



Universidad de Valladolid



Facultad
de Fisioterapia
de Soria

FACULTAD DE FISIOTERAPIA

Grado en Fisioterapia

TRABAJO FIN DE GRADO

**Abordaje fisioterápico en pacientes con
leucemia linfoblástica aguda en población
infantil.**

Presentado por: Ricardo Medrano de la Fuente.

Tutor/es: María Teresa Mingo Gómez.

Soria, 6 de Julio de 2016.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

ECAs: Ensayos clínicos aleatorizados.

Peds Q.L.: Pediatric Quality of Life Inventory.

ÍNDICE:

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1 ¿Qué es la leucemia?	5
2.2 Tipos de leucemias.....	5
2.3 Leucemia linfoblástica aguda y fisioterapia.....	6
2.4 Instrumentos de medida	6
3. JUSTIFICACIÓN.....	10
4. OBJETIVOS.....	11
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	11
5.1 Búsqueda en <i>PubMed</i>	12
5.2 Búsqueda en <i>PEDro</i>	13
5.3 Búsqueda en la Biblioteca Cochrane Plus	13
5.4 Búsqueda en <i>Web of Science</i>	13
5.5 Búsqueda en <i>Trip Database</i>	14
5.6 Calidad metodológica de los estudios.....	14
6. RESULTADOS.....	16
6.1 Procedimientos llevados a cabo en los estudios.	18
6.2 Calidad de vida.....	24
6.3 Capacidad aeróbica.....	25
6.4 Funcionalidad del movimiento.	26
6.5 Rango de movimiento / flexibilidad.....	27
6.6 Trabajo de fuerza.	28
7. DISCUSIÓN.	29
8. LIMITACIONES.....	33
9. CONCLUSIONES.	34
10. BIBLIOGRAFÍA.	35
11. ANEXO. Lista comprobaciones de PRISMA	39

1. RESUMEN.

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda constituye uno de los procesos oncológicos con mayor incidencia dentro de la población pediátrica a nivel mundial. Afortunadamente, el índice de supervivencia entre pacientes con este tipo de patología es cada vez mayor gracias a los avances de la medicina en los tratamientos oncológicos. Pero estos mismos tratamientos en muchas ocasiones pueden provocar efectos secundarios que repercuten sobre la calidad de vida, capacidad aeróbica, funcionalidad del movimiento, flexibilidad y fuerza dificultando sus actividades de la vida diaria. La práctica de la fisioterapia con estos pacientes consiste principalmente en la pauta de ejercicio físico en busca de una mejora en las cualidades anteriormente nombradas.

Objetivo: Conocer el abordaje fisioterápico para intentar minimizar o reducir al máximo los efectos secundarios que pueden producir los tratamientos oncológicos que reciben estos pacientes, principalmente sobre el aparato locomotor y la calidad de vida. **Material y métodos:** Se realizaron diferentes búsquedas relacionadas con este tipo de población y la fisioterapia en 5 bases de datos: *PubMed*, *PEDro*, La Biblioteca Cochrane Plus, *Web of Science* y *Trip Database*.

Resultados: Se obtuvieron 4 ensayos clínicos aleatorizados que además de respetar los criterios de inclusión de esta revisión, superaron las escalas de calidad *PEDro* y *CASPe*. La población de estos 4 estudios pertenece a la edad pediátrica, no superando en ningún caso los 18 años de edad. Los participantes del grupo intervención de todos los ensayos clínicos añadidos a esta revisión deben realizar un programa de ejercicio físico diseñado por diferentes profesionales. **Conclusión:** Parece que la práctica de ejercicio físico no está relacionada con la mejora de la calidad de vida ni con una mejora del rango de movimiento en estos pacientes. Por otro lado sí hay indicios de que mejore la capacidad aeróbica, la funcionalidad del movimiento y la fuerza de ciertos músculos. Se necesitan más estudios con mejores aclaraciones en el diseño del programa de ejercicio y con grupos de pacientes que estén en la misma fase del tratamiento oncológico para llegar a conclusiones más relevantes.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1 ¿Qué es la leucemia?

“Las leucemias son neoplasias de células hematopoyéticas que proliferan inicialmente en la médula ósea y posteriormente se diseminan a la sangre e incluso a otros tejidos”¹.

Dichas células maduran y se pueden acumular en la médula ósea, impidiendo la hematopoyesis normal. De esta manera la mayor parte de los elementos linfoides o mieloides de la sangre pueden llegar a ser inmaduros¹.

Cabe destacar que según datos de la Agencia Internacional de Investigación en el Cáncer (*“International Agency for Research on Cancer”*) durante el año 2012 contrajeron esta enfermedad 351965 personas en el mundo, de las cuales 200676 fueron varones y 151286 fueron mujeres. En Europa enfermaron 82329 personas, de las cuales 46449 fueron varones y 35880 fueron mujeres. En España enfermaron 5190 personas, de las cuales 3028 fueron varones y 2162 fueron mujeres².

2.2 Tipos de leucemias.

De manera muy general se puede decir que las leucemias se dividen en dos grandes grupos: mieloides y linfoides. Aunque también podemos hablar de leucemias de células plasmáticas o de eritroglucemias¹.

Las leucemias linfoides y mieloides a su vez pueden ser agudas o crónicas. De esta manera, por un lado tenemos leucemias linfáticas agudas, también llamadas leucemias linfoblásticas agudas, y leucemias mieloides agudas. Por otro lado encontramos leucemias linfoides crónicas y leucemias mieloides crónicas¹.

Sin lugar a dudas esta clasificación se puede completar, quedando una clasificación más concreta y específica. Debido a su complejidad y amplitud consideramos que sería más propio de un trabajo de medicina, concretamente en el ámbito de la oncología, pediatría o hematología.

Dentro de todas las leucemias, la leucemia linfoblástica aguda (LLA), es el cáncer más típico en la población infantil española, con unos 40 casos por millón de habitantes niños/año. También se calcula que la proporción entre

niños y niñas es 2:1 respectivamente y que la franja de edad en la cual hay más posibilidades de padecerlo es entre los 2 y los 5 años³.

2.3 Leucemia linfoblástica aguda y fisioterapia.

La mayoría de este tipo de pacientes va a sufrir efectos secundarios como consecuencia del tratamiento oncológico que reciben para combatir su enfermedad. Se van a ver comprometidas funciones neuromusculares y musculoesqueléticas. Por ello, en estos pacientes podemos encontrar una disminución en la motricidad fina y gruesa, pobre actividad física, parestesias, dolor, calambres musculares, debilidad muscular y reducción del ángulo de dorsiflexión debido a una reducción de la extensibilidad del gemelo y el sóleo entre otros problemas ⁴⁻⁶.

A todos estos efectos, hay que sumar la alta probabilidad que tienen estos pacientes de sufrir osteopenia y por tanto desarrollar en el futuro osteoporosis⁷.

La práctica de la fisioterapia con este tipo de pacientes va a consistir en aplicar un programa de ejercicios para intentar reducir al máximo todos los efectos descritos anteriormente, en busca de una mejora en la calidad de vida, fuerza, flexibilidad, capacidad aeróbica y por tanto ser capaces de conseguir una mejor funcionalidad del movimiento para que puedan enfrentarse mejor a las actividades de la vida diaria.

Para ello el fisioterapeuta deberá conocer qué tipo de ejercicios pautar y cómo pautarlos, sin obviar los métodos de valoración que le permitirá conocer si realmente sus tratamientos están surgiendo efectos, y si lo hacen conocer si son positivos o negativos.

2. 4 Instrumentos de medida:

Para la práctica de la fisioterapia con estos pacientes, es necesario conocer algunos test que nos ayudan a valorar de forma objetiva ciertas cualidades en ellos.

2.4.1 Time up and down stairs⁸: Para la realización de este test, el niño debe ser capaz de subir y bajar 14 escalones. El participante puede subir y bajar los escalones utilizando la técnica que quiera, siempre que suba y baje de frente. El fisioterapeuta da una orden y el participante comienza a subir. En el escalón

número 14, el niño/a se da la vuelta y comienza a bajar los escalones. El fisioterapeuta debe medir el tiempo desde que se da la orden hasta que el niño ha bajado y apoya los pies en el suelo.

Si el paciente llevara ortesis, se debe reflejar.

2.4.2 Time up and go test^{8,9}: Para la realización de este test, el niño se debe sentar en una silla cuya altura se pueda regular. El niño debe tener 90° de flexión de rodilla y de cadera, con los pies apoyados en el suelo. Cuando está en esta posición, el fisioterapeuta le da una orden. Una vez dada esta orden el niño se levanta, anda 3 metros, se da la vuelta y anda de nuevo los tres metros y se sienta. El fisioterapeuta debe medir el tiempo desde que se ejecuta la orden hasta que se sienta. Durante esta prueba no se puede correr, pero sí se puede usar los reposabrazos de la silla si lo desean.

Los participantes tienen 3 intentos, se escoge el mejor tiempo de los 3.

Al igual que en el test anterior, si el participante llevara ortesis se debe reflejar.

2.4.3 Pediatric Quality of Life Inventory 4.0^{10,11}: Este test se creó con la intención de medir aspectos relacionados con la calidad de vida de chicos con edades comprendidas entre los 2 y los 18 años. El cuestionario se pasa tanto a los niños como a los padres de los niños. En los niños cuya edad está entre los 2 y los 4 años, únicamente contestan los padres.

