo de interacción grupo x tiempo. Cuando se ajustaron las comparaciones múltiples mediante la prueba de Bonferroni, se observaron incrementos significativos en peso y altura entre el pre-test y el pos-test tanto en GI como en GC ($p < 0,05$).

Tabla 30: Resultados antropométricos

		GC	GI	$P^1/ES/SP$	$P^2/ES/SP$
Altura (cm)	Pre	155.14 (25.58)	150.08 (25.24)	0.001	0.593
	Post	157.13 (23.61)	152.71 (24.66)	0.475/0.959	0.017/0.081
	Mejoras (%)	1.50 (2.21)	1.85 (1.67)		

Peso (kg)	Pre	56.86 (26.11)	43.75 (16.91)	0.005	0.732
	Post	58.93 (25.05)	45.42 (16.87)	0.379/0.858	0.007/0.063
	Mejoras (%)	5.46 (7.18)	4.27 (4.04)		
IMC (kg/m ²)	Pre	22.53 (4.81)	18.67 (2.19)	0.151	0.338
	Post	23.05 (5.03)	18.78 (2.39)	0.118/0.295	0.054/0.154
	Mejoras (%)	2.35 (6.42)	0.49 (2.58)		

Los datos se proporcionan como media \pm desviación estándar (SD) y porcentaje (%). Abreviaturas utilizadas: IMC: índice de masa corporal; GC: grupo control; Cm: centímetro; ES: tamaño del efecto; GI: grupo intervención; Kg: kilogramo; M: metro; SP: poder estadístico; 1 Diferencias significativas para el efecto de tiempo ($p < 0,05$). 2 Diferencias significativas para el efecto de interacción grupo x tiempo ($p < 0,05$).

7.1.4.2 Capacidad funcional cardiorrespiratoria

Para la aptitud cardiorrespiratoria (Tabla 31), se observó un efecto significativo de interacción grupo x tiempo en el VO_2 máx ($p = 0,040$). No se encontró ningún efecto de interacción grupo x tiempo en otras variables cardiorrespiratorias. Se observó una diferencia significativa para el efecto tiempo en la carga y el tiempo máximo en el que se alcanzó el VO_2 máx durante la prueba de esfuerzo ($p < 0,01$).

El test de Bonferroni mostró una mejoría significativa en VO_2 máx (12.32%, $p = 0.040$), VE (18.26%, $p = 0.046$) y RER (5.65%, $p = 0.011$) en GI (Figura 22, Figura 23). En la prueba de esfuerzo ($p < 0,05$) se observó un aumento significativo de la carga máxima y un mejoramiento del tiempo hasta que se detectó VO_2 máx entre el pretest y el post en GC (11,80% de carga, 12,34% de tiempo) y GI (26,44% de carga, 10,56% de tiempo) (Figura 24, Figura 25). No se observaron cambios en otras variables cardiorrespiratorias.

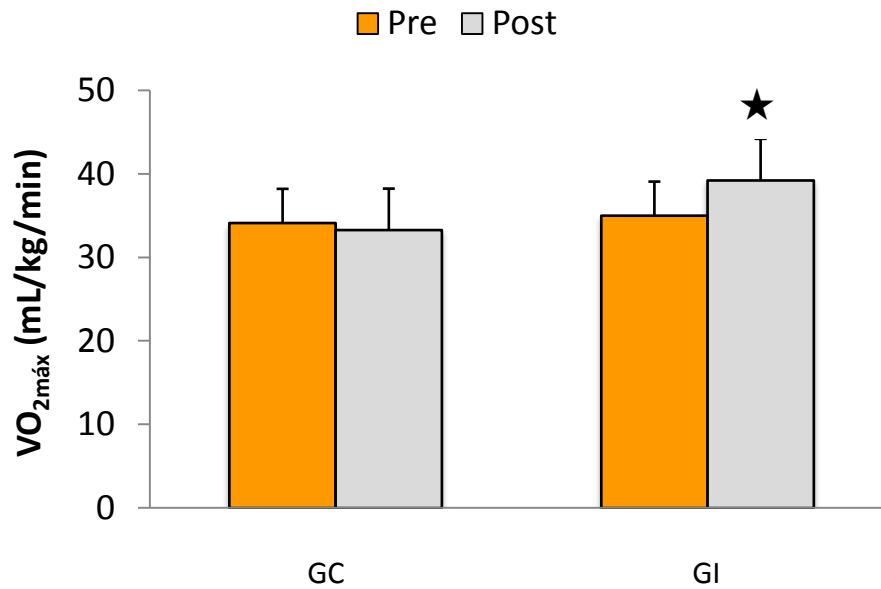
Tabla 31: Resultados prueba de esfuerzo en grupo control y grupo intervención

		GC	GI	P^1 /ES/SP	P^2 /ES/SP
VO ₂ máx (mL/kg/min)	Pre	34.14 (5.79)	35.01 (3.95)	0.154	0.040
	Post	33.28 (7.05)	39.24 (4.82)	0.162/0.289	0.305/0.560
	Mejoras (%)	-3.51 (16.36)	12.32 (9.08)		
VE (L/min)	Pre	50.11 (29.46)	44.33 (19.95)	0.165	0.205
	Post	50.52 (20.70)	52.79 (26.02)	0.125/0.277	0.105/0.236
	Mejoras (%)	7.59 (27.55)	18.26 (16.14)		
VCO ₂ (L/min)	Pre	2.11 (1.11)	1.71 (0.72)	0.275	0.703
	Post	2.21 (0.56)	1.91 (0.93)	0.079/0.186	0.010/0.065
	Mejoras (%)	21.14 (54.42)	11.79 (17.75)		
RER	Pre	1.09 (0.07)	1.04 (0.07)	0.077	0.091
	Post	1.09 (0.07)	1.10 (0.08)	0.194/0.428	0.179/0.394
	Mejoras (%)	0.17 (3.60)	5.65 (7.28)		
Frecuencia cardiaca (Resp/min)	Pre	176.57 (13.73)	175.50 (15.62)	0.052	0.541
	Post	179.29 (14.16)	180.50 (11.34)	0.229/0.506	0.025/0.90
	Mejoras (%)	1.63 (5.34)	3.11 (4.12)		
Potencia (W)	Pre	163.57 (83.09)	136.8 (61.14)	< 0.001	0.542
	Post	182.42 (74.25)	161.7 (63.50)	0.576/0.988	0.025/0.090
	Mejoras (%)	11.80 (13.29)	26.44 (21.59)		
Tiempo MCT (min)	Pre	12.31 (2.35)	13.29 (2.74)	0.007	0.813
	Post	13.72 (2.90)	14.50 (2.52)	0.396/0.834	0.004/0.056
	Mejoras (%)	12.34 (16.66)	10.56 (13.51)		

Resultados

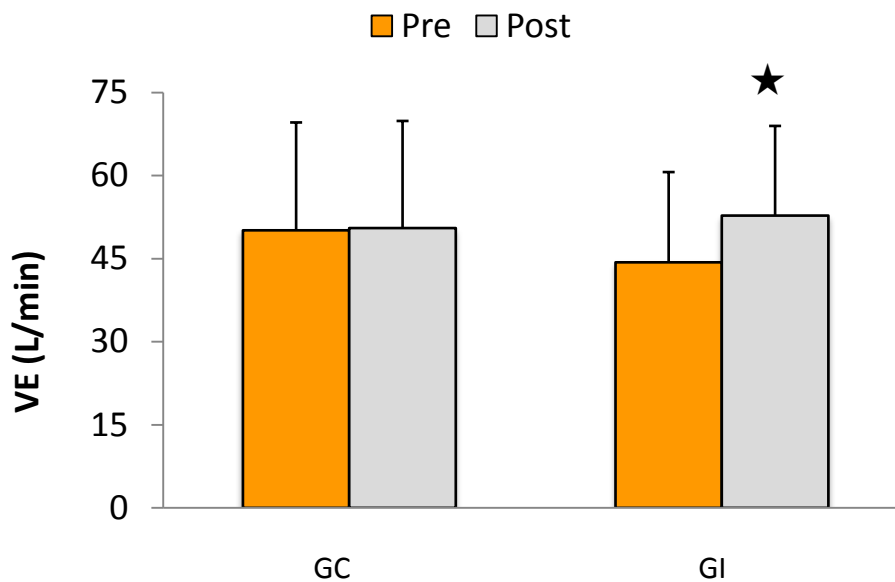
VO ₂ UA	Pre	28.37 (4.68)	29.30 (4.33)	0.104	0.568
(mL/kg/min)	Post	29.56 (7.06)	31.67 (5.64)	0.205/0.367	0.028/0.084
	Mejoras (%)	3.26 (13.56)	8.38 (14.37)		
PO ₂	Pre	10.64 (4.22)	9.19 (3.23)	0.966	0.580
mL/resp	Post	10.34 (3.07)	9.54 (4.36)	0.000/0.050	0.021/0.083
	Mejoras (%)	1.33 (21.61)	2.38 (19.0)		
Frecuencia cardiaca UA	Pre	162.14 (11.87)	163.60 (17.36)	0.278	0.683
(resp/min)	Post	166.71 (10.99)	165.70 (9.31)	0.078/0.184	0.011/0.068
	Mejoras (%)	3.25 (9.64)	1.85 (6.42)		

Los datos se proporcionan como media \pm desviación estándar (SD) y porcentaje (%). Abreviaturas utilizadas: UA: umbral anaeróbico; GC: grupo de control; ES: tamaño del efecto; Kg: kilogramo; L: litro; MCT: tiempo máximo hasta alcanzar VO₂máx en la prueba cardiorrespiratoria; Min: minuto; ml: mililitro; PO₂: pulso de oxígeno; RER: relación de intercambio respiratorio; SP: poder estadístico; GI: grupo intervención; VCO₂: absorción de dióxido de carbono; VE: volumen espiratorio; VO₂: consume de oxígeno; VO₂máx: consumo máximo de oxígeno; W: vatts. 1 Diferencias significativas para el efecto de tiempo ($p < 0,05$). 2 Diferencias significativas para el efecto de interacción grupo x tiempo ($p < 0,05$).



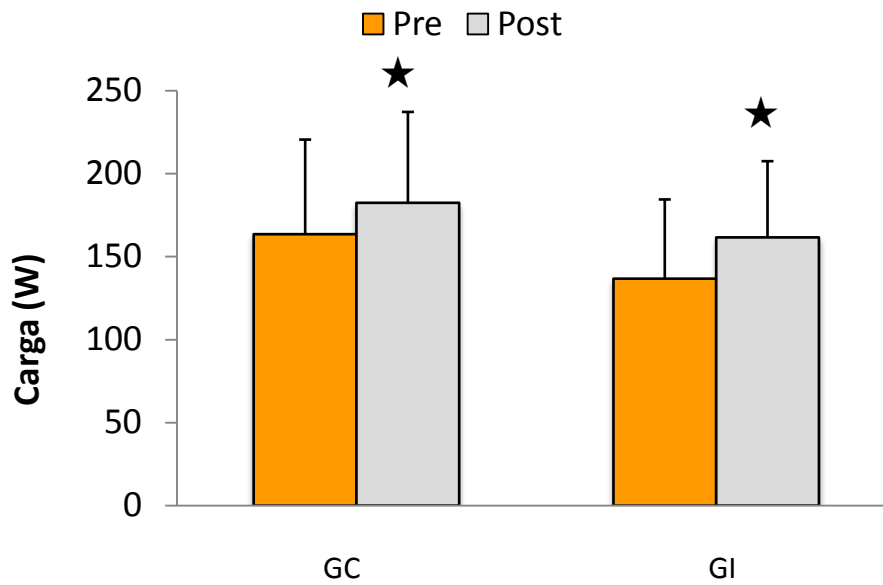
Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; $VO_{2\text{máx}}$: consumo máximo de oxígeno. ★Diferencia significativa para el pre-entrenamiento ($p < 0.05$). Los datos se presentan como medias y las barras de error indican intervalos de confianza del 95%.

Figura 22: Comparaciones entre el grupo control y grupo intervención en la variables $VO_{2\text{máx}}$



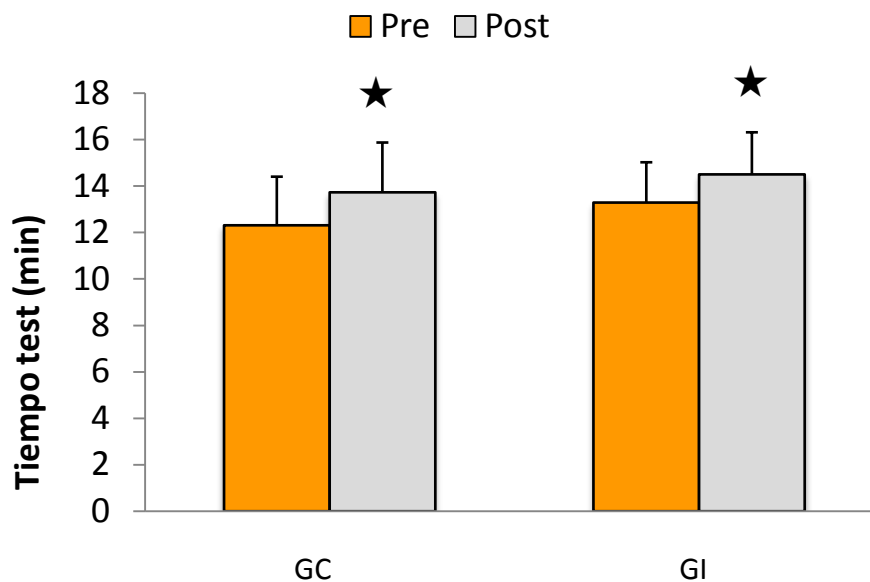
Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; VE: volumen espiratorio; ★ diferencia significativa para el pre-entrenamiento ($p < 0.05$). Los datos se presentan como medias y las barras de error indican intervalos de confianza del 95%.

Figura 23: Comparaciones entre el grupo control y grupo intervención en la variables VE



Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; W: vatios; ★ diferencia significativa para el pre-entrenamiento ($p < 0.05$). Los datos se presentan como medias y las barras de error indican intervalos de confianza del 95%.

Figura 24: Comparaciones entre el grupo control y grupo intervención en la variable Carga



★ Diferencia significativa para el pre-entrenamiento ($p < 0.05$). Los datos se presentan como medias y las barras de error indican intervalos de confianza del 95%.

Figura 25: Comparaciones entre el grupo control y grupo intervención en la variable Tiempo test

7.1.4.3 Fuerza, flexibilidad y movilidad funcional habilidad motora: motora

Para las variables de fuerza y flexibilidad (Tabla 32), se encontró un efecto de interacción significativo grupo x tiempo en la variable hand grip ($p = 0,007$). No se observó ningún efecto significativo de interacción grupo x tiempo en otras variables.

Con respecto a las variables de la habilidad motora se encontró una mejora significativa en el tiempo en TUDS ($p = 0,045$) y TUG ($p = 0,040$).

Cuando se ajustaron las comparaciones múltiples mediante la prueba de Bonferroni (Figura 26, Figura 27), se observaron mejoras significativas en GI en el hand grip (41,91%, $p = 0,001$), TUDS (7,71%, $p = 0,010$) y TUG (5,48%, $p = 0,007$) entre el pretest y postest.

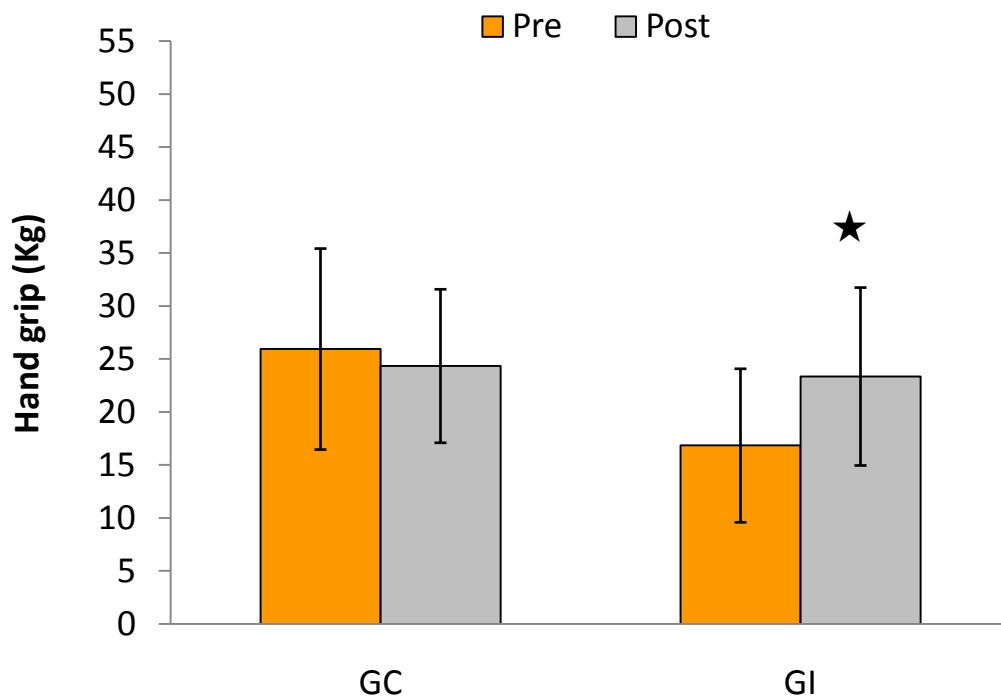
No se encontraron cambios significativos en otras variables después de las comparaciones de Bonferroni ($p > 0,05$).

Tabla 32: Resultados de fuerza, flexibilidad y habilidad motora entre grupo control y grupo intervención

		CG	IG	$P^1/ES/SP$	$P^2/ES/SP$
Hand grip (Kg)	Pre	25.97 (15.30)	16.85 (9.58)	0.083	0.007
	Post	24.35 (12.63)	23.36 (14,35)	0.166/0.412	0.356/0.823
	Mejoras (%)	-1.13 (17.27)	41.91 (41.86)		
TUDS (s)	Pre	10.81 (1.93)	11.11 (1.47)	0.045	0.194
	Post	10.63 (1.63)	10.30 (1.46)	0.215/0.531	0.097/0.248
	Mejoras (%)	-1.96 (7.14)	-7.71 (10.01)		
TUG (s)	Pre	6.43 (1.78)	6.43 (1.48)	0.040	0.143
	Post	6.31 (1.68)	5.80 (1.11)	0.225/0.554	0.122/0.305
	Mejoras (%)	0.34 (13.14)	-5.48 (8.26)		
Flexibilidad (cm)	Pre	-13.56 (6.71)	-6.30 (7.59)	0.081	0.573
	Post	-12.43 (5.35)	-4.16 (9.11)	0.168/0.417	0.019/0.084
	Mejoras (%)	11.68 (19.15)	66 (100.56)		

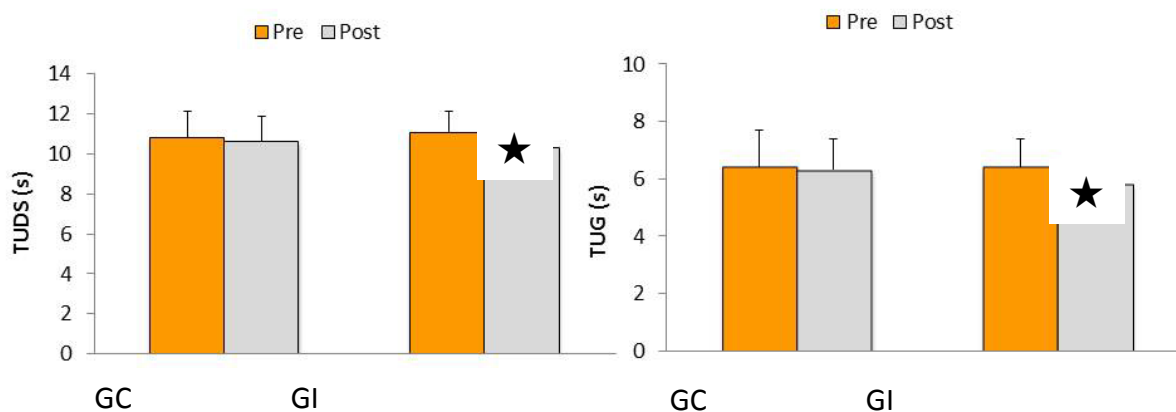
Los datos se proporcionan como media \pm desviación estándar (SD) y porcentaje (%). Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; Cm: centímetro; ES: tamaño del efecto; Kg: kilogramo; S: segundo; SP: SP

poder estadístico; GI: grupo intervención; TUDS: Timed Up y Down Stairs Test; TUG: Prueba Timed Up y Go. 1 Diferencias significativas para el efecto de tiempo ($p < 0,05$). 2 Diferencias significativas para el efecto de interacción grupo x tiempo ($p < 0,05$).



Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; Kg: kilogramos. ★diferencia significativa para pre-entrenamiento ($p < 0.05$). Los datos se presentan como medias y las barras de error indican intervalos de confianza del 95%.

Figura 26: Comparaciones entre GC y GI en la variable de fuerza



Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; TUDS: Test Timed Up y Down Stairs; TUG: Test Timed Up y Go. ★diferencia significativa para pre-entrenamiento ($p < 0.05$). Los datos se presentan como medias y las barras de error indican intervalos de confianza del 95%.

Figura 27: Comparaciones entre GC y GI en las variables TUDS y TUG

7.1.4.4 Niveles de actividad física

No se observó interacción significativa entre el grupo x tiempo y el efecto tiempo en los niveles de actividad física entre el GI y GC (Tabla 33, Figura 28).

Tabla 33: Resultados niveles de actividad física

		GC	GI	$P^1/ES/SP$	$P^2/ES/SP$
PAQ	Pre	2.67 (0.87)	2.49 (0.72)	0.209	0.648
	Post	2.86 (1.38)	2.88 (0.93)	0.091/0.234	0.013/0.072
	Mejoras (%)	4.87 (34.16)	22.08 (44.97)		

Los datos se proporcionan como media \pm desviación estándar (SD) y porcentaje (%). Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; ES: tamaño del efecto; SP: poder estadístico; GI: grupo intervención; PAQ: cuestionario de actividad física. 1 Diferencias significativas para el efecto de tiempo ($p < 0,05$). 2 Diferencias significativas para el efecto de interacción grupo x tiempo ($p < 0,05$).

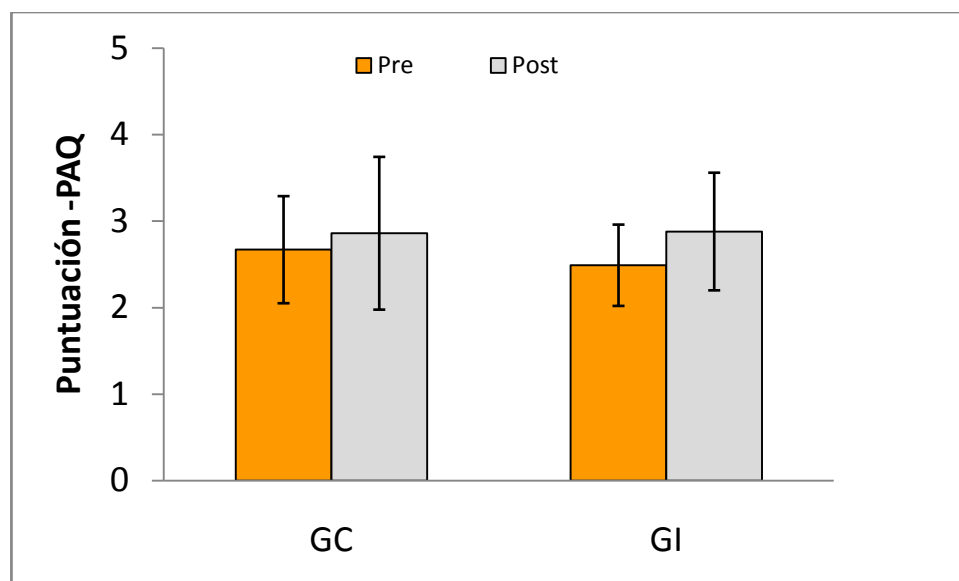


Figura 28: Comparaciones entre GC y GI en la variable niveles de actividad física

Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; PAQ: cuestionario de actividad física. Los datos se presentan como medias y las barras de error indican intervalos de confianza del 95%.

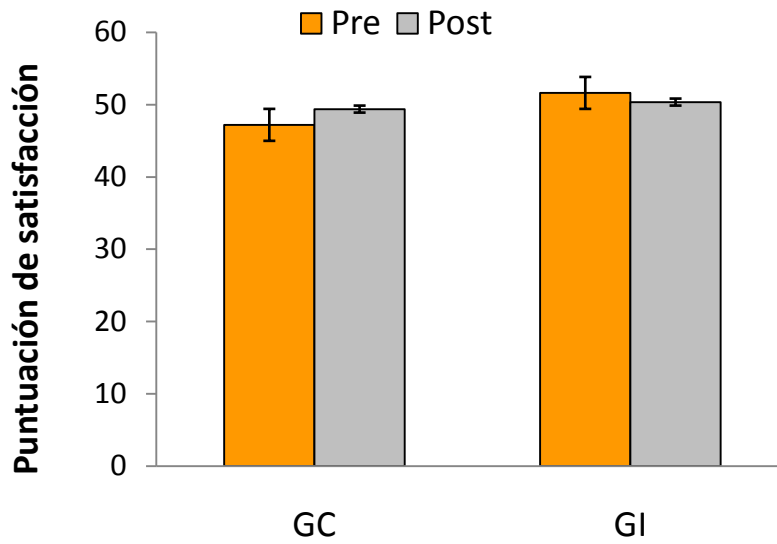
7.1.4.5 Calidad de vida

No se observó interacción significativa entre el grupo x tiempo y el efecto tiempo en las dimensiones de satisfacción, bienestar, resistencia, riesgos y función entre el GI y GC tal como indica la Tabla 34 y en las figuras 29-33.

Tabla 34: Resultados nivel de calidad de vida- CHIP

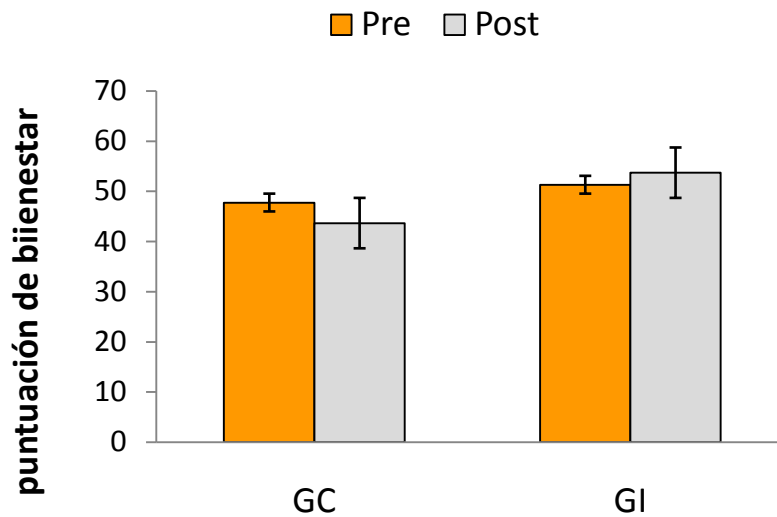
		GC	GI	P^1 /ES/SP	P^2 /ES/SP
SATISFACCIÓN	Pre	47.20(13.71)	51.62 (7.89)	0.788	0.316
	Post	49.38 (11.48)	50.35 (10.02)	0.059/0.058	0.059/0.164
BIENESTAR	Pre	47.75 (10,20)	51.30 (10.52)	0.742	0.220
	Post	43.65 (11.76)	53.70 (7.52)	0.007/0.062	0.087/0.225
RESISTENCIA	Pre	52.67 (8.11)	48.43 (11.38)	0.814	0.581
	Post	45.67 (12.48)	52.48 (8.30)	0.011/0.061	0.015/0.073
RIESGOS	Pre	51.56 (9.13)	49.08 (11.16)	0.914	0.681
	Post	50.50 (11.94)	49.70 (9.72)	0.001/0.051	0.010/0.068
FUNCIÓN	Pre	46.77 (9.98)	51.87 (10.38)	0.842	0.451
	Post	49.23 (12.12)	50.45 (9.58)	0.002/0.54	0.034/0.113

Los datos se proporcionan como media \pm desviación estándar (SD) y porcentaje (%). Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; ES: tamaño del efecto; SP: poder estadístico; GI: grupo intervención; CHIP: Child Health and Illness Profile. 1 Diferencias significativas para el efecto de tiempo ($p < 0,05$). 2 Diferencias significativas para el efecto de interacción grupo x tiempo ($p < 0,05$).



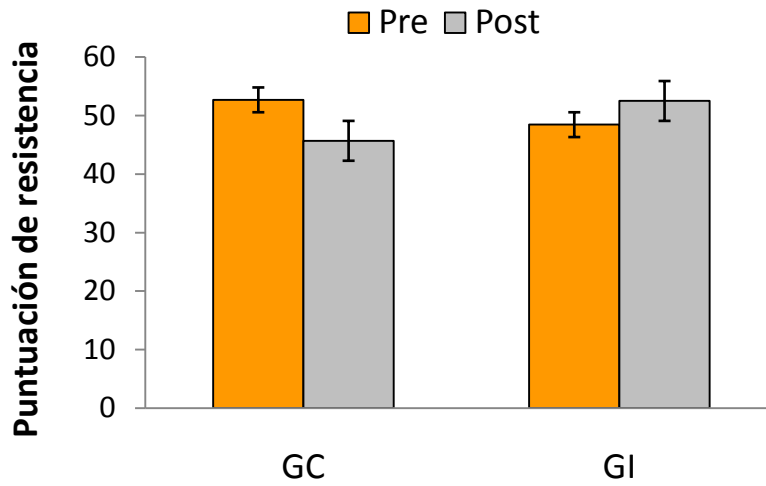
Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; Los datos se presentan como medias y las barras de error indican la desviación estandar.

Figura 29: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión satisfacción



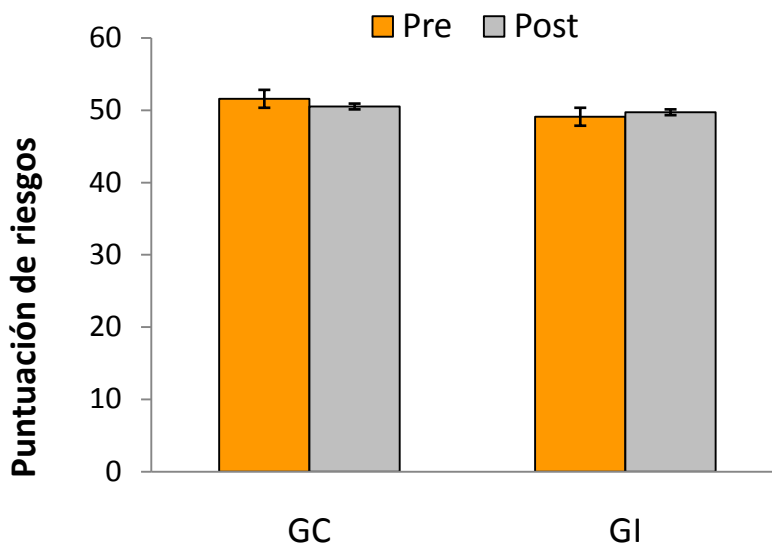
Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; Los datos se presentan como medias y las barras de error indican la desviación estandar.

Figura 30: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión bienestar



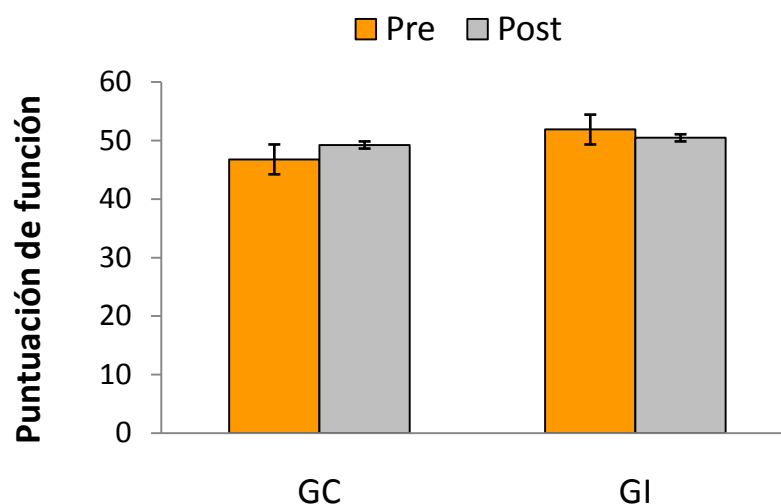
Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; Los datos se presentan como medias y las barras de error indican la desviación estandar.

Figura 31: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión resistencia



Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; Los datos se presentan como medias y las barras de error indican la desviación estandar.

Figura 32: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión riesgos



Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; Los datos se presentan como medias y las barras de error indican la desviación estandar.

Figura 33: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión función

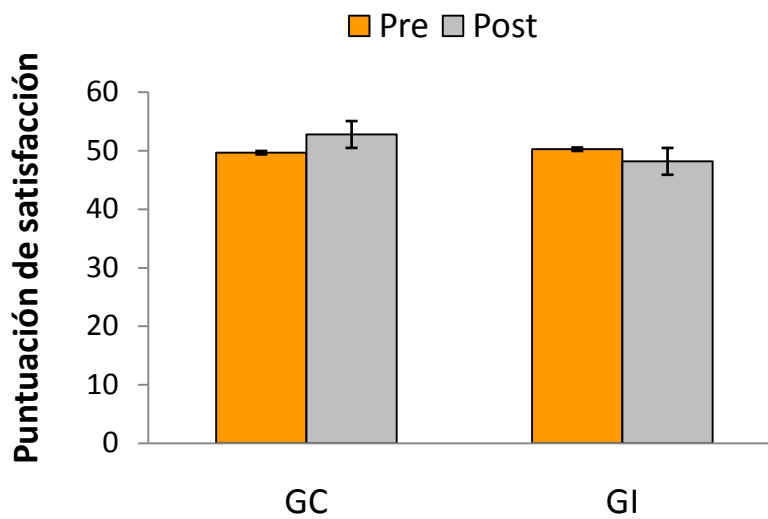
En la evaluación de calidad de vida de padres (CHIP-PRF) no se observó interacción significativa entre el grupo x tiempo y el efecto tiempo en las dimensiones de satisfacción, bienestar, resistencia, riesgos y función entre el GI y GC Tabla 35 en las figuras 34-38.

Tabla 35: Resultados nivel de calidad de vida- CHIP-PRF

		GC	GI	P^1 /ES/SP	P^2 /ES/SP
SATISFACCIÓN	Pre	49.64 (14.54)	50.23 (8.53)	0.881	0.461
	Post	52.75 (9.27)	48.16 (11.76)	0.003/0.052	0.070/0.105
BIENESTAR	Pre	51.01 (6.91)	49.32 (13.03)	0.867	0.413
	Post	54.59 (8.46)	46.93 (11.34)	0.04/0.053	0.085/0.119
RESISTENCIA	Pre	53.21 (10.70)	47.86 (10.84)	0.914	0.592
	Post	50.55 (10.24)	49.62 (11.68)	0.002/0.051	0.038/0.078

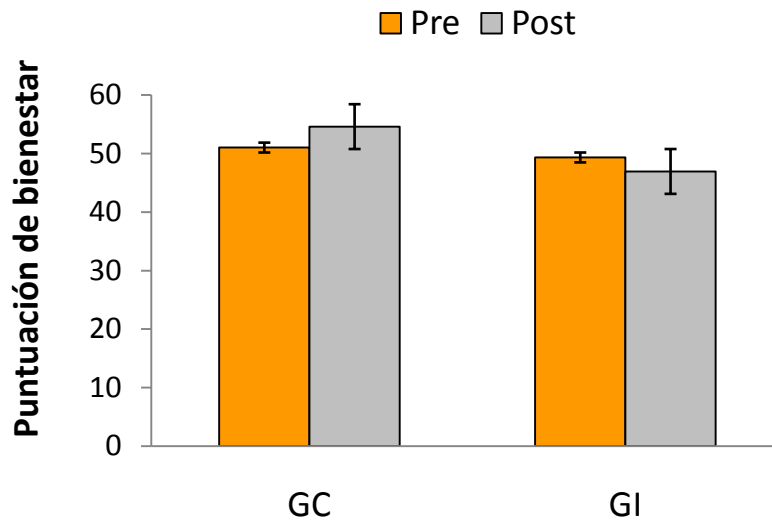
RIESGOS	Pre	48.34 (13.81)	51.10 (9.04)	0.811	0.251
	Post	55.37 (6.57)	46.41 (11.63)	0.008/0.056	0.160/0.194
FUNCIÓN	Pre	56.64 (10.59)	45.56 (10.89)	0.787	0.200
	Post	49.02 (12.00)	50.64 (10.59)	0.010/0.057	0.196/0.234

Los datos se proporcionan como media \pm desviación estándar (SD) y porcentaje (%). Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; ES: tamaño del efecto; SP: poder estadístico; GI: grupo intervención; CHIP-PFR: Child Health and Illness Profile versión padres; 1 Diferencias significativas para el efecto de tiempo ($p < 0,05$). 2 Diferencias significativas para el efecto de interacción grupo x tiempo ($p < 0,05$).



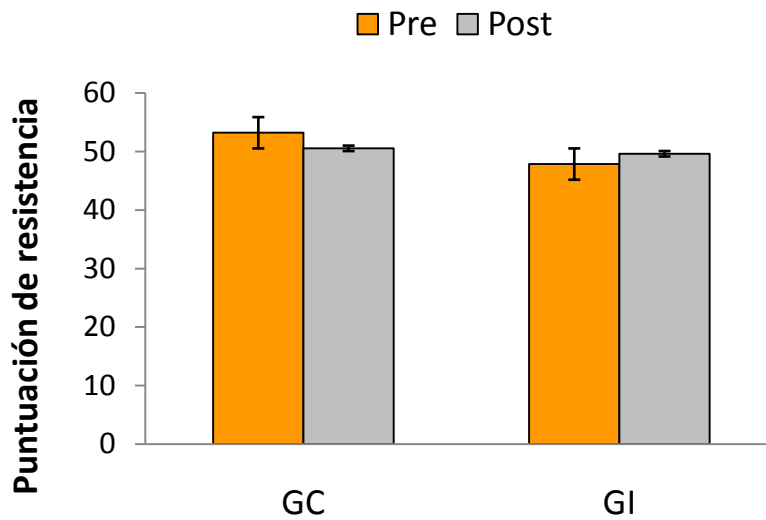
Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; Los datos se presentan como medias y las barras de error indican la desviación estándar.

Figura 34: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión satisfacción



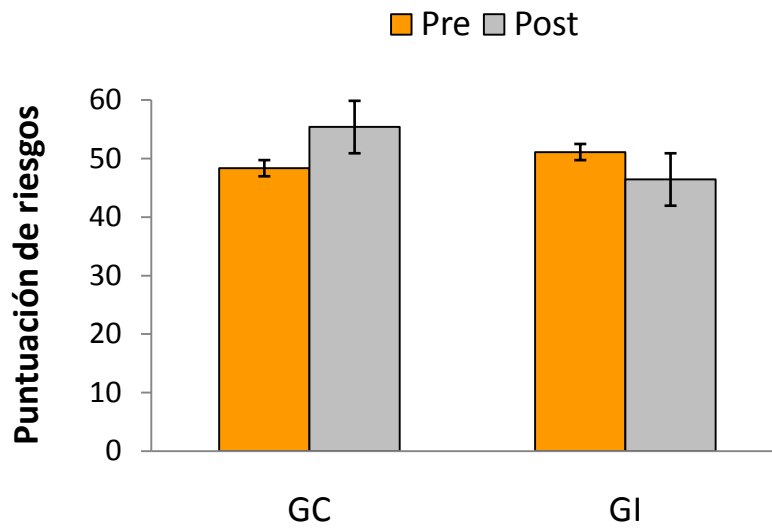
Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; Los datos se presentan como medias y las barras de error indican la desviación estandar.

Figura 35: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión bienestar



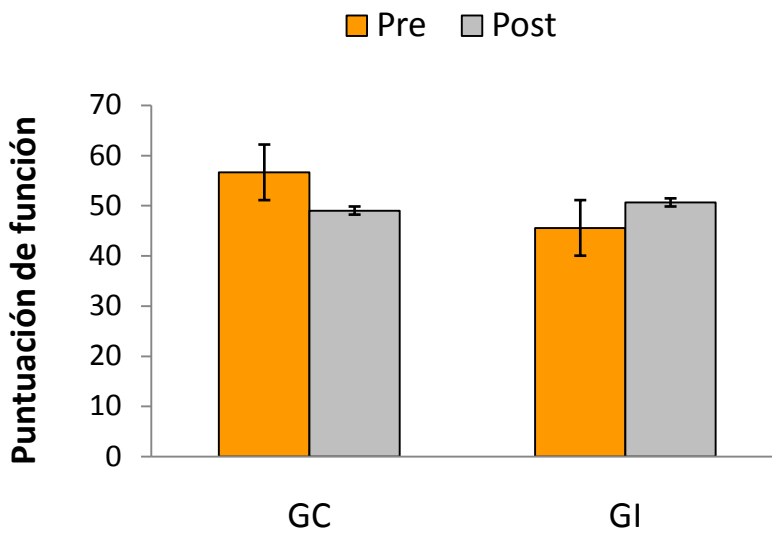
Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; Los datos se presentan como medias y las barras de error indican la desviación estandar.

Figura 36: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión resistencia



Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; Los datos se presentan como medias y las barras de error indican la desviación estandar.

Figura 37: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión riesgos



Abreviaturas utilizadas: GC: grupo control; GI: grupo intervención; Los datos se presentan como medias y las barras de error indican la desviación estandar.