Consta de 23 preguntas, divididas en diferentes categorías: 8 pertenecen a “función física”, 5 a “función emocional”, 5 a “función social” y los 5 restantes a “función escolar”. En el cuestionario para padres de los niños con edades comprendidas entre 2 y 4 años únicamente se pasan 3 preguntas en el apartado “función escolar”.

Dependiendo de la edad de los niños, este cuestionario presenta diferencias a la hora de cumplimentarse, tanto para los padres como para los niños. No tiene la misma forma el cuestionario que se pasa a los niños cuya edad está entre los 5-7 años, 8-12 años y 13-18 años. Pasa lo mismo con el cuestionario que rellenan los padres cuyos hijos tienen edades comprendidas entre los 2-4 años, 5-7 años, 8-12 años y 13-18 años. A pesar de ello las respuestas son muy similares.

El profesional le pregunta cuánto le ha afectado la cuestión correspondiente a cada pregunta en el último mes. Los niños con una edad comprendida entre los 8 y los 18 años y los padres tienen 5 posibles respuestas. (0= ningún problema; 1= casi nunca supone un problema; 2= a veces supone un problema; 3=a menudo supone un problema; 4= muchas veces supone un problema). Los niños con edades comprendidas entre los 3 y los 5 años tienen tres posibles respuestas (0= ningún problema; 2= a veces supone un problema; 4= muchas veces supone un problema).

Una vez hecho esto, se pasan las puntuaciones obtenidas a una escala de 100 puntos (0=100; 1=75; 2=50; 3=25 y 4=0). Más tarde se suman los puntos totales y se dividen por el número de preguntas contestadas, de tal manera que una puntuación más alta indica una mejor calidad de vida. Cabe destacar que si más de la mitad de las preguntas del cuestionario no se responden, los resultados no son válidos.

2.4.4 *Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Cancer module*¹²: Este cuestionario es una adaptación del anterior, cambiando algún matiz, consiguiendo más especificidad para su uso con pacientes oncológicos infantiles.

Este cuestionario consta de 27 preguntas divididas en 8 apartados. 2 preguntas pertenecen a “Dolor y daño”, 5 a “nauseas”, 3 a “procedimiento ansiedad”, 3 a “tratamiento de la ansiedad”, 3 a “miedo”, 5 a “problemas cognitivos”, 3 a “percepción de la apariencia física” y los 3 restantes a “comunicación”.

La forma de responder a este cuestionario se realiza de la misma forma que el anterior. Al igual que antes, una puntuación mayor indica una mejor calidad de vida.

2.4.5 *Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run*^{13,14}: Esta prueba consiste en que los participantes recorran un espacio de 20 metros, marcado en sus dos extremos, antes de que una grabación reproduzca un sonido.

La velocidad inicial es de 8,5 km/h y cada minuto ésta aumenta 0,5 km/h. Cada minuto que transcurra corresponde con un estadio.

Los participantes deben correr en línea recta, cuando lleguen a un extremo deben pivotar y llegar al otro extremo, y así sucesivamente.

El test puede finalizar debido a dos razones, bien que el participante pare debido a la fatiga, o bien porque ya no llegue al otro extremo antes de que suene la grabación dos veces consecutivas.

Dependiendo del estadio en que el participante pare y la edad del mismo, se calcula el Vo₂ máximo, usando diferentes ecuaciones estándar.

2.4.6 Time 9 minute walk-test¹⁵: Para la realización de este test, se necesitan 2 conos separados uno del otro por 30 metros.

A los participantes se les pide andar lo más rápido posible entre los dos conos, durante un tiempo de 9 minutos.

Hay algunas variantes que permiten a los pacientes correr.

Una vez finalizado el tiempo, se registran los metros que ha andado cada participante. Un resultado mayor indica mejores condiciones cardiorrespiratorias por parte del participante.

2.4.7 Movement Assessment Battery for Children¹⁶: En este test, el niño debe realizar una serie de acciones que envuelven tanto a la motricidad fina como a la gruesa. Dichas acciones están divididas en tres grandes grupos: destreza manual, puntería y atrape y tareas de equilibrio.

Hay tres rangos de edad en los que las normas son diferentes, niños entre 3 y 6 años, entre 7 y 10 años y entre 11 y 16 años. Estos rangos de edad se van a diferenciar a la hora de obtener la puntuación de cada tarea. Mediante unas tablas que asocian la puntuación con la edad, se consiguen unos percentiles. Como viene siendo habitual, cuanta mayor puntuación, mejor habilidad motora tiene el participante.

2.4.8 Bayley Scales of Infant Development¹⁷: Esta escala es utilizada para valorar el desarrollo mental y psicomotor de niños entre un año y tres años y 6 meses.

Las preguntas de la escala están divididas en dos grandes bloques: 178 preguntas de desarrollo mental y 111 preguntas de desarrollo psicomotor. No a

todos los participantes se les pasa todas las preguntas, el número total de ellas puede variar debido a la edad de los mismos.

A nosotros nos interesa más la parte que se encarga del desarrollo psicomotor. Una vez más, una mayor puntuación indica un mayor desarrollo, en este caso, tanto para el aspecto mental como para el aspecto psicomotor.

2.4.9 Sit and reach¹⁸: Para la realización de este test, los participantes se colocan sentados en el suelo, con extensión de rodillas y piernas juntas, con la planta de los pies tocando la caja.

En la caja se colocará un metro, de tal manera que la posición 0 del metro corresponda con la altura de los pies.

El paciente debe intentar tocar lo más lejos posible el metro que se ha situado en la caja, manteniendo la posición de máxima flexión durante al menos 5 segundos.

3. JUSTIFICACIÓN:

He decidido realizar este Trabajo Fin de Grado para conocer cómo se debe trabajar con este tipo de pacientes, puesto que son conocimientos que no se tratan en profundidad durante la carrera.

Debido a que tenía que hacer un Trabajo Fin de Grado vinculado con la pediatría, consideré la opción de elaborarlo en relación al mundo de la oncología. A causa de la complejidad y amplitud de este ámbito, finalmente me decanté por la leucemia, pero por el mismo motivo tuve que acotar mucho más y por último me dispuse a escoger el proceso oncológico más común en pacientes dentro de este rango de edad: leucemia linfoblástica aguda.

Otro aspecto que me motivó con esta elección, ha sido que desde la fisioterapia, la investigación en este tipo de enfermedades es escasa y por ello los fisioterapeutas debemos adentrarnos de manera más profunda en ellas, siempre respetando las pautas de los diferentes especialistas médicos que se encarguen del manejo de la enfermedad; principalmente hematólogos, oncólogos y pediatras.

4. OBJETIVOS:

Objetivo principal:

- Conocer la evidencia científica sobre el abordaje fisioterápico con pacientes con LLA, en busca de intentar minimizar o reducir al máximo los efectos secundarios que pueden desencadenar los tratamientos oncológicos que reciben, principalmente sobre el aparato locomotor y la calidad de vida.

Objetivos secundarios:

- Conocer los métodos de valoración más comunes dentro de este tipo de pacientes.
- Aprender posibles problemas musculoesqueléticos o relacionados con la calidad de vida de estos pacientes.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

En este trabajo de Fin de Grado se realiza una revisión sistemática para conocer la eficacia del abordaje fisioterapéutico en pacientes con LLA en población infantil. Esta revisión se ha realizado siguiendo las normas de la declaración PRISMA¹⁹. (Anexo).

Para ello se han realizado búsquedas digitales de artículos sobre el tema a tratar en las siguientes bases de datos: “*Pubmed*”, “*PEDro*”, “*Trip Database*”, La Biblioteca Cochane Plus y “*Web of Science*” durante los meses de abril y mayo del año 2016.

Las palabras clave utilizadas fueron: “*acute lymphoblastic leukemia*”, “*pediatric*”, “*children*”, “*physiotherapy*”, “*physical therapy*”, “*physical exercise*” y “*physical medicine*”.

Se usaron los conectores booleanos “*AND*” y “*OR*” de manera conjunta en las bases de datos que así lo permiten.

Para la realización de las búsquedas se utilizó la estrategia PICO. (Población, intervención, comparación y resultados).

Población: Pacientes con LLA en población infantil. Para ello se utilizaron los términos “*acute lymphoblastic leukemia*”, “*children*” y “*pediatric*”.

Intervención: Tratamiento fisioterápico o relacionado con ello. Para ello se utilizaron los siguientes términos: “*physiotherapy*”, “*physical therapy*” y “*physical exercise*”.

Comparación: No se realizó.

Resultados: No se utilizó.

Debido a que las bases de datos no ofertan la posibilidad de aplicar los mismos filtros, se aplican filtros que conducen la búsqueda hacia la misma dirección, en caso de que no se pueda, se aplican los filtros de manera manual.

Criterios de inclusión:

- Artículos relacionados con la LLA.
- Artículos relacionados con algún tipo de tratamiento fisioterapéutico.
- Artículos que sean ensayos clínicos aleatorizados (ECAs).
- Artículos que estudien a sujetos enfermos de LLA.
- Artículos que estudien a sujetos entre los 0 y los 18 años.
- Artículos en inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Artículos no relacionados
- Artículos que estudien sujetos sanos o sujetos que hayan sobrevivido a un proceso de leucemia.
- Artículos en los que se estudien a sujetos mayores de 18 años.
- Artículos con una antigüedad mayor de 15 años.