Figura 38: Comparaciones entre GC y GI en la dimensión función

8 DISCUSIÓN

Etapa 1

8.1 Fiabilidad Versión Española Del Cuestionario De Actividad Física PAQ-C Para Niños

Ante la necesidad de un cuestionario en castellano para la medición de la actividad física en niños menores de 12 años, se realizó en la etapa 1 el análisis de la fiabilidad del cuestionario de actividad física PAQ-C. En los resultados obtenidos en el análisis de fiabilidad intraobservador se determinó una buena fiabilidad test-retest en la puntuación total, con valores similares en las diferentes mediciones, siendo la más alta para el test-retest realizado en la primera medición, al cabo de 2 horas $ICC=0.848$ (0,757 - 0,905). Estos resultados determinan una fiabilidad excelente, según los criterios de valoración de fiabilidad descritos por Fleiss en 2013 (261). El estudio original evaluó la fiabilidad de este cuestionario(172) encontrando una fiabilidad test-retest con una semana entre aplicaciones de $ICC=0,75$ para niños y 0,82 para niñas. Estos valores son ligeramente inferiores a los encontrados en nuestro trabajo. Al inicio de esta investigación se planteó realizar una nueva medición, al cabo de 2 horas de realizar el primer cuestionario, ya que el realizar una medición con una semana entre aplicaciones podría ser una explicación a los bajos resultados encontrados en la versión original, debido a que se estarían evaluando semanas diferentes donde probablemente hayan cambiado algunas de las condiciones. Esto se puede observar en los bajos valores de fiabilidad encontrados en la pregunta relacionada con la actividad física del fin de semana, lo que sugiere que los niños presentan una mayor regularidad en la actividad física realizada entre semana durante el periodo escolar y que la variabilidad está en el fin de semana. En relación a lo anterior, se podría hipotetizar que para incrementar el nivel de ejercicio físico en los niños, lo idóneo sería realizar actividades programadas durante la semana, lo que seguramente garantizaría su adhesión.

El PAQ-A es un cuestionario idéntico al PAQ-C excepto por la omisión de la pregunta del IPAQ-A sobre actividad relacionada con el recreo. Este cuestionario ha sido validado al castellano en población entre 12 y 17 años, Martínez et al.(168) Encontrado valores de fiabilidad test-retest inferiores a los de nuestro trabajo ($ICC=0.71$) y a los obtenidos en el estudio original del PAQ-C. El valor de

consistencia interna obtenido $\alpha=0.83$ ha sido ligeramente superior al encontrado en el estudio original $\alpha=0.79$ y el realizado por More J.(296) $\alpha=0.74$ y 0.64 , que evaluó el cuestionario en diferentes razas.

Por otro lado, no encontramos diferencias significativas para niños y niñas en la puntuación total del test. Crocker et al.(172) señalaron que su estudio mostró diferencias significativas respecto al sexo, los niños eran significativamente más activos que las niñas, sin embargo este tipo de cuestionario ha sido diseñado para evaluar la actividad física sin hacer diferenciaciones por sexo.

Finalmente, hay que señalar el PAQ-C como un instrumento que ha demostrado tener una moderada relación con otro tipo de instrumentos y cuestionarios que miden la actividad física Moore JB et al.(296) encontró en su estudio buena correlación del PAQ-C con cardiovascular fitness (CVF) y Athletic competence. Kowalski KC et al.(170) señaló una moderada relación con otros instrumentos como el activity ranting, teacher's ranting of physical activity, Athletic competence, the Leisure Time Exercise Questionnaire, caltrac motion sensor, a 7-day physical activity recall interview y step test of fitness. Por tanto, el PAQ-C es un instrumento que permite valorar, de forma fiable, la actividad física en periodos en los que esta es regular, como lo es durante el curso escolar en niños con edades comprendidas entre 8 a 14 años, teniendo en cuenta que presenta algunas limitaciones como son, el no permitir el cálculo del gasto estimado de calorías, y no discrimina entre actividad vigorosa y moderada.

Etapa 2

8.2 Efectos del programa de ejercicio

El presente estudio muestra que una intervención mediante un programa de ejercicio de baja intensidad, estructurado y supervisado, durante 16 semanas, afecta positivamente en el incremento de la capacidad aeróbica (VO_2 máx), VE, fuerza muscular de prensión y en la habilidad motora (TUD y TUG) (time effect), en niños y adolescentes sobrevivientes de LLA.

8.2.1 Capacidad funcional cardiorrespiratoria

Los agentes quimioterapéuticos producen importantes niveles de toxicidad afectando a la funcionalidad de los pulmones, corazón y los músculos(104,297,298). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el VO_2 máx es el parámetro más importante para determinar la capacidad funcional del sujeto, integrando tres sistemas fundamentales para el ejercicio como son el cardiovascular, pulmonar y muscular. También es un indicador válido para el estado de salud y es un poderoso predictor de mortalidad tanto en población sana como enferma (207,208). Una reducción de 3.5mlg.min está asociada con un 12% de disminución en los ratios de supervivencia de personas enfermas. Nuestros hallazgos demuestran incrementos en los niveles del VO_2 máx (12.32%) en el GI con respecto a aquellos pacientes que no realizan el programa de ejercicio, indicando una mejora de la capacidad funcional, lo que podría reducir el riesgo de enfermedad o mortalidad(208,299). Esta es una importante consideración para la salud de aquellos niños y adolescentes que padecen LLAo que han sobrevivido a la enfermedad, para incrementar más eficazmente su capacidad funcional y de recuperación del organismo, ya que en estos pacientes el riesgo cardiovascular esta incrementado. Estudios previos han mostrado que los sobrevivientes de LLA tienen este riesgo incrementado, debido al daño cardiovascular inducido por el tratamiento y a un proceso acelerado de aterosclerosis causado por una incrementada prevalencia de los factores de riesgo metabólicos y el síndrome metabólico(232,300).

Sumado a este riesgo cardiovascular en los sobrevivientes de LLA, se ha encontrado una disminución de un 13% (6mlkmin) en el VO_2 máx en esta población (203,205), lo que justifica claramente la necesidad de una intervención.

Nuestros resultados contrastan con los datos reportados en otro estudio, Takken et al., (2009) con una muestra de similares características en edad (6-18 años). Los valores iniciales que obtuvimos en el Pre (aprox, 35 ml/kg/min) son casi idénticos, aunque ellos no encontraron mejoras después de la aplicación de un programa de entrenamiento de 12 semanas(266). Sin embargo, nuestros hallazgos se asemejan a otro estudio (301) con sujetos sobrevivientes de LLA con una edad 16 a 30 años. Los valores de VO_2 máx Pre-training eran también similares y observaron mejoras de un 5% en el VO_2 máx después de la aplicación de un programa de entrenamiento de 16 semanas. Takken et al., (2009) indicaron que no habían encontrado mejoras significativas en la capacidad cardiorrespiratoria y muscular, probablemente debido a una baja adherencia como consecuencia de la desmotivación por parte de los participantes y padres, de la aplicación de programas de ejercicios aburridos, falta de equipamiento adecuado, falta de tiempo en niños mayores que impedían compatibilizar el programa con sus actividades escolares y una falta de información a padres sobre la importancia del ejercicio en pacientes con cáncer. Otro estudio con LLA que realizaron un programa de ejercicio intrahospitalario en la última fase de mantenimiento, confirma la importancia de mantener una adherencia al ejercicio a largo plazo para conseguir mejoras en el VO_2 máx(221).

En contraste con nuestros resultados, Ferrer San Juan, et al., (2007) encontraron mayores incrementos en el VO_2 máx, a pesar de esto es importante tener en cuenta que los valores iniciales de VO_2 máx eran menores en comparación con los obtenidos en el nuestro, y que las características de la muestra eran diferentes, ya que ellos incluyeron pacientes muy pequeños (4 a 7 años) que se encontraban durante la última fase de mantenimiento.

Indicar que los valores de VO_2 y VE también se vieron incrementados un 8.38% y 18.26% respectivamente, estos valores son muy similares a aquellos registrados en niños saludables de 5 a 16 años (normalmente entre 25 a 40 ml/kg/min)(302). Nuestros resultados fueron considerablemente aumentados con respecto a otro estudio con sobrevivientes de LLA (7 a 21 años) que detectaron unos valores aproximados de 24 ml/kg/min. El incremento en el VE es un importante indicador de salud en poblaciones con enfermedades (302) porque atenúa la falta de aire, incrementan la capacidad de ejercicio a intensidades submáximas y contribuyen al bienestar de los pacientes durante sus actividades diarias(302). Aunque nuestros resultados no aportan diferencias significativas entre el GC y el GI, consideramos

que es un hallazgo relevante ya que tanto el paso del tiempo realizando actividades de la vida diaria, como la participación en programas ejercicio, hacen que el VE sea mejorado después de los efectos tan perjudiciales que induce la quimioterapia. Si bien es cierto, se observa que la intervención mediante el programa de ejercicio conlleva a substanciales mejoras con respecto a los participantes que no lo realizan (3.3% VS 8.4%). Este argumento, posiblemente también sea válido para explicar los valores obtenidos en la variable potencia a la que se consiguió el VO_2 max. En ambos grupos se consiguieron mejoras importantes, pero estas fueron más indicativas en el GI (11.80% VS 26.44%), lo que ratifica la importancia de mantenerse activos o bien mediante una rápida inclusión a las actividades de la vida diaria o más eficazmente mediante la realización de un programa de ejercicio estructurado y supervisado.

8.2.2 Fuerza

Paralelamente a los cambios en el VO_2 máx, fueron evidenciadas mejoras en la fuerza de prensión entre el Pre y el post entrenamiento (time effect).

Muchos estudios han evaluado la fuerza muscular en pacientes diagnosticados con LLA encontrando una disminución desde las fases iniciales del tratamiento, hasta años después de su finalización(203,204,244,303-305).

Marchese et al, informaron una disminución de la fuerza isométrica y la función en niños con LLA en las fases tempranas del tratamiento, con la fuerza muscular más reducida a los 28 días de la fase de intensificación (263), Brussel et al (2006) reportó que la disminución de la fuerza persistía hasta 5 o 6 años después de la finalización del tratamiento médico. Diversas razones podrían explicar esta reducción de la fuerza en pacientes con LLA relacionadas con trastornos motores, pérdida muscular inducida por vincristina y corticosteroides, deterioro del funcionamiento neuropsicológico e hipoactividad (101,112,244).

Para mitigar esta disminución de fuerza (303,306-308) se han propuesto intervenciones mediante programas de ejercicios encontrando mejoras significativas de la fuerza tras la intervención. Estas mejoras han sido constatadas en los resultados encontrados en el presente estudio, donde se demuestra que un

programa de ejercicio que utiliza un material sencillo como bandas elásticas, pesas y mancuernas de 1, 2 y 3 kilos, mejora los valores de fuerza y habilidad motora en sobrevivientes de LLA.

Nuestros hallazgos están en consonancia con los encontrados por Esbenschade et al; (2014) (238), que reportaron una mejora del 17% en la fuerza de prensión tras 6 meses de intervención en niños que se encontraban en la primera remisión y en la fase de mantenimiento de la quimioterapia. Aunque los efectos conseguidos en este estudio no son comparables a los obtenidos en nuestro estudio (41.91%) por el momento temporal de intervención del programa en sujetos con LLA, la aplicación de un programa con ejercicios de fuerza mejora considerablemente la fuerza de las extremidades superiores e inferiores de los pacientes supervivientes de LLA, tras la finalización del tratamiento con quimioterapia (185), independientemente del momento de la intervención del programa de ejercicio.

Nuestros resultados, sin embargo, contrastan con otro estudio con una muestra de pacientes y pruebas de evaluación similares a la nuestra que no encontraron mejoras en la fuerza de prensión y en los test de habilidad motora (309). Pretendemos ensalzar que las diferencias encontradas entre ambos estudios podrían ser achacadas a la adherencia inducida por el programa de ejercicio. En nuestro caso el 75 % de los participantes completaron más del 80% de las rutinas programadas. Por el contrario Takken et al. (2009), encontraron una importante desmotivación y falta de compromiso con el programa de ejercicio en sus pacientes, como consecuencia de estos factores el incremento gradual de la intensidad y del volumen de entrenamiento podrían haber sido afectados considerablemente, y esto explica en parte, por qué la capacidad física y la fuerza muscular no fueron incrementadas después del entrenamiento. Otras investigaciones con pacientes con LLA que han demostrado mejoras en el fitness muscular y cardiorrespiratorio encontraron una adherencia al ejercicio del 85% en todos los participantes (239).

8.2.3 Habilidad motora y flexibilidad

Para la valoración de la habilidad motora se utilizaron los test TUG 10 mts y TUDS, y para la flexibilidad el Sit and Reach test.

El registro se hizo antes y después de finalizar la intervención (semana 16), encontrando una mejora significativa en la habilidad motora (TUG Y TUDS) después del programa de ejercicio en el GI entre el Pre y el Post entrenamiento (Time effect), indicando significativos incrementos en la capacidad funcional del músculo y en las tareas de la vida diaria, al igual que en estudios previos realizados con pacientes de LLA (239).

El desarrollo de la movilidad facilita el aprendizaje de determinadas habilidades motrices, disminuyendo la posibilidad de lesiones musculares y ligamentosas, favorece el desarrollo de otras capacidades como fuerza, resistencia, y velocidad, capacidades que deben desarrollarse de manera natural durante la infancia y adolescencia y que en el caso de los niños sobrevivientes de LLA pueden verse disminuidas por el curso de la enfermedad y/o efectos colaterales del tratamiento. Diferentes estudios han demostrado que el ejercicio puede incrementar las habilidades motoras en las diferentes fases del tratamiento médico.

Tanir et al. (2013) en su estudio de niños (8 a 12 años) en remisión de LLA (haber recibido el diagnóstico de LLA al menos un año antes del estudio), encontró importantes mejoras después de 3 meses de intervención en el TUG (0,001) y TUDS (0,001) (211). Estas mejoras en la habilidad motora también se han encontrado en niños y adolescentes tras finalizar el tratamiento médico (185). En contraste con estos resultados Takken et al, en su estudio en niños y adolescentes (8-18 años) sobrevivientes de LLA no encontraron cambios significativos en el TUG Y TUDS tras 12 semanas de intervención, sin embargo, los autores atribuyen estos resultados a la baja adherencia del programa.

La mejora en la habilidad motora puede deberse a la elasticidad, fuerza de los músculos, flexibilidad articular, etc. Sin embargo cuando utilizamos el TUG y TUDS para evaluar la habilidad motora, ponemos en acción diferentes capacidades (velocidad, flexibilidad, fuerza, etc). Marchese et al (2003) encontró una relación entre el TUG y la fuerza de extensores de rodilla en niños diagnosticados de LLA, sugiriendo que una mejora en la fuerza del cuádriceps facilitaría el momento de levantarse de la silla, lo cual mejoraría el tiempo de desplazamiento (TUG), sin embargo, en el presente estudio no se evaluó la fuerza de músculos de extremidades inferiores, por lo que no podríamos afirmar que la mejora en la

movilidad de los niños sea debida a un incremento de la fuerza. A pesar de esto, es importante tener en cuenta que dentro del programa de ejercicio se incluyeron actividades donde se trabajó la fuerza muscular de cuádriceps y gemelos, como por ejemplo, saltos, ejercicios con goma para resistir extensión de rodilla, caminar en puntillas, etc. Por lo que podríamos sugerir que la mejora encontrada en la habilidad motora tras las 16 semanas de intervención, podría ser debida al trabajo muscular de las extremidades inferiores que contenía el programa.

También es importante resaltar que las mejoras tanto para la fuerza, la habilidad motora, como para algunas variables de la capacidad cardiorrespiratoria, pueden estar relacionadas con la supervisión del programa. Teniendo en cuenta que la población residía en diferentes ciudades de Catalunya, el programa de intervención se presentó mediante el uso de una plataforma web, lo que facilitaría la realización del ejercicio al GI. A pesar de esto, la supervisión se mantuvo mediante llamadas telefónicas semanales, a padres o en ocasiones directamente a los participantes, con lo cual se garantizó la ejecución del programa, lo que probablemente haya contribuido a las mejoras encontradas.

En cuanto a la flexibilidad, a pesar de que se mejoró tras la intervención, estas mejoras no fueron significativas ($p > 0.05$). Dentro del programa la flexibilidad se incluyó en todas las rutinas, con ejercicios de estiramiento tanto de extremidades superiores como inferiores, y con una frecuencia mínima de 2 veces por semana. A pesar de ello se demuestra que el programa no fue lo suficientemente específico como para mejorar esta capacidad física. Sin embargo, es importante destacar, que los valores medios obtenidos al inicio del estudio tanto para el GI como para el GC fueron bastante bajos, con puntuaciones negativas (-8,97), lo que indica que los niños no eran capaces de tocarse la punta de los pies durante la prueba. Otra consideración interesante a destacar, es la relación entre la flexibilidad y los rangos de movilidad articular (ROM), variable que no fue tomada en cuenta en nuestro estudio y que posiblemente nos hubiera aportado más datos en el análisis de esta capacidad física tras el programa de ejercicio.

En contraste con estos resultados, Esbenschade et al (2014) (210) reportaron en su estudio unas modestas mejoras en el sit and reach test, en más de la mitad de los niños (5 a 10 años) durante la fase de mantenimiento de LLA. A pesar de esto, los

resultados encontrados no son comparables con los de nuestro estudio, debido a que la muestra no incluyó adolescentes. La flexibilidad es una cualidad física regresiva en general los niños más flexibles, pero su flexibilidad suele disminuir en la medida en que se entra a la pubertad debido al desarrollo de una mayor talla y mayor masa y fuerza muscular.

8.2.4 Niveles de Actividad física

Como se ha venido mencionando, las condiciones médicas crónicas en los sobrevivientes de cáncer infantil son de gran interés para la comunidad médica. El estudio para los sobrevivientes de cáncer (CCSS), ha mostrado cifras alarmantes, más del 60% de condiciones crónicas para la salud están presentes después de 20 años del diagnóstico (310). La obesidad (311), los bajos niveles de la actividad física, y la capacidad funcional cardiorrespiratoria, son las preocupaciones principales (193).

El estilo de vida sedentario y la obesidad aumentan el riesgo de síndrome metabólico, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer. Estos factores de riesgo comunes son particularmente importantes en los sobrevivientes de LLA, porque también tienen un riesgo cardiovascular incrementado debido al daño cardiovascular causado por el tratamiento (toxicidad cardíaca inducida por antraciclina tardía) y a la acelerada aterosclerosis causada por el incremento de los factores de riesgos metabólicos (232,300,312). Todos estos factores de riesgo, sumados al estilo de vida sedentario que han mostrado los sobrevivientes de LLA después del tratamiento y a los bajos niveles de actividad física (194,313), pueden aumentar aún más los efectos perjudiciales sobre la salud en esta población.

Los niveles de actividad física, los niveles de capacidad funcional cardiorrespiratoria y la obesidad, son factores de riesgo potencialmente modificables, con lo cual es importante establecer estrategias que favorezcan el incremento de los niveles de actividad física en niños y adolescentes sobrevivientes de LLA, de tal forma que se minimice o prevenga la aparición de condiciones crónicas asociadas a estos factores de riesgo, con el fin de preservar la salud de los supervivientes.

Unos de los objetivos de nuestro estudio fue valorar los niveles de actividad física en sobrevivientes de LLA, para ello se utilizó el cuestionario PAQ-C (niños menores de 12 años) y PAQ-A (niños mayores de 13 años), encontrando valores basales en el GC de $2,67 \pm 0,87$ y $2,49 \pm 0,72$ para el GI, resultados muy similares a los encontrados por Crocker et al (2008) en su estudio sobre la medición de los niveles generales de actividad física en escolares (172). Una de las limitaciones de esta familia de cuestionarios es la incapacidad para clasificar la actividad física entre moderada y vigorosa, puntuaciones inferiores a 1 indican una baja actividad física y puntuaciones superiores a 4 una alta actividad física.

Otro de los objetivos planteados en el presente estudio, consistía en comparar los niveles de AF entre el GI y el GC, tras una intervención de 16 semanas mediante un programa de ejercicio físico, los resultados obtenidos no mostraron diferencias significativas entre los grupos. A pesar de esto, los porcentajes de mejora fueron ligeramente mayores en el GI (44,97 VS 34,16%), valores que pueden estar relacionados con el cumplimiento de las rutinas que seguían los participantes. Es probable que los incrementos en los porcentajes de mejoras en el GC, sean debido al periodo en que fue evaluada la AF, los cuestionarios PAQ evalúan la AF de la última semana, y las evaluaciones post-test se realizaron en el periodo de vacaciones, con lo cual, la participación de los niños en actividades de verano lo pudo hacer más activos. En este contexto podríamos interpretar que los resultados obtenidos sean debido probablemente a dos factores: el PAQ-C y PAQ-A son cuestionarios para medir la AF en grandes poblaciones y en este caso la muestra fue pequeña, y la limitación del cuestionario de aplicabilidad en periodos de verano y vacaciones.

Con respecto a las puntuaciones finales, observamos que corresponden a un nivel de actividad física medio (mayor de 2.5) para ambos grupos, a pesar de lo positivo que pueden parecer estos valores, es necesario tener en cuenta que los niveles de AF no están asociados con las habilidades motoras y la capacidad funcional, tal como lo demuestra HUNG et al; (2017) en su estudio. Por lo tanto, intervenciones mediante programas de ejercicio pautado, como la que hemos planteado, podría ser una alternativa tanto para aumentar los niveles de AF, como para la mejora de las habilidades motoras y la capacidad funcional en sobrevivientes de LLA.

Nuestros resultados obtenidos, son consistentes con reportes de estudios previos, Jarvella et al (2012) en su estudio en sobreviviente a largo tiempo de LLA no

encontraron mejoras significativas en los niveles de AF tras una intervención de 16 semanas. Para la medición de la AF utilizó podómetros y un cuestionario de AF (PAI) donde se les preguntaba a los participantes por la frecuencia, intensidad y duración de la AF realizada semanalmente. A pesar que tras la intervención encontraron mejoras en el VO_2 máx y en los factores de riesgo cardiometabólicos, no encontraron cambios significativos para la medición de los niveles de AF. Los autores sugieren que estos resultados probablemente se debieron a la alta varianza en los resultados del PAI. Además, el PAI puede haber carecido de sensibilidad para distinguir los cambios en AF en una muestra relativamente pequeña y a la falta de un grupo de control. También pudo haber algún sesgo en sus respuestas ya que muchos de los participantes sobreestimaron su aptitud al inicio del estudio y también pueden haber dado estimaciones demasiado positivas de su AF semanal. Las limitaciones de este estudio también se relacionaron con el insuficiente cumplimiento del uso de los podómetros y los diarios que reportaban la AF.