5.1 Búsqueda en PubMed:

Se realizó la siguiente búsqueda con los siguientes términos Mesh:

Acute lymphoblastic leukemia AND (children OR pediatric) AND (physiotherapy OR physical exercise OR physical therapy)

Con dicha búsqueda se obtuvieron un total de 237 artículos.

A continuación se aplicaron los filtros “*Randomized Controlled Trial*” (“*Article types*”), “*Full text*” (“*Text availability*”), “*English*” y “*Spanish*” (“*Languages*”), dando como resultado final 15 ECAs en inglés.

5.2 Búsqueda en *PEDro*:

En esta base de datos se realizaron cuatro búsquedas simples diferentes:

1. Acute lymphoblastic leukemia AND physiotherapy: 0 resultados.
2. Acute lymphoblastic leukemia AND physical exercise: 6 resultados, de los cuales se excluyen dos por ser revisiones sistemáticas, dando un resultado final de 4 artículos.
3. Acute lymphoblastic leukemia AND physical therapy: dos resultados.
4. Acute lymphoblastic leukemia AND physical medicine: 1 resultado que se excluye por ser revisión sistemática.

Por tanto la búsqueda en *PEDro* da como resultado un total de 6 ECAs en inglés.

5.3 Búsqueda en la Biblioteca Cochrane Plus:

Se realiza la siguiente búsqueda avanzada:

Acute lymphoblastic leukemia AND (children OR pediatric) AND (physiotherapy OR physical exercise OR physical therapy): 25 resultados.

De estos 25 artículos 4 están escritos en castellano y 21 en inglés. Los 4 en castellano se excluyen por ser revisiones y de los 21 en inglés se excluyen 2 por no ser ECAs, otro por estar escrito en alemán y otros 2 por tener una antigüedad mayor de 15 años, quedando un resultado total de 16 artículos.

5.4 Búsqueda en *Web of Science*:

Se realiza la siguiente búsqueda:

Acute lymphoblastic leukemia AND (children OR pediatric) AND (physiotherapy OR physical exercise OR physical therapy): 292 artículos.

Se aplica el filtro “*Clinical trial*” (Tipos de documentos), dando un resultado total de 18 artículos. De los cuales, se excluyen uno de ellos por estar escrito en alemán (no se incluye el filtro “*English*” para no excluir posibles artículos escritos en castellano) y otro por tener una antigüedad mayor de 15 años.

Finalmente tras excluir de manera manual los artículos que no son ECAs queda un resultado final de 13 ECAs (todos ellos escritos en inglés).

5.5 Búsqueda en *Trip Database*:

Se realiza la siguiente búsqueda:

Acute lymphoblastic leukemia AND (children OR pediatric) AND (physiotherapy OR physical exercise OR physical therapy): 321 artículos.

Se aplica el filtro "*Controlled Trial*" quedando 14 artículos, de los cuales 1 se excluye por estar escrito en alemán. Los 13 restantes son ECAs escritos en inglés.

Se ha consultado el factor de impacto de las revistas, de los artículos escogidos en la página web de la base de datos "*Journal Citation Reports*"²⁰. (Tabla 3).

5.6 Calidad metodológica de los estudios:

Para conocer la calidad metodológica de los estudios se ha utilizado la escala *PEDro*²¹. Esta escala consta de 11 preguntas pero se valora sobre 10 puntos puesto que la pregunta número 1 no es puntuable.

También se utilizó la escala *CASPe* para ensayos clínicos²². En esta escala las tres primeras preguntas son de eliminación, es decir si el ensayo clínico no pasa alguna de estas tres preguntas no se continúa con su lectura.

En la tabla 1 y 2 se observan los resultados obtenidos en la escala *PEDro* y *CASPe* respectivamente.

Tabla 1: Resultados escala PEDro²¹. Fuente: Elaboración propia.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total.
Victoria G. Marchese et al.⁶,2004.	Sí	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	7/10
Meltem Kurtuncu Tanir et al.²³, 2012.	Sí	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5/10
Moyer-Mileur L.J et al.²⁴, 2009.	Sí	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5/10
A. Hartman et al.²⁵, 2009.	Sí	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	5/10

1: Sí. 2: No. **Preguntas.** 1: ¿Los criterios de elección fueron especificados? 2: ¿Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos? 3: ¿La asignación fue oculta? 4: ¿Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes? 5: ¿Todos los sujetos fueron cegados? 6: ¿Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados? 7: ¿Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados? 8: ¿Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos? 9: ¿Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos n resultado clave fueron analizados por "intención a tratar"? 10: ¿Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave? 11: ¿El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave?

Tabla 2: Resultados escala CASPe²². Fuente: Elaboración propia.

	Marchese V.G et al.⁶,2004	Tanir M.K et al.²³, 2012	Moyer-Mileur L.J et al.²⁴, 2009	Hartman A. et al.²⁵, 2009
1	1	1	1	1
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	0	0	0	0
5	1	1	1	1
6	1	1	1	1
7	Fuerza extesnsión rodilla y dorsiflexión, ángulo movimiento dorsiflexión, T.U.D.S, 9 minute run-walk test, Peds Q.I 3.0 Cancer Module, Peds Q,L 4.0 y valores de hemoglobina.	Peds QL 3.0 Cancer Module, Peds Q.L 4.0, 9 minute walk-test, T.U.D.S, time up and go test, medidas con dinamómetro, medidas con goniómetro, valores de hemoglobina y hematocrito.	P.A.C.E.R, 90° degree push-up test, sit and reach, valores antropométricos (altura, peso e índice de masa corporal).	D.B.S.I.D, Movement ABC, ángulo pasivo movimiento dorsiflexion y medidas antropométricas (peso, altura, índice de masa corporal), composición del cuerpo y densidad mineral del hueso.
8	No se especifica.	No se especifica.	No se especifica.	No se especifica.
9	1	1	1	1
10	1	1	1	1
11	1	1	1	1
Total.	8	8	8	8

1: Sí. 0: No. *D.B.S.I.D: Dutch Bayley Scales on Infant Development. T.U.D.S: Time up and down stairs test. Peds Q.L: Pediatric Quality of Life Inventory. P.A.C.E.R: Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run. Movement ABC: Movement Assessment Batory for children.* **Preguntas.** 1: ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? 2: ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? 3: ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? 4: ¿Se mantuvo el cegamiento a los pacientes, clínicos y personal del estudio? 5: ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? 6: ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo? 7: ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? 8: ¿Cuál es la precisión de este efecto? 9: ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? 10: ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? 11: ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

6. RESULTADOS.

Después de la búsqueda realizada en las diferentes bases de datos y la utilización de las escalas de calidad anteriormente nombradas, seleccionamos 4 artículos que se analizan de forma más detallada.

Todos estos artículos, son ECAs con pacientes enfermos de LLA, en los que el grupo experimental recibe un tratamiento de ejercicio físico programado para tratar de disminuir lo máximo posible los efectos adversos de la quimioterapia.

En todos los artículos el grupo control no recibe ninguna programación de ejercicio físico, aunque en uno de ellos sí recibe recomendaciones sobre alimentación y realización de actividad física²⁴, y en otro estudio se les permite a los padres, si lo consideran necesario, acudir a la consulta de un fisioterapeuta ajeno al estudio al que estaban sometidos sus hijos²⁵.

En ninguno de los artículos la edad de la población estudiada supera los 18 años. De todos los pacientes que se estudian en los artículos seleccionados, el de mayor edad tiene 17,1 años y el de menor edad 1,3 años.

En los artículos, principalmente se centran en el estudio de ejercicio aeróbico, entrenamiento de fuerza y estiramientos. Hay que decir que dos de ellos^{6,23} detallan de manera concisa los ejercicios llevados a cabo, en otro de ellos no entran en gran detalle²⁵ y en el restante el ejercicio es de libre elección dentro de unos límites²⁴.

Otro aspecto a tener en cuenta es la etapa de tratamiento en la que se encuentran los enfermos de LLA. En dos de los estudio^{6,24} los pacientes se encuentran en etapa de mantenimiento, en otro²³ en fase de remisión y en el restante²⁵ no se especifica (únicamente dice que están bajo tratamiento según el protocolo ALL-9 del grupo alemán de oncología infantil).

En la Figura 1 podemos ver un diagrama de flujo que explica la selección de estudios añadidos a esta revisión sistemática.

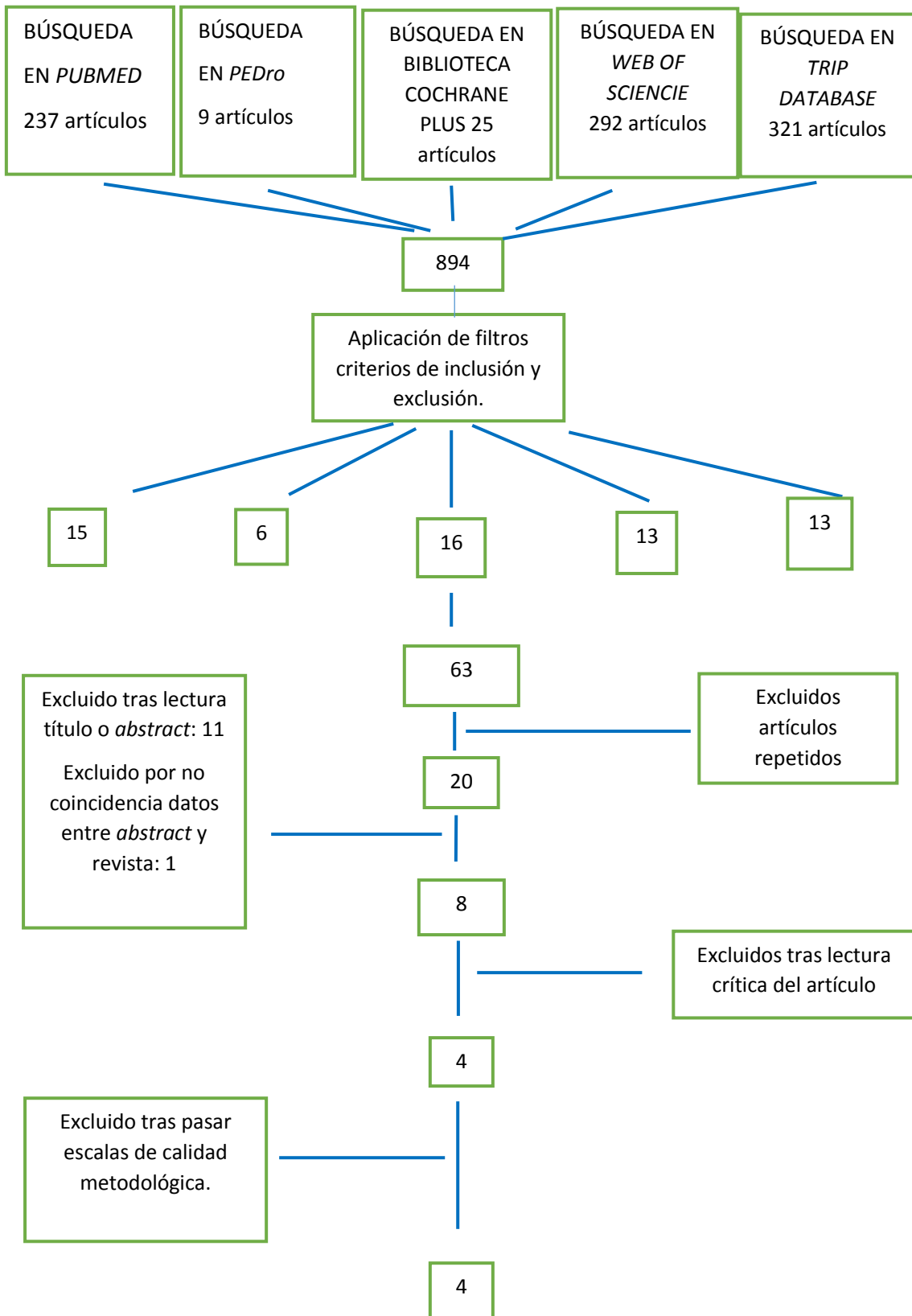


Figura 1: Diagrama de flujo.

6.1 Procedimientos llevados a cabo en los estudios.

A continuación se expone una descripción de los aspectos generales que se llevan a cabo en los estudios incluidos en esta revisión sistemática. En la tabla 3 se explican con mayor detalle información de interés sobre cada uno de los estudios.

Estudio de Marchese V.G et al.⁶:

El tratamiento llevado a cabo por los fisioterapeutas dura 4 meses, es realizado con pacientes que están en la fase de mantenimiento del tratamiento para LLA.

El grupo intervención recibe 5 sesiones de fisioterapia. La primera de ellas se lleva a cabo al comienzo del estudio y el resto se realizan una vez pasadas 2, 4, 8 y 12 semanas desde el inicio. Cada sesión tiene una duración que varía entre 20 minutos y 1 hora. Además de estas sesiones a los participantes se les programa una serie de ejercicios (explicados en tabla 3) que deben realizar fuera del hospital durante los 4 meses que dura el estudio.

Durante las semanas el fisioterapeuta instruye a los participantes (grupo intervención) para que adquieran mejores posturas a la hora de realizar ejercicios de fuerza y estiramientos. También se analiza a los pacientes a la hora de realizar ejercicio aeróbico en busca de un mejor rendimiento, para ello se tienen en cuenta la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y el tipo de respiración.

A todo ello hay que añadir que para que los participantes tengan un cierto control a la hora de realizar ejercicio físico se les administra un pulsómetro y una copia de los ejercicios a realizar con fotos. Además se les explica a los padres y a los niños las posibles contraindicaciones del ejercicio físico.

Al grupo control no se le administra ninguna pauta sobre ejercicio físico y no recibe ninguna sesión de fisioterapia durante los 4 meses que dura el estudio. Finalizado el mismo sí reciben una sesión informativa.

Estudio de Tanir M.K et al.²³:

En este caso el estudio llevado a cabo dura 3 meses y se realiza con pacientes de LLA que se encuentran en fase de remisión. A la primera sesión informativa acuden tanto los integrantes del grupo control como del grupo intervención.

Más adelante, se convoca únicamente a los integrantes del grupo intervención y a uno de sus padres o responsables legales para explicar en qué va a consistir el ejercicio que los integrantes van a llevar a cabo durante los 3 meses de duración, principalmente se trabaja ejercicios de flexibilidad, capacidad aeróbica y de fuerza para la musculatura del miembro inferior. En todo el estudio únicamente se llevan a cabo dos sesiones de fisioterapia separadas con el tiempo suficiente para que los niños aprendan los ejercicios. Además para llevar mayor control a los pacientes se les da un panfleto y un gráfico en el que explica los ejercicios que deben realizar.

A todo lo anterior hay que sumar que durante el primer mes se realizan dos llamadas para resolver posibles dudas a los participantes y para conocer si están siguiendo las pautas de forma correcta, durante los siguientes meses tan solo se realiza una llamada. También se les aporta el número de teléfono de los investigadores para cualquier cuestión que pueda surgir a lo largo del experimento.

A los pacientes que están dentro del grupo control no se les recomienda realizar ningún tipo de ejercicio mientras el estudio.

A los 3 meses se cita a los participantes de ambos grupos para realizar las valoraciones finales.

Estudio de Moyer-Mileur LJ et al.²⁴:

Este estudio tiene una duración de 12 meses. En este caso los participantes se encuentran en la fase de mantenimiento del tratamiento para la LLA. Los integrantes del grupo intervención llevan a cabo un programa de ejercicio y de nutrición.

Los niños pueden elegir el ejercicio, dentro de unos límites que se detallan en la tabla 3, que desean realizar siempre que figure dentro de una pirámide con ejemplos de ejercicio que se les proporciona a los padres o tutores responsables.

Los padres deben registrar toda actividad que lleven a cabo los participantes y se les comunicará cada mes a los responsables del estudio bien mediante una cita o bien mediante una llamada telefónica.

Además, aunque no es tan importante para el objetivo de esta revisión, se les proporciona un programa de nutrición que deben seguir, registrar y comunicar a los responsables del estudio.

Al comienzo del estudio se les indica a los padres como deben registrar el ejercicio y la alimentación que han llevado a cabo sus hijos. También se les facilita el número de teléfono y dirección de correo electrónico de los investigadores para solventar posibles dudas. Para llevar mayor control a los participantes se les proporciona un podómetro

La actividad se debe registrar en función del tipo, intensidad y duración. La alimentación se registra en función del tipo, preparación, cantidad y la bebida con la que se acompaña.

Al grupo control se les proporciona unas recomendaciones estándar para llevar una alimentación adecuada y realizar ejercicio físico siempre y cuando lo toleren. Además en busca de un minimizar el efecto placebo el grupo control recibe una sesión informativa al comienzo del estudio, a los 6 meses y al final del mismo.

Estudio de Hartman A.et al.²⁵:

Este estudio, con una duración de 2 años, es el más largo de los que se incluye en esta revisión sistemática. Esta vez no se detalla la fase del tratamiento en la que se encuentran los participantes, tan solo dicen que siguen el protocolo de tratamiento ALL-9 del grupo alemán de oncología infantil ("*Dutch Childhood Oncology Group*").

Los integrantes del grupo intervención reciben una sesión informativa al comienzo del estudio y más adelante son citados en el hospital cada 6 semanas durante los 2 años de duración del estudio.

En la sesión inicial se valora a los participantes en busca de posibles problemas motores debido a los efectos secundarios de la quimioterapia. A continuación se les explica diferentes ejercicios, detallados en la tabla 3, que deben realizar durante los dos años que dura el estudio. Además a los padres también se les da una lista con los ejercicios más apropiados para sus hijos,

dependiendo de la edad que tengan, y con posibles variaciones. Los padres deben registrar a diario el ejercicio que realizan los participantes.

En las diferentes sesiones que se llevan a cabo se realiza una valoración de los ejercicios y se aplican posibles ajustes en caso de que fueran necesarios.

Cabe destacar que si el rango de movimiento de dorsiflexión es menor de 5° comenzando en posición neutra se les pauta una ortesis a los niños.