Un reciente estudio (197), demostró que un programa supervisado de ejercicio grupal realizado un día a la semana, podría ser una estrategia potente para ayudar a los pacientes con cáncer que presentaban bajos niveles de fitness después del periodo de hospitalización. El autor atribuye que las mejoras en los niveles de rendimiento motor y de actividad física, pueden ser debidas a que la intervención que realizaron fue supervisada, tal como se ha demostrado en otros estudios (183,314,315), además sugiere una relación positiva entre las habilidades motoras y fitness en general, con el éxito y disfrute de las actividades recreativas (199,314).

Para la medición de los niveles de actividad física utilizaron el cuestionario alemán “German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents” (KiGGS) (316). Este cuestionario dispone una versión para padres de niños de 4–10 años, y otro para niños de 11–17 años. El cuestionario preguntaba a los participantes (o padres) sobre el nivel de actividad en minutos durante una semana en términos de deportes escolares, actividades en clubes deportivos, ejercicios terapéuticos y actividades de tiempo libre (incluyendo actividades en el hogar) durante una semana típica en el último mes. A pesar que este cuestionario mide la actividad física en una semana al igual que el PAQ, el cálculo es diferente para los 2 cuestionarios, el KiGGS lo hace en minutos por semana y el PAQ da una puntuación de 1 a 5 dependiendo la frecuencia de la actividad realizada, por lo tanto es muy difícil comparar nuestros resultados con los encontrados por Beulertz et al.

8.2.5 Calidad de vida

El aumento de supervivencia en los niños diagnosticados de LLA, hace necesaria una revisión de los indicadores clásicos como la morbilidad a corto y largo plazo. De esta manera, adquiere importancia la información sobre la salud percibida o calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Las dos cuestiones clave son la carga de morbilidad durante el proceso de tratamiento y los efectos a largo plazo de la enfermedad y del tratamiento, en los sobrevivientes de LLA.

La información que proporcionan estas medidas permite identificar distintos estados de morbilidad y bienestar (o malestar), valorar el impacto de distintos tratamientos y de las intervenciones sanitarias, identificar las características sociodemográficas de la población de estudio y la forma en que repercute el estado de salud-enfermedad en el ámbito físico, psicológico y social.

La percepción de la calidad de vida de niños y padres, fue medida con los cuestionarios CHIP-AE, CHIP-CE-CRF y CHIP-CE-PRF (versión Española). Sin embargo, esta herramienta no reflejó cambios significativos en los niños/padres y adolescentes que participaron del programa. A pesar que las puntuaciones del CHIP no tienen significado por sí mismas, podemos observar que los datos obtenidos de los cuestionarios tanto en el GI como en el GC, mostraron una ligera inclinación hacia las puntuaciones de mejor salud (cerca de valor 5) en todas las dimensiones, lo que indica una buena auto-percepción de calidad de vida desde el inicio del estudio. Estos hallazgos estarían en consonancia con otros autores, donde describen que los niveles de calidad de vida en los sobrevivientes de LLA (finalizado el tratamiento con quimioterapia) son similares a los de niños sanos (317-319). Por lo tanto, estaríamos partiendo desde una buena auto-percepción de calidad de vida de los participantes, con lo cual se podrían justificar los resultados encontrados. A pesar de esto consideramos que las altas puntuaciones basales, pueden estar influenciadas por el tipo de cuestionario que utilizamos. Los cuestionarios CHIP son instrumentos genéricos, por lo que los aspectos particulares de la enfermedad oncológica y su tratamiento no han sido tenidos en cuenta.

Estos resultados son consistentes con los de Tanir et al (2013) y Marchese et al. (2004), quienes no observaron mejoras significativas en la calidad de vida después de un programa de ejercicio. En el estudio de Tanir la intervención duro un periodo

de 12 semanas y para Marchese fueron 20 semanas, ambos utilizaron el PedsQL para la medición de la calidad de vida. Marchese atribuye estos resultados a que tanto niños como padres, minimizaron sus problemas reales de calidad de vida, al inicio del estudio, es decir, no puntuaron con exactitud los ítems del cuestionario referente al estado de salud, satisfacción, etc.(201) Tanir explica que las mejoras de la calidad de vida encontradas en ambos grupos (GI y GC) tras el periodo de intervención, pueden ser debidas a la interacción social que se generó entre niños y padres del GI y GC durante el estudio.(211)

San Juan et al. (2007) en su estudio con niños más pequeños (4 a 7 años), tampoco encontró mejoras significativas después de un programa de entrenamiento de 16 semanas. A pesar de que este autor utilizó una de las versiones del CHIP (CHIP-CE), no podemos compararlo con nuestros resultados, ya que todos los participantes se encontraban durante la fase de quimioterapia y solo incluyeron población pediátrica (188).

En contraste con nuestros resultados, Beulertz et al. (2016) encontraron mejoras significativas en la dimensión de bienestar emocional tras una intervención de 6 meses mediante un programa de ejercicio grupal, los autores atribuyen estos resultados a los aspectos positivos sociales que se generan mediante el ejercicio en grupo. Cabe destacar que la muestra contenía niños que se encontraban en la fase de mantenimiento y niños que ya habían terminado con el tratamiento de quimioterapia. Los autores presentan resultados de forma generales para esta variable, sin especificar si estas mejoras en el bienestar emocional son mayores en una de las condiciones. (197)

Sin duda la calidad de vida es un aspecto fundamental en los sobrevivientes de LLA, es el reflejo de su bienestar físico, social y psicológico, a pesar que en el presente estudio no se presentaron mejoras significativas tras el programa de ejercicio, diversos autores coinciden en que el ejercicio incrementa la auto-percepción de calidad de vida en los pacientes que han padecido o se encuentran durante un tratamiento del cáncer (234,320).

8.3 Limitaciones del estudio

En este apartado se puede describir que una de las limitaciones del estudio y probablemente la más importante, fue la pérdida de muestra durante la intervención. Estas pérdidas fueron mayores a las previstas. Una posible explicación podría ser la

dificultad que representaba a los padres y niños asistir al hospital para las evaluaciones debido a sus trabajos, horarios escolares y/o por que no residían en la ciudad.

En relación a los cuestionarios de calidad de vida, existen diferentes versiones según la edad de los sujetos a los que van dirigidos, ello ha propiciado que con la distribución de edad que hemos tenido en la muestra y las pérdidas mencionadas en el apartado anterior, tengamos pocas respuestas por cuestionario según grupo de edad, aspecto que dificulta la extrapolación de los resultados.

8.4 Futuras líneas de investigación

Como se describe en el capítulo de introducción, la supervivencia en pacientes diagnosticados con LLA se ha venido incrementando con el tiempo, por lo que las intervenciones dirigidas, como es el caso de los programas de ejercicio físico, a la mejora de la condición física de estos pacientes, cobra una mayor importancia. Es de gran interés poder dilucidar los efectos de estos programas a largo plazo, tanto en la condición física de los pacientes como en la posible prevención de efectos adversos asociados a la propia patología y a su tratamiento. Así mismo, sería de interés ver los efectos de programas de una mayor duración, con el fin de contrastar si los efectos que ya se apuntan con programas de unos meses de duración, se pueden ver incrementados con programas más largos.

Finalmente, mencionar que sería de gran interés plantear un estudio en el que se estratificara la muestra por el tiempo de supervivencia después del tratamiento, con el fin de conocer si la mejora en la capacidad funcional cardiorrespiratoria, habilidades motoras y calidad de vida, pueden verse influenciadas por el tiempo de supervivencia hasta su inicio.

9 CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos en este estudio se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. El cuestionario de actividad física PAQ-C presenta una buena fiabilidad para valorar la actividad física en niños españoles de entre 8 y 14 años.
2. La participación en un programa de ejercicio, tras finalizar el tratamiento de quimioterapia en niños y adolescentes que han sido diagnosticados de LLA, favorece un incremento mayor del VO_2 máx en comparación con aquellos que no participan.
3. La práctica de un programa de ejercicio en niños y adolescentes sobrevivientes a largo plazo de LLA, conlleva una mejora significativamente mayor de la fuerza de prensión en comparación a los niños que no han seguido el programa.
4. Las habilidades motoras (TUG, TUDS), de niños y adolescentes sobrevivientes a largo plazo de LLA experimentan una mejora significativa a lo largo del tiempo, sin que se detecten cambios significativos entre grupos.
5. Los niveles de actividad física experimentan incrementos tras 6 meses de intervención, tanto en niños que participan de un programa de ejercicio, como en los que no lo siguen.
6. La posibilidad de realizar programas de ejercicio en casa, mediante el uso de una plataforma web ha facilitado una adherencia superior del 75% de las rutinas.

Los niños y adolescentes sobrevivientes de LLA manifiestan una buena calidad de vida relacionada con la salud.

10 REFERENCIAS

- (1) Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the US (1992–2004). *Cancer* 2008;112(2):416-432.
- (2) Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins y Cotran, Patología estructural y funcional 2006.
- (3) Wiemels J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chem Biol Interact* 2012;196(3):59-67.
- (4) Greaves M. In utero origins of childhood leukaemia. *Early Hum Dev* 2005;81(1):123-129.
- (5) Brisson GD, Alves LR, Pombo-de-Oliveira MS. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *ecancermedicalscience* 2015;9.
- (6) Chokkalingam AP, Buffler PA. Genetic susceptibility to childhood leukaemia. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;132(2):119-129.
- (7) Moloney WC. Radiogenic leukemia revisited. *Blood* 1987 Oct;70(4):905-908.
- (8) Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994;137(2s):S68-S97.
- (9) Schüz J. Exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer: update of the epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;107(3):339-342.
- (10) Doll R. Hazards of ionising radiation: 100 years of observations on man. *Br J Cancer* 1995 Dec;72(6):1339-1349.
- (11) Mitchell C, Richards S, Harrison CJ, Eden T. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980–2001. *Leukemia* 2010;24(2):406-418.
- (12) Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997 Feb;70:130-139.
- (13) Schüz J. Exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer: update of the epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;107(3):339-342.
- (14) Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect* 2007:138-145.
- (15) Pui C, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet* 2008;371(9617):1030-1043.
- (16) Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011 Feb 10;29(5):551-565.

- (17) Ford AM, Palmi C, Bueno C, Hong D, Cardus P, Knight D, et al. The TEL-AML1 leukemia fusion gene dysregulates the TGF-beta pathway in early B lineage progenitor cells. *J Clin Invest* 2009 Apr;119(4):826-836.
- (18) Moriyama T, Relling MV, Yang JJ. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015 Jun 25;125(26):3988-3995.
- (19) Brisson GD, Alves LR, Pombo-de-Oliveira MS. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *ecancermedicallscience* 2015;9.
- (20) Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *The Lancet* 2000;355(9199):165-169.
- (21) Kearney L, Gonzalez De Castro D, Yeung J, Procter J, Horsley SW, Eguchi-Ishimae M, et al. Specific JAK2 mutation (JAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009 Jan 15;113(3):646-648.
- (22) Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 1994 Nov;70(5):969-972.
- (23) Strevens MJ, Lilleyman JS, Williams RB. Shwachman's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Br Med J* 1978 Jul 1;2(6129):18.
- (24) Woods WG, Roloff JS, Lukens JN, Krivit W. The occurrence of leukemia in patients with the Shwachman syndrome. *J Pediatr* 1981;99(3):425-428.
- (25) Passarge E. Bloom's syndrome: the German experience. *Ann Genet* 1991;34(3-4):179-197.
- (26) Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 1996 Jan 15;87(2):423-438.
- (27) Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, Collins-Underwood JR, Schulman BA, Phillips LA, et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Jun 9;106(23):9414-9418.
- (28) Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011 Feb 10;29(5):551-565.
- (29) Migliorini G, Fiege B, Hosking FJ, Ma Y, Kumar R, Sherborne AL, et al. Variation at 10p12.2 and 10p14 influences risk of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and phenotype. *Blood* 2013 Nov 7;122(19):3298-3307.
- (30) Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009;41(9):1006-1010.
- (31) Smith MA, McCaffrey RP, Karp JE. The secondary leukemias: challenges and research directions. *J Natl Cancer Inst* 1996 Apr 3;88(7):407-418.

- (32) Longo D, Fauci A, Kasper HS, Jameson L, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 18 edición. Editorial McGraw Hill 2013;1:349-351.
- (33) Marcos-Gragera R, Galceran J, Martos C, de Munain A, Vicente-Raneda M, Navarro C, et al. Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007. *Clinical and Translational Oncology* 2016;1-16.
- (34) Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):277-285.
- (35) Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012 Aug 9;120(6):1165-1174.
- (36) Marcos-Gragera R, Galceran J, Martos C, de Munain A, Vicente-Raneda M, Navarro C, et al. Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007. *Clinical and Translational Oncology* 2016:1-16.
- (37) Matloub Y, Bostrom BC, Hunger SP, Stork LC, Angiolillo A, Sather H, et al. Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011 Jul 14;118(2):243-251.
- (38) Coebergh J, Reedijk A, de Vries E, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E, et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2019-2036.
- (39) Linet MS, Brown LM, Mbulaiteye SM, Check D, Ostroumova E, Landgren A, et al. International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0–19 years. *International Journal of Cancer* 2016;138(8):1862-1874.
- (40) Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1999 Jun 16;91(12):1051-1058.
- (41) Peris-Bonet R, Salmeron D, Martinez-Beneito M, Galceran J, Marcos-Gragera R, Felipe S, et al. Childhood cancer incidence and survival in Spain. *ANNALS OF ONCOLOGY* 2010;21:iii103-iii110.
- (42) Perís-Bonet R. Incidencia y supervivencia del cáncer infantil. *Rev Esp Pediatr* 2008;64:342-356.
- (43) Marcos-Gragera R, Cervantes-Amat M, Vicente ML, de Sanjose S, Guallar E, Godoy C, et al. Population-based incidence of childhood leukaemias and lymphomas in Spain (1993-2002). *European journal of cancer prevention* 2010;19(4):247-255.
- (44) Rabin KR, Poplack DG. Management strategies in acute lymphoblastic leukemia. *Oncology* 2011;25(4):328-335.

- (45) Robison LL. Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:238-242.
- (46) Pui C, Crist W. Acute lymphoblastic leukemia in childhood leukemia. 1999.
- (47) Palomo I, Pereira J, Palma J. *Hematología: Fisiopatología y Diagnóstico*. Editorial Universidad de Talca 2005.
- (48) Pui C, Stass S, Green A. Bone marrow necrosis in children with malignant disease. *Cancer* 1985;56(7):1522-1525.
- (49) Ingram L, Rivera GK, Shapiro DN. Superior vena cava syndrome associated with childhood malignancy: analysis of 24 cases. *Med Pediatr Oncol* 1990;18(6):476-481.
- (50) Jones DP, Stapleton FB, Kalwinsky D, McKay CP, Kellie SJ, Pui C. Renal dysfunction and hyperuricemia at presentation and relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1990;18(4):283-286.
- (51) Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003 Oct 1;21(19):3616-3622.
- (52) Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Krance RA, Kun LE, Behm FG, et al. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1993;329(5):314-319.
- (53) van den Berg H, Vet R, den Ouden E, Behrendt H. Significance of lymphoblasts in cerebrospinal fluid in newly diagnosed pediatric acute lymphoblastic malignancies with bone marrow involvement: possible benefit of dexamethasone. *Med Pediatr Oncol* 1995;25(1):22-27.
- (54) Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000 Nov 15;96(10):3381-3384.
- (55) Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*.: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- (56) Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000 Jul 1;96(1):24-33.
- (57) Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2007;370(9583):240-250.
- (58) Howlader N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2008*. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2011;19.

- (59) PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ(R)): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries Bethesda (MD); 2002.
- (60) Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265-284.
- (61) Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984–2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 2010;24(2):355-370.
- (62) Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 2005;129(6):734-745.
- (63) Inaba H, Pui C. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *The lancet oncology* 2010;11(11):1096-1106.
- (64) Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, Gaynon PS, La MK, Johnston K, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2003 May 15;101(10):3809-3817.
- (65) Dexamethasone (DEX) versus prednisone (PRED) during induction for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): A report from the Children's Oncology Group Study AALL0232. ASCO Annual Meeting Proceedings; 2011.
- (66) Dexamethasone (DEX) decreases central nervous system (CNS) relapse and improves event-free survival (EFS) in lower risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Proc Am Soc Clin Oncol*; 1998.
- (67) Teuffel O, Kuster S, Hunger S, Conter V, Hitzler J, Ethier M, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2011;25(8):1232-1238.
- (68) Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Clavell LA, Dalton VK, Glick KM, et al. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2000;88(8):1964-1969.
- (69) Belgaumi AF, Al-Bakrah M, Al-Mahr M, Al-Jefri A, Al-Musa A, Saleh M, et al. Dexamethasone-associated toxicity during induction chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia is augmented by concurrent use of daunomycin. *Cancer* 2003;97(11):2898-2903.
- (70) Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007 Feb 1;109(3):896-904.

- (71) Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000 Jun 1;95(11):3310-3322.
- (72) Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004 Nov 1;104(9):2690-2696.
- (73) Gustafsson G, Kreuger A, Clausen N, Garwicz S, Kristinsson J, Lie S, et al. Intensified treatment of acute childhood lymphoblastic leukaemia has improved prognosis, especially in non-high-risk patients: the Nordic experience of 2648 patients diagnosed between 1981 and 1996. *Acta Paediatrica* 1998;87(11):1151-1161.
- (74) Veerman AJ, Hahlen K, Kamps WA, Van Leeuwen EF, De Vaan GA, Solbu G, et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Results of protocol ALL VI from the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 1996 Mar;14(3):911-918.
- (75) Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dordelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008 May 1;111(9):4477-4489.
- (76) Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007 Feb 1;109(3):926-935.
- (77) Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, De Lorenzo P, Klingebiel T, Peters C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *The Lancet* 2005;366(9486):635-642.
- (78) Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Bastida P, Calvo C, Perez-Hurtado JM, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial. *J Clin Oncol* 2007 Jan 1;25(1):16-24.
- (79) Schmiegelow K, Glomstein A, Kristinsson J, Salmi T, Schröder H, Björk O. Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology* 1997;19(2):102-109.
- (80) Popat U, Carrum G, Heslop HE. Haemopoietic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Treat Rev* 2003;29(1):3-10.

- (81) Pulsipher MA, Peters C, Pui C. High-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant? *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011;17(1):S137-S148.
- (82) Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. *Nutrition & metabolism* 2010;7(1):1.
- (83) Warburg O, Wind F, Negelein E. The Metabolism of Tumors in the Body. *J Gen Physiol* 1927 Mar 7;8(6):519-530.
- (84) González TR, Jarque MV. Las enfermedades mitocondriales: un reto para las Ciencias Médicas. *Medisan* 2004;8(1):43-50.
- (85) Ness KK, Baker KS, Dengel DR, Youngren N, Sibley S, Mertens AC, et al. Body composition, muscle strength deficits and mobility limitations in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* 2007;49(7):975-981.
- (86) Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Cancer treatment-induced alterations in muscular fitness and quality of life: the role of exercise training. *Ann Oncol* 2007 Dec;18(12):1957-1962.
- (87) Jenkins A. Occasional review: Late effects of chemotherapy for childhood cancer. *Paediatrics and Child Health* 2013;23:545-549.
- (88) Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2008 Jun 15;111(12):5515-5523.
- (89) Kadan-Lottick NS, Zeltzer LK, Liu Q, Yasui Y, Ellenberg L, Gioia G, et al. Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. *J Natl Cancer Inst* 2010 Jun 16;102(12):881-893.
- (90) Robison LL, Armstrong GT, Boice JD, Chow EJ, Davies SM, Donaldson SS, et al. The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 2009 May 10;27(14):2308-2318.
- (91) Essig S, Li Q, Chen Y, Hitzler J, Leisenring W, Greenberg M, et al. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2014 Jul;15(8):841-851.
- (92) Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruyman FB, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;325(19):1330-1336.
- (93) Pui C, Behm FG, Raimondi SC, Dodge RK, George SL, Rivera GK, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 1989;321(3):136-142.