Los niños que están en el grupo control no reciben ninguna sesión de fisioterapia ni ningún tipo de información. A los participantes de ambos grupos se les permite acudir a la consulta de fisioterapeutas ajenos al estudio si los padres lo consideran oportuno.

Al finalizar el tratamiento de quimioterapia se reúne a los padres de todos los participantes del estudio, para realizar un pequeño cuestionario sobre si habían visto algún tipo de mejora a nivel motor en sus hijos. Además a los padres de los niños del grupo intervención se les preguntó acerca del seguimiento de sus hijos al programa de ejercicio físico.

Tabla 3: Detalles de relevancia de los estudios seleccionados en esta revisión sistemática. Fuente: Elaboración propia.

Estudio, año, revista y factor de impacto.	Población.	Ejercicio físico llevado a cabo.	Test utilizados.
<p>Marchese V.G et al.⁶, 2004</p> <p>Pediatr Blood Cancer.</p> <p>1,512</p>	<p>G.C → n= 15 (12 varones y 3 mujeres). Edad media en G.C= 8,6 años. Rango de edades en G.C = 5,1 – 15,8 años. G. I → n=13 (8 varones, 5 mujeres). Edad media en G.I = 7,6 años. Rango de edades en G.I = 4,3 – 10,6 años.</p>	<p>- Estiramientos de dorsiflexión de tobillo bilateral durante 30 segundos. 5 días a la semana.</p> <p>- 3 series con 10 repeticiones cada una de ejercicios de fuerza de EE.II de forma bilateral. 3 días por semana.</p> <p>- Ejercicio aeróbico a diario. A elegir entre correr, andar en bici o nadar.</p> <p>Se realiza durante 4 meses.</p>	<p>- Fuerza de dorsiflexión.</p> <p>- Fuerza de extensión de rodilla.</p> <p>- Ángulo activo de dorsiflexión de tobillo.</p> <p>- "Time up and down stairs".</p> <p>- "9 minute run-walk".</p> <p>- "Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Cancer Module".</p> <p>- "Pediatric Quality of Life Inventory 4.0".</p> <p>- Valores de hemoglobina.</p>
<p>Tanir M.K et al.²³, 2012</p> <p>Rehabilitation Nurs.</p> <p>0,779</p>	<p>G.C → n=21 (9 varones y 12 mujeres). Edad entre 8-9 años en G.C: n= 6. Edad entre 10-11 años en G.C: n=6. Edad 12 años en G.C: n=9. G.I → n=19 (15 varones y 4 mujeres). Edad entre 8-9 años en G.I: n=7. Edad entre 10-11 años en G.I: n=6. Edad 12 años en G.I: n=6.</p>	<p>- Estiramientos activos. 5 veces a la semana, 3 veces al día, 20 repeticiones.</p> <p>Los estiramientos van a consistir en flexión de cadera, extensión de cadera, flexión de rodilla, extensión de rodilla, abd y add de cadera, dorsiflexión tobillo, rotación interna y externa de tobillo; todos ellos en d. supino. En decúbito prono se realiza extensión de cadera y flexión de rodilla.</p> <p>- Ejercicios de fuerza para músculos de pierna. 3 días a la semana, 3 veces al día.</p> <p>Estos ejercicios van a consistir en 30 sentadillas, andar de talones (10 pasos, 3 veces, hacia delante y hacia detrás).</p> <p>- Ejercicio aeróbico. 3 días a la semana, 1 vez al día durante 30 minutos a elegir entre bailar al ritmo de la música, saltar a la comba, montar en bicicleta, correr con paso lento pero rítmico o andar deprisa.</p> <p>El ejercicio se realiza durante 3 meses.</p>	<p>- "Pediatric Quality of Life Inventory 4.0".</p> <p>- "Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Cancer Module".</p> <p>- "9 minute Walk-test".</p> <p>- "Time up and downs stair".</p> <p>- "Time up and go test".</p> <p>- "Dynamometer and Goniometer test".</p> <p>- Valores de hematocrito y hemoglobina.</p>

Continuación: Tabla 3: Detalles de relevancia de los estudios seleccionados en esta revisión sistemática. Fuente: Elaboración propia.

Estudio, año, revista y factor de impacto.	Población.	Ejercicio físico llevado a cabo.	Test utilizados.
<p>Moyer-Mileur LJ et al.²⁴, 2009.</p> <p>J Pediatr Hematol Oncol.</p> <p>1,022</p>	<p>G.C → n= 7 (4 varones y 3 mujeres).</p> <p>Rango de edades en G.C = 5,9 +- 0,7 años.</p> <p>G.I → n=6 (3 varones y 3 mujeres).</p> <p>Rango de edades en G.I = 7,2 +- 0,7 años.</p>	<p>Ejercicio físico individualizado, apropiado para la edad de los pacientes.</p> <p>Las actividades se dividen según 3 criterios: tipo de actividad, intensidad y duración de la misma.</p> <p>Los participantes pueden elegir entre las siguientes actividades: actividad muscular (gimnasia o baile, atletismo o deporte al aire libre, lucha o artes marciales), actividad para trabajar flexibilidad (artes marciales, estiramientos, yoga, ballet...), actividad aeróbica (bicicleta, correr, patinar o clases de educación física), deportes de recreación (baloncesto, fútbol, voleibol, hockey...) o actividades del día a día (montar en bici, andar, patinar, labores de casa o de jardín...).</p> <p>Los participantes deben hacer 15'-20' de actividad física durante tres días a la semana.</p> <p>Deben hacer ejercicio durante 1 año.</p>	<p>- "Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run".</p> <p>- "90 degree push-up test".</p> <p>- "Sit and reach test".</p> <p>- Valores antropométricos (altura, peso e I.M.C).</p>
<p>Hatman A. et al.²⁵, 2009</p> <p>Pediatr Blood Cancer.</p> <p>1,134</p>	<p>G.C → n=26 (16 varones y 10 mujeres).</p> <p>Edad media en G.C = 6,2 años.</p> <p>Rango de edades en G.C = 1,7 – 17,1 años.</p> <p>G.I → n= 25 (14 varones y 11 mujeres).</p> <p>Edad media en G.I = 5,3 años.</p> <p>Rango de edades en G.I= 1,3 – 15,6 años.</p>	<p>El ejercicio físico consistía en ejercicios para mantener la función de la mano y de la pierna. 1 vez al día.</p> <p>Estiramientos para mantener el ángulo de dorsiflexión. 2 veces al día.</p> <p>Ejercicios cortos pero de alta intensidad (ejemplo: saltar). 2 veces al día.</p> <p>El ejercicio se realiza durante 2 años.</p>	<p>- "Dutch Bayley Scales on Infant Development II" en niños menores de 3,5 años.</p> <p>- "Movement Assessment Battery for Children" en niños mayores de 4 años.</p> <p>- Ángulo pasivo de movimiento de dorsiflexión de tobillo.</p> <p>- Medidas antropométricas (altura, peso e I.M.C), composición del cuerpo y densidad mineral del hueso.</p>

G.C: Grupo control; G.I: Grupo intervención; I.M.C: Índice de masa corporal.

A continuación se muestran los resultados obtenidos en los estudios analizados desde diferentes categorías relacionadas con la fisioterapia.

6.2 Calidad de vida.

En dos de los estudios analizados^{6,23} se utiliza el cuestionario “*Pediatric Quality of Life Inventory (Peds Q.L) 3.0 Cancer Module*” para comprobar si la calidad de vida de estos pacientes mejora con la práctica de ejercicio físico. Además también utilizan el cuestionario “*Peds Q.L 4.0*”.

En el artículo de Marchese V.G et al.⁶ los cuestionarios se pasan tanto a los padres como a los niños enfermos. El cuestionario se evalúa al inicio del estudio y al final del estudio (pasados 4 meses). En la tabla 4 se pueden ver los resultados.

Tabla 4: Resultados de los cuestionarios “*Peds Q.L 3.0 Cancer Module*” y “*Peds Q.L 4.0*” en⁶. Fuente: Elaboración propia.

	Grupo control.		Grupo intervención.		p valor.
	Comienzo estudio M.+D.S	Final estudio. M. +- D.S	Comienzo estudio. M. +- D.S	Final estudio. M. +- D.S	
<i>Peds Q.L 3.0 niños.</i>	21,5 +-11,9	14,53 +- 9,2	17,7 +- 11,8	16,4 +- 12,8	p= 0,16
<i>Peds Q.L 3.0 padres.</i>	25,6 +- 13,4	20,9 +- 13,1	25,0 +- 11,9	21,5 +- 14,0	p= 0,74
<i>Peds Q.L 4.0 niños.</i>	21,3 +- 13,4	17,5 +- 10,7	14,3 +- 10,2	15,0 +- 9,9	p= 0,39
<i>Peds Q.L 4.0 padres.</i>	18,2 +- 9,2	20,1 +- 11,5	21,2 +- 11,8	16,3 +- 7,9	p= 0,07

M. +- D.S: Media +- desviación estándar.

Como se puede observar en la tabla anterior no se encontraron resultados significativos en la mejora de la calidad de vida de los pacientes después de la aplicación del ejercicio físico.

En el artículo de Tanir M.K et al.²³ se compara al grupo control y al grupo intervención mediante el cuestionario “*Peds Q.L 3.0 Cancer Module*”, para ello evalúa a los participantes al comienzo y al final del mismo (pasados 3 meses). En el estudio se miden las dimensiones de “dolor y daño”, “nauseas”, “enfrentar la ansiedad”, “tratamiento ansiedad”, “miedo”, “problemas cognitivos”, “percepción de la apariencia física” y “comunicación”. Únicamente se ven mejorías significativas en los resultados alcanzados por el grupo intervención respecto a los obtenidos por el grupo control al final del estudio en la dimensión miedo (p=0,027).

Si analizamos los resultados obtenidos de forma intragrupal al principio y al final del tratamiento, vemos que en el grupo intervención se consiguen mejoras significativas en las dimensiones “dolor y daño”, “nauseas”, “afrentar la ansiedad”, y “problemas cognitivos” ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,012$ y $p=0,026$ respectivamente). En el grupo control se obtienen mejoras significativas en las dimensiones “dolor y daño”, “nauseas”, “afrentar la ansiedad”, “tratamiento de la ansiedad”, “percepción de la apariencia física” y “comunicación” ($p=0,009$, $p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,019$, $p=0,029$ respectivamente).

El cuestionario “Peds Q.L 4.0” se pasa al comienzo y al final del estudio, pero esta vez hace una división entre chicos y chicas en lugar de grupo control y grupo intervención. Al final del tratamiento no se encontraron diferencias significativas en ninguna dimensión de dicho cuestionario.

6.3 Capacidad aeróbica.

En tres de los cuatro artículos^{6,23,24} que se incluyen en esta revisión se estudia la mejora de la capacidad aeróbica en niños enfermos sujetos a los diferentes tratamientos de cada estudio.

Dos de los artículos^{6,23} utilizan el test “9 minute walk-test”, los resultados se pueden ver en la tabla 5, en ambos estudios se realiza el test al comienzo y al final del estudio (4 y 3 meses respectivamente) tanto en el grupo control como en el grupo experimental. En el artículo de Marchese V.G et al.⁶ se les permite andar o correr a los participantes. En el artículo restante²⁴ utilizan el test “Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run”.

Tabla 5: Resultados en metros test “9 minute walk-test” en^{6,23}. Fuente: Elaboración propia.

	Marchese V.G et al. ⁶ ,2004		p.valor	Tanir M.K et al. ²³ ,2009		p valor
	Grupo intervención. M. +- D.S	Grupo control. M. +- D.S		Grupo intervención. M. +- D.S	Grupo control. M. +- D.S	
Comienzo estudio.	3267,6 +- 628,4	3323,3 +- 1.167,5	p= 0,17	811,5 +- 197,7	788,1+- 278,4	p= 0,850
Final estudio.	3647,2 +- 7006	3304,5 +- 1.233,0		1076,7 +- 253,8	802,8 +- 317,1	p=0,005
p valor.	No se especifica	No se especifica		p=0,001	p=0,785	

M. +- D.S: Media +- desviación estándar.

En el estudio de Marchese V.G et al.⁶ la diferencia obtenida entre el comienzo y el final del estudio tanto en el grupo control como en el grupo intervención no es significativa.

Por otro lado en el estudio de Tanir M.K et al.²³ sí se encuentran diferencias significativas dentro del grupo intervención respecto al comienzo y al final del estudio y entre el grupo control y grupo intervención respecto a los resultados obtenidos al final del estudio.

En el estudio de Moyer-Mileur L. J et al.²⁴, el test *Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run* se evalúa al comienzo, a los 6 meses y al final del estudio, es decir, a los 12 meses. Al final del estudio, sí se encuentran mejorías significativas entre el grupo control y el grupo intervención ($p=0,05$). Por otro lado, no se encuentran diferencias significativas entre grupo control e intervención al principio del estudio ($p= 0,11$) ni a los 6 meses del comienzo ($p=0,24$).

6.4 Funcionalidad del movimiento.

El artículo de Marchese V.G et al.⁶ utiliza el test “*Time up and down stairs*”, por otro lado el artículo de Tanir M.K et al.²³ además de utilizar el test anterior también utiliza el test “*Time up and go test*”. Los resultados del test “*Test up and down stairs*” se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: Resultados en segundos test “*Time up and down stairs*” en^{6,23}. Fuente: Elaboración propia.

	Marchese V.G et al. ⁶ , 2004		p valor.	Tanir M.K et al. ²³ , 2009		p valor.
	Grupo intervención. M.+ S.D	Grupo control. M. +- S.D		Grupo intervención. M. +- S.D	Grupo control. M. +- S.D	
Comienzo estudio.	10,2 +- 2,0	9,1 +- 3,2	p= 0,17	8,78 +- 1,93	9,22 +- 1,50	p=0,421
Final estudio.	8,9 +- 2,7	8,6 +- 2,8		7,26 +- 1,79	9,04 +- 1,20	p=0,001
p valor.	No se especifica	No se especifica.		p= 0,001	p=0,540	

M. +- S.D: Media más/menos desviación estándar.

En el artículo de Marchese V.G et al.⁶ no se encuentran diferencias significativas entre el grupo control y el grupo intervención entre los resultados obtenidos al principio y al final del tratamiento.

Por otro lado, en el artículo de Tanir M.K et al.²³ sí se encuentran mejorías significativas entre los resultados obtenidos en el grupo intervención respecto al principio y al final del estudio ($p=0,001$) y en los resultados obtenidos por grupo control y grupo intervención al final del estudio ($p=0,001$).

Además, en el test “*Time up and go test*” utilizado en el artículo de Tanir M.K et al.²³ también se encuentran mejorías significativas en los resultados obtenidos en el grupo intervención comparando los resultados conseguidos al principio y al final del estudio ($p=0,001$) y en los resultados obtenidos al final del estudio por el grupo intervención y grupo control ($p=0,001$). No se encuentran diferencias significativas entre los resultados obtenidos por el grupo control al principio y al final del estudio ni entre los resultados que consiguen al comienzo del estudio el grupo control y el grupo intervención.

Así mismo, dentro de esta categoría también podrían entrar los análisis que se realizan en el estudio de Hartman A. et al.²⁵ respecto a “*motor performance*” en los cuales utilizan la escala “*Dutch Bayley Scales on Infant Development*” (parte motora) o la escala “*Movement Assessment Battery for Children*” dependiendo la edad de los niños; si son menores de 3,5 años utilizan la primera y si son mayores de 4 años utilizan la segunda escala. Estas escalas se evaluaron justo después del diagnóstico, a las 6 semanas del diagnóstico (terapia de inducción), un año después del diagnóstico y cuando finaliza el tratamiento. En los dos grupos se observa una mejoría en los resultados obtenidos (comparados en el momento del diagnóstico y finalización del estudio) pero en ningún momento estas mejorías son significativas ($p=0,055$). Tampoco se encuentran diferencias significativas en el grupo control y el grupo intervención a lo largo del trascurso del tratamiento de quimioterapia ($p=0,44$).

6.5 Rango de movimiento / flexibilidad.

En dos de los estudios^{6,25} incluidos en esta revisión sistemática, se analiza el rango de movimiento de dorsiflexión de tobillo. El estudio de Marchese V.G et al.⁶ lo estudia de forma activa y el estudio de Hartman A. et al.²⁵ lo estudia de forma pasiva. En el primero de ellos, los resultados se miden al comienzo y al final del estudio y en el segundo, los resultados se miden en el momento del

diagnóstico, a las 6 semanas del diagnóstico, un año después del diagnóstico y al finalizar el tratamiento de quimioterapia.

En el estudio de Marchese V.G et al.⁶ sí se encuentran mejorías significativas en el grupo intervención ($p < 0,01$) respecto al rango de movimiento de dorsiflexión mientras que en el grupo control dicho rango permanece estable.

Por otro lado, en el estudio de Hartman A. et al.²⁵ el rango de movimiento (pasivo) disminuye de manera significativa ($p = 0,001$) en ambos grupos si tomamos como referencia los datos obtenidos en el momento de diagnóstico y al final del tratamiento (2 años). Durante el transcurso del tratamiento ambos grupos disminuyen el rango de movimiento, aunque en ninguno de ellos este descenso es significativo ($p = 0,76$).

En el estudio de Moyer-Mileur L. J et al.²⁴, se utiliza el test “*sit and reach*” para valorar la flexibilidad de los pacientes. Este test tan solo se pasa al principio del estudio y no se obtienen diferencias significativas. (Grupo control 23,6 +- 7,1 cm; grupo intervención 29,6 +- 5,5 cm). (p. valor no especificado).

En el estudio de Tanir M.K et al.²³ se realizan estudios con goniómetro para medir el rango de movimiento de los pacientes y nos dicen que se obtienen diferencias significativas en los valores obtenidos al principio entre grupo control y grupo intervención ($p = 0,009$) y en los valores obtenidos al final del estudio entre ambos grupos ($p = 0,001$). Estos valores pueden llegar a ser un poco confusos puesto que no nos dicen que movimientos están midiendo.

6.6 Trabajo de fuerza.

En tres de los artículos^{6,23,24} escogidos para esta revisión sistemática se analiza la fuerza de los pacientes. En el estudio de Marchese V.G et al.⁶ se valora la fuerza de extensión de rodilla y de dorsiflexión de tobillo. En el estudio de Tanir M.K et al.²³ analizan la fuerza utilizando un dinamómetro de piernas y espalda, repitiendo tres veces el movimiento y cogiendo el valor más grande entre todas las repeticiones. Por otro lado en el estudio de Moyer-Mileur L.J et al.²⁴ utilizan el test “*90 degree push-up test*” para valorar la fuerza del miembro superior, que consiste en realizar tantas flexiones completas como puedas.