- (94) Miké V, Meadows A, D'Angio G, Late Effects Study Group. Incidence of second malignant neoplasms in children: results of an international study. *The Lancet* 1982;320(8311):1326-1331.
- (95) Friedman DL, Whitton J, Hammond S, Donaldson SS, Meadows AT, Robison LL. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: an update from the childhood cancer survivor study (ccss). *Kidney* 2004;1(2.65):0.95.
- (96) Jenkins A. Late effects of chemotherapy for childhood cancer. *Paediatrics and Child Health* 2013;23(12):545-549.
- (97) Hudson MM, Neglia JP, Woods WG, Sandlund JT, Pui C, Kun LE, et al. Lessons from the past: opportunities to improve childhood cancer survivor care through outcomes investigations of historical therapeutic approaches for pediatric hematological malignancies. *Pediatric blood & cancer* 2012;58(3):334-343.
- (98) Boot AM, van den Heuvel-Eibrink, Marry M, Hählen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama, Sabine MPF. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 1999;35(12):1693-1697.
- (99) van der Sluis, Inge M, van den Heuvel-Eibrink, Marry M, Hählen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama, Sabine MPF. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2002;141(2):204-210.
- (100) Mattano LA, Jr, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000 Sep 15;18(18):3262-3272.
- (101) Ahmed S, Tucker P, Mushtaq T, Wallace A, Williams D, Hughes I. Short-term effects on linear growth and bone turnover in children randomized to receive prednisolone or dexamethasone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(2):185-191.
- (102) Hartman A, van den Bos C, Stijnen T, Pieters R. Decrease in motor performance in children with cancer is independent of the cumulative dose of vincristine. *Cancer* 2006;106(6):1395-1401.
- (103) Silber JH, Jakacki RI, Larsen RL, Goldwein JW, Barber G. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Oncol* 1993;21(7):477-479.
- (104) Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324(12):808-815.
- (105) Järvelä LS, Niinikoski H, Heinonen OJ, Lähteenmäki PM, Arola M, Kemppainen J. Endothelial function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Effects of a home-based exercise program. *Pediatric blood & cancer* 2013;60(9):1546-1551.
- (106) D'Ortencio A, Navigante A. Insuficiencia cardíaca relacionada a quimioterapia: Nuevo enfoque. *Insuf Card* 2006;1(1).

- (107) Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Seminars in oncology*: Elsevier; 2006.
- (108) Navarrete Hurtado S, Castellanos Mejía AM, Chaparro Sanabria A. Cardiotoxicidad por quimioterapia Un enfoque práctico para el clínico. *Insuficiencia cardíaca* 2011;6(3):131-143.
- (109) Hartman A, te Winkel ML, van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama S, Kemper H, Hop W, 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. *Pediatric blood & cancer* 2009;53(1):64-71.
- (110) Hartman A, van Schaik R, Van Der Heiden I, Broekhuis M, Meier M, Den Boer M, et al. Polymorphisms in genes involved in vincristine pharmacokinetics or pharmacodynamics are not related to impaired motor performance in children with leukemia. *Leuk Res* 2010;34(2):154-159.
- (111) Diouf B, Crews KR, Lew G, Pei D, Cheng C, Bao J, et al. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2015;313(8):815-823.
- (112) Egbelakin A, Ferguson MJ, MacGill EA, Lehmann AS, Topletz AR, Quinney SK, et al. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* 2011;56(3):361-367.
- (113) Follin C, Link K, Wiebe T, Moell C, Bjork J, Erfurth EM. Bone loss after childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational study with and without GH therapy. *Eur J Endocrinol* 2011 May;164(5):695-703.
- (114) Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985 Mar-Apr;100(2):126-131.
- (115) Janssen I, LeBlanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *International Journal of Behavioral nutrition and physical activity* 2010;7(1):40.
- (116) American College of Sports Medicine. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription.*: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- (117) Troiano RP, Berrigan D, Dodd KW, Mâsse LC, Tilert T, McDowell M. Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(1):181.
- (118) Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metab Clin Exp* 2005;54(11):1472-1479.

- (119) Lee S, Deldin AR, White D, Kim Y, Libman I, Rivera-Vega M, et al. Aerobic exercise but not resistance exercise reduces intrahepatic lipid content and visceral fat and improves insulin sensitivity in obese adolescent girls: a randomized controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013 Nov 15;305(10):E1222-9.
- (120) Kang H, Gutin B, Barbeau P, Owens S, Lemmon CR, Allison J, et al. Physical training improves insulin resistance syndrome markers in obese adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(12):1920-1927.
- (121) Obert P, Mandigouts S, Nottin S, Vinet A, N'Guyen L, Lecoq A. Cardiovascular responses to endurance training in children: effect of gender. *Eur J Clin Invest* 2003;33(3):199-208.
- (122) Gutin B, Barbeau P, Owens S, Lemmon CR, Bauman M, Allison J, et al. Effects of exercise intensity on cardiovascular fitness, total body composition, and visceral adiposity of obese adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002 May;75(5):818-826.
- (123) Malina RM. Weight training in youth-growth, maturation, and safety: an evidence-based review. *Clin J Sport Med* 2006 Nov;16(6):478-487.
- (124) Behringer M, Vom Heede A, Yue Z, Mester J. Effects of resistance training in children and adolescents: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010 Nov;126(5):e1199-210.
- (125) Bar-Or O, Rowland TW. Pediatric exercise medicine: from physiologic principles to health care application. : *Human Kinetics*; 2004.
- (126) Tan VP, Macdonald HM, Kim S, Nettlefold L, Gabel L, Ashe MC, et al. Influence of physical activity on bone strength in children and adolescents: a systematic review and narrative synthesis. *Journal of bone and mineral research* 2014;29(10):2161-2181.
- (127) MacKelvie KJ, Petit MA, Khan KM, Beck TJ, McKay HA. Bone mass and structure are enhanced following a 2-year randomized controlled trial of exercise in prepubertal boys. *Bone* 2004;34(4):755-764.
- (128) Macdonald H, Kontulainen S, Petit M, Beck T, Khan K, McKay H. Does a novel school-based physical activity model benefit femoral neck bone strength in pre-and early pubertal children? *Osteoporosis Int* 2008;19(10):1445.
- (129) Macdonald HM, Kontulainen SA, Khan KM, McKay HA. Is a School-Based Physical Activity Intervention Effective for Increasing Tibial Bone Strength in Boys and Girls? *Journal of Bone and Mineral Research* 2007;22(3):434-446.
- (130) American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription.: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- (131) Valoración funcional y cardiológica previa al entrenamiento físico. Prescripción de ejercicio físico para la salud: Paidotribo; 1996.
- (132) Valoración funcional y cardiológica previa al entrenamiento físico. Prescripción de ejercicio físico para la salud: Paidotribo; 1996.

- (133) Järvelä LS, Kemppainen J, Niinikoski H, Hannukainen JC, Lähteenmäki PM, Kapanen J, et al. Effects of a home-based exercise program on metabolic risk factors and fitness in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* 2012;59(1):155-160.
- (134) San Juan AF, Fleck SJ, Chamorro-Vina C, Mate-Munoz JL, Moral S, Perez M, et al. Effects of an intrahospital exercise program intervention for children with leukemia. *Med Sci Sports Exerc* 2007 Jan;39(1):13-21.
- (135) Tarakanov PV. The effect of information loading and physical activity of differing intensities on the organization of the heart rhythm in children. *Fiziol Cheloveka* 1990 Jul-Aug;16(4):47-52.
- (136) Krahenbuhl GS, Skinner JS, Kohrt WM. Developmental aspects of maximal aerobic power in children. *Exerc Sport Sci Rev* 1985;13(1):503-538.
- (137) Rowland TW. Promoting physical activity for children's health. *Sports Medicine* 2007;37(11):929-936.
- (138) Conde C, Vera C, Castillo E, Giménez F. La formación multideportiva de los jóvenes que se inician en el deporte. 2010.
- (139) World Health Organization. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. 2010.
- (140) American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription.: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- (141) McManus A, Cheng C, Leung M, Yung T, Macfarlane D. Improving aerobic power in primary school boys: a comparison of continuous and interval training. *Int J Sports Med* 2005;26(09):781-786.
- (142) Tan SY, Poh BK, Chong HX, Ismail MN, Rahman J, Zarina AL, et al. Physical activity of pediatric patients with acute leukemia undergoing induction or consolidation chemotherapy. *Leuk Res* 2013;37(1):14-20.
- (143) McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance. : Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- (144) Wilmore JH, Costill DL. Fisiología del esfuerzo y del deporte (Color). : Editorial Paidotribo; 2007.
- (145) Bar-Or O, Shephard RJ, Allen CL. Cardiac output of 10- to 13-year-old boys and girls during submaximal exercise. *J Appl Physiol* 1971 Feb;30(2):219-223.
- (146) Torres G, Páez LC. El entrenamiento de fuerza en niños. 2000.
- (147) Faigenbaum AD, Kraemer WJ, Blimkie CJ, Jeffreys I, Micheli LJ, Nitka M, et al. Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. *J Strength Cond Res* 2009 Aug;23(5 Suppl):S60-79.

- (148) Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity guidelines for Americans. Washington, DC: US Department of Health and Human Services 2008:15-34.
- (149) American Academy of Pediatrics Council on Sports Medicine and Fitness, McCambridge TM, Stricker PR. Strength training by children and adolescents. Pediatrics 2008 Apr;121(4):835-840.
- (150) Domínguez La Rosa P, Espeso-Gayte E. Bases fisiológicas del entrenamiento de la fuerza con niños y adolescentes. Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte 2003;3(9):61-68.
- (151) Bauman A, Phongsavan P, Schoeppe S, Owen N. Medición de actividad física: una guía para la promoción de la salud. Global Health Promotion 2006;13(2):92-103.
- (152) Friedewald WT. Physical activity research and coronary heart disease. Public Health Rep 1985 Mar-Apr;100(2):115-117.
- (153) Reiser LM, Schlenk EA. Clinical use of physical activity measures. J Am Acad Nurse Pract 2009;21(2):87-94.
- (154) Garatachea N, Torres Luque G, Gonzalez Gallego J. Physical activity and energy expenditure measurements using accelerometers in older adults. Nutr Hosp 2010;25(2):224-230.
- (155) Wilmore JH, Costill DL. Fisiología del esfuerzo y del deporte (Color). : Editorial Paidotribo; 2007.
- (156) Chicharro JL, Vaquero AF. Fisiología del ejercicio. : Ed. Médica Panamericana; 2006.
- (157) Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. Br J Sports Med 2003 Jun;37(3):197-206; discussion 206.
- (158) Cuestionarios de actividad física para niños y adolescentes españoles: una revisión sistemática. Anales del Sistema Sanitario de Navarra.
- (159) Zaragoza Casterad J, Generelo E, Aznar S, Abarca-Sos A, Julián JA, Mota J. Validation of a short physical activity recall questionnaire completed by Spanish adolescents. European Journal of Sport Science 2012;12(3):283-291.
- (160) Martínez-Gómez D, Wärnberg J, Welk GJ, Sjöström M, Veiga OL, Marcos A. Validity of the Bouchard activity diary in Spanish adolescents. Public Health Nutr 2010;13(02):261-268.
- (161) Sarradell JJS, Lanaspá EG, Casterad JZ, Clemente JAJ. Validez de criterio y confiabilidad del "Four by One Day Physical Activity Questionnaire" en población adolescente española/Validity and Reliability Criteria for the "Four by One-Day Physical Activity Questionnaire" in Spanish Adolescents. Apunts. Educació física i esports 2010(101):19.

- (162) Tercedor P, López B. Validación de un cuestionario de actividad física habitual. *Apunts: Educación física y deportes* 1999;58:68-72.
- (163) Martínez-Gómez D, Calabro MA, Welk GJ, Marcos A, Veiga OL. Reliability and validity of a school recess physical activity recall in Spanish youth. *Pediatric exercise science* 2010;22(2):218-230.
- (164) Martínez-Gómez D, Martínez-De-Haro V, Del-Campo J, Zapatera B, Welk GJ, Villagra A, et al. Validez de cuatro cuestionarios para valorar la actividad física en adolescentes españoles. *Gaceta Sanitaria* 2009;23(6):512-517.
- (165) Singh AS, Vik FN, Chinapaw MJ, Uijtdewilligen L, Verloigne M, Fernández-Alvira JM, et al. Test-retest reliability and construct validity of the ENERGY-child questionnaire on energy balance-related behaviours and their potential determinants: the ENERGY-project. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2011;8(1):136.
- (166) Beltran EC, Adell MN, Hereter JRV. Ejercicio i consum de tabac i alcohol dels escolars de Barcelona. *Gaceta Sanitaria* 1989;3(11):355-365.
- (167) Hagströmer M, Bergman P, De Bourdeaudhuij I, Ortega FB, Ruiz JR, Manios Y, et al. Concurrent validity of a modified version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-A) in European adolescents: The HELENA Study. *Int J Obes* 2008;32:S42-S48.
- (168) Martínez-Gómez D, Martínez-de-Haro V, Pozo T, Welk GJ, Villagra A, Calle ME, et al. Reliability and validity of the PAQ-A questionnaire to assess physical activity in Spanish adolescents. *Rev Esp Salud Publica* 2009 May-Jun;83(3):427-439.
- (169) Cancela JM, Lago J, Ouviaña L, Ayán C. Validez del cuestionario de recuerdo de la actividad física realizada durante las 24h del día previo (PDPAR-24) en adolescentes españoles. *Nutrición Hospitalaria* 2015;31(n04):1701-1707.
- (170) Kowalski KC, Crocker PR, Faulkner RA. Validation of the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Pediatric exercise science* 1997;9:174-186.
- (171) Sallis JF. Self-report measures of children's physical activity. *J Sch Health* 1991;61(5):215-219.
- (172) Crocker PR, Bailey DA, Faulkner RA, Kowalski KC, McGrath R. Measuring general levels of physical activity: preliminary evidence for the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Med Sci Sports Exerc* 1997 Oct;29(10):1344-1349.
- (173) American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology Children's Oncology Group. Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. *Pediatrics* 2009 Mar;123(3):906-915.
- (174) Lucia A, Earnest C, Perez M. Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol* 2003 Oct;4(10):616-625.

- (175) Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(1):1-20.
- (176) Gotte M, Taraks S, Boos J. Sports in pediatric oncology: the role(s) of physical activity for children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014 Mar;36(2):85-90.
- (177) Physical activity and cancer control. *Seminars in oncology nursing*: Elsevier; 2007.
- (178) Dobbins M, Husson H, DeCorby K, LaRocca RL. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6 to 18. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2(2).
- (179) Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008;67(03):253-256.
- (180) Yeh CH, Man Wai JP, Lin US, Chiang YC. A pilot study to examine the feasibility and effects of a home-based aerobic program on reducing fatigue in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Nurs* 2011 Jan-Feb;34(1):3-12.
- (181) Keats MR, Culos-Reed SN. A community-based physical activity program for adolescents with cancer (project TREK): program feasibility and preliminary findings. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008 Apr;30(4):272-280.
- (182) Gerritsen JK, Vincent AJ. Exercise improves quality of life in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2016 Jul;50(13):796-803.
- (183) San Juan AF, Wolin K, Lucía A. Physical activity and pediatric cancer survivorship. *Physical activity and cancer*: Springer; 2010. p. 319-347.
- (184) Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell metabolism* 2016;23(3):554-562.
- (185) Gilliam MB, Ross K, Futch L, Walsh A, Klapow J, Davis D, et al. A Pilot Study Evaluation of a Web-Based Token Economy to Increase Adherence with a Community-Based Exercise Intervention in Child and Adolescent Cancer Survivors. *Rehabilitation Oncology* 2011;29(2):16-22.
- (186) Wong J, Feters L. Effects of exercise intervention for children with acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *Rehabilitation Oncology* 2014;32(3):40-51.
- (187) 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. *Pediatric blood & cancer* 2011;56(5):799-804.

- (188) San Juan A, Fleck S, Chamorro-Viña C, MatE-MuNOz J, Moral S, PERez M, et al. Effects of an intrahospital exercise program intervention for children with leukemia. *Medicine Science in Sports Exercise* 2007;39(1):13.
- (189) Courneya KS, Mackey JR, Jones LW. Coping with cancer: can exercise help? *The Physician and Sportsmedicine* 2000;28(5):49-73.
- (190) PANEL E. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *J ACSM* 2010:1409-1426.
- (191) PANEL E. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *J ACSM* 2010:1409-1426.
- (192) Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA: a cancer journal for clinicians* 2006;56(6):323-353.
- (193) Järvelä LS, Niinikoski H, Lähteenmäki PM, Heinonen OJ, Kapanen J, Arola M, et al. Physical activity and fitness in adolescent and young adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Cancer Survivorship* 2010;4(4):339-345.
- (194) Juan AFS, Wolin K, Lucía A. Physical activity and pediatric cancer survivorship. *Physical Activity and Cancer* 2011:319-347.
- (195) Fuemmeler BF, Pendzich MK, Clark K, Lovelady C, Rosoff P, Blatt J, et al. Diet, physical activity, and body composition changes during the first year of treatment for childhood acute leukemia and lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013 Aug;35(6):437-443.
- (196) Bianco A, Patti A, Thomas E, Palma R, Maggio MC, Paoli A, et al. Evaluation of fitness levels of children with a diagnosis of acute leukemia and lymphoma after completion of chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer medicine* 2014;3(2):385-389.
- (197) Beulertz J, Prokop A, Rustler V, Bloch W, Felsch M, Baumann FT. Effects of a 6-Month, Group-Based, Therapeutic Exercise Program for Childhood Cancer Outpatients on Motor Performance, Level of Activity, and Quality of Life. *Pediatric blood & cancer* 2016;63(1):127-132.
- (198) Aznar S, Webster AL, San Juan AF, Chamorro-Vina C, Mate-Munoz JL, Moral S, et al. Physical activity during treatment in children with leukemia: a pilot study. *Applied physiology, nutrition, and metabolism* 2006;31(4):407-413.
- (199) Wright MJ, Halton JM, Martin RF, Barr RD. Long-term gross motor performance following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1998;31(2):86-90.
- (200) Hartman A, Hop W, Takken T, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink M. Motor performance and functional exercise capacity in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* 2013;60(3):494-499.

- (201) Marchese VG, Chiarello LA, Lange BJ. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* 2004;42(2):127-133.
- (202) San Juan AF, Chamorro-Vina C, Maté-Muñoz J, del Valle MF, Cardona C, Hernández M, et al. Functional capacity of children with leukemia. *Int J Sports Med* 2008;29(02):163-167.
- (203) van Brussel M, Takken T, Net Jvd, Engelbert RH, Bierings M, Schoenmakers MA, et al. Physical function and fitness in long-term survivors of childhood leukaemia. *Pediatr Rehabil* 2006;9(3):267-274.
- (204) Muratt MD, Perondi MB, Greve JMD, Roschel H, Pinto, Ana Lúcia de Sá, Gualano B. Strength capacity in young patients who are receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Clinics* 2011;66(7):1277-1281.
- (205) Van Brussel M, Takken T, Lucia A, Van der Net J, Helders P. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia* 2005;19(1):13-17.
- (206) Shephard RJ, Allen C, Benade AJ, Davies CT, Di Prampero PE, Hedman R, et al. The maximum oxygen intake. An international reference standard of cardiorespiratory fitness. *Bull World Health Organ* 1968;38(5):757-764.
- (207) Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 1996;276(3):205-210.
- (208) Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346(11):793-801.
- (209) Braam KI, van der Torre P, Takken T, Veening MA, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *The Cochrane Library* 2013.
- (210) 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 Fall;26(3):301-307.
- (211) Tanir MK, Kuguoglu S. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey. *Rehabilitation nursing* 2013;38(1):48-59.
- (212) Nottage KA, Ness KK, Li C, Srivastava D, Robison LL, Hudson MM. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia-From the St. Jude Lifetime Cohort. *Br J Haematol* 2014;165(3):364-374.
- (213) 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):259-266.
- (214) Barr R, Nayiager T, Gordon C, Marriott C, Athale U. Body composition and bone health in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia in childhood and adolescence: the protocol for a cross-sectional cohort study. *BMJ Open* 2015 Jan 20;5(1):e006191-2014-006191.
- (215) Faigenbaum AD, Kraemer WJ, Blimkie CJ, Jeffreys I, Micheli LJ, Nitka M, et al. Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. *J Strength Cond Res* 2009 Aug;23(5 Suppl):S60-79.
- (216) Jones G, Dwyer T. Bone Mass in Prepubertal Children: Gender Differences and the Role of Physical Activity and Sunlight Exposure 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998;83(12):4274-4279.
- (217) Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Irjala K, Nuotio I, Leino A, Viikari J. A 1-Year Prospective Study on the Relationship between Physical Activity, Markers of Bone Metabolism, and Bone Acquisition in Peripubertal Girls 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85(10):3726-3732.
- (218) Barr R, Nayiager T, Gordon C, Marriott C, Athale U. Body composition and bone health in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia in childhood and adolescence: the protocol for a cross-sectional cohort study. *BMJ Open* 2015 Jan 20;5(1):e006191-2014-006191.
- (219) Zhou Y, Zhu J, Gu Z, Yin X. Efficacy of Exercise Interventions in Patients with Acute Leukemia: A Meta-Analysis. *PloS one* 2016;11(7):e0159966.
- (220) Courneya K. Exercise guidelines for cancer survivors: are fitness and quality-of-life benefits enough to change practice? *Current Oncology* 2017;24(1):8.
- (221) San Juan AF, Fleck SJ, Chamorro-Vina C, Mate-Munoz JL, Moral S, Garcia-Castro J, et al. Early-phase adaptations to intrahospital training in strength and functional mobility of children with leukemia. *J Strength Cond Res* 2007 Feb;21(1):173-177.
- (222) Takken T, van der Torre P, Zwerink M, Hulzebos EH, Bierings M, Helders PJ, et al. Development, feasibility and efficacy of a community-based exercise training program in pediatric cancer survivors. *Psycho-Oncology* 2009;18(4):440-448.
- (223) Shore S, Shepard R. Immune responses to exercise in children treated for cancer. *J Sports Med Phys Fitness* 1999;39(3):240.
- (224) Wright MJ, Hanna SE, Halton JM, Barr RD. Maintenance of ankle range of motion in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Phys Ther* 2003 Fall;15(3):146-152.
- (225) Perondi MB, Gualano B, Artioli GG, de Salles Painelli V, Filho VO, Netto G, et al. Effects of a combined aerobic and strength training program in youth patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Sports Sci Med* 2012 Sep 1;11(3):387-392.