En el artículo de Marchese VG et al.⁶ los resultados se obtienen en kilogramos. En cuanto a los resultados obtenidos en la extensión de rodilla sí se observan

mejorías significativas ($p < 0,01$) (aumenta el peso levantado) en el grupo intervención, comparando los resultados al principio y al final del tratamiento, mientras que en el grupo control permanecen sin variaciones significativas entre los resultados obtenidos al principio y al final. Sin embargo, en cuanto a la fuerza realizada en el movimiento de dorsiflexión no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos en los resultados obtenidos al comienzo y al finalizar el estudio.

En el estudio de Tanir M.K et al.²³ los resultados obtenidos con el dinamómetro revelan mejorías significativas entre el grupo intervención y grupo control en los resultados obtenidos al final del estudio ($p = 0,001$) y entre los resultados obtenidos dentro del grupo intervención al principio y al final ($p = 0,001$). No se reflejan diferencias significativas entre los resultados obtenidos dentro del grupo control al comienzo y al final ($p = 0,055$) ni entre los resultados obtenidos al principio comparando ambos grupos ($p = 0,119$).

Por otro lado, en el estudio de Moyer-Mileur L.J et al.²⁴ solo se miden los resultados obtenidos en el test “*90 degree push-up test*” al comienzo del estudio sin encontrar diferencias significativas entre el grupo control y el grupo intervención (grupo control $9,0 \pm 3,0$; grupo intervención $4,8 \pm 3,9$) ($p > 0,29$).

7. DISCUSIÓN.

Este Trabajo de Fin de Grado incluye 4 artículos cuyo objetivo es valorar si la programación de una serie de ejercicios por parte de distintos profesionales sanitarios a pacientes, cuyas edades están dentro de los rangos de la pediatría, con LLA es favorable para disminuir o paliar los efectos adversos de la quimioterapia sobre el aparato locomotor y en algunos casos conocer el efecto del ejercicio sobre la calidad de vida de dichos pacientes.

En relación a la **muestras de población**, el estudio de Moyer-Mileur L.J et al.²⁴, presenta una muestra pequeña, otros ^{6,23,25} describen sus investigaciones con poblaciones más grandes. Sus resultados y conclusiones son a destacar debido al tamaño de su muestra.

Respecto a los **programas de ejercicio** realizados por los pacientes, no se muestra un criterio en común en cuanto al tipo de actividad, intensidad y duración. En los estudios^{6,23} se realiza ejercicio aeróbico, estiramientos y ejercicios de fuerza. En el estudio de Moyer-Mileur L.J²⁴, se realiza ejercicio individualizado apropiado para la edad, mientras que en el de Hartman A. et al.²⁵ se realiza ejercicio de alta intensidad, estiramientos y ejercicios para mantener la función de la mano y de la pierna. Por eso pensamos que es normal que los resultados obtenidos sean contradictorios. Además, en los estudios^{6, 23-25} no se les prohíbe realizar ejercicio físico a los participantes del grupo control, hecho que creemos que puede ocasionar sesgos en los resultados.

En cuanto a la **fase de tratamiento** en la que se encuentran los niños, las investigaciones^{6,24-25} desarrollan su intervención en estadios diferentes. En los estudios de Marchese V.G et al.⁶ y de Moyer-Mileur L.J et al.²⁴, los pacientes se encuentran en fase de mantenimiento y en el estudio de Tanir M.K et al.²³ los pacientes están en la fase de remisión. En el estudio de Hartman A. et al.²⁵ no se especifica en que fase del tratamiento se encuentran. La adherencia al tratamiento puede ser menor en aquellos pacientes que no estén en fases diferentes a la fase mantenimiento, puesto que pueden existir más complicaciones²⁶.

Calidad de vida:

La calidad de vida de estos pacientes se puede ver perjudicada debido a los tratamientos que reciben²⁶ y sus resultados pueden ser diferentes dependiendo de las variables medidas ^{6,23,27}. En el estudio de Marchese V.G et al.⁶ y de Tanir M.K et al.²³, cuya duración es similar y medidos con el mismo cuestionario de calidad de vida se concluye que no mejora la calidad de vida. Sin embargo, en el estudio de Tanir M.K et al.²³ se observa que algunas variables mejoran y otras no, tanto en el grupo control como en el grupo intervención. Esto nos hace pensar que la calidad de vida está influenciada por el paso del tiempo, siempre y cuando los tratamientos de quimioterapia funcionen.

Capacidad aeróbica:

Un deterioro de la actividad física es uno de los efectos adversos que pueden presentar este tipo de pacientes debido a los tratamientos que reciben^{5,28}. Varias investigaciones^{6,23} obtienen resultados contradictorios cuando valoran la práctica de ejercicio físico con la misma herramienta de medición. En el estudio de Marchese V.G et al.⁶ se muestra que no se mejora la capacidad aeróbica, esto puede ser debido a las pautas de ejercicio realizado, a la fase de tratamiento oncológico en la que se encuentran los participantes o a que sus participantes no cumplen con los requisitos establecidos por los investigadores al comienzo del estudio.

En este sentido, Hartman A. et al.²⁵ afirman que los resultados que se obtienen están relacionados con la adherencia al tratamiento e incluso relaciona de forma directamente proporcional el tiempo del tratamiento y la adherencia. Pensamos que para conseguir una buena adherencia al tratamiento es necesario pautar ejercicio físico de manera lógica y razonable.

Los estudios^{23,24} sí obtienen mejorías respecto al ejercicio físico a pesar de que utilizan herramientas de medición distintas. Se piensa que esto puede estar ocasionado a que en ambos estudios se ha conseguido una buena adherencia. En el estudio de Tanir M.K et al.²³ porque el volumen de ejercicio físico que realizan los participantes no es excesivo y en el estudio de Moyer-Mileur et al.²⁴ porque se les permite hacer el ejercicio físico que ellos quieran.

Funcionalidad de movimiento:

Son varias las investigaciones^{4,28} que muestran que los tratamientos que reciben estos pacientes pueden ocasionar problemas neuromusculares y musculoesqueléticos, ocasionando un déficit en la funcionalidad de movimiento. Los estudios^{6,23,26} muestran resultados contradictorios cuando analizan la funcionalidad de movimiento utilizando los mismos tests de valoración y realizando ejercicios similares. El estudio de Tanir M.K et al.²³ obtiene resultados positivos, esto puede ser debido a la adherencia que muestran sus participantes o a las pautas de ejercicio que realizan los participantes. El estudio de San Juan A.F et al.²⁶, en función del test utilizado,

los resultados son positivos o negativos; se cree que esto es debido a las diferencias que presentan ambos test.

Los estudios^{6,25} muestran que los participantes no mejoran, utilizando herramientas de medición diferentes. Se cree que es debido a una falta de adherencia al tratamiento, en el estudio de Marchese V.G et al⁶ debido a que los participantes no realizan las pautas dictadas al comienzo del ensayo y en el estudio de Hartman et al.²⁵ debido a la larga duración del ensayo (2 años).

Rango de movimiento/flexibilidad:

La literatura dice que este tipo de pacientes ve reducido el rango de movimiento de dorsiflexión^{4,6}. Otro estudio²⁸ muestra que se reduce cuando se valora de forma pasiva este movimiento con este tipo de pacientes. Además el estudio de Hartman et al.²⁹ asegura que los pacientes que sufren cáncer infantil ven reducido este movimiento. Los estudios^{6,25} que utilizan ejercicios similares pero métodos de valoración diferentes, analizan si el ejercicio físico es beneficioso para aumentar o mantener el rango de movimiento de dorsiflexión, encontrando resultados contradictorios. El estudio de Hartman et al.²⁵ muestra que los participantes no mejoran dicho rango de movimiento. Esto puede ser debido a la fase de tratamiento en la que se encuentran los pacientes o a que el 37% de los participantes del grupo control se les permite ir a la consulta de un fisioterapeuta ajeno al estudio.

Trabajo de fuerza:

Varios estudios dicen que los tratamientos que reciben este tipo de pacientes pueden ocasionar una pérdida de la fuerza^{4,5}. Así mismo, el estudio de Ness KK et al.²⁸ muestra que en estos pacientes se produce una pérdida de la fuerza en el movimiento de extensión de rodilla. Los estudios^{6,23,26,30} analizan con distintas técnicas de valoración si la práctica de ejercicio físico aumenta la fuerza en este tipo de pacientes, principalmente en el miembro inferior. Las diferencias encontradas en el estudio de Marchese V.G et al.⁶ respecto a la fuerza en el movimiento de extensión de rodilla y de dorsiflexión de tobillo indican que un aumento en la fuerza de extensión de rodilla no tiene porque estar acompañado con una mejora de la fuerza del movimiento de dorsiflexión de tobillo. Además los resultados del estudio de Marchese V.G et al.⁶ también

indican que una mejora en el rango de movimiento dorsiflexión no siempre va acompañada de un aumento de la fuerza en el mismo movimiento.