- (226) Ruiz JR, Fleck SJ, Vingren JL, Ramirez M, Madero L, Fragala MS, et al. Preliminary findings of a 4-month intrahospital exercise training intervention on IGFs and IGFBPs in children with leukemia. *J Strength Cond Res* 2010 May;24(5):1292-1297.
- (227) Mustian KM, Sprod LK, Palesh OG, Peppone LJ, Janelsins MC, Mohile SG, et al. Exercise for the management of side effects and quality of life among cancer survivors. *Curr Sports Med Rep* 2009 Nov-Dec;8(6):325-330.
- (228) Marcos-Gragera R, Galceran J, Martos C, de Munain A, Vicente-Raneda M, Navarro C, et al. Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007. *Clinical and Translational Oncology* 2016:1-16.
- (229) Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, Winick NJ, Carroll WL, Devidas M, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* 2013;60(6):957-963.
- (230) Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, et al. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(2):89-99.
- (231) Oeffinger KC, Hudson MM, Landier W. Survivorship: childhood cancer survivors. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2009;36(4):743-780.
- (232) Oeffinger KC, Adams-Huet B, Victor RG, Church TS, Snell PG, Dunn AL, et al. Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology* 2009;27(22):3698-3704.
- (233) Huang TT, Ness KK. Exercise interventions in children with cancer: a review. *Int J Pediatr* 2011;2011:461512.
- (234) Braam KI, van der Torre P, Takken T, Veening MA, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *The Cochrane Library* 2013.
- (235) 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. *Pediatric blood & cancer* 2011;56(5):799-804.
- (236) Tan SY, Poh BK, Chong HX, Ismail MN, Rahman J, Zarina AL, et al. Physical activity of pediatric patients with acute leukemia undergoing induction or consolidation chemotherapy. *Leuk Res* 2013;37(1):14-20.
- (237) San Juan AF, Fleck SJ, Chamorro-Vina C, Mate-Munoz JL, Moral S, Garcia-Castro J, et al. Early-phase adaptations to intrahospital training in strength and functional mobility of children with leukemia. *J Strength Cond Res* 2007 Feb;21(1):173-177.

- (238) Esbenshade AJ, Friedman DL, Smith WA, Jeha S, Pui C, Robison LL, et al. Feasibility and initial effectiveness of home exercise during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Physical Therapy* 2014;26(3):301-307.
- (239) San Juan AF, Fleck SJ, Chamorro-Vina C, Mate-Munoz JL, Moral S, Perez M, et al. Effects of an intrahospital exercise program intervention for children with leukemia. *Med Sci Sports Exerc* 2007 Jan;39(1):13-21.
- (240) Tanir MK, Kuguoglu S. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey. *Rehabilitation Nursing* 2013;38(1):48-59.
- (241) Ness KK, Baker KS, Dengel DR, Youngren N, Sibley S, Mertens AC, et al. Body composition, muscle strength deficits and mobility limitations in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* 2007;49(7):975-981.
- (242) van Brussel M, Takken T, Net Jvd, Engelbert RH, Bierings M, Schoenmakers MA, et al. Physical function and fitness in long-term survivors of childhood leukaemia. *Developmental Neurorehabilitation* 2006;9(3):267-274.
- (243) Christiansen JR, Kanellopoulos A, Lund MB, Massey R, Dalen H, Kiserud CE, et al. Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* 2015.
- (244) Green JL, Knight SJ, McCarthy M, De Luca CR. Motor functioning during and following treatment with chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* 2013;60(8):1261-1266.
- (245) World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. World Medical Association 2008.
- (246) Zou GY. Sample size formulas for estimating intraclass correlation coefficients with precision and assurance. *Stat Med* 2012 Dec 20;31(29):3972-3981.
- (247) Guedes DP, Lopes CC, Guedes J. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física em adolescentes. *Rev Bras Med Esporte* 2005;11(2):151-158.
- (248) Crocker PR, Bailey DA, Faulkner RA, Kowalski KC, McGrath R. Measuring general levels of physical activity: preliminary evidence for the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Med Sci Sports Exerc* 1997 Oct;29(10):1344-1349.
- (249) Fleiss JL, Levin BA, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions. 3rd ed. Hoboken, N.J.: J. Wiley; 2003.
- (250) Häger-Ross C, Rösblad B. Norms for grip strength in children aged 4–16 years. *Acta Paediatrica* 2002;91(6):617-625.
- (251) Mathiowetz V, Wiemer DM, Federman SM. Grip and pinch strength: norms for 6-to 19-year-olds. *American Journal of Occupational Therapy* 1986;40(10):705-711.

- (252) Wells KF, Dillon EK. The sit and reach—a test of back and leg flexibility. *Research Quarterly.American Association for Health, Physical Education and Recreation* 1952;23(1):115-118.
- (253) Ayala F, de Baranda PS, de Ste Croix M, Santonja F. Fiabilidad y validez de las pruebas sit-and-reach: revisión sistemática. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* 2012;5(2):57-66.
- (254) Hoeger WW, Hopkins DR, Button S, Palmer TA. Comparing the sit and reach with the modified sit and reach in measuring flexibility in adolescents. *Pediatric Exercise Science* 1990;2(2):156-162.
- (255) Mayorga-Vega D, Merino-Marban R, Viciano J. Criterion-related validity of sit-and-reach tests for estimating hamstring and lumbar extensibility: A meta-analysis. *Journal of sports science & medicine* 2014;13(1):1.
- (256) 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):259-266.
- (257) Muyor JM, Vaquero-Cristobal R, Alacid F, Lopez-Minarro PA. Criterion-related validity of sit-and-reach and toe-touch tests as a measure of hamstring extensibility in athletes. *J Strength Cond Res* 2014 Feb;28(2):546-555.
- (258) Marchese VG, Rai SN, Carlson CA, Hinds PS, Spearing EM, Zhang L, et al. Assessing functional mobility in survivors of lower-extremity sarcoma: Reliability and validity of a new assessment tool. *Pediatric blood & cancer* 2007;49(2):183-189.
- (259) Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986 Jun;67(6):387-389.
- (260) Mellone S, Tacconi C, Chiari L. Validity of a Smartphone-based instrumented Timed Up and Go. *Gait Posture* 2012;36(1):163-165.
- (261) Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(2):142-148.
- (262) Zaino CA, Marchese VG, Westcott SL. Timed up and down stairs test: preliminary reliability and validity of a new measure of functional mobility. *Pediatr Phys Ther* 2004 Summer;16(2):90-98.
- (263) Gocha Marchese V, Chiarello LA, Lange BJ. Strength and functional mobility in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2003;40(4):230-232.
- (264) de Campos AC, Costa CSd, Rocha NA. Measuring changes in functional mobility in children with mild cerebral palsy. *Developmental neurorehabilitation* 2011;14(3):140-144.
- (265) Marchese VG, Ogle S, Womer RB, Dormans J, Ginsberg JP. An examination of outcome measures to assess functional mobility in childhood survivors of osteosarcoma. *Pediatric blood & cancer* 2004;42(1):41-45.

- (266) Takken T, van der Torre P, Zwerink M, Hulzebos EH, Bierings M, Helders PJ, et al. Development, feasibility and efficacy of a community-based exercise training program in pediatric cancer survivors. *Psychooncology* 2009;18(4):440.
- (267) Berg KO, Maki BE, Williams JI, Holliday PJ, Wood-Dauphinee SL. Clinical and laboratory measures of postural balance in an elderly population. *Arch Phys Med Rehabil* 1992 Nov;73(11):1073-1080.
- (268) Lin M, Hwang H, Hu M, Wu HI, Wang Y, Huang F. Psychometric comparisons of the timed up and go, one-leg stand, functional reach, and Tinetti balance measures in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(8):1343-1348.
- (269) Brach JS, VanSwearingen JM. Physical impairment and disability: relationship to performance of activities of daily living in community-dwelling older men. *Phys Ther* 2002 Aug;82(8):752-761.
- (270) San Juan AF, Chamorro-Viña C, Maté-Muñoz JL, Fernández del Valle M, Cardona C, Hernandez M, et al. Functional capacity of children with leukemia. *Int J Sports Med* 2008;29(2):163-167.
- (271) Kim Y, Park I, Kang M. Convergent validity of the international physical activity questionnaire (IPAQ): meta-analysis. *Public Health Nutr* 2013 Mar;16(3):440-452.
- (272) Starfield B, Bergner M, Ensminger M, Riley A, Ryan S, Green B, et al. Adolescent health status measurement: development of the Child Health and Illness Profile. *Pediatrics* 1993 Feb;91(2):430-435.
- (273) Starfield B. Child health status and outcome of care: A commentary on measuring the impact of medical care on children. *J Chronic Dis* 1987 1987;40:109S-115S.
- (274) Starfield B. Measurement of outcome: a proposed scheme. *The Milbank Memorial Fund quarterly. Health and Society* 1974:39-50.
- (275) Alonso J, Urzola D, Serra-Sutton V, Tebé C, Starfield B, Riley AW, et al. Validity of the Health Profile-Types of the Spanish Child Health and Illness Profile-Adolescent Edition (CHIP-AE). *Value in Health* 2008;11(3):440-449.
- (276) Estrada M, Rajmil L, Serra-Sutton V, Tebé C, Alonso J, Herdman M, et al. Reliability and validity of the Spanish version of the child health and illness profile (CHIP) child-edition, parent report form (CHIP-CE/PRF). *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:78.
- (277) Forrest CB, Riley AW, Vivier PM, Gordon NP, Starfield B. Predictors of children's healthcare use: the value of child versus parental perspectives on healthcare needs. *Med Care* 2004 Mar;42(3):232-238.
- (278) Mertens AC, Brand S, Ness KK, Li Z, Mitby PA, Riley A, et al. Health and well-being in adolescent survivors of early childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Psycho-Oncology* 2014;23(3):266-275.

- (279) San Juan AF, Fleck SJ, Chamorro-Vina C, Mate-Munoz JL, Moral S, Perez M, et al. Effects of an intrahospital exercise program intervention for children with leukemia. *Med Sci Sports Exerc* 2007 Jan;39(1):13-21.
- (280) Starfield B, Riley AW, Green BF, Ensminger ME, Ryan SA, Kelleher K, et al. The adolescent child health and illness profile: a population-based measure of health. *Med Care* 1995;553-566.
- (281) Riley, A. W., Forrest, C. B., Rebok, G. W., Starfield, B., Green, B. F., Robertson, J. A., & Friello, P. The Child Report Form of the CHIP-Child Edition: Reliability and validity. *Med Care* 2004 Mar;42(3):221-231.
- (282) Riley AW, Coghill D, Forrest CB, Lorenzo MJ, Ralston SJ, Spiel G. Validity of the health-related quality of life assessment in the ADORE study: Parent Report Form of the CHIP-Child Edition. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15(1):i63-i71.
- (283) Riley AW, Forrest CB, Starfield B, Rebok GW, Robertson JA, Green BF. The Parent Report Form of the CHIP-Child Edition: Reliability and Validity. *Med Care* 2004 Mar.;42(3):210-220.
- (284) Adaptación de la versión española del perfil de salud infantil (Child Health and Illness Profile-Child Edition, CHIP-CE). *Anales de Pediatría: Elsevier*; 2004.
- (285) Concordancia entre padres e hijos en la calidad de vida relacionada con la salud en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad: estudio longitudinal. *Anales de Pediatría: Elsevier*; 2009.
- (286) Barbero AH, de Mesa, Ma Reyes López, San Julián CA. Parents' and children's perception of health-related quality of life by weight status in Navarra, Spain. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(6):508-515.
- (287) Pickard AS, Topfer L, Feeny DH. A structured review of studies on health-related quality of life and economic evaluation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2004;2004(33):102-125.
- (288) Solans M, Pane S, Estrada M, Serra-Sutton V, Berra S, Herdman M, et al. Health-Related Quality of Life Measurement in Children and Adolescents: A Systematic Review of Generic and Disease-Specific Instruments. *Value in health* 2008;11(4):742-764.
- (289) Gerber LH, Hoffman K, Chaudhry U, Augustine E, Parks R, Bernad M, et al. Functional outcomes and life satisfaction in long-term survivors of pediatric sarcomas. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87(12):1611-1617.
- (290) Hartman A, te Winkel ML, van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama S, Kemper H, Hop W, 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. *Pediatric blood & cancer* 2009;53(1):64-71.

- (291) Ness KK, Morris EB, Nolan VG, Howell CR, Gilchrist LS, Stovall M, et al. Physical performance limitations among adult survivors of childhood brain tumors. *Cancer* 2010;116(12):3034-3044.
- (292) Van Brussel M, Takken T, Lucia A, Van der Net J, Helders P. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia* 2005;19(1):13-17.
- (293) Gelelete CB, Pereira SH, Azevedo AMB, Thiago LS, Mundim M, Land MG, et al. Overweight as a prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *Obesity* 2011;19(9):1908-1911.
- (294) Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 1988.
- (295) Dan SP, Jr, Mohd Nasir MT, Zalilah MS. Sex and ethnic differentials in physical activity levels of adolescents in kuantan. *Malays J Nutr* 2007 Sep;13(2):109-120.
- (296) Moore JB, Hanes JC, Jr, Barbeau P, Gutin B, Trevino RP, Yin Z. Validation of the Physical Activity Questionnaire for Older Children in children of different races. *Pediatr Exerc Sci* 2007 Feb;19(1):6-19.
- (297) Jenney ME, Faragher EB, Jones PHM, Woodcock A. Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1995;24(4):222-230.
- (298) Warner JT, Evans WD, Webb DK, Bell W, Gregory JW. Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 1999;45:544-551.
- (299) Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, Kuhanen R, Venäläinen JM, Salonen R, et al. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch Intern Med* 2001;161(6):825-831.
- (300) Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, Denke MA, Andrews TC, Germak JA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2001;23(7):424-430.
- (301) Järvelä LS, Kemppainen J, Niinikoski H, Hannukainen JC, Lähteenmäki PM, Kapanen J, et al. Effects of a home-based exercise program on metabolic risk factors and fitness in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer* 2012;59(1):155-160.
- (302) Meyer T, Lucia A, Earnest CP, Kindermann W. A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters-theory and application. *Int J Sports Med* 2005;26(S 1):S38-S48.
- (303) Hovi L, Era P, Rautonen J, Siimes MA. Impaired muscle strength in female adolescents and young adults surviving leukemia in childhood. *CANCER-PHILADELPHIA*- 1993;72:276-276.

- (304) Gocha Marchese V, Chiarello LA, Lange BJ. Strength and functional mobility in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2003;40(4):230-232.
- (305) Ness KK, Mertens AC, Hudson MM, Wall MM, Leisenring WM, Oeffinger KC, et al. Limitations on physical performance and daily activities among long-term survivors of childhood cancer. *Ann Intern Med* 2005;143(9):639-647.
- (306) Muratt MD, Perondi MB, Greve JMD, Roschel H, Pinto, Ana Lúcia de Sá, Gualano B. Strength capacity in young patients who are receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Clinics* 2011;66(7):1277-1281.
- (307) Talvensaari KK, Jämsen A, Vanharanta H, Lanning M. Decreased isokinetic trunk muscle strength and performance in long-term survivors of childhood malignancies: correlation with hormonal defects. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76(11):983-988.
- (308) Gocha Marchese V, Chiarello LA, Lange BJ. Strength and functional mobility in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* 2003;40(4):230-232.
- (309) Takken T, van der Torre P, Zwerink M, Hulzebos EH, Bierings M, Helders PJ, et al. Development, feasibility and efficacy of a community-based exercise training program in pediatric cancer survivors. *Psychooncology* 2009;18(4):440.
- (310) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355(15):1572-1582.
- (311) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(7):1359-1365.
- (312) Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'leary M, Dengel DR, Lee JM, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;107(6):1303-1312.
- (313) Järvelä LS, Niinikoski H, Lähteenmäki PM, Heinonen OJ, Kapanen J, Arola M, et al. Physical activity and fitness in adolescent and young adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Cancer Survivorship* 2010;4(4):339-345.
- (314) Huang TT, Ness KK. Exercise interventions in children with cancer: a review. *Int J Pediatr* 2011;2011:461512.
- (315) Kelly AKW. Physical activity prescription for childhood cancer survivors. *Current sports medicine reports* 2011;10(6):352-359.
- (316) Opper E, Worth A, Wagner M, Bös K. Motorik-Modul (MoMo) im Rahmen des Kinder-und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2007;50(5):879-888.

(317) Peeters J, Meitert J, Paulides M, Wiener A, Beck J, Calaminus G, et al. Health-related quality of life (HRQL) in ALL-patients treated with chemotherapy only—A report from the late effects surveillance system in Germany. *Klinische Pädiatrie* 2009;221(03):156-161.

(318) Cádiz V, Urzúa A, Campbell M. Calidad de vida en niños y adolescentes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda. *Revista chilena de pediatría* 2011;82(2):113-121.

(319) Castellano-Tejedor C, Pérez-Campdepadrós M, Capdevila L. Ejercicio físico y calidad de vida en adolescentes supervivientes a un cáncer. *Psicooncología* 2014;11(2/3):301.

(320) Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute leukemia: a systematic review. *Oncology nursing forum*; 2015.

(321) Manchola-González J, Bagur-Calafat C, Girabent-Farrés M. Fiabilidad de la versión española del cuestionario de actividad física PAQ-C. *Rev.int.med.cienc.act.fís.deporte* 2017. Mar; 65: 139-152

11 ANEXOS

ANEXO 1. Cuestionario de actividad física para adolescentes (PAQ-A)

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 +

	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					
Aeróbic/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 normalmente a la hora de la comida (antes y después 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

4. En los últimos 7 días, inmediatamente después de la escuela hasta las 6, ¿cuántos días jugaste a algún juego, hiciste deporte o bailes 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

5. En los últimos 7 días, cuantas días a partir de media tarde (entre las 6 y las 10) 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. 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 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

7. ¿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) hice actividades físicas en mi tiempo libre (por ejemplo, hacer deportes, correr, nadar, montar en bicicleta,hacer aeróbic).....

.....

A menudo (3-4 veces a la 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.....

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

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

9. ¿Estuviste enfermo esta última semana o algo impidió que hicieras normalmente actividades físicas?

Sí.....

No.....

ANEXO 2. Cuestionario de actividad física para niños (PAQ-C)

Nombre:
Sexo: M:-----F-----
Profesor:

Edad:
Grado:

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 +

	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					
Aeróbic/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)

Sí.....

No.....

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

ANEXO 3. Artículo PAQ-C

Rev.Int.med.cienc.act.fis.deporte - vol. 17 - número 65 - ISSN: 1577-0354

Manchola-González, J.; Bagur-Calafat, C. y Girabent-Farrés, M. (2017). Fiabilidad de la versión española del cuestionario de actividad física PAQ-C / Reliability Spanish Version of Questionnaire of Physical Activity PAQ-C. Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte vol. 17 (65) pp. 139-152.
<http://cdeporte.rediris.es/revista/revista65/artfiabilidad789.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.15366/rimcafd2017.65.008>

ORIGINAL

FIABILIDAD DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DEL CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA PAQ-C

RELIABILITY SPANISH VERSION OF QUESTIONNAIRE OF PHYSICAL ACTIVITY PAQ-C

Manchola-González, J.¹; Bagur-Calafat, C.² y Girabent-Farrés, M.³

¹ Departamento de fisioterapia. Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona (España)
jahndubery@uic.es

² Departamento de fisioterapia. Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona (España)
chequr@uic.es

³ Departamento de fisioterapia y bioestadística. Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona (España) girabent@uic.es

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer la colaboración de los niños del Centre d'Estudis Mollet provincia de Barcelona, directora y profesores de educación física: Rosa Matas Call, Toni Cayuela Mestre y Jose Fernández de Lombardía.

Código UNESCO / UNESCO code: 3212 Salud Pública / Public Health
Clasificación del Consejo de Europa / Council of Europe classification: 17.
Otras: Cuestionario de Actividad Física / Questionnaire of physical activity

Recibido 19 de mayo de 2014 Received May 19, 2014

Aceptado 2 de noviembre de 2015 Accepted November 2, 2015

RESUMEN

Objetivo. El objetivo de esta investigación ha sido valorar en niños españoles la fiabilidad del cuestionario de actividad física en niños mayores (PAQ-C).

Método. Se utilizó como referencia la validación de la versión traducida al castellano del cuestionario de actividad física para adolescentes PAQ-A. En una muestra de 72 niños entre 8 y 14 años, se evaluó la fiabilidad test-retest del

cuestionario PAQ-C en 3 mediciones, antes de la clase de educación física (M1), 2 horas después (M2) y al cabo de una semana (M3). La fiabilidad se calculó mediante el coeficiente de correlación intraclase (ICC) y la consistencia interna mediante el Coeficiente α de Cronbach.

Resultados: Los valores obtenidos en la puntuación total del cuestionario reflejan un ICC superior a 0.73 en todas las comparaciones, con un intervalo de confianza al 95% que sigue indicando una fiabilidad buena o excelente. La consistencia interna mostró un coeficiente de $\alpha = 0,83$.

PALABRAS CLAVE: Cuestionario, Actividad Física, Fiabilidad, Niños, Adolescentes

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to assess the reliability of the PAQ-C questionnaire in Spanish older children (PAQ-C).