Otros aspectos a tener en cuenta:

Varias investigaciones indican que este tipo de pacientes pueden sufrir un aumento de peso en consecuencia de su medicación^{24,25,31}. Los estudios de Moyer-Mileur L.J et al.²⁴ y el estudio de Hartman A. et al.²⁵ analizan si el ejercicio físico puede mejorar valores antropométricos concluyendo que no se obtienen mejoras. Esto puede ser debido a que los participantes tienen poca adherencia al tratamiento puesto que se trata de estudios de larga duración.

Otro de los efectos secundarios que pueden sufrir estos pacientes es el riesgo de sufrir osteopenia pudiendo ocasionar osteoporosis^{7,32}. El estudio de Hartman A. et al.²⁵ muestra que la práctica de ejercicio físico no mejora el porcentaje de densidad mineral del hueso, una vez más esto puede ser debido a la falta de adherencia de los participantes.

Los estudios de Marchese V.G et al.⁶ y de Tanir M.K et al.²³ analizan si la práctica de ejercicio físico aumenta los niveles de hemoglobina en estos pacientes con resultados contradictorios. El estudio de Marchese V.G et al.⁶ muestra que no mejora ni los niveles de hemoglobina ni la práctica de ejercicio físico, por otro lado en el estudio de Tanir M.K et al.²³ se obtienen mejoras tanto en los valores de hemoglobina como en la práctica de ejercicio físico. Además en este mismo estudio²³ también se mejoran los niveles de hematocrito. Esto puede indicar que la mejora de la práctica de ejercicio físico puede estar relacionado con el incremento de estos dos valores.

8. LIMITACIONES.

- Escaso número de ECAs en los que se compruebe si la práctica de ejercicio físico es beneficiosa para combatir los posibles efectos adversos de la quimioterapia. Esto puede ser debido a que con este tipo de pacientes por motivos éticos no se permite que no reciban el tratamiento.

- Existencia de ECAs con participantes mayores de 14 años, edad con la que se deja de ir al pediatra de forma obligatoria en España. Esto es debido a que la edad pediátrica en otros países es más alta que en España.

9. CONCLUSIONES.

- No se ha conseguido demostrar que la práctica de ejercicio físico de forma regular durante 3-4 meses mejore la calidad de vida de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en población infantil.
- El ejercicio físico realizado de forma regular parece mejorar la capacidad aeróbica de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en población infantil.
- El ejercicio físico realizado de forma regular puede conseguir una mejora en la funcionalidad del movimiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en población infantil.
- No se ha conseguido demostrar que la práctica de ejercicio físico realizado de forma regular mejore el rango de movimiento/flexibilidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en población infantil.
- El ejercicio físico realizado de forma regular parece mejorar el aumento de la fuerza de los extensores de rodilla, erectores de columna, extensores de cadera y musculatura del hombro en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en población infantil.
- No se ha conseguido demostrar que la práctica de ejercicio físico de forma regular mejore la fuerza en el movimiento de dorsiflexión de tobillo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en población infantil.
- Se deben realizar más estudios con un aumento de la población, en donde se explique de forma más detallada los ejercicios llevados a cabo por los participantes y en los que los pacientes se encuentren en la misma fase de tratamiento oncológico para obtener conclusiones más relevantes.

10. BIBLIOGRAFÍA.

1. E. Vallina Álvarez. En: J. M. Arribas Castrillo, Emilio Vallina Álvarez. Hematología Clínica. Temas de Patología Médica. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo; 2005. p. 279–284.
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Internet]. Lyon; 2016 [acceso 06/05/2016]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx
3. Fundación Josep Carreras CONTRA LA LEUCEMIA. [Internet]. Barcelona: Leucemia linfoblástica aguda en el niño; 2016 [acceso 06/05/2016]. Disponible en: http://www.fcarreras.org/es/leucemia-linfoblastica-aguda-infantil_363423
4. Gocha Marchese V, Chiarello LA, Lange BJ. Strength and functional mobility in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 40: 230-2.
5. Muratt MD, Perondi MB, Greve JM, Roschel H, Pinto AL, Gualano B. Strength capacity in young patients who are receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66: 1277-81.
6. Marchese VG, Chiarello LA, Lange BJ. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 127-33.
7. Van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM. Osteoporosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 474-478.
8. 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; 16: 90-8.
9. Mesquita R, Wilke S, Smid DE, Janssen DJ, Franssen FM, Probst VS, Wouters EF, Muris JW, Pitta F, Spruit MA. Measurement properties of the Timed Up & Go test in patients with COPD. *Chron Respir Dis*. 2016; 10: 1-10.

10. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001; 39: 800-12.
11. Teresa González-Gila, Alberto Mendoza-Sotob, Fernando Alonso-Lloretc, Rosalía Castro-Murgad, Clotilde Pose-Becerrae, M. Concepción Martín-Arribas. Versión española del cuestionario de calidad de vida para niños y adolescentes con cardiopatías. (PedsQL TM). *Revista española cardiología*. 2012; 65: 249-57.
12. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*. 2002; 94: 2090-106.
13. Ruiz JR, Silva G, Oliveira N, Ribeiro JC, Oliveira JF, Mota J. Criterion-related validity of the 20-m shuttle run test in youths aged 13-19 years. *J Sports Sci*. 2009; 27: 899-906.
14. Léger LA, Mercier D, Gadoury C, Lambert J. The multistage 20 metre shuttle run test for aerobic fitness. *J Sports Sci*. 1988; 6: 93-101.
15. Schmidt K, Vogt L, Thiel C, Jäger E, Banzer W. Validity of the six-minute walk test in cancer patients. *Int J Sports Med*. 2013; 34: 631-6.
16. Ellinoudis T, Evaggelinou C, Kourtessis T, Konstantinidou Z, Venetsanou F, Kambas A. Reliability and validity of age band 1 of the Movement Assessment Battery for Children--second edition. *Res Dev Disabil*. 2011; 32: 1046-51.
17. Westera JJ, Houtzager BA, Overdiek B, van Wassenaer AG. Applying Dutch and US versions of the BSID-II in Dutch children born preterm leads to different outcomes. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50: 445-9.
18. Muyor JM, Zemková E, Štefániková G, Kotyra M. Concurrent validity of clinical tests for measuring hamstring flexibility in school age children. *Int J Sports Med*. 2014; 35: 664-9.

19. PRISMA: Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. [Internet]. Ottawa: PRISMA statement: checklist. [acceso 28/06/2016]. Disponible en: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist.aspx>
20. Journal Citation Reports. [Internet]. Nueva York: InCites Journal Citation Reports. Thomson Reuters; 2015 [acceso 20/05/2016]. Disponible en: <https://jcr.incites.thomsonreuters.com>
21. PEDro: Physiotherapy Evidence Database. [Internet]. Sidney: PEDro: La escala PEDro; 2016 [acceso 11/06/2016]. Disponible en: <http://www.pedro.org.au/spanish/downloads/pedro-scale/>
22. CASPe: Critical Appraisal Skills Programme Español. [Internet]. Alicante: CASPe: Critical Appraisal Skills Programme Español. Instrumentos para la lectura crítica; 2016 [acceso 11/06/2016]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>
23. Tanir MK, Kuguoglu S. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey. Rehabil Nurs. 2013; 38: 48-59.
24. 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; 31: 259-66.
25. Hartman A, te Winkel ML, van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SM, Kemper HC, Hop WC, van den Heuvel-Eibrink MM, Pieters R. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2009; 53: 64-71.
26. San Juan AF, Fleck SJ, Chamorro-Viña C, Maté-Muñoz JL, Moral S, García-Castro J, Ramírez M, Madero L, Lucia A. Early-phase adaptations to intrahospital training in strength and functional mobility of children with leukemia. J Strength Cond Res. 2007; 21: 173-7.

- 27.** Momani TG, Mandrell BN, Gattuso JS, West NK, Taylor SL, Hinds PS. Children's perspective on health-related quality of life during active treatment for acute lymphoblastic leukemia: an advanced content analysis approach. *Cancer Nurs.* 2015; 38: 49-58.
- 28.** Ness KK, Kaste SC, Zhu L, Pui CH, Jeha S, Nathan PC, Inaba H, Wasilewski-Masker K, Shah D, Wells RJ, Karlage RE, Robison LL, Cox CL. Skeletal, neuromuscular and fitness impairments among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015; 56: 1004-11.
- 29.** Hartman A, van den Bos C, Stijnen T, Pieters R. Decrease in peripheral muscle strength and ankle dorsiflexion as long-term side effects of treatment for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50: 833-7.
- 30.** Perondi MB, Gualano B, Artioli GG, de Salles Painelli V, Filho VO, Netto G, Muratt M, Roschel H, de Sá Pinto AL. Effects of a combined aerobic and strength training program in youth patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Sports Sci Med.* 2012; 11: 387-92.
- 31.** Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ital J Pediatr.* 2012; 38: 4-14
- 32.** White J, Flohr JA, Winter SS, Vener J, Feinauer LR, Ransdell LB. Potential benefits of physical activity for children with acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Rehabil.* 2005; 8: 53-8.

11. ANEXO.

Tabla de comprobaciones de PRISMA¹⁹.

Section/topic	#	Checklist item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
ABSTRACT		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
METHODS		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I ²) for each meta-analysis.
----------------------	----	--

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.
RESULTS		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
FUNDING		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.