Methods: A proof translation in Spanish of the physical activity questionnaire for teenager PAQ-A, was used as reference. Reliability of the test-retest questionnaire PAQ-C, was evaluated on 72 children aged between 8 and 14 years. Measurements were taken at three different stages: before the physical education class (M1), 2 hours after the lecture (M2) and one week later (M3). Reliability was calculated using the intraclass correlation coefficient (ICC) while the inner consistency by Cronbach's α coefficient.

Results: The results obtained in the overall score of the questionnaire reflect an intraclass coefficient (ICC) higher than 0.73 in every possible comparison giving a confidence interval of 95% which still indicates a good or very good reliability. The inner consistency showed a coefficient of $\alpha = 0,83$.

KEY WORDS: Questionnaire, Physical Activity, Reliability, Older children, Adolescents

INTRODUCCIÓN

La actividad física es un requisito previo para el desarrollo y crecimiento óptimo en los niños¹. Diversos autores describen en sus trabajos los efectos del ejercicio en la prevención de enfermedades crónicas²⁻⁴ y su relación con el sobrepeso y obesidad presente en población infantil^{5,6}. Esto último, es un tema de interés para las políticas de prevención de salud pública de diferentes países.

En España, el estudio de prevalencia de obesidad infantil, ALADINO⁷, revela que el exceso de peso se ha estabilizado en los últimos diez años, afectando al 45,2% de los niños y niñas con edades comprendidas desde los 6 hasta los 9 años. Estos datos respaldan la creación de la estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad y por la salud (NAOS), para

fomentar la práctica regular de actividad física entre la población Española, especialmente en la población de edad escolar.

El primer paso en el diseño de estas estrategias es el establecimiento de un diagnóstico que permita caracterizar las tendencias de la actividad física (leve, moderada, vigorosa) en esta población. En este sentido existen diversas formas para medir la actividad física, como el Agua Doblemente Marcada, la observación directa o la calorimetría indirecta, monitores de movimiento y frecuencia cardíaca, todos complejos y difíciles de utilizar para valorar grandes poblaciones⁸. Otra alternativa viable, y de fácil uso para valorar la actividad física, en estudios a gran escala son los cuestionarios⁹⁻¹⁰, por lo cual se hace necesario el desarrollo, traducción y validación de éstos en la población española.

En la actualidad se dispone del cuestionario de actividad física para adolescentes (PAQ-A) traducido y validado al castellano¹¹, es un cuestionario sencillo que valora la actividad física del adolescente, realizada en los últimos 7 días. Perteneció a una "familia" de cuestionarios muy similares que valoran la actividad física en tres grupos de edad, Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)¹².

El cuestionario específico para población infantil, entre 8-14 años, es el PAQ-C¹³ (*Physical Activity Questionnaire for Children*), es altamente comparable con el IPAQ-A. Son instrumentos idénticos excepto por la omisión de la pregunta del IPAQ-A sobre actividad relacionada con el recreo escolar.

El IPAQ-C es un cuestionario autoadministrado diseñado para medir actividad física moderada a vigorosa en niños y adolescentes, realizada en los últimos 7 días¹⁴. Consiste en diez ítems, nueve de los cuales se utilizan para calcular el nivel de actividad y el otro ítem evalúa si alguna enfermedad u otro acontecimiento impidieron a que el niño hiciera sus actividades regulares en la última semana. El resultado global del test es una puntuación de 1 a 5, de tal forma que las puntuaciones más altas indican un mayor nivel de actividad.

El PAQ-C en su versión original ha demostrado una buena consistencia interna, fiabilidad test-retest, y se ha demostrado que se correlaciona con otros instrumentos que miden la actividad física como el athletic competence, teachers' rating of physical activity, fitness assessed via a step test, y actividad física valorada por acelerómetro¹³.

El objetivo de esta investigación ha sido valorar en niños españoles la fiabilidad del cuestionario PAQ-C, utilizando como referencia la traducción al castellano del cuestionario PAQ-A, del que ya se ha demostrado su validez y fiabilidad para la población adolescente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de fiabilidad de la versión en castellano del cuestionario PAQ-C. Para la adaptación al castellano, traducción y adaptación transcultural, se utilizó la traducción y validación del cuestionario PAQ-A en adolescentes españoles realizado por Martínez Gomez, D. et al, en el 2009.¹¹, quien nos dio su autorización para su uso, el cual es un instrumento idéntico al PAQ-C excepto por la omisión de la pregunta relacionada con la actividad en el recreo, que en este caso será incluida.

No se realizó el proceso de validación del cuestionario visto que ya ha sido comprobado en su versión original y en la traducción al castellano del PAQ-A en otra franja de edad. Por lo que consideramos que no se hace necesario.

Participantes

Se seleccionaron niños, en edades comprendidas entre 8 a 14 años, del Centre d'estudis Mollet provincia de Barcelona. Se invitó a 5 grupos de clase, de quinto de primaria a 3 de ESO. Antes de entregar los cuestionarios se informó y solicitó la aceptación para participar en la investigación mediante la firma del consentimiento informado de padres y niños, de acuerdo con las premisas dictadas en la Declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos.¹⁶

De los 72 sujetos que conformaron la muestra, 38 eran niños y 34 niñas, con una media de $11,8 \pm 1,4$ años. Se excluyó de este estudio los niños que presentaban problemas de lectura y/o comprensión, así como que estuvieran enfermos en el momento de la administración del cuestionario.

El cálculo de la muestra se realizó en base a los modelos publicados por GY Zou¹⁶ fijando una potencia estadística del 80%, un nivel de significación del 5%. Así mismo, se estableció un ICC mínimo de 0.7 y un ICC esperable de 0.8. Se corrigió la n teniendo en cuenta una previsión de pérdidas del 10% y el tamaño total de la población. La población infantil española, en edades comprendidas entre 8 y 14 años, según el censo del Instituto Nacional de Estadística, a 1 de enero del 2013, era de 3.181.524 niños. De esta forma se obtuvo un tamaño de muestra necesario de n=60 individuos.

Procedimiento

El cuestionario fue administrado en 3 ocasiones (Ver Anexo 1):

1) La primera medición (M1) se realizó al inicio de clase de educación física, con previa explicación de cada ítem que se incluyó dentro del cuestionario, se insistió en que no era una evaluación.

2) Al finalizar la clase de educación física (2 horas después de facilitar el primer cuestionario) se realizó la segunda medición (M2). Esta medición no se ha realizado en la validación original ni en las diferentes validaciones del PAQ-A en adolescentes^{11,13,17}. Se tuvo en cuenta para este estudio, ya que nos permitiría evaluar la actividad física de la misma semana de referencia.

3) La tercera medición (M3) se realizó una semana después, siguiendo el mismo patrón utilizado en la versión original, el contenido y autoadministración del cuestionario PAQ-C fue la misma.¹⁴

Análisis estadístico

Los estadísticos descriptivos del estudio se muestran como media \pm desviación estándar, de las características sociodemográficas de los individuos y de cada uno de los ítems, se aporta la frecuencia de repuesta de cada una de las categorías de los ítems. Para evaluar la fiabilidad de los cuestionarios se calculó la consistencia interna mediante el coeficiente α de Cronbach, para la fiabilidad Test-Retest, en la cual se valoró la concordancia intra-observador, se utilizó el Coeficiente de Correlación Intraclass (ICC) y el intervalo de confianza de este al 95% (IC 95%). Éstos se representaron con los gráficos de Bland y Altman (Fig. 2). Se tomaron como referencia los criterios de fiabilidad descritos por Fleiss en 2004¹⁸, en los que se establece que:

- Si $ICC > 0,8$ la fiabilidad se considera excelente.
- Si $0,6 < ICC \leq 0,8$ la fiabilidad se considera buena.
- Si $0,4 < ICC \leq 0,6$ la fiabilidad se considera moderada.
- Si $ICC \leq 0,4$ la fiabilidad se considera débil o pobre.

Además se comparó mediante el test t-student si había diferencias estadísticamente significativas entre los niños y las niñas respecto a la puntuación total del cuestionario (Tabla 3).

Todos los análisis se realizaron utilizando el programa SPSS v.21 para Windows.

RESULTADOS

En la población estudiada se encontró que, de la lista de actividades (Tabla 1) que se describen en la primera pregunta del cuestionario, la más realizada (7 veces o más) fue caminar como ejercicio, en un 33,8%, y la actividad menos realizada fue esquiar en un (96,8%).

Tabla 1. Frecuencia de respuestas para cada uno de los ítems

PREGUNTAS	PUNTUACIÓN DE LAS RESPUESTAS				
	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos	5 puntos
1 pregunta: lista de actividades	70,6%	15,9%	6,4%	2,6%	4,4%
2 pregunta: educación física	0,9%	1,4%	13,4%	33,3%	50,9%
3 pregunta: descanso	19,9%	18,1%	19,9%	25,0%	17,1%
4 pregunta: comida	30,1%	14,4%	27,8%	16,2%	11,6%
5 Pregunta: tarde (14-18h)	4,7%	8,8%	41,7%	22,2%	22,7%
6 Pregunta: tarde (18-22h)	4,2%	12,0%	44,0%	28,2%	11,6%
7 pregunta: fin de semana	5,1%	19,9%	40,3%	24,1%	10,7%
8 pregunta: Intensidad semanal	8,3%	29,6%	32,9%	18,5%	10,6%
9 pregunta: frecuencia diaria	16,3%	17,4%	17,9%	17,3%	31,1%

Asimismo, un 31,5% de los niños, realizaban otro tipo de actividad física diferente a las mencionadas en la lista.

El 35,6% de los niños señalaron que el sábado es el día que realizan actividad física con más frecuencia y un 28,2% indicó que la tarde (18-22h) era el momento del día en que más activos se encontraban, horario que coincidía cuando estaban en casa.

Cabe destacar que, el porcentaje más alto de respuesta un 32,9% para la pregunta ocho sobre la actividad física realizada durante la última semana fue para una frecuencia de 3-4 veces.

En cuanto al índice de fiabilidad se tuvieron en cuenta las tres valoraciones Test-retest, por lo tanto se calcula el ICC entre M1-M2, M1-M3 y M2-M3. Todos los índices de fiabilidad entre M1-M2 fueron valores superiores a 0,8 con intervalos de confianza todos comprendidos en 0,7 – 0,9, lo cual sigue indicando un ICC considerablemente bueno. Observemos que los IC 95% tienen una amplitud pequeña (Tabla 2) (Fig. 2), lo que indica una buena precisión y una buena la fiabilidad del cuestionario traducido.

Tabla 2. Coeficiente de correlación intraclassa y suma total del PAQ-C

	Coeficiente de correlación intraclassa					
	Medición 1 y 2		Medición 1 y 3		Medición 2 y 3	
	ICC	IC 95%	ICC	IC 95%	ICC	IC 95%
1 pregunta: lista de actividades	0,863	0,790 - 0,912	0,747	0,624 - 0,834	0,800	0,699 - 0,876
2 pregunta: educación física	0,922	0,875 - 0,951	0,735	0,576 - 0,834	0,764	0,623 - 0,862
3 pregunta: descanso	0,917	0,868 - 0,948	0,814	0,703 - 0,884	0,809	0,696 - 0,880
4 pregunta: comida	0,836	0,737 - 0,897	0,794	0,671 - 0,871	0,844	0,751 - 0,902
5 Pregunta: tarde (14-18h)	0,885	0,816 - 0,928	0,797	0,676 - 0,873	0,840	0,744 - 0,900
6 Pregunta: tarde (18-22h)	0,910	0,856 - 0,944	0,737	0,580 - 0,836	0,705	0,529 - 0,815
7 pregunta: fin de semana	0,852	0,764 - 0,907	0,729	0,566 - 0,830	0,681	0,490 - 0,800
8 pregunta: Intensidad semanal	0,933	0,894 - 0,958	0,874	0,799 - 0,921	0,863	0,782 - 0,915
9 pregunta: Intensidad semanal	0,906	0,852 - 0,939	0,800	0,698 - 0,870	0,796	0,693 - 0,867
PAQ-C score	0,848	0,757 - 0,905	0,802	0,684 - 0,876	0,721	0,554 - 0,825

ICC: coeficiente de correlación intraclassa; IC 95%: intervalo de confianza al 95% del ICC

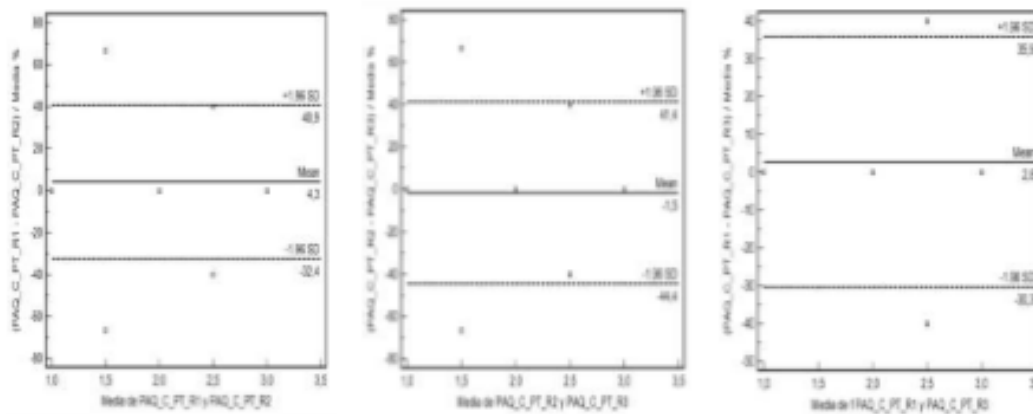


Figura 2. Gráfico de Bland y Altman para el ICC M1-M2, M2-M3 y M1-M3

La pregunta de la actividad física durante el fin de semana en las valoraciones M2 y M3 fue la que presentó una fiabilidad test-retest más baja (ICC = 0,881) con una amplitud de 0,490 – 0,800.

La media de puntuación total en las tres valoraciones fue de 2,2, con desviaciones standard del 0,5 (tabla 3). Si se considera la puntuación total según sexo, no se encuentran diferencias significativas entre niños y niñas en ninguna de las mediciones (tabla3). La fiabilidad obtenida para esta puntuación es considerablemente buena con valores de 0,8 entre M1-M2 y M1-M3, y ligeramente inferior entre M2-M3, tal y como se muestra en la tabla 2 y en los gráficos de Bland y Altman de la figura 2.

La consistencia interna del cuestionario resultó buena con un valor de α de Cronbach de 0,83.

Tabla 3. Media y desviación de la puntuación total del PAQ-C según sexo

Puntuación total PAQ-C	Niños	Niñas	Total	p-valor*
M1	2,39±0,50	2,15±0,56	2,28±0,54	0,650
M2	2,34±0,48	2,00±0,49	2,18±0,51	0,060
M3	2,29±0,46	2,12±0,54	2,21±0,50	0,179

*Prueba t-student

PAQ-C: Physical Activity Questionnaire for Children, M1: medición 1, M2: medición 2, M3: medición 3

DISCUSIÓN

La versión traducida al castellano del cuestionario PAQ-C para valorar la actividad física en niños españoles en edades comprendidas entre 8 a 14 años muestran una buena fiabilidad test-retest en la puntuación total, con valores similares en las diferentes mediciones, siendo la más alta para el test-retest realizado en la primera medición y al cabo de 2 horas ICC=0,848. El estudio original evaluó la fiabilidad de este cuestionario¹⁴ encontrando una fiabilidad test-retest con una semana entre aplicaciones de ICC=0,75 para niños y 0,82 para niñas. Estos valores son ligeramente inferiores a los encontrados en nuestro trabajo. Al inicio de esta investigación se planteó realizar una nueva medición, al cabo de 2 horas de realizar el primer cuestionario, ya que el realizar una medición con una semana entre aplicaciones podría ser una explicación a los bajos resultados encontrados en la versión original, debido a que se estarían evaluando semanas diferentes donde probablemente hayan cambiado algunas de las condiciones. Esto se puede observar en los bajos valores de fiabilidad encontrados en la pregunta relacionada con la actividad física del fin de semana, lo que sugiere que los niños presentan una mayor regularidad en la actividad física realizada entre semana durante el periodo escolar y que la variabilidad está en el fin de semana. En relación a lo anterior, se tendría que estudiar si para el incremento del nivel de ejercicio físico en los niños, lo idóneo sería realizar actividades programadas durante la semana, lo que seguramente garantizaría su adhesión.

El PAQ-A en su validación al castellano en población entre 12 y 17 años, Martínez et al.¹¹ Encontró valores de fiabilidad test-retest inferiores a los de nuestro trabajo (ICC=0,71) y a los obtenidos en el estudio original del PAQ-C. El valor de consistencia interna obtenido $\alpha=0,83$ ha sido ligeramente superior al encontrado en el estudio original $\alpha=0,79$ y el realizado por More J.¹⁹ $\alpha=0,74$ y 0,64, que evaluó el cuestionario en diferentes razas.

Por otro lado, no encontramos diferencias significativas para niños y niñas en la puntuación total del test. Crocker et al.¹⁴ señalaron que su estudio mostró diferencias significativas respecto al sexo, los niños eran significativamente más activos que las niñas, sin embargo este tipo de cuestionario ha sido diseñado para evaluar la actividad física sin hacer diferenciaciones por sexo.

Finalmente, hay que señalar el PAQ-C como un instrumento que ha demostrado tener una moderada relación con otro tipo de instrumentos y cuestionarios que miden la actividad física Moore JB et al.¹⁹ encontró en su estudio buena correlación del PAQ-C con cardiovascular fitness (CVF) y Athletic competence. Kowalski KC et al.¹³ señaló una moderada relación con otros instrumentos como el activity ranting, teacher's ranting of physical activity, Athletic competence, the Leisure Time Exercise Questionnaire, caltrac motion sensor, a 7-day physical activity recall interview y step test of fitness. Por tanto, el PAQ-C es un instrumento que permite valorar, de forma fiable, la actividad física en periodos en los que esta es regular, como lo es durante el curso escolar en niños con edades comprendidas entre 8 a 14 años, teniendo en cuenta que

presenta algunas limitaciones como son, el no permitir el cálculo del gasto estimado de calorías, y no discrimina entre actividad vigorosa y moderada.

CONCLUSIÓN

El cuestionario de actividad física PAQ-C presenta una buena fiabilidad para valorar la actividad física en niños españoles de entre 8 y 14 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Booth ML, Okely AD, Chey T, Bauman A. The reliability and validity of the physical activity questions in the WHO health behaviour in schoolchildren (HBSC) survey: A population study. *Br J Sports Med.* 2001;35(4):263-267.
2. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(19):2024-2035. doi: 10.1001/jama.2009.681; 10.1001/jama.2009.681.
3. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, et al. Exercise training in heart failure: From theory to practice. A consensus document of the heart failure association and the european association for cardiovascular prevention and rehabilitation. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):347-357. doi: 10.1093/eurjhf/hfr017; 10.1093/eurjhf/hfr017.
4. Muir JM, Ye C, Bhandari M, Adachi JD, Thabane L. The effect of regular physical activity on bone mineral density in post-menopausal women aged 75 and over: A retrospective analysis from the canadian multicentre osteoporosis study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:253-2474-14-253. doi: 10.1186/1471-2474-14-253; 10.1186/1471-2474-14-253.
5. Bentley J. Exercise advice could prevent obesity and heart disease in children. *Nursing Children and Young People.* 2013;25(6):11-11.
6. Rao G. Childhood obesity: Highlights of AMA expert committee recommendations. *Am Fam Physician.* 2008;78(1):56-63.
7. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Estudio de prevalencia de la obesidad infantil: Estudio ALADINO (alimentación, actividad física, desarrollo infantil y obesidad). *Rev. Pediatr Aten Primaria.* 2011;13:493-495. doi: <http://www.naos.aesan.msp.es/naos/investigacion/aladino/>.
8. Warren JM, Ekelund U, Besson H, et al. Assessment of physical activity - a review of methodologies with reference to epidemiological research: A report of the exercise physiology section of the european association of cardiovascular prevention and rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(2):127-139. doi: 10.1097/HJR.0b013e32832ed875; 10.1097/HJR.0b013e32832ed875.
9. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-1395. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
10. Helmerhorst HJ, Brage S, Warren J, Besson H, Ekelund U. A systematic review of reliability and objective criterion-related validity of physical activity questionnaires. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2012;9:103-5868-9-103. doi: 10.1186/1479-5868-9-103; 10.1186/1479-5868-9-103.

11. Martínez-Gómez D, Martínez-de-Haro V, Pozo T, et al. Reliability and validity of the PAQ-A questionnaire to assess physical activity in Spanish adolescents. *Rev Esp Salud Pública*. 2009;83(3):427-439.
12. Kim Y, Park I, Kang M. Convergent validity of the international physical activity questionnaire (IPAQ): Meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2013;16(3):440-452. doi: 10.1017/S1368980012002998; 10.1017/S1368980012002998.
13. Kowalski KC, Crocker PR, Faulkner RA. Validation of the physical activity questionnaire for older children. *Pediatric exercise science*. 1997;9:174-186.
14. Crocker PR, Bailey DA, Faulkner RA, Kowalski KC, McGrath R. Measuring general levels of physical activity: Preliminary evidence for the physical activity questionnaire for older children. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(10):1344-1349.
15. World Medical Association. *World Medical Association Declaration of Helsinki*. World Medical Association. 2008.
16. Zou GY. Sample size formulas for estimating intraclass correlation coefficients with precision and assurance. *Stat Med*. 2012;31(29):3972-3981. doi: 10.1002/sim.5468; 10.1002/sim.5468.
17. Guedes DP, Lopes CC, Guedes J. Reprodutibilidade e validade do questionário internacional de atividade física em adolescentes. *Rev Bras Med Esporte*. 2005;11(2):151-158.
18. Fleiss JL, Levin BA, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*. 3rd ed. Hoboken, N.J.: J. Wiley; 2003:780.
19. Moore JB, Hanes JC, Jr, Barbeau P, Gutin B, Trevino RP, Yin Z. Validation of the physical activity questionnaire for older children in children of different races. *Pediatr Exerc Sci*. 2007;19(1):6-19.

Número de citas totales / Total references: 19 (100%)

Número de citas propias de la revista / Journal's own references: 0 (0%)

ANEXO 4: Hoja de información y consentimiento informado para padres y/o tutor. etapa 1

Codi de l'estudi: FIS-2013-05

Versió del protocol: 1.0

Data de la versió: 15/10/2013

Data de presentació: 14/10/2013

Títol del Projecte: Validació al castellà del qüestionari d'activitat física PAQ-C en nens Espanyols

Director/a del Projecte: Dra. Caritat Bagur
Investigador/a: Jahn Dubery Manchola Gonzalez
Departament: Fisioteràpia

Aquesta full de Consentiment Informat, pot contenir paraules que vostè no compregui. Si us plau, pregunti a la persona encarregada de l'estudi perquè li expliqui qualsevol paraula o informació que vostè no entengui amb claredat.

I-INTRODUCCIÓ

Vostè ha sigut invitat a participar en un estudi d'investigació. Abans que decideixi participar-hi, si us plau llegeixi aquest consentiment cuidadosament i faci totes les preguntes que vostè tingui, per assegurar-se que entén els procediments de l'estudi, incloent riscos i beneficis.

II-PROPÒSIT DE L'ESTUDI

Com a una part del Projecte d'investigació del programa de fisioteràpia que es desenvolupa en la Universitat Internacional de Catalunya, s'està portant a terme un estudi sobre validació al castellà del qüestionari d'activitat física PAQ-C en nens Espanyols. Per a recopilar la informació necessària, es realitzarà una entrevista personal. L'invitem a col.laborar en aquesta investigació i aportar les seves opinions en quant al tema de l'estudi mitjançant la seva participació.

III-PARTICIPANTS DE L'ESTUDI

Vostè ha sigut invitat perquè es troba en el rang d'edat de l'estudi, a més participas sense coacció i per voluntat pròpia. Participaran en l'estudi un total aproximat de 60 persones, lo que constitueix la mostra de l'estudi.

IV-PROCEDIMENTS

L'IPAQ es un qüestionari internacional d'activitat física que es troba validat en diferents idiomes, ja que es una eina fiable i de fàcil us.

Aquest qüestionari permet la valoració dels nivells de activitat física de la població en general.

L'objectiu d'aquest estudi es realitzar la validació al Castellá del qüestionari IPAQ-C en nens Espanyols de 8 a 14 anys.

La decisió sobre la participació o no participació del seus fills en l' investigació es seva. Si decidiesen participar, se'ls hi entregarà el formulari del consentiment informat per que ho firmin.

Els nens tindran que contestar a les preguntes que estarán en el qüestionari, el qual valora l'activitat física realitzada en els últim 7 dies.

El qüestionari s'administrarà en dos dies diferents durant la classe d'educació física

V-RISCOS O INCOMODITATS

Encara que aquest estudi, no comporti riscos per a la seva persona, davant qualsevol problema, vostè podria rebre assistència al Centred'estudis Mollet.L'estudi, consisteix en recollir la seva opinió mitjançant un qüestionari sobre activitat física en els últim 7 dies.

VI-BENEFICIS

Encara que vostè no rebi cap benefici directe de la seva participació, les troballes de l'estudi, podrien beneficiar a la seva comunitat. La informació que es recopili, podrà facilitar-se als professionals de la salut i a programes que treballen directe o indirectament en el camp de la prescripció del exercici físic

VII-COSTOS

No hi ha cap cost per a la seva participació en l'estudi.

VIII-INCENTIU PEL PARTICIPANT

A vostè no se li pagarà res pel fet de participar en l'estudi.

IX-PRIVACITAT I CONFIDENCIALITAT

Segons la Llei de Protecció de Dades 15/1999 (LOPD), la informació que vostè porti a l'estudi, serà totalment anònima i confidencial. Els documents que siguin utilitzats en les entrevistes, seran guardats en un espai segur, en el qual només hi tindrà accés l'investigador de l'estudi. S'assignarà un codi a cada entrevista, per tant, les seves dades personals, no seran divulgades en cap moment. La informació obtinguda només s'utilitzarà per a complir el propòsit esmentat en aquesta carta. Les dades que es recollin, seran analitzades en grup, sense que es pugui identificar als participants de l'estudi.

Aquesta autorització, servirà fins al final de l'estudi, a menys que vostè la cancel.li abans. Vostè pot cancel.lar aquesta autorització en qualsevol moment enviant un avís escrit o telefònic a l'Investigador en la següent direcció: jahndubery@uic.es

X-PARTICIPACIÓ EN L'ESTUDI

La seva participació en aquest estudi, és totalment voluntària. Vostè pot decidir no participar o retirar-se de l'estudi en qualsevol moment. La seva decisió, no comportarà cap penalitat ni pèrdua de beneficis als quals vostè hi tingui dret.

XI-PREGUNTES

Si té alguna pregunta sobre aquest estudi o sobre la seva participació en el mateix, o si pensa que ha patit alguna lesió associada a l'estudi, vostè pot contactar amb: Jahn Dubery Manchola.

No signi aquest consentiment, a menys que vostè hagi tingut l'oportunitat de fer preguntes i rebre respostes satisfactòries per a totes les seves preguntes.

Si vostè signa acceptant participar en aquest estudi, rebrà una còpia.

XII-CONSENTIMENT

He llegit la informació d'aquesta full de consentiment, o me l'han llegit de forma adequada. Totes les meves preguntes sobre l'estudi i la meva participació, han sigut contestades.

Al signar aquesta full de consentiment, no s'ha renunciat a cap dels drets legals.

Nom del tutor/padre

Signatura del tutor/padre

Data

Signatura de l'Investigador Principal

ANEXO 5. Consentimiento del menor. ETAPA 1

ASSENTIMENT DEL MENOR (de 12 a 17 anys d'edat)

Jo,....., nascut a, el dia

- sota el consentiment del meu pare/mare/tutor o tutora,
- informat de forma verbal i escrita de l'estudi que se'm realitzarà,
- després d'haver comprès el que se m'ha explicat,
- després d'haver comentat l'estudi i fet preguntes al professional responsable,

dono el meu assentiment per prendre part en l'estudi i, si el meu pare/mare/tutor o tutora ho decideix, podré retirar-me en qualsevol moment sense que això afecti la meva futura assistència mèdica.

Entenc que rebré una còpia d'aquest formulari d'assentiment.

Signatura del menor o de la menor

Signatura del pare/mare/tutor o tutora

Data de la signatura

Núm. de DNI

ANEXO 6. Cuaderno de recogida de datos. Etapa 2

Efectos de un Programa de Ejercicio Físico en Pacientes con Diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, Sometidos a Quimioterapia y/o Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Edad Pediátrica

Código: IIBSP-EJE-2013-150

Versión 3: de de 201

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Nº Inclusión:

Nº Aleatorización:

INSTRUCCIONES PARA LA CUMPLIMENTACIÓN DEL CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Por favor:

1. Escriba con letra clara y trazo firme
2. Utilice bolígrafo de tinta negra
3. Marque con una equis (X) la opción correcta

Sí No

4. Complete todas las fechas, indicando **día**, **mes** y **año** según lo indicado en el CRD.

|_3_|_0_| - |_0_|_1_| - |_2_|_0_|_1_|_3_|

día mes año

5. En el caso de que el día, mes o año sean desconocidos deberá marcarse con una línea

|_ - |_ - | - |_0_|_1_| - |_2_|_0_|_1_|_3_|

día mes año

6. **Responda a todas las preguntas, ninguna casilla debe quedar en blanco.**

Especifique NA (si el campo no aplica) o ND (si no disponible).

7. Si se interrumpe **el tratamiento antes de finalizar**, por favor rellene la **hoja de fin de tratamiento**.

8. No utilice líquido corrector (Tipp-Ex®).

- Tache con una simple línea horizontal el dato erróneo y escriba el correcto al lado.

9. Los errores tienen que permanecer legibles. Cualquier **corrección** necesaria debe ser realizada y contrafirmada por el investigador, especificando la fecha de tal corrección e iniciales de quien la hace.

MEDICACIÓN

¿Con que tratamiento fue tratada la Leucemia?

.....

.....

.....

.....

Indicar todos los fármacos que está tomando

Fármaco (principio activo)	Dosis (unidades)	Vía Adm.*	Frecuencia	Tratamiento		Indicación
				Fecha Inicio	Fecha Final	

1.						
----	--	--	--	--	--	--

2.						
----	--	--	--	--	--	--

3.						
----	--	--	--	--	--	--

4.						
----	--	--	--	--	--	--

5.						
----	--	--	--	--	--	--

6.						
----	--	--	--	--	--	--

7.						
----	--	--	--	--	--	--

8.						
----	--	--	--	--	--	--

9.						
----	--	--	--	--	--	--

ECOCARDIOGRAFÍA

Pegar resultado

Normal

Anormal

Sin relevancia clínica

Clínicamente relevante

OBSERVACIONES

.....

.....

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

(Táchese donde
corresponda)

1. Pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica.....

No

2. Pacientes que hayan sido sometidos a quimioterapia y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos en edad pediátrica

No

3. Edad para valoración cardíaca comprendida entre los 7 años hasta los 20 años.....

No

4. En remisión completa mínima de un año (definir el tiempo máximo del alta) de su enfermedad neoplásica en el momento de iniciar el programa de ejercicio físico.

Si

No

5. Sin anomalías cardíacas estructurales y con buena contractilidad cardíaca, definida como fracción de eyección de ventrículo izquierdo igual o superior al 60%. Valorado con ecocardiografía bidimensional y Doppler completo.....

Si

No

Para la selección de este voluntario todas las respuestas deben ser AFIRMATIVAS

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

(Táchese donde
corresponda)

1. Pacientes con cardiopatía congénita Si
2. Recidiva de enfermedad neoplásica Si
3. Signos clínicos o subclínicos de insuficiencia cardiaca Si No
4. xxx Ecocardiografía de función diastólica y/o sistólica Si No

Para la selección de este voluntario todas las respuestas deben ser **NEGATIVAS**

Por favor, añadir **FIRMA DEL INVESTIGADOR** que acepta la inclusión del voluntario en el estudio.

Pre-Intervención

Día de Inicio de Intervención:

Día:
 día mes año

Firma: _____

Grupo:

ECOCARDIOGRAFÍA

Pegar resultado (mismo informe que visita de inclusión)

Normal

Anormal

Sin relevancia clínica

Clínicamente relevante

OBSERVACIONES

.....

.....

PRUEBA DE ESFUERZO

Pegar resultado

OBSERVACIONES

.....

.....

.....

.....

.....

CAPACIDAD FÍSICA

Fuerza

Hand grip: NW

Flexibilidad:

test sit-and-reach: cm

Movilidad funcional

TUG: TUDS:

Valoración Actividad Física

IPAQ-C:

IPAQ-A

Puntuación:

CALIDAD DE VIDA

CHIP-CE/CRF

CHIP-CE-PRF

CHIP-AE ADOLESCENTE

Puntuación:

Puntuación:

Puntuación:

OBSERVACIONES

.....

.....

.....

.....

.....

LLAMADAS TELEFÓNICAS DE SEGUIMIENTO

Fecha llamada: - - Hora: :

OBSERVACIONES

.....

.....

.....

.....

INCIDENCIAS / DESVIACIONES

.....

.....

.....

.....

Post-Intervención

Día de Inicio de Intervención:

Día: --

día mes año

Firma: _____

Grupo

ECOCARDIOGRAFÍA

Pegar resultado (mismo informe que visita de inclusión)

Normal

Anormal

└─┬─> { Sin relevancia clínica
 Clínicamente relevante

OBSERVACIONES

.....

.....

PRUEBA DE ESFUERZO

Pegar resultado

OBSERVACIONES

.....

.....

.....

.....

.....

CAPACIDAD FÍSICA

Fuerza

Hand grip: NW

Valoración Actividad Física

IPAQ-C:

Flexibilidad:

test sit-and-reach: cm

IPAQ-A

Movilidad funcional

Puntuación:

TUG: TUDS:

CALIDAD DE VIDA

CHIP-CE/CRF

CHIP-CE-PRF

CHIP-AE ADOLESCENTE

Puntuación:

Puntuación:

Puntuación:

OBSERVACIONES

.....

.....

.....

.....

.....

HOJA DE FIN ESTUDIO

¿Finalización Prematura del Estudio?

- NO (rellene fecha)
- SI (rellene fecha y causa)



Fecha finalización Estudio

día		mes		año	



Semanadel estudio

--	--	--	--

Indique la causa fundamental para la interrupción (Marque sólo una casilla):

- Por violación del protocolo
- Por decisión del voluntario
- Acontecimiento Adverso (regístrelo con detalle en la hoja correspondiente).

Observaciones:.....
.....
.....
.....

ANEXO 7. Hoja de información <12 años. Etapa 2

Participaras en un estudio que estará dividido en dos grupos, un grupo realizará ejercicio 3 veces por semana durante 6 meses y el otro grupo no realizará ejercicio.

Al comenzar el estudio se realizarán, unos exámenes médicos no dolorosos, donde se evaluará el corazón y la capacidad para hacer ejercicio, a demás deberás rellenar unos cuestionarios con preguntas sobre la actividad física que realizas y datos generales personales y de tus padres.

Este mismo día se te dirá si tendrás que hacer el programa de ejercicio o no tendrás que hacerlo.

Los exámenes y cuestionarios se deberán realizar nuevamente después de 6 meses

HOJA DE INFORMACIÓN AL REPRESENTANTE LEGAL

TÍTULO DEL ESTUDIO: EFECTOS DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA, SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA Y/O TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EDAD PEDIÁTRICA.

CÓDIGO DEL ESTUDIO: IIBSP-EJE-2013-150

PROMOTOR: Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-IIB Sant Pau

INVESTIGADOR PRINCIPAL:Roser Álvarez Pérez,Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. c/ Sant Antoni MariaClaret, 167 08025 Barcelona. Tel: 93.553.70.75. e-mail: ralvarez@santpau.cat

CENTRO: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Este es un estudio aleatorizado, lo que quiere decir que habrá dos grupos y usted será asignado a uno u otro por el azar. Uno de los grupos, llamado **grupo control** no recibirá la intervención mediante el programa de ejercicio físico, sin embargo se le realizarán las mismas pruebas que al **grupo de intervención** y que están descritas en esta hoja.

El **grupo de intervención** participará en un programa de ejercicio físico dirigido a niños y adolescentes. El objetivo es evaluar el impacto de un programa de ejercicio en la mejora de las capacidades físicas de los niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer.

Ambos grupos participarán en las siguientes pruebas:

Primera visita un ecocardiograma y una prueba de esfuerzo. Posterior a la realización de estas pruebas, los niños y adolescentes realizaran test físicos de fuerza, movilidad, flexibilidad y completaran cuestionarios que evalúan su

actividad física y calidad de vida. Dichas pruebas se realizarán al inicio y al final del estudio. La fisioterapeuta se mantendrá en contacto por vía telefónica 1 vez a la semana para aclarar dudas en general o respecto a la rutina de ejercicio de **grupo de intervención**. El número total de visitas será de 2, una al inicio del estudio y otra luego de 6 meses, cada visita durará aproximadamente 4 horas. El número total de participantes en el estudio serán 20 niños y/o adolescentes.

El **grupo de intervención** participará en un programa de ejercicio físico de la siguiente manera:

Durante la primera visita la fisioterapeuta explicará el manejo de una página web donde se encontrará toda la información referente a la rutina de ejercicio que realizarán durante el periodo de intervención. Cada rutina estará explicada mediante un video que contiene los ejercicios específicos para el día, número de repeticiones, tiempo etc.

Es responsabilidad de los padres el registro del cumplimiento de la rutina, mediante un formulario que encontrará en la web.

El programa de ejercicios deberá realizarse durante 24 semanas (6 meses), pasado este tiempo deberá asistir por segunda vez al hospital, donde se repetirán las mismas pruebas y test de la primera visita, tal como se indicó anteriormente.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

No se esperan riesgos derivados de la participación en este estudio. Es posible que tampoco se obtengan beneficios por participar, no obstante los resultados del estudio permitirán conocer si un programa de ejercicio mejora las capacidades físicas y cardiológicas de los pacientes en edad pediátrica supervivientes de cáncer.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De

acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, n° de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Ninguna de las pruebas ni intervenciones dentro del estudio supondrán un gasto económico para el participante, tampoco se prevé compensación económica.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno. En cualquier caso, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Le informamos que al tratarse de la participación de su hijo que tiene más de 12 años de edad, se le va a entregar a él mismo una hoja de información y consentimiento informado adaptados a su capacidad de entendimiento y deberá firmarlos.

Si tiene alguna duda o desea mayor información, puede contactar con la investigadora principal del estudio.

Muchas gracias por su colaboración.

Hoja de información al paciente >12 años. Etapa 2

TÍTULO DEL ESTUDIO: EFECTOS DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA, SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA Y/O TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EDAD PEDIÁTRICA.

CÓDIGO DEL ESTUDIO: IIBSP-EJE-2013-150

PROMOTOR: Institut de Recerca de l'Hospital de la SantaCreu i Sant Pau-IIB Sant Pau

INVESTIGADOR PRINCIPAL:Roser Álvarez Pérez, Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. c/ Sant Antoni MariaClaret, 16708025 Barcelona. Tel: 93.553.70.75. e-mail: ralvarez@santpau.cat

CENTRO: Hospital de la SantaCreu i Sant Pau

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Este es un estudio aleatorizado, lo que quiere decir que habrá dos grupos y usted será asignado a uno u otro por el azar. Uno de los grupos, llamado **grupo control** no recibirá la intervención mediante el programa de ejercicio físico, sin embargo se le realizarán las mismas pruebas que al **grupo de intervención** y que están descritas en esta hoja.

El **grupo de intervención** participará en un programa de ejercicio físico dirigido a niños y adolescentes. El objetivo es evaluar el impacto de un programa de ejercicio en la mejora de las capacidades físicas de los niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer.

Ambos grupos participarán en las siguientes pruebas:

Primera visita un ecocardiograma y una prueba de esfuerzo. Posterior a la realización de estas pruebas, los niños y adolescentes realizaran test físicos de fuerza, movilidad, flexibilidad y completaran cuestionarios que evalúan su actividad física y calidad de vida. Dichas pruebas se realizarán al inicio y al final del estudio. La fisioterapeuta se mantendrá en contacto por vía telefónica 1 vez a la semana para aclarar dudas en general o respecto a la rutina de ejercicio de **grupo de intervención**. El número total de visitas será de 2, una al inicio del estudio y otra luego de 6 meses, cada visita durará aproximadamente 4 horas. El número total de participantes en el estudio serán 20 niños y/o adolescentes.

El **grupo de intervención** participará en un programa de ejercicio físico de la siguiente manera:

Durante la primera visita la fisioterapeuta explicara el manejo de una página web donde se encontrara toda la información referente a la rutina de ejercicio que realizaran durante el periodo de intervención. Cada rutina estará explicada mediante un video que contiene los ejercicios específicos para el día, número de repeticiones, tiempo etc.

Es responsabilidad de los padres el registro del cumplimiento de la rutina, mediante un formulario que encontrara en la web.

El programa de ejercicios deberá realizarse durante 24 semanas (6 meses), pasado este tiempo deberá asistir por segunda vez al hospital, donde se

repetirán las mismas pruebas y test de la primera visita, tal como se indicó anteriormente.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

No se esperan riesgos derivados de la participación en este estudio. Es posible que tampoco se obtengan beneficios por participar, no obstante los resultados del estudio permitirán conocer si un programa de ejercicio mejora las capacidades físicas y cardiológicas de los pacientes en edad pediátrica supervivientes de cáncer.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación

Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Ninguna de las pruebas ni intervenciones dentro del estudio supondrán un gasto económico para el participante, tampoco se prevé compensación económica.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno. En cualquier caso, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Le informamos que al tratarse de la participación de su hijo que tiene más de 12 años de edad, se le va a entregar a él mismo una hoja de información y consentimiento informado adaptados a su capacidad de entendimiento y deberá firmarlos.

Si tiene alguna duda o desea mayor información, puede contactar con la investigadora principal del estudio.

Muchas gracias por su colaboración.

ANEXO 8: Consentimiento Informado

Título del estudio:EFECTOS DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA Y/O TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EDAD PEDIÁTRICA.

Yo(nombre y pellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....
.....

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidadosmédicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....

Firma del paciente

Fecha:

.....

Firma del investigador

Fecha:

Consentimiento Informado Para Menores 12 Años

Título del estudio: EFECTOS DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA Y/O TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EDAD PEDIÁTRICA.

Yo (nombre y apellidos)en calidad de.....(relación con el participante)
de.....(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- En mi presencia se ha dado a.....(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que(nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....
Firma del representante

Fecha:

.....
Firma del investigador

Fecha: