

UNIVERSIDAD DE LEÓN
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS



Efectos de un entrenamiento combinado, de fuerza de intensidad moderada y aeróbico intenso, sobre la calidad de vida, IGF-I, fuerza y consumo de oxígeno, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama.

JAIRO ALEJANDRO FERNÁNDEZ ORTEGA

LEÓN 2014

UNIVERSIDAD DE LEÓN
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS



Efectos de un entrenamiento combinado, de fuerza de intensidad moderada y aeróbico intenso, sobre la calidad de vida, IGF-I, fuerza y consumo de oxígeno, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama.

Memoria presentada
Jairo Alejandro Fernández Ortega
para la obtención del título de Doctor en
Ciencias de la Actividad Física y del
Deporte.

DIRECTOR: Prof. Dr. José Antonio de Paz Fernández

LEÓN 2014

Parte de los resultados de esta Tesis han sido objeto de los siguientes reconocimientos y distinciones:

Premio Nacional de investigación, 27 Congreso Nacional de Medicina Física y Rehabilitación, Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación, Cali-Colombia, agosto 2014.

Parte de los resultados de esta memoria han sido objeto de las siguientes Comunicaciones en congresos:

Efectos de un entrenamiento combinado, de fuerza de intensidad moderada y aeróbico intenso, sobre la calidad de vida, IGF-I, fuerza y consumo de oxígeno, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama. 27 Congreso Nacional de Medicina Física y Rehabilitación, Asociación Colombiana de medicina Física y rehabilitación, Cali-Colombia agosto 2014.

Efectos de la actividad física en la calidad de vida en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. Expomotricidad 2013, Medellín-Colombia, Noviembre 2013, Universidad de Antioquia.

Cáncer de mama, ejercicio físico y linfedema. 17 Congreso Mundial IAPESGW, Cuba abril 2013.

Hipótesis sobre los mecanismos de acción biológicos del ejercicio sobre los factores de riesgo del cáncer de mama. III Congreso de Asociación Latinoamericana de estudios del deporte ALESDE, Santiago- Chile octubre 2012.

Ejercicio Aeróbico intenso en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. II Congreso internacional actividad, deporte, recreación y educación física, Universidad de Cundinamarca, septiembre 2011.

Ejercicios de fuerza en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. XXI Congreso Panamericano de Educación Física, Bogotá septiembre de 2010.

Cáncer de Mama y ejercicio. V Congreso Centro Americano de Educación Física Universidad de Managua. Nicaragua julio 2010.

Características de los programas de actividad física en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. Congreso Internacional de Expomotricidad Medellín septiembre 2009

PUBLICACIONES

Fernández JA, De Paz, JA. *Posibles Mecanismos de Acción Biológica de la Actividad Física en el Cáncer de Mama*. **Revista Lúdica Pedagógica** Vol.1 N°19, junio 2014 ISSN 0121-4128 (en imprenta) **Anexo 1**

Fernández JA, De Paz, JA. *Cáncer de mama y ejercicio físico: Revisión*. **Revista Hacia la Promoción de la Salud**. ISSN 0121-7577 Vol. 17 No. (1) pág. 135 – 153, enero – junio de 2012. **Anexo 2**

Fernández JA, De Paz, JA. Cáncer de mama y ejercicio. **II Congreso internacional actividad, deporte, recreación y educación física**, Universidad de Cundinamarca, septiembre 2011. ISBN 978-958-8695-25-9 pág. 35-44. **Anexo 3**

Fernández JA. *Cáncer de mama y dieta*. **Revista Universidad y Salud**. ISSN 0124-7107 Vol. 12 No. (1) pág. 120-134 .diciembre 2010. **Anexo 4**

Fernández JA, Hoyos LA, *Incidencia de la Práctica de Actividad Física en el Tratamiento de Mujeres con Cáncer de Mama*. Vol., 1 N°2, pág. 82-91. **<http://actividadfisicayciencias.com/>** ISSN 2244-7318 Maracay Venezuela 2009. **Anexo 5**

ÍNDICE DE CONTENIDO

Agradecimientos	I
Abreviaturas y símbolos	III
Índice general	V
Índice de figuras	IX
Índice de tablas	XI
Resumen	XIII
Abstract	XVIII

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de esta tesis doctoral es el producto del esfuerzo y participación de un grupo de amigos, colegas y familiares, que con su *“montaña de arena”* aportaron a la materialización de este proyecto de vida. Por ello quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a:

A mi director de Tesis, Dr. José Antonio de Paz, pilar fundamental de este trabajo; gracias por el día a día, mes a mes y año a año en que con paciencia y entrega estuvo asesorándome, ayudándome, inculcándome el esfuerzo, el trabajo serio y riguroso. Gracias por brindarme la oportunidad de hacer parte de su grupo de estudiantes, por aportarme toda su experiencia, pero sobre todo por ofrecerme su amistad. Mi estancia en su laboratorio me hizo crecer como profesional y como persona.

Al grupo de mujeres con cáncer de mama principales artífices del proyecto, que me ofrecieron su disponibilidad, su tiempo, que aceptaron participar en todas las pruebas y en el proceso de entrenamiento; gracias por haber participado de esta manera tan desinteresada y por ratificarme que todavía hay mucho camino por recorrer para mejorar la calidad de vida de este grupo tan importante y vulnerable. Su actitud y esperanza me obligan a seguir trabajando en este campo.

Al grupo de compañeros del seminario 85, Fredy, Santiago, Edson, Ramón, Sofía, Claudia y Oswaldo, gracias por su apoyo por las discusiones académicas y su amistad.

Al doctor Javier González Gallego por su disponibilidad y colaboración en las gestiones y solicitudes que le realizaba desde Colombia.

A mis colegas de la Universidad Pedagógica Nacional y de la Corporación Universitaria Cenda: Efraín, Clara, Rafael, Ruby, Bibiana, Myriam, Gladis y Olga por su apoyo sincero.

A la Universidad Pedagógica Nacional y a la corporación Universitaria Cenda por el apoyo que me brindaron para finalizar mis estudios doctorales.

Al Decano de la Facultad de Educación Física profesor José Alfonso Martín Reyes, y al señor Rector Juan Carlos Ibarra de la Universidad Pedagógica Nacional, por su apoyo.

Al señor rector de la Corporación universitaria Cenda, Hernando Ballestas Rincón, por su apoyo.

A Susana, Yubisay y Mari, por su alegría, sus sonrisas, su apoyo incondicional y su amistad.

A mis hijos Inti Camila, Laura Zue y Nicolás por ser el motor de mi vida, la razón de mi existencia.

A mis segundos hijos: Ana Lucía, Manuela y Santiago por su alegría, apoyo, cariño y compañía.

A mi amada esposa Luz Amelia, por la tenacidad y fortaleza con la que soporto el cáncer de mama y que motivo este trabajo. Por su amor, por caminar conmigo este camino de su mano, por mirar a través de sus ojos; el amor, la poética y la ensoñación de lo que es fundamental en la vida.

A la memoria de mi madre, Carmen Cecilia, por haberme dado la vida y el carácter para salir adelante.

Abreviaturas y símbolos

1RM	Una repetición máxima
ACTH	Hormona adrenocorticotropa, corticotropina
AF	Actividad Física
AJCC	The American Joint Committee on Cancer
ASR	Tasa estandarizada por edad
ATP	Adenosín trifosfato
AV	Artero-venosa
AVISA	Años de vida saludable
IMC	Índice de masa corporal, kg/m ²
CA15-3	Antígeno tumoral 15-3
CA27.29	Antígeno tumoral 27-29
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CDIF	Carcinoma ductal infiltrante o invasivo
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CEA	Antígeno Carcino Embrionario
CLI	Carcinoma lobular infiltrante o invasivo
CLIS	Carcinoma lobular in situ (CLIS):
ER	Receptor de estrógenos
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy- Breast Cancer
GH	Hormona del crecimiento
Hr/s	Horas semana
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HR	Frecuencia cardiaca
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGFBPs	Proteínas fijadoras/transportadoras
IGF-I	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IPAQ	Cuestionario internacional de actividad física
Kcal	Kilocalorías
Kg	Kilogramos
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LH	Luteinizante
METs	Tasa de equivalente metabólico
ml kg ⁻¹ min ⁻¹	Mililitros por kilogramo y minuto
MT	Marcadores tumorales
MUC	Mucinas
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ng/ml	Nanogramo por mililitro
NK	Células asesinas
odds	Riesgo atribuible

OMS	Organización Mundial de la Salud
PAI-1	Inhibidor de plasminógeno
PFS	Piper Fatigue Scal
PR	Receptor de progesterona
PSCAM	Pacientes sobrevivientes de cáncer de mama
QOL	Calidad de vida
RR	Riesgo relativo
Sem	Semanas
SF36	Short Form Health Survey
SHBG	Globulina fijadora de hormonas sexuales
UICC	International Union for Cancer Control
uPA	Activador de plasminógeno tipo uroquinasa
VO2max	Consumo máximo de oxígeno

Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN	19
2. ANTECEDENTES.....	21
2.1. Cáncer de Mama.....	22
2.1.1. Tipos de cáncer de mama.....	22
2.1.2. Clasificación del cáncer de mama	23
2.2. Factores de Riesgo.....	24
2.2.1. Posibles causas del cáncer de mama	24
2.2.1.1. Factores genéticos	24
2.2.1.2. Factores Hormonales.....	26
2.2.1.3. Factores Ambientales	26
2.3. Tipos de tratamiento para el cáncer de mama.....	27
2.3.1. Cirugía	27
2.3.2. Tratamiento adyuvante.....	28
2.3.3. Terapia endocrina.....	29
2.3.4. Radioterapia	29
2.4. Incidencia y mortalidad producida por el cáncer de mama.....	30
2.4.1. Mortalidad producida por el cáncer de mama en el mundo	34
2.4.2. Impacto del cáncer de mama sobre la salud.	35
2.5. Biomarcadores TumORAles del cáncer.....	36
2.5.1. Principales Biomarcadores para el cáncer de mama.....	37
2.6. Cáncer de mama e IGF-I.....	44
2.7. Ejercicio Físico e IGF-I	46
2.7.1. Respuestas agudas de la IGF-I en relación al ejercicio	47
2.7.2. Liberación de IGF-I en el músculo esquelético durante el ejercicio.....	48
2.7.3. Efectos del entrenamiento en las concentraciones de IGF-I.....	49
2.8. Actividad Física y Cáncer de mama	51
2.8.1. Estudios Epidemiológicos	51
2.8.2. Estudios experimentales	52
2.8.3. Revisiones y meta-análisis	52
2.9. Actividad física y biomarcadores	53
2.10. Hipótesis sobre los posibles mecanismos de acción biológicos del ejercicio sobre el cáncer de mama.....	53
2.10.1. Impacto en el mantenimiento del balance energético	57
2.10.2. Influenciando la insulina y la insulina factor de crecimiento.....	58

2.10.3.	Efecto sobre las hormonas sexuales	58
2.10.4.	Alterando la respuesta inflamatoria	61
2.10.5.	Sistema inmune	63
2.11.	Entrenamiento aeróbico en pacientes con cáncer de mama	65
2.11.1.	Intensidad del ejercicio	65
2.11.1.1.	Trabajos epidemiológicos	65
2.11.1.2.	Trabajos experimentales	67
2.11.2.	Volumen	68
2.11.3.	Instrumentos utilizados para valorar los niveles de actividad en las mujeres con cáncer de mama	69
2.11.4.	Métodos utilizados para evaluar el consumo máximo de oxígeno en mujeres con cáncer de mama.	70
2.12.	Programas de actividad física realizados en pacientes con cáncer de mama después de los tratamientos coadyuvantes	71
2.13.	Entrenamiento de fuerza en pacientes con cáncer de mama	85
2.13.1.	Métodos utilizados para la evaluación de la fuerza en pacientes con cáncer de mama.	88
2.14.	Cáncer de mama y calidad de vida	89
2.14.1.	Ejercicio físico y calidad de vida	92
2.14.2.	Instrumentos utilizados en la evaluación de la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama	94
3.	OBJETIVOS	99
3.1.	Objetivo general	100
3.2.	Objetivos específicos	100
4.	DISEÑO EXPERIMENTAL	101
4.1.	Diseño	102
4.2.	Estudio	102
5.	METODOLOGÍA	103
5.1.	Muestra	104
5.1.1.	Criterios de inclusión	104
5.1.2.	Criterios de exclusión	104
5.2.	Evaluación de las variables del estudio.	105
5.2.1.	Historia clínica	105
5.2.2.	Evaluación de la Calidad de vida	105
5.2.3.	Análisis sanguíneos de Insulina factor de crecimiento IGF-I (somatomedina C) ...	106
5.2.4.	Evaluación antropométrica	107
5.2.5.	Valoración de la fuerza dinámica	107
5.2.6.	Valoración del consumo máximo de oxígeno	108

5.3.	Programa de intervención	108
5.3.1.	Entrenamiento Aeróbico	108
5.3.2.	Entrenamiento de fuerza	109
5.4.	Análisis Estadístico	110
6.	RESULTADOS	111
6.1.	Características de la población	112
6.2.	Efectos del entrenamiento combinado de fuerza y aeróbico intenso	112
6.3.	Efectos del programa de entrenamiento sobre la calidad de Vida	113
6.4.	Impacto del entrenamiento sobre las concentraciones plasmáticas de IGF-I	114
7.	DISCUSIÓN	115
7.1.	Aspectos demográficos	116
7.2.	Consumo máximo de oxígeno	116
7.3.	Fuerza Dinámica	122
7.4.	Calidad de vida	125
7.5.	Fatiga	127
7.6.	Peso corporal	127
7.7.	Porcentaje de masa grasa	128
7.8.	Insulina factor de crecimiento IGF-I	129
8.	CONCLUSIONES	132
9.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	135
10.	REFERENCIAS	137
11.	ANEXOS	156

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1 Posibles genes implicados en el cáncer de mama.....	25
Ilustración 2 Incidencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer en mujeres a nivel mundial.....	31
Ilustración 3 Evolución de la Incidencia del cáncer mama entre 1975-2010 en España	33
Ilustración 4 Evolución de la Incidencia del cáncer mama entre 1975-2010 Colombia	33
Ilustración 5 Evolución de la mortalidad por cáncer de mama 1975-2010 España	35
Ilustración 6 Evolución de la mortalidad por cáncer de mama 1975-2010 Colombia	35
Ilustración 7 Mecanismo de transporte de la IGF-I	43
Ilustración 8 Mecanismos de acción insulina-IGF-I	45
Ilustración 9 Posibles factores de riesgo primario y secundario del cáncer de mama y la acción del ejercicio sobre estos factores	55
Ilustración 10 Comparación de la calidad de vida entre mujeres sanas y pacientes con cáncer de mama.....	90
Ilustración 11 Comparación de la calidad de vida entre mujeres sanas y pacientes de cáncer de mama	91
Ilustración 12 Cambios en la calidad de vida durante el tratamiento de quimioterapia.....	92

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Valores de incidencia y mortalidad del cáncer en mujeres a nivel mundial.....	32
Tabla 2 Mecanismos Insulina- IGF-I.....	45
Tabla 3 Disminución en los niveles de IGF-I después de un programa de entrenamiento	50
Tabla 4 Incremento en los niveles de IGF-I después de un programa de entrenamiento	50
Tabla 5 Invariabilidad en los niveles de IGF-I después de un programa de entrenamiento	50
Tabla 6 Posibles Biomarcadores que afecta el Ejercicio físico	53
Tabla 7 Posibles mecanismos de acción biológicos de la actividad física sobre el cáncer de mama.....	56
Tabla 8 Posibles mecanismos de biomarcadores para el cáncer de mama y la incidencia de la actividad física sobre ellos	62
Tabla 9 Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama.	72
Tabla 10 Impacto del ejercicio físico sobre la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama.....	94
Tabla 11 Instrumentos utilizados para evaluar la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama entre 1974-2007.....	96
Tabla 12 Programa de entrenamiento aeróbico	109

Tabla 13 Características de base de las participantes promedio y desviación estándar (SD) de las variables continuas y frecuencia y porcentaje de las variables discontinuas.	112
Tabla 14 Valores pre y pos del consumo máximo de oxígeno, fuerza y composición corporal	113
Tabla 15 Calidad de vida.....	114
Tabla 16 Biomarcador de CM IGF-I	114
Tabla 17 Impacto de programas de actividad física sobre el consumo de oxígeno en intervenciones posteriores a los tratamientos coadyuvantes.....	119
Tabla 18 Impacto de programas de actividad física sobre la fuerza en intervenciones pos tratamiento coadyuvante	125
Tabla 19 Comportamiento de la IGF-I pos- entrenamiento	130

Objetivos: El propósito del estudio fue determinar los efectos de un programa de ejercicio combinado de fuerza y aeróbico intenso, sobre la calidad de vida (QOL), fatiga, consumo pico de oxígeno, fuerza, e IGF-I, en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama (PSCAM) sometidas a cirugía, quimioterapia y/o radioterapia y en tratamiento con tamoxifeno.

Método: Ocho pacientes sobrevivientes de cáncer de mama mastectomizadas que habían finalizado el tratamiento de quimioterapia y radio terapia con una edad promedio de 45.6 ± 8.6 , realizaron un programa de entrenamiento de fuerza de intensidad moderada y aeróbico intenso, tres veces por semana, durante un periodo de 22 semanas. El ejercicio aeróbico fue desarrollado a una intensidad del 80% de la frecuencia cardiaca de reserva y el programa de fuerza se realizaba en dos series de 12 repeticiones con una carga del 50% de RM.

Antes del inicio y tres días después de finalizado el programa de entrenamiento, se evaluó el consumo máximo de oxígeno, la fuerza, la calidad de vida, fatiga y las concentraciones plasmáticas de IGF-I.

Resultados: Las ocho participantes tuvieron una adherencia del 97.8%. Se observó un incremento significativo del 20% en el consumo máximo de oxígeno, 56.9 % en la fuerza para el brazo sin vaciamiento ganglionar y 104% para el brazo con vaciamiento ganglionar. La calidad de vida se mejoró significativamente en un 24% según el SF36 y en el FAT-B. La fatiga tuvo una disminución significativa para el estado de ánimo y para el estado de fatiga del 67%, al igual que las concentraciones plasmáticas de IGF-I disminuyeron 22.8%.

Conclusiones: En mujeres tratadas por presentar cáncer de mama, el entrenamiento físico individualizado aeróbico y de fuerza, produce tanto mejoras físicas como atenuación de algunos efectos secundarios frecuentes como son la mejora de la calidad de vida, la disminución de la fatiga y mejora de la dismetría funcional de la extremidad del lado afectado, así como un descenso de algún biomarcador del cáncer de mama como es la IGF. Todo ello hace aconsejable el empleo del ejercicio físico individualizado en este tipo de paciente.

Objective: The purpose of the study was to determine the effects of a combined exercise program of strength and aerobic intense on the life quality (QOL), fatigue, peak oxygen consumption, strength and IGF-I in survivors of breast cancer (BCS) subjected to surgery, chemotherapy and/or radiotherapy and in treatment with tamoxifen.

Method: Eight patient survivors of breast cancer with mastectomy who had finished chemotherapy and radiotherapy with a mean age of 45.6 ± 8.6 , performed a moderate intense strength and aerobic intense training program, three times per week, during a period of 22 weeks. The aerobic exercise was developed at an intensity of 80% of heart rate reserve. In the strength program, two sets of 12 repetitions were performed with a load of 50% of the RM.

Before the start and three days after finished the training program, the maximum oxygen consumption, the strength, the quality of life, the fatigue and the plasma concentrations of IGF-I were assessed.

Results: All eight participants had an adherence of 97.8%. Significant increments were observed, a 20% increment in the maximum oxygen consumption, 56.9% in arm strength without ganglionic emptying and 104% in arm strength with ganglionic emptying. Life quality significantly improved in a 24% according to SF36 and the FAT-B. Fatigue decreased significantly for the mood and for the state of fatigue of 67%. Similarly, the plasmatic concentrations of IGF-I decreased in a 22.8%.

In women treated for breast cancer, cardiovascular and strength, individualized physical training produces both physical improvements as attenuation of some common side effects such as improving the quality of life, decreasing fatigue and improving functional limb loss limb on the affected side, and a drop of some biomarker of breast cancer such as the IGF. This makes it advisable to use individualized exercise in this type of patient.



Foto de David Jay "The Scar Project"

1. INTRODUCCIÓN

La idea de la relación entre actividad física y cáncer no es nueva, en 1922 aparecen los primeros estudios epidemiológicos que indican el posible papel que tiene la AF en la prevención del cáncer de mama. En la década de los noventa se incrementa de forma significativa el número de estudios que ratifican esta relación y en la actualidad, existe suficiente evidencia epidemiológica y experimental del rol que juega la AF como mecanismo de prevención primario en la reducción del riesgo de cáncer de mama, disminución de la mortalidad de pacientes sobrevivientes, mejoramiento de la calidad de vida, y recuperación funcional del brazo afectado.

Estas alentadoras noticias, condujeron a la implementación de una gran variedad de intervenciones con diversidad de modalidades y metodologías. Actividades recreativas, actividades de alta o baja intensidad, trabajos de fuerza, prácticas deportivas, ejercicio en casa etc.

A pesar que la bibliografía es clara en la relación entre actividad física y cáncer de mama, la existencia de numerosas y diversas metodologías utilizadas en los programas de intervención. No hay claridad en cuál es la dosis respuesta, la intensidad, la frecuencia y la duración que debe tener un programa de entrenamiento aeróbico. No se conoce con precisión el porcentaje adecuado para el trabajo de fuerza en este tipo de pacientes y el impacto que tiene el ejercicio físico sobre las concentraciones plasmáticas de IGF-I.

Por ello, la pretensión que tuvo este estudio fue aportar más evidencia sobre los efectos que tiene un entrenamiento aeróbico intenso fraccionado, y de fuerza, en la calidad de vida, fatiga, concentraciones plasmáticas de IGF-I, composición corporal y funcionalidad muscular del brazo afectado. Según las indagaciones que realizamos en la bibliografía, nuestro estudio se suma a los pocos trabajos que han utilizado ejercicio intenso con método fraccionado y entrenamiento de fuerza de media intensidad en los miembros superiores. Igualmente se pretendió comparar los resultados del entrenamiento de la fuerza, entre el brazo con vaciamiento y sin vaciamiento, dada la escasa información existente al respecto.



Foto de David Jay "The Scar Project"

2. ANTECEDENTES

2.1. Cáncer de Mama

El cáncer es consecuencia de cambios genéticos y epigenéticos inducidos por factores ambientales que desencadenan la activación inapropiada o la inactivación de genes específicos que conducen a transformaciones neoplásicas. Aunque hay consenso en que la exposición a factores ambientales representa más de dos tercios de los cánceres, lo que significa que la mayoría de cánceres son potencialmente evitables, hay una escasez de pruebas en relación con los eventos moleculares críticos que ocurren en las primeras etapas del desarrollo del cáncer o lesiones precursoras, así como los factores ambientales y las señales endógenas que desencadenan estos cambios (1).

Diversas de células normales tienen diferentes tasas de crecimiento en el proceso de división. Por el contrario las células neoplásicas alteradas proliferan hasta conformar una masa anormal de células que constituyen el tumor (neoplasma) o las células individuales que se han alterado de tal forma que ya no pueden funcionar normalmente (2). Para ayudar a su crecimiento las células cancerosas liberan un factor de crecimiento que provoca la vascularización de los vasos sanguíneos circundantes que se ramifican en el tejido canceroso. Además las células cancerígenas pueden desprenderse del tumor primario y se dispersan por todo el organismo. Igualmente, producen enzimas proteolíticas que les permite invadir el tejido subyacente e invadir los vasos principales e ingresar en la circulación sistémica y linfática. Después, de desplazarse por estos vasos las células cancerígenas forman un nuevo tumor en otro lugar. A este proceso se le denomina metástasis (3). Los tumores pueden ser benignos o malignos. Los tumores benignos son de crecimiento lento pero pueden llegar a tener un gran tamaño.

2.1.1. Tipos de cáncer de mama

El cáncer de mama, se puede originar en los diferentes tejidos o elementos que constituye la anatomía de la glándula mamaria. La glándula está formada en su mayor parte por grasa que es la que determina el tamaño de la mama, lóbulos y ductos. La descripción de los tipos de cáncer de mama que se presenta a continuación, fue tomada de libro guías de prácticas clínicas de oncología para cáncer de mama del National Comprehensive Cancer Network (4).

Existen dos tipos principales de cáncer de mama, el carcinoma ductal que es el más frecuente representa el 70-80% de los casos que tiene su inicio en los conductos que llevan leche hasta el pezón y el carcinoma lobular con una incidencia del 10-20% que tiene su origen en lóbulos, que son los encargados de producir la leche materna

La proximidad y estrecha relación entre los lóbulos y los conductos lácteos y los linfáticos, es determinante en la frecuencia con la que el tumor originado en las

células de las estructuras lácteas o glándula mamaria invade o se extiende a los ganglios linfáticos de la región

Carcinoma ductal in situ (CDIS): Es un trastorno precanceroso no invasivo, donde se encuentran células anormales en el revestimiento del ducto. Se origina en las células de las paredes de los conductos mamarios. Es un cáncer muy localizado, que no se ha extendido a otras zonas. Por este motivo, puede extirparse fácilmente. A veces el CDIS se convierte en un tipo de cáncer invasivo mamario, aunque se desconoce cómo predecir que lesiones se convertirán en invasivas. La cifra de supervivencia en las mujeres que presentan este tipo de cáncer es cercana al 100%. Este tipo de tumor se suele detectar a través de una mamografía.

Carcinoma ductal infiltrante o invasivo: Se inicia en el conducto mamario pero logra atravesarlo y pasa al tejido adiposo de la mama. Tiene una alta probabilidad metastásica en otras partes del organismo. Es el más frecuente de los carcinomas de la mama aproximadamente el 80% de los casos.

Carcinoma lobular in situ (CLIS): Se origina en las glándulas mamarias o en los lóbulos y aunque no es un cáncer “verdadero”, aumenta el riesgo de que la paciente pueda desarrollar un cáncer en el futuro; pero rara vez llega a ser cáncer invasivo. En la mujer, suele darse antes de la menopausia.

Carcinoma lobular infiltrante o invasivo: Se origina en las glándulas mamarias pero se puede extender y destruir otros tejidos del cuerpo. Entre el 10% y el 15% de los tumores de mama son de este tipo. Este carcinoma es difícil detectarlo a través de una mamografía.

Carcinoma inflamatorio: Es poco común, tan sólo se presenta en un 1% del total de los tumores cancerosos de la mama. Es agresivo y de crecimiento rápido. Hace enrojecer la piel de la mama y aumentar su temperatura. La apariencia de la piel se vuelve gruesa y ahuecada, como la de una naranja y pueden aparecer arrugas y protuberancias en ella; estos síntomas son debidos al bloqueo que producen las células cancerosas sobre los vasos linfáticos.

2.1.2. Clasificación del cáncer de mama

El cáncer mama tiene pronóstico y tratamiento diferentes en función de la etapa de desarrollo en que se encuentre. Para conocer su estado de desarrollo, el comité norteamericano conjunto sobre el cáncer (AJCC, The American Joint Committee on Cancer), y la unión internacional de control del cáncer (International Union for Cancer Control (UICC) desarrollan y actualizan el sistema de clasificación TNM, el cual permite clasificarlo en diferentes estadios (5). La estadificación del cáncer de mama basada en el sistema TNM ha incorporado las nuevas técnicas de imagen y de anatomía patológica para el diagnóstico, como son la técnica del ganglio centinela, la evaluación inmune histoquímica de los ganglios y la cuantificación de ganglios afectados como factor de situación en la estadificación. El estadio está determinado por la información del tumor T, ganglios linfáticos regionales N, y metástasis M (5).

La letra T, seguida por un número que va del 0 al IV, indica el tamaño del tumor y la propagación a la piel o a la pared del tórax debajo de la mama. A un número más alto le corresponde un tumor más grande y/o una mayor propagación a los tejidos cercanos.

La letra N, seguida por un número que va del 0 al 3, indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos a la mama y, si es así, si éstos ganglios están adheridos a otras estructuras.

La letra M, seguida por un 0 o un 1, expresa si el cáncer se ha extendido a otros órganos distantes o a ganglios linfáticos no próximos a la mama; es decir si existe metástasis.

La clasificación, para los subgrupos, se realiza con números que van del estadio 0 al IV. Se trata de una clasificación que se realiza para la toma de la decisión terapéutica.

Estadio 0, (Carcinoma in situ, carcinoma no invasivo puro). Hay dos tipos de carcinoma mamario in situ: Dentro de este, hay dos tipos el CDIS y el CLIS.

Carcinoma operable loco-regional invasivo con o sin carcinoma no invasivo asociado (estadios I, II y algunos IIIA) (5).

2.2. Factores de Riesgo

El cáncer de mama es una enfermedad compleja, multifactorial donde se interrelacionan factores genéticos, hormonales y ambientales. Una de las claves para descifrar la patogénesis de la glándula mamaria es comprender como la función de varias de hormonas, los factores de crecimiento y la regulación de la señalización celular, contribuyen en el normal desarrollo de la glándula mamaria y que alteraciones produce el cáncer de mama en estos factores en (6).

2.2.1. Posibles causas del cáncer de mama

Las causas del cáncer de mama son múltiples y pueden obedecer a factores endógenos (genéticos, hormonales, estrés oxidativo, inflamación) o exógenos (tabaco, radiación, agentes infecciosos, productos químicos industriales o agentes cancerígenos en la comida, las usuarias de TRH y las que son nulíparas) (7).

2.2.1.1. Factores genéticos

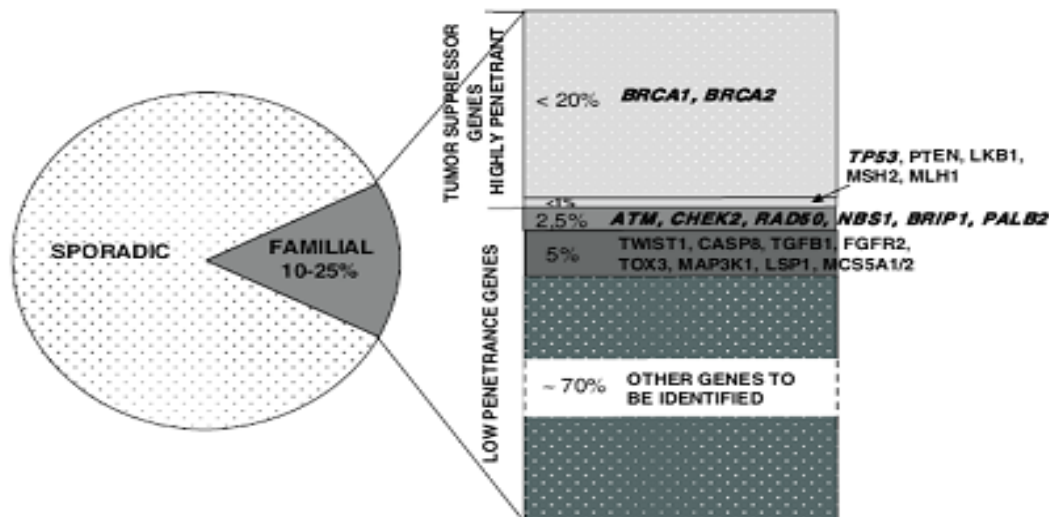
Los estudios de los factores genéticos y el cáncer de mama se han desarrollado fundamentalmente a partir de los modelos animales. Las ratas han sido y son utilizadas actualmente en muchos de los estudios de cáncer de mama debido a

que el tumor de la mama que se forma en las ratas, es similar al tumor de los humanos (8).

La ocurrencia del cáncer de mama se asocia a la susceptibilidad genética heredada. Aproximadamente el 8% de los casos de cáncer de mama son hereditarios, la mitad de ellos se atribuyen a la mutación en dos genes de susceptibilidad de cáncer de mama de alta penetración: el BRCA1 y BRCA2 y se presenta con más frecuencia en mujeres premenopáusicas y de manera preferentemente bilateral. Las mutaciones en estos genes causan una predisposición dominante, con un alto porcentaje (60-85% de portadores desarrollan la enfermedad, dependiendo de la población) (9). Las dos proteínas de BRCA están implicadas en la maquinaria de reparación y comprobación del ADN, control del ciclo celular y regulación del proceso de transcripción (6, 9).

En la gráfica 1 se ilustra la contribución de los genes de susceptibilidad humanos en casos de cáncer.

Ilustración 1 Posibles genes implicados en el cáncer de mama



Tomada de Szpirer (9)

La mayoría de cánceres de mama tienen relación más estrecha con los cambios genéticos adquiridos que con los heredados, es decir la interacción entre los agentes genéticos y ambientales, son los factores probables que promueven el crecimiento del tumor (10, 11).

2.2.1.2. Factores Hormonales

Existe suficiente evidencia científica que las hormonas ováricas, principalmente los estrógenos desempeñan un papel importante en la etiología del cáncer de mama, lo que conduce a plantear que elevadas concentraciones plasmáticas de estrógeno y andrógenos y el metabolismo de los estrógenos, pueden ser la principal causa del cáncer de mama (12, 13). El estrógeno y la progesterona participan en la regulación y normal desarrollo de la diferenciación del tejido mamario, lo cual también lo convierte en un factor importante en el desarrollo y progresión del cáncer de mama. Las hormonas ováricas afectan el índice de proliferación de las células epiteliales de la mama, quizás por la vía del estímulo de la expresión de los genes que codifican los factores del crecimiento. La proliferación celular es un mecanismo para la carcinogénesis debido a que la división celular incrementa el riesgo de errores durante la replicación del ADN, que de no corregirse, puede conducir al cáncer (14, 15).

El cáncer de mama tiene características biológicas heterogéneas y por lo tanto, las asociaciones del factor de riesgo pueden ser diferentes de acuerdo a las características del tumor, incluyendo el estatus del receptor del estrógeno (ER) y el receptor de la progesterona (PR) (16, 17), los cuales son determinantes en el comportamiento del tumor de mama y pueden sugerir los caminos etiológicos.

Se cree, que los acontecimientos de origen menstrual tales como edad en la menarquía, menopausia, y el primer nacimiento, influyen la iniciación y promoción de cánceres hormonales como el de mama. El incremento creciente de exposición durante la vida a estrógenos endógenos por una edad temprana en la menarquía, edad avanzada en la menopausia, edad tardía para embarazo, carencia de lactancia, e incremento en el número de ovulaciones (18). El lapso del tiempo entre la menarquía y el primer nacimiento es el período más crítico, por la carencia de la lactancia, y un incremento en el número de ovulaciones (19, 20).

2.2.1.3. Factores Ambientales

Los factores ambientales que se asocian al incremento del riesgo para el desarrollo del cáncer de mama incluyen una dieta con un alto contenido en grasas, consumo del alcohol, exposición a la radiación y exposición química (6). A partir de los estudios en modelos animales se identificaron cerca de 34 productos químicos fueron asociados a una incidencia de los tumores de la glándula mamaria. Estos productos químicos ambientales estaban presentes en el daño mutágeno, y genético por ello fueron implicados como mecanismos de la carcinogénesis mamaria (9).

La evidencia científica de los últimos años indica la importancia que tiene el entorno en el riesgo del cáncer de mama y en las variaciones de la incidencia entre diferentes regiones (21). Estudios sobre emigrantes asiáticos a Estados

Unidos (22) o de mujeres de Polonia a Australia (23), aportan evidencia sobre la preponderancia que tiene el componente ambiental sobre el genético. El incremento del riesgo de padecer o morir por esta causa en países pobres y de ingresos medios se vincula con cambios en los patrones reproductivos y nutricionales, además de la disminución de la fecundidad, los cambios en los estilos de vida y las condiciones de trabajo de las mujeres (24). De manera adicional, las diferencias en el acceso a los servicios de salud y la tecnología disponible para la detección y tratamiento oportunos, (25, 26) así como el desempeño de los servicios de salud en la oferta de servicios de calidad determinan las brechas de mortalidad y supervivencia por Cáncer de mama.

La agencia internacional de investigación en cáncer (IARC) estima que el 25% de los casos de cáncer son causados por el sobrepeso, la obesidad y estilos de vida sedentarios. Estos estilos de vida pueden aumentar el riesgo de cáncer por varios mecanismos tales como incremento en los estrógenos y la testosterona, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, aumento de la inflamación y una función inmune deprimida (1). Se han identificado ocho posibles factores primarios y secundarios para cáncer de mama: sistema inmune, densidad mamográfica, las hormonas sexuales, la cantidad de masa grasa, las concentraciones de insulina y de insulina factor de crecimiento insulínico tipo 1, las adipocitoquinas, estrés oxidativo y la reparación del ADN (27).

2.3. Tipos de tratamiento para el cáncer de mama.

El impacto del cáncer sobre los pacientes depende del tipo, estadio, comorbilidades preexistentes y edad en el momento del diagnóstico. El objetivo del tratamiento del cáncer es erradicar cualquier célula cancerosa e impedir la posterior proliferación y metástasis (4). El tratamiento contra el cáncer de mama comprende la intervención de la enfermedad local, con cirugía, y/o radioterapia o combinación de las dos y de la enfermedad sistémica, con quimioterapia citotóxica, terapia hormonal, tratamiento biológico o una combinación de todos ellos. La elección del tipo de tratamiento a seguir se implementa en función de los aspectos clínicos y patológicos del tumor primario, de la afectación ganglionar axilar, del contenido de receptores hormonales, de la situación HER2, la presencia de metástasis, la comorbilidad, la edad y la menopausia (4).

2.3.1. Cirugía

El objetivo del tratamiento quirúrgico locorregional es conseguir el control local de la enfermedad, obtener información sobre pronóstico y definir la estrategia terapéutica más conveniente. La cirugía consiste en extirpar el tumor (tumorectomía) si es inferior a 4cm, o en realizar cuadrantectomía o mastectomía con vaciamiento ganglionar axilar del mismo lado en tumores de mayor tamaño. En ocasiones es suficiente con la biopsia del ganglio centinela para excluir afectación ganglionar (28).

2.3.2. Tratamiento adyuvante

Consiste en un tratamiento sistémico que comprende quimioterapia, terapia hormonal e inmunoterapia (4), que se administra después de la cirugía primaria, con el objetivo de eliminar la posible existencia de enfermedad residual microscópica y disminuir el riesgo de recidiva local o diseminación a distancia.

En un estudio realizado por Shapiro et al., (29) observaron que los medicamentos más utilizados en la quimioterapia son la doxorubicina y ciclofosfamida administrada durante tres meses o ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo por un periodo de seis meses. La eficacia de los dos regímenes es similar. Se diferencian en que la doxorubicina y la ciclofosfamida tienen más probabilidades de causar la alopecia y vómitos, mientras que la ciclofosfamida, metotrexato, y fluorouracilo tienen más probabilidades de causar náuseas, mielosupresión, e insuficiencia ovárica. En los últimos años se están incorporado en los regímenes adyuvantes los taxanos tales como paclitaxel y docetaxel sobre la base de su actividad antitumoral en el cáncer de mama avanzado y la ausencia de resistencia cruzada con la doxorubicina. Estos taxanos pueden causar reacciones de hipersensibilidad, neuropatía periférica, mialgias y artralgias, y docetaxel puede causar la acumulación de líquido (29).

La quimioterapia suele administrarse por vía intravenosa u oral, y se aplica en ciclos con intervalos de 2-4 semanas durante un periodo de 3-6 meses. Entre los efectos secundarios se encuentra: lesiones nerviosas periféricas, miocardiopatía, fibrosis pulmonar y anemia (3) reducción de las células sanguíneas lo cual puede causar anemia y conducir a incrementar la fatiga.

Según el estudio realizado por Shapiro et al., (29) la mayoría de las mujeres con cáncer de mama tratadas con quimio terapia pueden sufrir una serie de trastornos que dependen del tipo de medicamento utilizado en la quimio terapia: Náuseas y vómito moderados y solo un 5% son severos; neuropatías motoras periféricas y sensoriales provocadas fundamentalmente por los taxanos, siendo estas generalmente ligeras y/o moderadas y su gravedad está ligada al sujeto, la dosis acumulada y al esquema de administración; ganancia de 2-6 Kg de masa grasa principalmente por el uso de ciclofosfamida, methotrexate y fluorouracil ; insuficiencia ovárica cuya respuesta esta mediada por la edad, y la duración del tratamiento de quimio terapia. Esta insuficiencia ovárica se presenta en el 70 % en mujeres con más de 40 años y en un 40% en mujeres más jóvenes, cuando se ha utilizado como medicamento ciclofosfamida, methotrexate y fluorouracil. Esta insuficiencia ovárica genera consecuencias a corto y largo plazo que pueden conducir a la menopausia y que además generan, oleadas de calor sequedad vaginal, dispauremia, depresión y trastornos del sueño. Aproximadamente en un tercio de las mujeres estos síntomas son severos, igualmente esta insuficiencia ovárica incrementa el riesgo de osteoporosis y de enfermedades cardiovasculares. La toxicidad cardiaca producida por la doxorubicina puede causar cardiopatías y está ligada a una alta dosis

acumulada y a una avanzada edad en el momento del tratamiento, se puede presentar disfunción sistólica o reducción en la fracción de eyección sistólica ventricular izquierda, sin dilatación cardíaca.

Aproximadamente dos tercios de las mujeres que reciben tratamiento de quimio terapia presenta un estado de fatiga moderada o severa, que puede ser producida por la anemia, síntomas vasomotores, perturbaciones en el sueño y depresión. También se cree, que este tipo de tratamiento puede generar disfunciones a nivel cognitivo, así como problemas de memoria, concentración y de lenguaje, que se pueden presentar dos o tres años después del tratamiento.

2.3.3. Terapia endocrina

En pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos, por lo general se utiliza el tamoxifeno, por un periodo de 5 años. Este medicamento genera efectos beneficiosos adicionales debido a su acción agonista parcial estrogénica como reducción de la pérdida de masa ósea y disminución de LDL. Entre sus inconvenientes están la aparición de sofocos, sequedad vaginal, aumento de masa grasa, cefalea, accidentes tromboembólicos, cataratas y sobre todo aumento de riesgo de cáncer de endometrio (4).

En mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales ER o PR positivos se usa un inhibidor de la aromatasas (anastrozole, exemestane o letrozole) (4) que no son activos en mujeres con ovarios funcionales. Los efectos secundarios son similares al tamoxifeno, como ventaja aportan una disminución en el riesgo de cáncer de útero y de problemas tromboembólicos, como inconveniente baja protección ósea y mayor riesgo de fractura (4).

2.3.4. Radioterapia

La radioterapia ha demostrado una reducción del 30% del riesgo de recurrencia. Más del 50% de las personas que sobreviven al cáncer se han sometido a la radioterapia, la cual suele administrarse en pequeñas dosis repetidas durante un periodo de 5-8 semanas. Puede generar efectos secundarios como disminución en la flexibilidad de las articulaciones expuestas, promoción de la cicatrización en el corazón y los pulmones, producción de náuseas, fatiga, boca seca, diarrea, y miocardiopatía (4).

Del mismo modo, las investigaciones epidemiológicas realizadas con un gran número de pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria para el cáncer de mama, demuestran que la exposición del corazón a la radiación con una sola dosis equivalente en promedio a aproximadamente 2 Gy, aumenta significativamente el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca isquémica 10 años después de la irradiación (30).

Algunos estudios han indicado que la radioterapia podría estar implicada en la producción de fibrosis intersticial del miocardio (31) y arterosclerosis en las arterias coronarias y carótidas (32). La quimioterapia y la radioterapia pueden estar ligadas a desórdenes en la función ventricular izquierda debido a una alteración en la morfología ventricular, a una relación anormal entre la presión y el volumen y a un decrecimiento en la fracción de eyección ventricular izquierda (33). Igualmente, estas terapias están relacionadas con disfunciones hormonales con síntomas vasomotores (sofocos, sudoración, palpitaciones), menopausia prematura, incontinencia urinaria, sequedad vaginal. Aproximadamente, entre el 20% y el 30% de las PSCAM experimentan disfunción sexual y dificultades en el orgasmo que pueden persistir 20 años después del tratamiento (34). Adicionalmente, la cirugía puede estar acompañada de una disección axilar que asociada con la radio terapia generan un riesgo de desarrollar un linfedema.

2.4. Incidencia y mortalidad producida por el cáncer de mama

A nivel mundial, el cáncer de mama es el segundo cáncer más común de todos los cánceres y el más frecuente entre las mujeres. Para el año 2012 se diagnosticaron 1.676.633 millones de nuevos casos, cifra que representa el 25% de todos los cánceres en mujeres, tanto en los países más desarrollados como en los menos desarrollados. En los últimos veinte años, la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en una mujer del mundo occidental ha pasado de 1 sobre 20 a 1 sobre 11 (1).

En Europa se presenta la mayor incidencia con un 29.7% seguido de Norte América con un 26.7%, África y América latina con un 24% y Asia con un 18.6%. En las regiones menos desarrolladas se presenta el mayor número de casos (883.000 contra 794.000). En España la incidencia del cáncer de mama es de 25.215, con una tasa estandarizada por edad (ASR) de 67.3 casos al año y una prevalencia de 104.210 (ASR 516.2) En Colombia, incidencia es de 8.686 (ASR 35.7) por 100.000 (1).

En la gráfica dos y en la tabla uno se presentan las tasas de incidencia y mortalidad de todos los tipos de cáncer para observar cómo se destaca ampliamente el cáncer de mama.

Las tasas de incidencia, mortalidad y prevalencia utilizadas en el presente estudio, provienen de la agencia internacional de investigación en cáncer (The International Agency for Research on Cancer IARC) (1) que hace parte de la organización mundial de la salud y cuyo rol es coordinar y desarrollar investigaciones sobre el cáncer y realizar las estimaciones de incidencia y mortalidad para cada uno de los cánceres en cada uno de los países a través de un proyecto conocido como Globocan. La información está actualizada hasta el año 2102.

Ilustración 2 Incidencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer en mujeres a nivel mundial

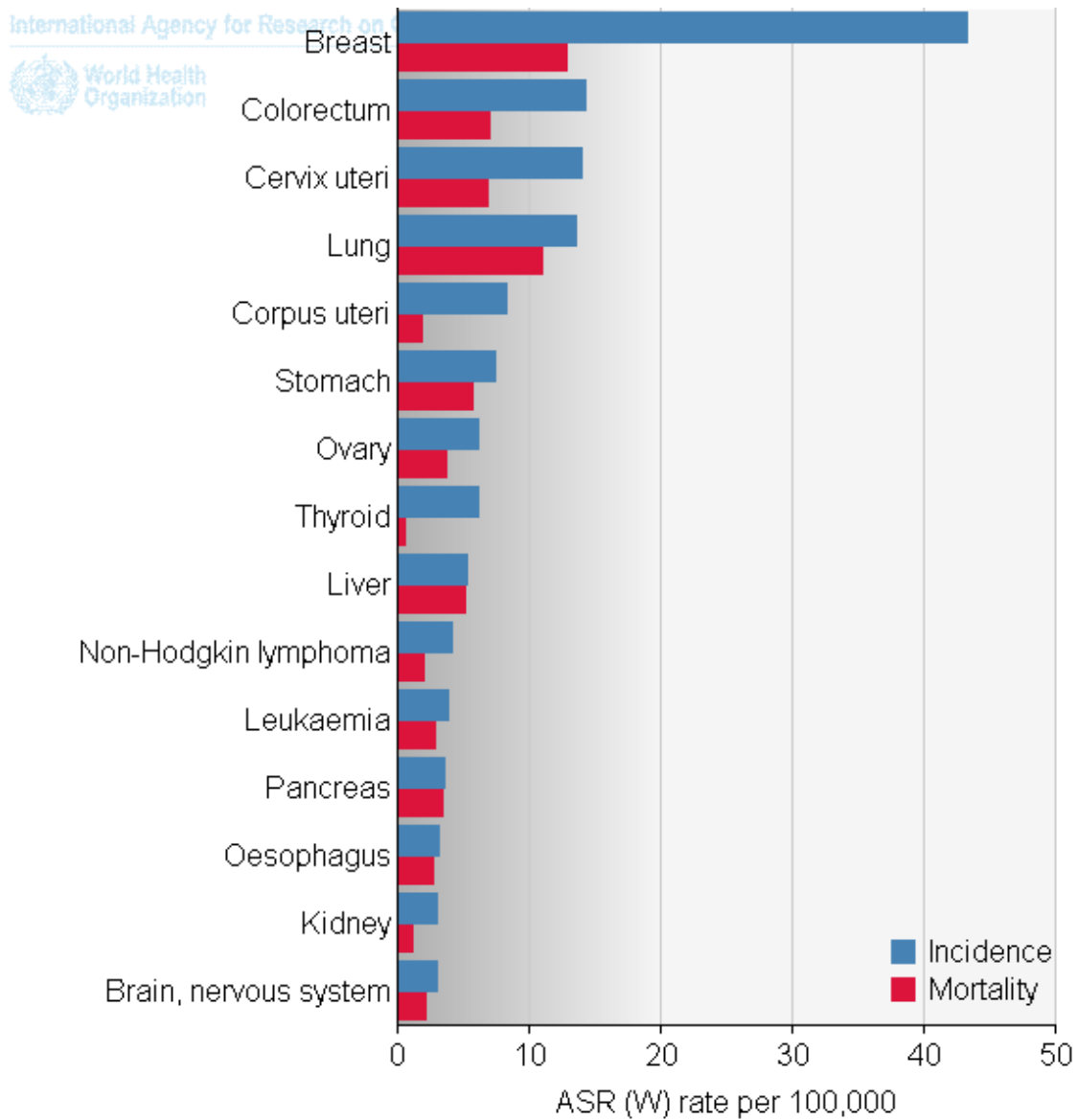


Tabla 1 Valores de incidencia y mortalidad del cáncer en mujeres a nivel mundial

Cáncer	Incidence			Mortality			5-year prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Lip, oral cavity	101398	1.5	2.5	47409	1.3	1.2	234992	1.4	9.1
Nasopharynx	25795	0.4	0.7	15075	0.4	0.4	66799	0.4	2.6
Other pharynx	27256	0.4	0.7	18505	0.5	0.5	58873	0.3	2.3
Oesophagus	132776	2	3.1	118944	3.4	2.7	127528	0.7	4.9
Stomach	320301	4.8	7.5	254096	7.2	5.7	507340	3	19.5
Colorectum	614304	9.2	14.3	320250	9	6.9	1590151	9.3	61.2
Liver	228082	3.4	5.3	224486	6.3	5.1	179825	1	6.9
Gallbladder	101257	1.5	2.3	82479	2.3	1.8	115278	0.7	4.4
Pancreas	159711	2.4	3.6	156560	4.4	3.4	97110	0.6	3.7
Larynx	18775	0.3	0.5	10115	0.3	0.2	53082	0.3	2
Lung	583100	8.8	13.6	491194	14	11.1	626382	3.6	24.1
Melanoma of skin	111481	1.7	2.8	24096	0.7	0.6	417080	2.4	16.1
Kaposi sarcoma	15225	0.2	0.4	9616	0.3	0.3	25058	0.1	1
Breast	1676633	25	43.3	521817	15	12.9	6255391	36	241
Cervix uteri	527624	7.9	14	265653	7.5	6.8	1547161	9	59.6
Corpus uteri	319605	4.8	8.3	76155	2.1	1.8	1216504	7.1	46.8
Ovary	238719	3.6	6.1	151905	4.3	3.8	586624	3.4	22.6
Kidney	123936	1.9	3	52587	1.5	1.2	326046	1.9	12.6
Bladder	99413	1.5	2.2	42025	1.2	0.9	301334	1.8	11.6
Brain, nervous system	116605	1.8	3	83015	2.3	2.1	152903	0.9	5.9
Thyroid	229923	3.5	6.1	27142	0.8	0.6	934805	5.4	36
Hodgkin lymphoma	27430	0.4	0.7	10005	0.3	0.3	80237	0.5	3.1
Non-Hodgkin lymphoma	168098	2.5	4.1	84246	2.4	2	369475	2.2	14.2
Multiple myeloma	51782	0.8	1.2	36921	1	0.8	104483	0.6	4
Leukaemia	151289	2.3	3.9	114144	3.2	2.8	216137	1.3	8.3
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	6663001	100	165.3	3547898	100	82.9	1.7E+07	100	661

Incidence and mortality data for all ages. 5-year prevalence for adult population only.

ASR (W) and proportions per 100,000.

Globocan (2012)

La incidencia del cáncer de mama está en aumento sobre todo en los países desarrollados. En las gráficas tres y cuatro se observa el incremento acelerado de la incidencia del cáncer de mama en todos los países desde 1975 hasta el 2010, sin que en ningún país en el mundo se haya logrado revertir esta tendencia.

Ilustración 3 Evolución de la Incidencia del cáncer mama entre 1975-2010 en España

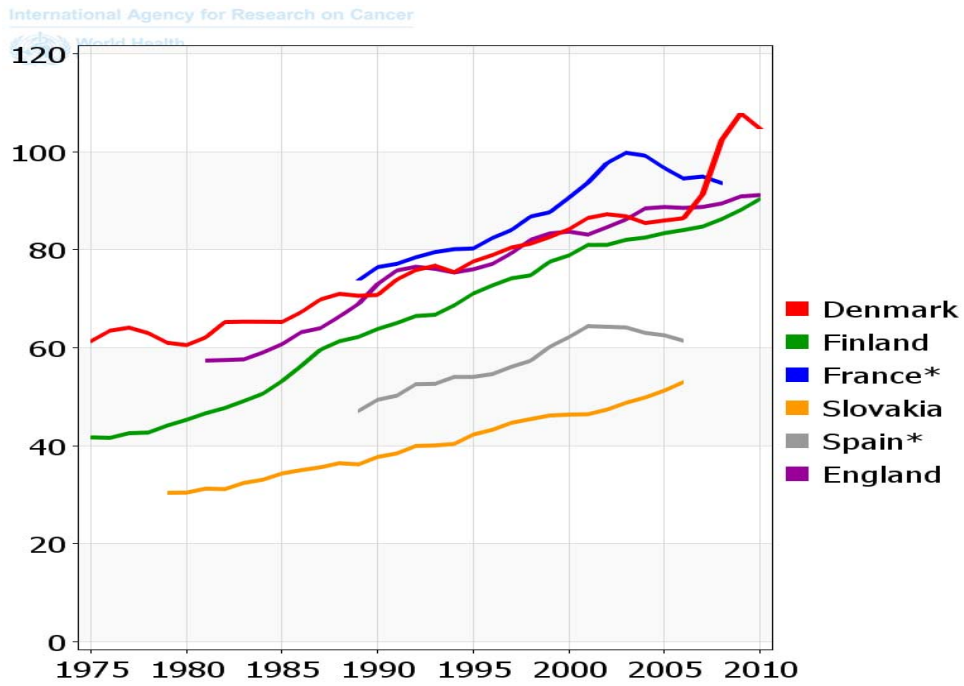
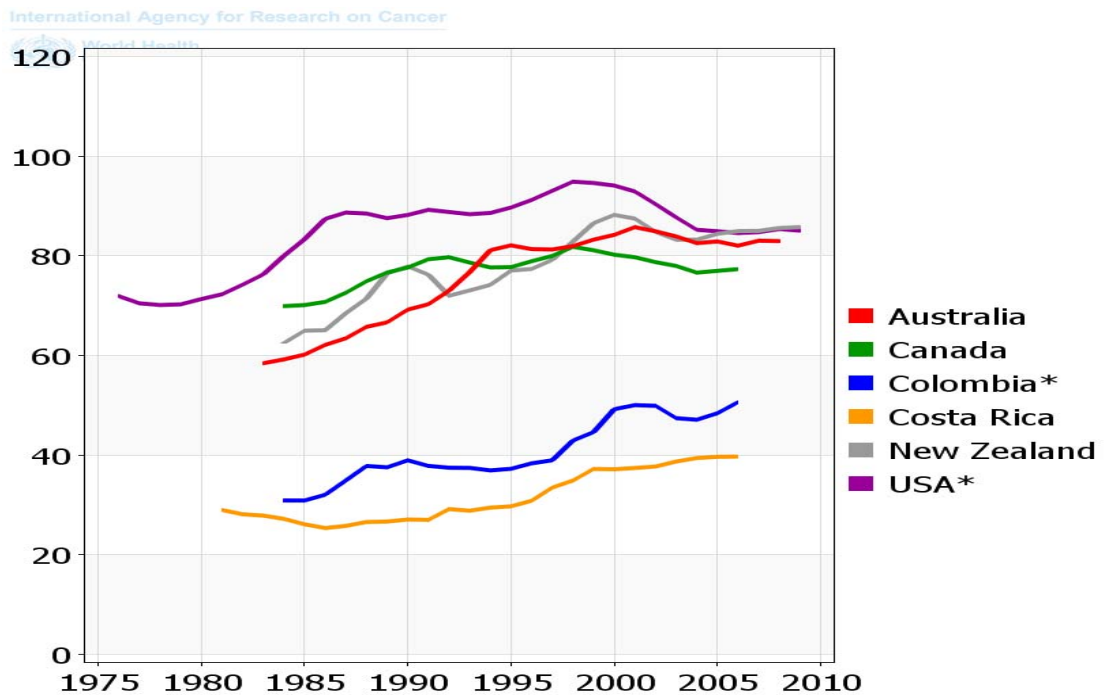


Ilustración 4 Evolución de la Incidencia del cáncer mama entre 1975-2010 Colombia



2.4.1. Mortalidad producida por el cáncer de mama en el mundo

Frente a la mortalidad, esta patología provoca 521817 muertes anuales en los cinco continentes, es decir que por día mueren 823 mujeres y cada hora fallecen 34. África y Europa presentan los mayores porcentajes de mortalidad con 18.9% y 16.6% respectivamente, lo sigue Norte América 14.9 % América Latina con un 14.1% y el porcentaje de mortalidad más bajo lo tiene Asia con un 11.3%. La tasa de mortalidad por cáncer de mama ajustada es de tres a cuatro veces menor en los países de ingresos altos frente a los de bajos ingresos (10.6 contra 32.3 defunciones por 100000 mujeres (35). En América Latina y el Caribe provoca 43208 muertes anuales (ASR 13.0), 120 por día, cinco cada hora, cifra que representa el 14.9% de todas las muertes por cáncer en las mujeres y es la más alta.

En España la mortalidad anual es de 6075 (ASR 11.9) mujeres, lo que representa el 15.5% de todas las muertes por cáncer en mujeres y la causa más alta. En Colombia la mortalidad es de 2649 muertes anuales, 220 por mes, nueve por día (ARS 10.8) equivalente al 13.9% de todas las muertes por cáncer siendo igualmente la más alta y con una prevalencia de 31340 (ARS 177.6) (1).

En las gráficas 5-6 se presenta el comportamiento de la mortalidad por cáncer de mama entre 1975-2010 en varios países del mundo entre ellos España y Colombia. Se observa en términos generales una disminución de la mortalidad por cáncer de mama en la mayoría de países.

Ilustración 5 Evolución de la mortalidad por cáncer de mama 1975-2010 España

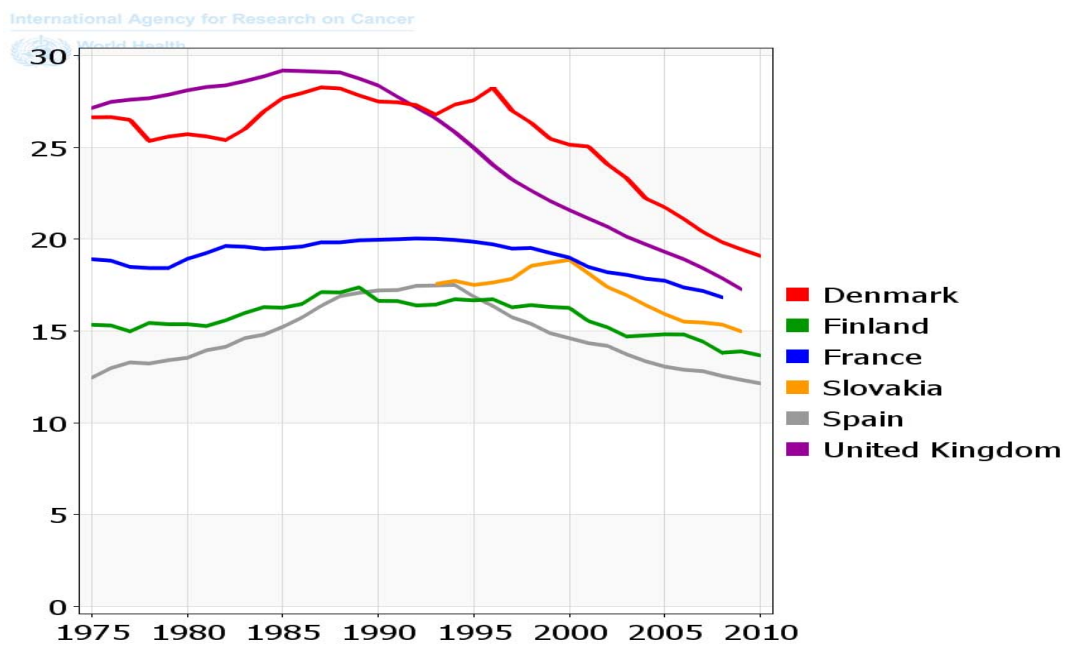
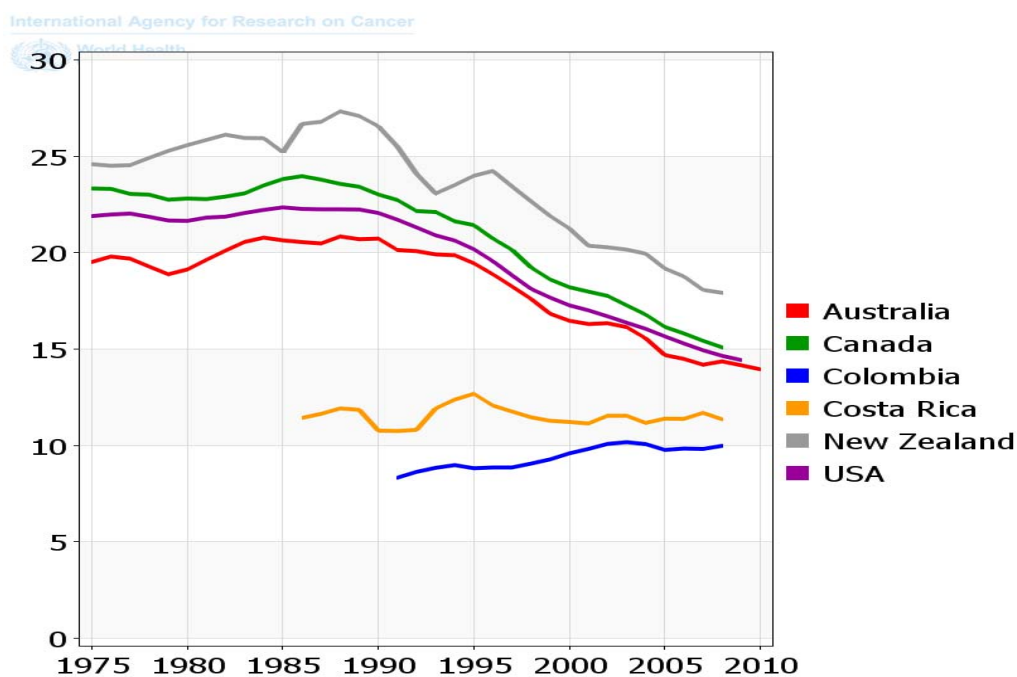


Ilustración 6 Evolución de la mortalidad por cáncer de mama 1975-2010 Colombia



2.4.2. Impacto del cáncer de mama sobre la salud.

Alrededor de 1% de la carga de la enfermedad en las mujeres se vincula con esta causa y varía del 3.2% en los países ricos al 0.4% en los pobres. En América Latina, los años de vida saludable (AVISA) perdidos debidos al Cáncer de mama

ascienden a 615000, lo cual representa 1.4% del total de AVISA por todas las causas y una tasa de 221 por 100000 mujeres. De ese total, 91% corresponde a años perdidos por muerte prematura y 9% a años vividos con discapacidad. En Barbados, Bahamas, Trinidad y Tobago, Argentina y Uruguay entre 20 y 25% de las muertes por neoplasias malignas en las mujeres se debió a dicha neoplasia (36). Sin embargo incluso para los cánceres de detección temprana, el tratamiento actual del tumor todavía deja las mujeres en un riesgo considerable para los acontecimientos secundarios y muerte temprana (37).

En Estados Unidos y Canadá se pierden 673000 AVISA (3% del total y una tasa de 410 por 100000 mujeres), pero el 71% se debe a muertes prematuras y 29% a discapacidad. El riesgo de perder un año por muerte prematura por Cáncer de mama es 1.4 veces mayor para las mujeres de Norteamérica; cuando se refiere a años de vida con discapacidad, el riesgo es 6.3 veces mayor (38).

2.5. Biomarcadores Tumorales del cáncer

Los marcadores tumorales (MT) son indicadores bioquímicos de la presencia de un tumor. Se trata de sustancias biológicas producidas por las células tumorales o liberadas por el huésped, detectadas y cuantificadas en el plasma, fluidos corporales, tumores sólidos, células tumorales circulantes, ganglios linfáticos y médula ósea. Estos pueden ser antígenos de superficie celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas y hormonas (39). Estos marcadores se utilizan especialmente como herramientas para el monitoreo de la evolución de la enfermedad neoplásica y la respuesta al tratamiento (40); para establecer el diagnóstico, pronóstico y estadio de la neoplasia; para detectar la presencia de metástasis ocultas y recidivas; y en algunos casos sirven para realizar muestreos en la población (39).

Ningún MT de los identificados para el cáncer de mama alcanza el calificativo de "marcador ideal", entendiéndose como aquél que demuestre alta sensibilidad, especificidad y una fuerte relación entre sus valores y la cantidad de tumor presente. En general, existe una relación entre los valores del marcador y el nivel de la enfermedad, lo que confiere a algunos de ellos utilidad en el estadiaje y validez pronóstica. Los MT pueden sugerir y apoyar la existencia de un cáncer, pero ninguno de ellos puede por sí solo en ausencia de una prueba histológica, utilizarse como diagnóstico definitivo. Hay circunstancias excepcionales en las que estas sustancias han demostrado utilidad como métodos de screening (40). La capacidad de los tumores para producir MT es variable, por tanto no puede excluirse la presencia de un cáncer porque los valores de un MT determinado sean normales.

Dentro de los MT específicos se encuentran antígenos producidos por las células tumorales o asociados a ellas que las hacen antigénicamente distintas a las células normales. Cualquier proteína de la célula tumoral puede ser un antígeno potencial (39).

2.5.1. Principales Biomarcadores para el cáncer de mama

Inicialmente los biomarcadores utilizados fueron las hormonas esteroideas principalmente estrógenos y andrógenos. Sin embargo, en los últimos años se ha ampliado el espectro de marcadores en cáncer de mama (41), debido a los avances de la biología molecular que está estudiando en profundidad los eventos de la carcinogénesis, la progresión tumoral y los mecanismos de producción de las metástasis. Según Coronato 2002 (39) estos marcadores pueden clasificarse con base a sus características biológicas en:

- Marcadores de proliferación: están presentes en determinadas fases del ciclo celular.
- Factores de crecimiento y hormonas: estimulan el crecimiento tumoral.
- Receptores: su sobreexpresión o su presencia alterada puede estar presente en algunos tipos de células tumorales.
- Receptores para estrógenos (RcE): cuya presencia es indicadora para instaurar una terapéutica hormonal.
- Angiogénesis y factores del microambiente: favorecen la progresión de la neoplasia.
- Moléculas de adhesión y expresión de proteasas: permiten la invasión y la metástasis.
- Oncogenos y genes supresores: su amplificación o sobreexpresión se asocia con la desregulación del crecimiento y la apoptosis.
- Proteínas inducidas por estrógenos: como Hsp27 o pS2.
- Mucinas: su detección en la circulación se utiliza como índice de enfermedad residual y posibles recidivas.

También se agrupan para su clasificación, en antígenos oncofetales, glucoproteínas, enzimas, hormonas, proteínas séricas y marcadores genéticos (40).

Antígeno Carcino Embrionario (CEA)

Es de la familia de gluco-proteínas fetales compuestas por aminoácidos y glucosa en concentraciones variables. Sus valores pueden aumentar en diferentes carcinomas como el de mama, ovario, bronquial, esófago, estómago,

colon, recto, páncreas y de hígado. El CEA por sí solo no puede ser utilizado con fines diagnósticos de carcinoma, ya que existen procesos benignos en los que los niveles pueden aumentar. Sin embargo, su utilidad clínica en el cáncer de mama, reside en el monitoreo de la recidiva y del tratamiento de la enfermedad metastásica e inclusive en la detección de la presencia de un segundo tumor (42, 43).

La PCNA

Es una proteína esencial para las células del cáncer de mama, puesto que participa en el control de la replicación, reparación y muerte de las células tumorales (44).

Gen supresor de tumores p53

También llamado el "guardián del genoma", se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13) y codifica una proteína nuclear de 53 KDa, de ahí su nombre. Resulta esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño del ADN, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación. El gen p53 es un gen supresor tumoral que, desempeña un papel importante en la apoptosis y control del ciclo celular. El P53 defectuoso podría permitir que las células anormales proliferen dando como resultado una neoplasia (alrededor del 50 % de todos los tumores humanos contienen mutaciones en p53) (45).

Las mucinas (MUC)

Son glicoproteínas de alto peso molecular, caracterizadas por tener cadenas complejas de oligosacáridos unidas a proteína por enlaces O-glicosídicos y con un contenido de hidratos de carbono del 50 al 90% de su peso. Se expresan en células epiteliales normales y neoplásicas. Una de las más estudiadas en el cáncer de mama es la MUC-1, que es una glicoproteína transmembranaria que se extiende hacia la luz de los conductos y de las glándulas. Se ha observado que estas glicoproteínas se modifican estructural y funcionalmente como respuesta a procesos inflamatorios o procesos de transformación celular (46).

CA15-3 y CA27.29

Son glicoproteínas que miden MUC- 1 circulante en sangre periférica. Entre el 75% al 90% de pacientes con enfermedad metastásica presentan elevados niveles de MUC-1 (42). Hay procesos benignos de la mama y de otros órganos

como hígado, riñón y en el ovario poliquístico, en los que se pueden encontrar CA 27.29 elevado, aunque no tanto como en el cáncer de mama (>100 unidades por mL) (47). El CA15-3, es posible de encontrarlo en altos niveles en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, no es específica para este tipo de cáncer ya que también se encuentra en pacientes con neoplasia de próstata, ovario y páncreas, en patologías no malignas de mama, pulmón o hígado (40, 42).

Captosina D

Es producida y secretada por las células cancerosas mamarias y está siendo actualmente evaluado como indicador pronóstico (48). Su sobreexpresión parece estar asociada con una conducta tumoral agresiva y un intervalo libre de enfermedad acortado (49).

Gen Her-2/neu (c-erbB-2)

Es uno de los cuatro miembros de la familia de genes HER; codifica una proteína promotora del crecimiento, llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). La proteína HER-2 tiene un peso de 185 kDa con actividad de tirosina cinasa. El oncógeno Her-2/neu está ubicado en el brazo largo del cromosoma 17q21. Se ha demostrado que Her-2/neu está amplificado en los carcinomas de mama y metástasis hacia ganglios linfáticos, lo que genera mayor índice de recurrencia y disminución de la supervivencia (50). Entre el 20 y el 30% de los casos de carcinoma ductal infiltrante de mama, se presenta sobreexpresión y /o amplificación de HER-2/neu lo cual genera un peor pronóstico (42).

uPA y PAI-1

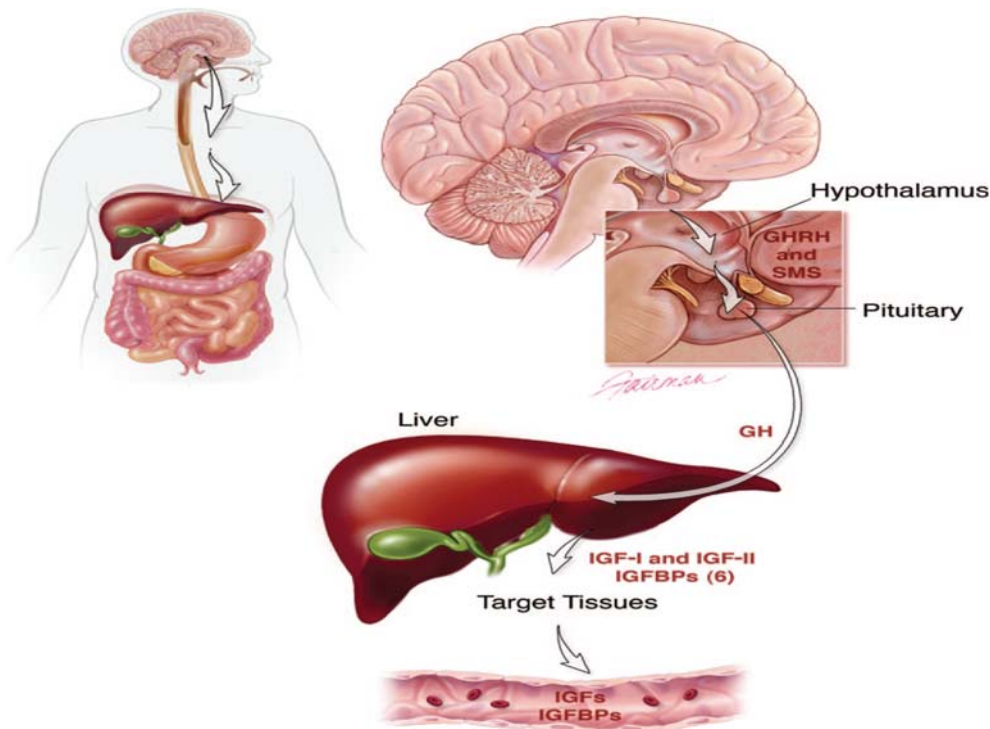
Son los nuevos marcadores identificados uPA (activador de plasminógeno tipo urocinasa) y PAI-1 (inhibidor de plasminógeno). Varios estudios indican una posible asociación entre la uPA y PAI-1 y el posible valor de estos factores de predicción o pronóstico. Las personas con mayores niveles en estos marcadores presentan un riesgo más alto de recurrencia o muerte, y los marcadores de estos pueden ser utilizados en conjunto para determinar el pronóstico y si el paciente tiene un pronóstico bastante favorable para evitar la quimioterapia (42).

No se identificaron estudios de programas de ejercicio físico en pacientes con cáncer de mama que los hayan utilizado estos biomarcadores tumorales. Este puede ser debido a que hasta el momento se desconocen, o no se conocen con precisión los efectos que puede generar el ejercicio físico sobre ellos.

IGF-I (factor de crecimiento insulínico tipo 1)

El sistema IGF está compuesto por las hormonas IGF, los receptores y las proteínas de unión. Estos componentes del sistema forman una red altamente reguladora de interacciones tanto entre ellos, como en otras vías de señalización biológica. El sistema IGF comprende péptidos de bajo peso molecular que están involucrados en la proliferación y diferenciación celular. Además, son mitóticos, antiapoptóticos y pro angiogénicos, cualidades importantes para la génesis del tumor en diversos órganos, incluyendo la mama (51, 52).

La IGF-1 o somatomedina-C, es un polipéptido compuesto de 70 aminoácidos y una masa molecular de 7,6kDa, con una secuencia de aminoácidos y con funciones biológicas muy similar a la de la proinsulina (53). La IGF-I es liberada por muchos tejidos del organismo y tiene efectos sobre casi todas las células del cuerpo. Los principales órganos sintetizadores del IGF-1 son placenta, corazón pulmones, riñón, hígado, páncreas, bazo, intestino delgado, testículos, ovarios intestino grueso, cerebro, medula ósea, hipófisis y los músculos esqueléticos donde ejerce una función paracrina y autocrina. Sin embargo, el 75 % de la IGF-I es secretada principalmente por el hígado en respuesta a señales de la hormona del crecimiento (GH). Los seres humanos producimos aproximadamente 30mg de IGF-I al día hasta los 30 años de edad y a partir de este momento la producción decrece en función de la edad. Las concentraciones de IGF-I se mantienen estables durante un periodo de 24 horas. Sin embargo, factores como el estado nutricional, el flujo de energía y la actividad física pueden influir en la circulación (54).



Tomado de Ryan PD, Goss PE. 2008

La IGF-I juega un rol importante en el anabolismo debido a que estimula la síntesis de ADN, ARN y proteínas y regula la división y diferenciación celular de los tejidos. Produce igualmente numerosos efectos estimulantes del crecimiento entre los que se destacan, efectos mitogénicos para diferentes tipos de células como los fibroblastos monocitos y células epiteliales y la promoción de la sulfatación de mucopolisacáridos del cartílago. Actúa como factor neurotrófico dentro del sistema nervioso para el crecimiento y desarrollo de las neuronas, e interviene en la comunicación neuromuscular. Incrementa el rendimiento físico, mental y la resistencia en individuos sanos y desempeña un papel importante en el envejecimiento celular, de tal manera que las células cuando envejecen requieren más cantidad de IGF-I (55).

Igualmente actúa como mediador de las acciones estimulantes desencadenadas por la hormona del crecimiento (GH) de la misma forma que en su retroalimentación y regulación. Muchos de los efectos de la GH, tales como el mejoramiento en el anabolismo del tejido, que conduce a una hipertrofia e hiperplasia de diversos tipos de células incluyendo el músculo esquelético, son mediados por el sistema IGF (53). La IGF-1 actúa a nivel de la glándula pituitaria como un retroalimentador de inhibición de la secreción de GH y/o transcripción de genes de GH (53).

En el anabolismo del músculo esquelético juega un papel importante por la absorción de aminoácidos y de glucosa, debido al incremento en la proliferación y diferenciación celular. Igualmente, estimula el transporte de glucosa en el músculo esquelético tan eficientemente como la insulina. Está implicada también en la remodelación de músculo esquelético (53) por su acción en la estimulación

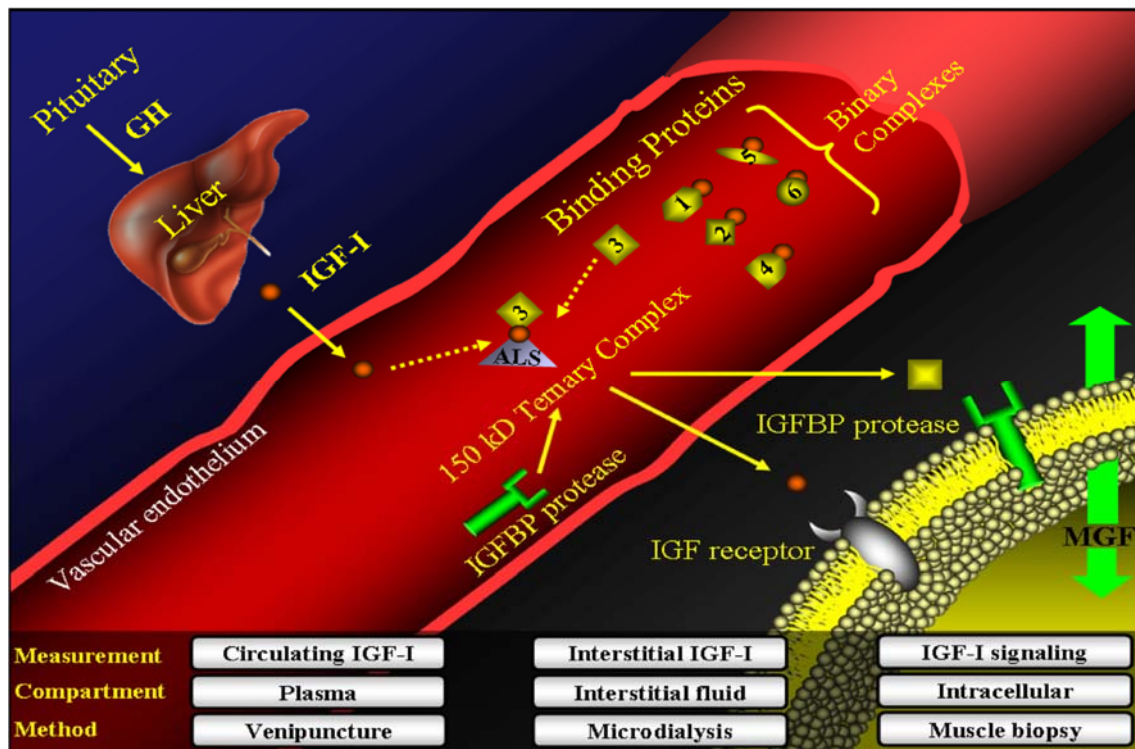
de la proliferación de las células satélites, en mayor síntesis de proteínas, disminución en la degradación de proteínas, e hiperplasia e hipertrofia de las miofibrillas durante el crecimiento y desarrollo de los músculos (56, 57).

Aunque elevadas concentraciones IGF-I parecen estar asociadas con varios factores favorables de salud como la hipertrofia muscular, crecimiento óseo, composición corporal y función cognitiva, una notable excepción a esta relación y hasta la fecha una paradoja poco comprendida, es que esas elevadas concentraciones de IGF-I han demostrado que se asocia con un mayor riesgo de cáncer y disminución de la longevidad (57).

Solo una pequeña cantidad el 2% de la IGF-I circula libremente, la mayoría circula en forma binaria 20-25% (IGF-I, IGFBPs) o complejos ternarios 75% (IGF-I, IGFBPs, ALS) En la figura 1 se presentan los mecanismos de transporte de la IGF (58). La biodisponibilidad para circular la IGF es compleja y está ligada a seis proteínas transportadoras (IGFBPs) que además de cumplir con esta función, prolongan la vida media de las IGFs, actúan como reguladores autocrinos y/o paracrinos de sus acciones biológicas y pueden aportar a la tumorigénesis (41, 56). A nivel celular, se cree que modulan las acciones locales de IGFs, tanto inhibitoria como estimulatoria. En la figura 7 se observan los mecanismos de transporte.

La más abundante de estas proteínas transportadoras es la IGFBP-3. La mayoría de la IGF-I está enlazada a esta proteína, aproximadamente entre el 75–90 % es transportada por ella (59). La variación en los niveles plasmáticos de estas proteínas transportadoras depende de la hormona de crecimiento, del género, de la edad, del estado nutricional y del control genético. 38% de la variación de la IGF1 y 60% del IGFBP3 es atribuida a efectos genéticos (60, 61).

Ilustración 7 Mecanismo de transporte de la IGF-I



Tomado Nindl BC (58)

Frente a los receptores celulares existen dos receptores diferentes para las somatomedinas (53, 62).

- El receptor tipo I presenta alta afinidad por la IGF-I, baja afinidad por la IGF-II, y muy baja afinidad por la insulina.
- El receptor tipo II presenta baja afinidad por la IGF-I, alta afinidad por la IGF-II, y afinidad nula por la insulina.

El receptor (IGF-1R) es una molécula de transmembrana con actividad de la tirosina quinasa, compuesto por dos cadenas alfa extracelular y dos subunidades beta transmembranarias unidos por puentes de disulfuro lo cual forma un homodímero (63). El IGF-1R desempeña un rol fundamental en la regulación del ciclo celular, la proliferación celular y en el desarrollo y crecimiento embrionario. Se ha identificado que el papel de señalizador del IGF-1R participa en varias etapas del proceso de metástasis, por ejemplo, migración, invasión, angiogénesis y el crecimiento metastásico en sitios de órganos distantes (63).

La IGF-I ha sido utilizada en varios estudios de actividad física y cáncer de mama con el objetivo de observar el efecto que este tiene en sus concentraciones plasmáticas.

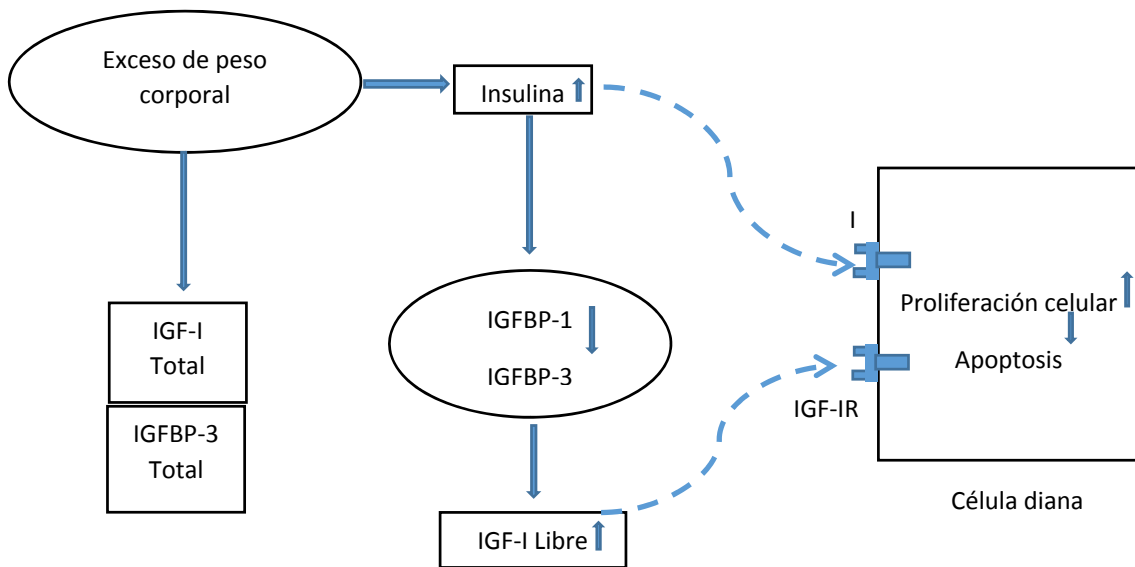
2.6. Cáncer de mama e IGF-I

Existe suficiente evidencia experimental y epidemiología del rol mitogénico y de metástasis que tiene la IGF-I en diversos tipos de cáncer (55). Hay planteadas varias de las acciones que provocan la IGF-I y IGF-II a nivel celular y que favorecen el desarrollo del tumor, como es el caso de la proliferación celular, estimulación de la mitosis e inhibición de la apoptosis en muchos tipos de tejido, e induce la transformación de células normales a células cancerosas (64) (65) (66). Estas evidencias del efecto del sistema IGF-I han conducido al diseño de intervenciones farmacológicas sobre este sistema (52). Se cree que la IGF-I genera mecanismos paracrinós y endocrinos en las células cancerígenas. Los niveles de IGF-I y la expresión del mRNA parecen correlacionarse con el estado de los ganglios, que el mejor indicador de pronóstico en cáncer de mama humano (67).

Algunos estudios han observado que la IGF-I e IGF-II podría interactuar directamente con los estrógenos para aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama. De hecho, se ha demostrado que el estradiol acentúa la expresión de la IGF-I y los receptores de ambas hormonas, dando como resultado una interacción sinérgica que estimula la proliferación de células de cáncer de mama (60).

En su forma más simple, la hipótesis insulina-cáncer postula que un estado de hiperinsulinemia prolongado, reduce las proteínas transportadoras de IGF-I, las IGF-BPs, que tienen como función inhibir su biodisponibilidad. Este evento conduce a incrementos en los niveles del IGF-I bio-activo libre, y cambios concomitantes en el ambiente celular que favorece el desarrollo del tumor (68). Como el IGF-BP3, en parte, actúa como un agente secuestrante de la IGF-I, el aumento en los niveles circulantes de IGF-BP3 pueden proteger contra el desarrollo del cáncer (69) (70). La evidencia experimental sugiere que la IGF-BP3 puede directamente estimular la apoptosis celular e inhibir la proliferación celular en varios tipos de células en las cuales están incluidas las células del cáncer de mama (61). El figura 8 planteada por Renehan et al., (68) se describen los mecanismos.

Ilustración 8 Mecanismos de acción insulina-IGF-I



Tomado de Renehan et al (68)

Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación directa entre altos niveles plasmáticos de IGF-I, bajas concentraciones de IGFBP-3 y el riesgo de cáncer de mama principalmente en mujeres jóvenes (59, 60, 64, 68, 71). Revisiones sistemáticas con estudios de cohorte y casos control (59, 68), reportan que elevadas concentraciones de IGF-I tienen una asociación positiva con el incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, con tasas de 1.93 (intervalo de confianza del 95%). Las mujeres premenopáusicas con valores de IGF-1 en el cuartil más alto, pueden tener el doble de riesgo de desarrollar cáncer de mama en comparación con las mujeres cuyos valores se encuentran en los cuartiles más bajos (68). Esta asociación no se presenta en las mujeres posmenopáusicas.

También se ha identificado una asociación entre los niveles circulantes de IGF-1 y el aumento en la densidad mamográfica (51). Se identifica un aumento de la zona densa de la mamografía con el incremento en los niveles séricos de IGF-I, mujeres con áreas mayores al 75% del total de la mama tienen un incremento cinco veces mayor que mujeres con un área del 5% (72).

Los niveles elevados de IGF1 se asocian a los tumores portadores de la mutación del BRAC1 (71). Experimentos con ratones transgénicos han demostrado, que una sobreexpresión de la IGF1 conduce a un incremento en las tasas de desarrollo de tumores mamarios (61).

A pesar que los valores de las concentraciones de IGF-I varían de acuerdo a la edad, estado nutricional, y aspectos genéticos, Furstenberger et al., (73) en su estudio establecen valores de referencia de las concentraciones plasmáticas de IGF-I con los sus respectivos riesgos relativos (RR), (<158ng/mL RR 1.0, 158-206 ng/mL RR 2,64 y >207 RR 4,58)

Finalmente, cuando se observa el tipo de receptor ER del tumor, se encuentra una asociación positiva entre IGFI e IGFBP3 y el riesgo de cáncer de mama para los ER positivos y ninguna para los negativos (69).

2.7. Ejercicio Físico e IGF-I

El ejercicio físico, afecta el anabolismo tisular e induce cambios endocrinos entre los cuales se incluye una importante estimulación en la secreción de hormonas anabolizantes, principalmente las implicadas en el sistema de Insulin-like factor de crecimiento (IGF).

La IGF-I, juega un papel importante en el anabolismo de los tejidos que causa la hipertrofia y la hiperplasia de varios de ellos y produce una acción metabólica sobre los biomarcadores hormonales que promueven el anabolismo y presenta además influencias somatotrópicas (57).

Se sabe que la IGF-I ejerce efectos similares a la insulina a nivel del músculo esquelético y del tejido adiposo, aumentando la captación de glucosa y de aminoácidos y disminuyendo la movilización de grasas. Sin embargo, teniendo en cuenta la gran importancia de la oxidación de los lípidos en los ejercicios de intensidad moderada y de larga duración, las tasas plasmáticas de IGF-I deberían estar reducidas con el fin de facilitar la movilización de los lípidos. Además la reducción de la concentración plasmática de IGF-I permite disminuir el consumo de sustratos energéticos, lo cual previene un estado de hipoglicemia y de fatiga precoz (74).

La expresión de la IGF-I depende en gran medida de factores nutricionales y de la condición de la GH, que está influenciada por la edad, estadio puberal, composición corporal, estatura, estado de salud, etc. El estatus de la insulina es importante para la función del receptor hepático de GH, por lo tanto factores tales como la ingesta calórica, composición de la dieta y composición corporal influyen al menos en parte en la producción de IGF-I (57).

Por el contrario, la expresión de IGF-I en músculo parece ser menos dependiente de la mayoría de estos factores, con la posible excepción de edad. Por lo tanto, en condiciones energéticas estables el ejercicio puede inducir la producción IGF-I en músculo y en el hígado (75).

El incremento de las concentraciones plasmáticas de la IGF1 durante el ejercicio se debe al rol de este en la estimulación y liberación de GH, lo cual implicaría el incremento en la producción de IGF-I en los tejidos y por consecuencia elevaciones plasmáticas. Sin embargo, los mecanismos que controlan la magnitud de la respuesta de la GH ante el ejercicio no están claramente definidos

y parece ser que las respuestas de la GH dependen de varios factores como la intensidad y la duración del ejercicio y nivel de estado físico de los sujetos (53).

Varios estudios (74) han generado la hipótesis que cualquier aumento de la IGF-I en respuesta al ejercicio físico es independiente de la GH y encontraron un incremento significativo del 33% de la IGF-I con una variación no significativa en los niveles de GH, posterior un ejercicio realizado al 75% del VO₂max. De hecho, hay pruebas que la GH no es esencial para la hipertrofia muscular inducida por ejercicio (76). Pero no se sabe todavía si los cambios de IGF-I en el tejido se reflejan en su concentración plasmática.

La hipótesis que se plantea, es que la respuesta de la GH es dependiente principalmente de la intensidad y duración del ejercicio, por lo que en ejercicios de baja intensidad y corta duración se encuentran inalteradas las concentraciones plasmáticas (74). Frystyk et al., (75) a partir de la revisión de diferentes investigaciones realizadas desde 1963 en diversos grupos poblacionales (jóvenes, adultos, entrenados y no entrenados) observa la variación del impacto de los diferentes tipos de ejercicio (resistencia velocidad, saltos, etc.) en la secreción de la GH. Sin embargo, no se conocen con claridad los mecanismos precisos mediante los cuales el ejercicio conduce a un aumento en la secreción de la GH. La secreción de la GH parece estar controlada por numerosas hormonas hipotalámicas, neurotransmisores (75).

2.7.1. Respuestas agudas de la IGF-I en relación al ejercicio

El rápido incremento en IGF - I durante el ejercicio es transitorio y sugiere que la IGF - I es liberada desde las reservas almacenadas en el tejido, retornando a sus niveles iniciales 1 hora después. Sin embargo, existe gran controversia frente al impacto del ejercicio físico y los niveles de IGF-I.

Algunos estudios indican que en un ejercicio de larga duración (1-4 horas) y de baja intensidad no se presentan variaciones en los niveles de la IGF-I o se puede presentar una ligera disminución, efecto que se puede mantener hasta 24 horas después de realizado el ejercicio (77). Este comportamiento se ratifica en respuesta a 60 minutos de ejercicio en banda rodante realizados al 70 % VO₂max (78), o posterior a una maratón (79), otros incluso presentan por el contrario disminución en los niveles de la IGF-I (80, 81).

En 1990, se indicó por primera vez un incremento del 27% en la concentraciones plasmáticas de la IGF-I, después de sólo 10 minutos de ejercicio moderado en adultos sanos (82) Posteriormente (74, 77, 83) con diversos protocolos ratifican estos incrementos con valores hasta del 42% en el total de IGF-1 después de un ejercicio de 5-10 minutos de duración y de alta intensidad.

Desvigne et al., (84) observaron un incremento intersticial de IGF-I después de tres horas y treinta minutos de haber realizado un ejercicio de fuerza al 85 de una RM, posterior a este tiempo se presenta una disminución progresiva.

Esta variabilidad en los resultados de los niveles de IGF-I como respuesta al ejercicio, puede explicarse por los diferentes protocolos de ejercicio utilizados, la intensidad y duración del ejercicio y el número de grupos musculares implicados elementos que pueden modificar la respuesta de la IGF-I. Por ejemplo un ejercicio realizado a alta intensidad en ciclo ergómetro da lugar a un incremento más pronunciado en la IGF -1 en comparación con el ejercicio de baja intensidad (85).

Otro factor que puede incidir en los niveles de IGF-I, es la redistribución del agua corporal durante la fase inicial de un ejercicio incremental de moderado a vigoroso. Dicho factor puede contribuir a cambios rápidos en IGF-I puesto que la hemoconcentración depende de la duración, intensidad y modalidad del ejercicio y puede producir cambios en el volumen de plasma hasta en un 20-25% (77) (82). El posible impacto en la variación en la hemoconcentración sobre el IGF-I puede estar en la biodisponibilidad y en la circulación y, lo que es más importante, en el espacio extracelular que rodea los receptores (IGF-IR) en músculo. La disminución de afinidad de las proteínas de enlace, la hemoconcentración y la dilución del fluido extracelular, pueden tener un impacto significativo en el equilibrio entre enlace y desvinculación de IGF-I (77).

2.7.2. Liberación de IGF-I en el músculo esquelético durante el ejercicio

El ejercicio incrementa la contracción muscular, lo cual conlleva a un aumento notable en la perfusión. Como es conocido, la principal fuente de incremento plasmático de IGF-I durante el ejercicio proviene de las reservas del músculo esquelético en lugar de la inducción de la síntesis de péptidos. Esto puede ser posible gracias a que la IGF-I se expresa en gran medida en el músculo esquelético y que las reservas de IGF-I e IGF-BPs en el músculo pueden estar disponibles para su utilización inmediata (86). Para explorar más a fondo esta hipótesis, se han realizado estudios para evaluar si existe una liberación neta de IGF-I del músculo esquelético durante el ejercicio. Berg et al., (87) por cateterización de la vena y la arteria femoral, observaron un incremento elevado de la tIGF-I en la vena y una liberación neta significativa de IGF-I (rango de concentración venosa menos concentración arterial [diferencia AV]: 10-28 µg/l) después de 2 h de ejercicio moderado en ciclo ergómetro (87).

Brahm et al., (88) en un ejercicio aeróbico de trabajo incremental realizado durante treinta minutos, identificaron una liberación neta significativa de IGF-1 en el músculo, al observar la diferencia AV antes del ejercicio (-10µg/l) y cinco minutos después (16µg/l).

La contracción muscular durante el ejercicio conduce a una rápida liberación de las reservas locales de IGF1 enlazada a las IGF-BPs en el fluido extracelular o

asociadas con la superficie celular o la matriz extracelular. La baja en el pH como resultado de metabolismo anaeróbico, disminuye la afinidad de enlace entre la IGF - I y las IGFbps y puede además inducir en otros tejidos la activación de las IGFbp proteasas e incrementar el IGF-I total (86). De igual forma, las reservas de IGF-I e IGFbps asociadas con el endotelio también podrán verse afectadas.

La circulación total de IGF-I crece, en picos que se presentan a los 5-10 minutos después del inicio del ejercicio moderado a vigoroso. La IGF-I desaparece rápidamente de la sangre, lo que sugiere que IGF-I está presente en complejos binarios de biodisponibilidad o en complejos ternarios fragmentada con IGFbp-3/IGFbp-5 (82). Los IGFbp son importantes moduladores de IGF-I y el ejercicio de larga o corta duración pueden alterar la IGFbp particularmente la IGFbp-1, que aumenta constantemente durante el ejercicio intenso prolongado, así como en el período de recuperación después del ejercicio de corta duración. Es bien sabido que el IGFbp puede alterar los niveles plasmáticos de IGF-I libre sin afectar la IGF-I total (57).

La IGF-I derivada del músculo esquelético contribuye al total de los niveles circulantes de IGF-I, aunque la IGF-I derivada del hígado, es la determinante de los cambios plasmáticos de la IGF-I en respuesta al entrenamiento. Bamman et al., (89) demostraron que una serie de ejercicios excéntricos conducen a un aumento más pronunciado y significativo de IGF-I ARNm, en comparación con un ejercicio concéntrico. Otro estudio donde se realizaron cuatro series de 6 a 12 repeticiones en sentadilla y en máquina de extensión de rodilla, se observó una disminución del 44% en la probablemente IGF-IEa después de 1 y 6 h de recuperación, mientras que los niveles de IGFIEc ARNm no presentaron cambios (90). La relación entre el daño muscular inducido por el ejercicio e IGF-I en músculo humano indica un aumento de la IGF-I y células satélite en el músculo después de siete días de entrenamiento intenso (91).

2.7.3. Efectos del entrenamiento en las concentraciones de IGF-I

Se podría pensar que el entrenamiento conduce a un incremento en las concentraciones plasmáticas de IGF-I. Sin embargo, varios estudios demostraron que el entrenamiento puede conducir a una reducción reflejando un estado catabólico acompañado generalmente de un aumento de la cortisolemia unido a un estrés mecánico. Existe controversia del impacto del entrenamiento prolongado sobre los niveles del IGF1 libre y total. Diferentes estudios y una revisión sistemática (92) que analizo 115 publicaciones confirman esta discrepancia. Se encuentran estudios (57, 74, 93-99) que indican disminuciones significativas en los niveles de IGF1 (ver tabla 2) o que presentan incremento (100-102) (tabla 3) o que no reportan ningún cambio en los niveles de IGF1, posterior a un programa de entrenamiento (101, 103) (tabla 4).

Tabla 3 Disminución en los niveles de IGF-I después de un programa de entrenamiento

Autor	N	Población	Edad	Duración semanas	Sesiones semana	Duración sesiones minutos	Tipo de trabajo	Resultados
Eliakim, 1996 ⁽⁹³⁾	23	Mujeres	15-17	5	NR	NR	NR	-14%
Koziris, 1999 ⁽⁹⁷⁾		Hombres	Jóvenes	12	NR	120-240	NR	NR
Scheett, 2002 ⁽⁹⁴⁾		Niños	Prepub	5	NR	90	Aeróbico	-13%
Nemet, 2004 ⁽⁹⁸⁾	22	Hombres	20.2	2	7	180	Aeróbico	-15%
Schmitz, 2002 ⁽⁹⁶⁾	54	Mujeres	30-50	36	2	50	Fuerza	-12%
Filaire, 2003 ⁽⁹⁵⁾	7	Mujeres	14.5	16	NR	NR	NR	Disminución significativa
Rosendal, 2002 ⁽⁵⁷⁾	19	Hombres	20	11	7	120-240	Aeróbico, anaeróbico fuerza	-19%
Eliakim, 2001 ⁽⁹⁹⁾	39	Niñas	9.2	5	5	45	Resistencia aeróbica	-4%
El Elja 2007 ⁽⁷⁴⁾	24	Ratas		5	5	60	Resistencia aeróbica	Disminución significativa P<0,05

Tabla 4 Incremento en los niveles de IGF-I después de un programa de entrenamiento

Autor	N	Población	Edad	Duración semanas	Sesiones semanas	Duración sesiones minutos	Tipo de trabajo	Resultados
Parkhouse, 2000 ⁽¹⁰²⁾	22	Mujeres	60-80	32	3	3 series 8 rep.	Fuerza	67%
Poehlman, 1994 ⁽¹⁰⁰⁾	18	Hombres mujeres	66	8			Resistencia aeróbica	9%-18%
Borst, 2001 ⁽¹⁰¹⁾	31	Hombres mujeres	25-50	25	3	90	Fuerza resistencia aeróbica	20%

Tabla 5 Invariabilidad en los niveles de IGF-I después de un programa de entrenamiento

Autor	N	Población	Edad	Duración semanas	Sesiones semana	Duración sesiones minutos	Tipo de trabajo	Resultados
Bermon, 1999 ⁽¹⁰³⁾	32	hombres y mujeres	67-80	8	3	NR	Fuerza	Sin cambios
Borst, 2002 ⁽¹⁰⁴⁾	62	Mujeres	68	32	3	NR	Fuerza	Sin cambios

Estas divergencias se podrían explicar por la diferencia en la duración, la intensidad del ejercicio, la edad y el balance energético. Frente a la duración la hipótesis que se plantea es que la respuesta de la IGF-I al ejercicio crónico a nivel del musculo comprende dos fases una fase inicial de tipo catabólico que se da en un tiempo corto seguida de una fase anabólica que se manifiesta después de un tiempo prolongado de entrenamiento mayor de seis semanas (80, 97). La intensidad del ejercicio provoca estimulaciones y respuestas hormonales diferentes, por esta razón no se pueden esperar cambios similares en los niveles de IGF-I con ejercicios de media, baja, o alta intensidad.

La edad, es un factor de confusión en la relación entre el ejercicio y los niveles de IGF-I. El aumento de la edad está altamente correlacionada con una disminución en el total de niveles circulantes de IGF-I.

El nivel de entrenamiento conduce a que la respuesta sistémica de una persona entrenada es diferente a la de un sedentario. El entrenamiento intenso puede modificar el efecto del ejercicio sobre los niveles de IGF debido a que provoca cambios en el sistema endocrino, y modifica el entorno hormonal y la respuesta endocrina al ejercicio.

Sin embargo, es importante aclarar que en el campo del impacto del ejercicio físico sobre los niveles de IGF-I en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama ha sido poco estudiado.

2.8. Actividad Física y Cáncer de mama

La actividad física es un factor con gran potencial para modificar el riesgo del cáncer de mama y el mayor nivel de actividad física se ha asociado con un menor riesgo en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas (105). La idea de la relación entre actividad física y cáncer no es nueva; Rammazzini hace 300 años sugirió que la actividad física tenía un papel en la etiología del cáncer humano (106). En 1922 aparecen los primeros estudios epidemiológicos que indican el papel que desempeña la actividad física en la prevención del cáncer (107) y a partir de las últimas décadas, los investigadores alentados por los resultados de estudios con animales consolidaron la relación actividad física y riesgo de cáncer. En la actualidad existe suficiente evidencia epidemiológica y experimental del rol que juega la actividad física como mecanismo de prevención primario en la reducción del riesgo de cáncer de mama (108-110) y en la mortalidad de pacientes sobrevivientes (111).

2.8.1. Estudios Epidemiológicos

Se han llevado a cabo una serie de estudios epidemiológicos con un número elevado de sujetos que aportan evidencia del efecto positivo de la actividad física como mecanismo para disminuir el riesgo del cáncer de mama y han demostrado

como las mujeres que han sido físicamente más activas presentan menor riesgo. (112) (113) (114) (115) (116) (117) (118) (119). Únicamente el trabajo de Moore et al., (120) no observan un menor riesgo de cáncer de mama (RR multivariado ajustado por 0.99, IC 95% = 0.89) en mujeres posmenopáusicas que hacían ejercicio regularmente, frente a aquellas que no lo hicieron. Sin embargo, los autores en la discusión de los resultados indican que su estudio es uno de los pocos que no apoya la hipótesis que la actividad física reduce la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y puede ser debido a la debilidad en la determinación en los niveles de actividad física. Un estudio posterior en este mismo tipo de población identifica una reducción del riesgo del 14% (121).

También se han desarrollado este tipo de estudios en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con el objetivo de observar su calidad de vida o el riesgo de mortalidad (122). The World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, desarrollaron un estudio observacional de la evidencia epidemiológica sobre la asociación entre ejercicio físico y cáncer de mama, donde se revisaron 44 estudios de los cuales 32 presentan evidencia de disminución del riesgo con un rango de odds ratio 0.3-1.6, y un porcentaje entre el 30-40% con un nivel de evidencia convincente (7).

2.8.2. Estudios experimentales

Diversos estudios de cohorte y de caso control, que se han realizado en los últimos 20 años ratifican esta relación, estableciendo un rango de riesgo estimado odds de 0.3-1.6 y un porcentaje de reducción de riesgo entre el 30-40% (105-107, 114, 121, 123-133) y el 40-80% (112, 129, 134-139) (115, 120, 130, 131, 140-150)

2.8.3. Revisiones y meta-análisis

De la misma forma se han desarrollado una serie de revisiones y meta-análisis que a partir del análisis de estudios clínicos aleatorizados contralados, confirman el efecto positivo de la actividad física en pacientes con cáncer de mama (151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) (110) (159).

Loprinzi et al., (160) realizan una revisión de la literatura y sobre un total de 76 estudios e identifican que 40 de ellos (53%) reportan una relación estadísticamente significativa del ejercicio sobre la disminución del riesgo de cáncer de mama, 28 (37%) no encuentran disminuciones significativas del riesgo y 8 (10%) no observan evidencia de asociación. Schmid et al., (111) Identifican en su meta-análisis una reducción del 24% (95% CI = 11–36%) en la mortalidad de las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama que realizan ejercicio por lo menos 150 minutos por semana. Ibrahim et al., (161) observan igualmente una disminución del 30% en las pacientes sobrevivientes de cáncer que realizan ejercicio.

2.9. Actividad física y biomarcadores

El impacto de la actividad física sobre los biomarcadores es bastante complejo por varias razones. Poco se sabe acerca de los mecanismos bioquímicos de como la actividad física ejerce sus efectos, del tiempo de exposición necesario, de la respuesta biológica de los biomarcadores a la dosis de actividad física (frecuencia, intensidad, volumen) (41, 162), y la sensibilidad de los MT para determinar el o los biomarcadores ideales para el cáncer de mama sobre los cuales la actividad física puede generar un efecto.

Rundle et al., (162) a partir de una revisión de literatura propone unos posibles biomarcadores del ejercicio físico, que se presentan en la tabla 5.

Tabla 6 Posibles Biomarcadores que afecta el Ejercicio físico

Posibles vías de respuesta de la actividad física	Posibles Biomarcadores
Función inmune	Número y actividad de las células NK Actividad citolítica de linfocitos La interleuquina 1 Factor de necrosis tumoral α
Factor de crecimiento y factor de crecimiento unido a proteínas transportadoras	IGF-I IGFBP-2 IGFBP-3 Factor de crecimiento derivado de plaquetas Estradiol
Hormonas sexuales y proteínas transportadoras	Estrona Testosterona Hormonas sexuales unidas a globulina
Sistema de enzimas antioxidante endógeno	Sistema de glutatión: glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión catalasa Superoxido dismutasa Glutatión S-transferasa
Estrés oxidativo	Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico 8-Hydroxydeoxyguanosina Electroforesis en gel de célula aislada
Reparación ADN	8-oxoguanina ADN glicosilasa humana MutT homólogo humano
Fase II Sistemas enzimáticos xenobióticos	Transferasa UDP-glucuronosil Glutatión S-transferasa

Tomado de Rundle et al., 2005(162)

2.10. Hipótesis sobre los posibles mecanismos de acción biológicos del ejercicio sobre el cáncer de mama

Hay poca información sobre cuáles son los mecanismos biológicos del ejercicio físico sobre el cáncer de mama. Los estudios epidemiológicos tradicionales no proporcionan evidencia sobre el rol del ejercicio físico en la iniciación, promoción y progresión del cáncer. Para comprender los efectos de la actividad física sobre el cáncer de mama se han realizado una serie de estudios con modelos animales

y biomarcadores, con el fin de validar hipótesis sobre las posibles vías y mecanismos biológicos de acción de la actividad física y la importancia que tienen la intensidad, duración, frecuencia y tiempo de exposición en estos mecanismos. Sin embargo, hasta el momento no se ha logrado identificar un biomarcador ideal, o la dosis de actividad física biológicamente eficaz. ¿Cuál es el tipo de ejercicio que se debe realizar para obtener un efecto protector?, ¿Existen periodos críticos para obtener un efecto protector?, ¿Cuál es el tiempo de exposición adecuado? (109, 162).

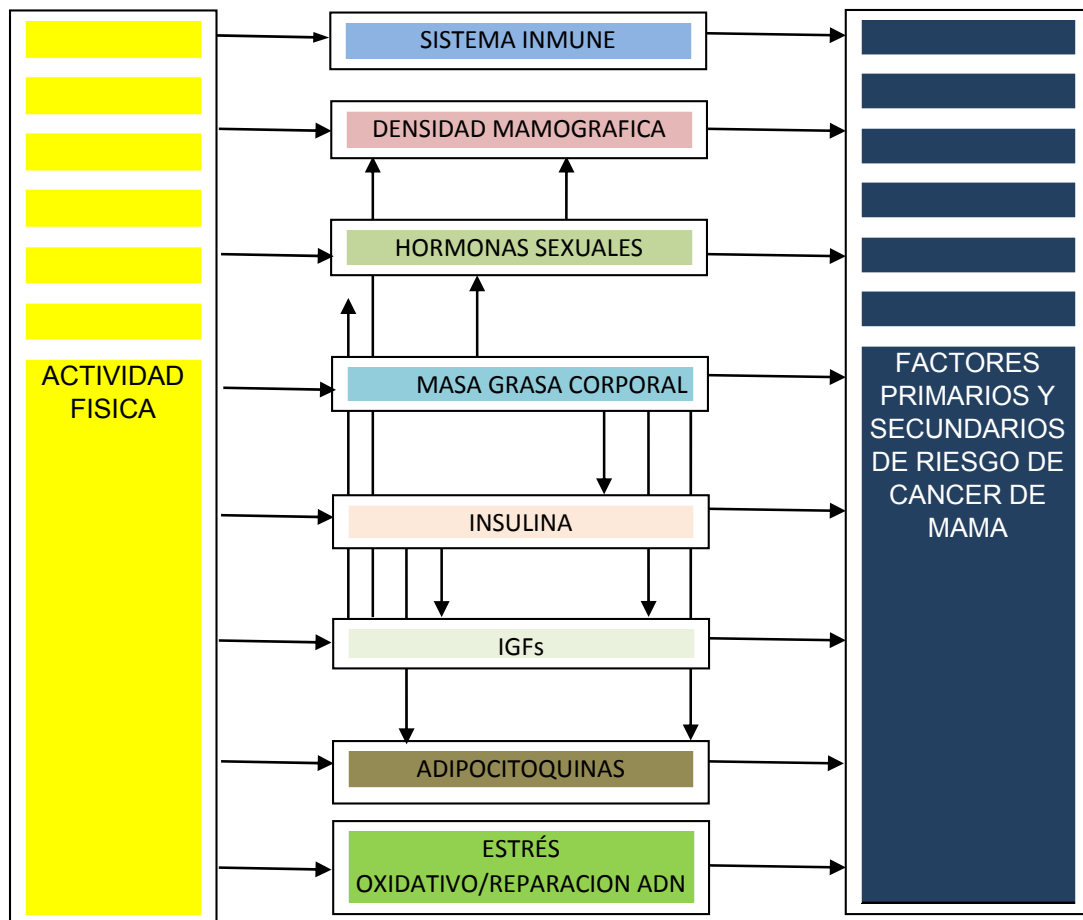
A pesar, de la evidencia científica la relación entre actividad física y cáncer de mama es compleja y no se han podido establecer claramente los mecanismos de acción biológicos del ejercicio físico sobre el cáncer de mama, debido en buena parte a limitaciones metodológicas, a la forma de evaluar los niveles de actividad física de los sujetos, a la falta de control de los efectos de la modificación, complejidad y multiplicidad de los mecanismos biológicos (163). Igualmente se desconoce con exactitud la dosis respuesta, es decir la duración e intensidad del ejercicio necesarios para influir en la carcinogénesis.

Se presume, que la actividad física tiene una influencia sobre los posibles mecanismos biológicos que operan el desarrollo del cáncer de mama como el balance energético, el entorno hormonal, el sistema inmunitario, la reparación del ADN, pero esta influencia está determinada por la intensidad, la duración, la frecuencia y tipo de ejercicio (106).

Rundle et al., (162) proponen los mecanismos de la actividad física en relación a los estadios de la carcinogénesis y plantea lo siguiente: Se ha sugerido que la actividad física puede aumentar la desintoxicación de carcinógenos químicos, lo cual conllevaría teóricamente a la reducción de daño en el ADN inducido por la exposición. También hay pruebas de que la ejercicio físico puede aumentar la actividad de reparación del ADN, que a su vez reduciría el daño del ADN y de esta forma evitar la iniciación neoplásica. También se ha sugerido que la actividad física puede disminuir los niveles de factores de crecimiento, lo que reduciría los errores de replicación inducida por la proliferación y por lo tanto reducir el inicio del cáncer. Adicionalmente, bajos niveles de factores de crecimiento disminuyen la promoción en las células ya iniciadas. Del mismo modo, se sabe que el aumento en los niveles hormonales puede influir en el riesgo de cáncer a través de una serie de efectos: (a) el ciclo metabólico redox de los catecolestrógenos conduce a estrés oxidativo y daño del ADN, (b) estrogequinones pueden formar aductos de ADN, (c) las hormonas inducen a la proliferación lo cual puede conducir a errores de replicación e iniciación, (d) las hormonas pueden inducir la proliferación y promueven las células iniciadas. Por último, se cree que la actividad física podría mejorar la función inmune, lo cual podría combatir el crecimiento del tumor (162).

En la gráfica 9, se presentan varios de los posibles factores de riesgo primario y secundario de cáncer y la hipótesis sobre el mecanismo de acción que puede tener la actividad física sobre cada uno de ellos para reducir el riesgo (27) y en la tabla 6 se presenta la forma como esos posibles mecanismos biológicos de la actividad física ejercen su acción.

Ilustración 9 Posibles factores de riesgo primario y secundario del cáncer de mama y la acción del ejercicio sobre estos factores



Tomado de Irwin,2006 (27)

Tabla 7 Posibles mecanismos de acción biológicos de la actividad física sobre el cáncer de mama

Posibles mecanismos	Factor de riesgo para el cáncer de mama, asociado al mecanismo	Efectos de la actividad física sobre el mecanismo
Disminución de las Hormonas sexuales	Incremento en la proliferación celular	Retardo en la menarquia Reducción del número de ciclos ovulatorios Disminución en la producción de estrógeno Reducción de los lípidos productores de estrógenos
	Disminución de la apoptosis	Incremento en la SHBG lo que conduce a una disminución en la biodisponibilidad de los estrógenos y la testosterona
Disminución de la masa grasa corporal	Grasas almacenamiento de carcinógenos	Disminución de los depósitos viscerales y subcutáneos de grasa corporal
	Incremento hormonas sexuales	
Reducción de insulina y IGFs	Aumento en los niveles de insulina	Incremento pos- receptor señalizador de la insulina Aumento en transportador de glucosa y ARNm Incremento en el aclaramiento de ácidos grasos libres
	Incremento hormonas sexuales	Aumento en la liberación de glucosa al musculo
	Incremento en la proliferación celular	Cambios en la composición muscular para favorecer la utilización de la glucosa
Incremento de la función inmune	Reconoce y elimina células anormales	Incrementa el número y la actividad de los macrófagos Aumento las linfoquinas que activa la muerte Incremento en la proliferación de linfocitos
Disminución de las adipocitoquinas	Promueve angiogénesis Estimula la biosíntesis de estrógeno	Disminuye TNF α , leptina, CRP, y IIL-6 y aumento de adiponectina vía disminución de la grasa corporal y la insulina
Disminución de la densidad mamográfica	Incremento en la proliferación celular	Disminuye las hormonas sexuales, insulina y IGFs, que a su vez puede disminuir la densidad mamográfica.
Mejora de los sistemas de defensa antioxidante	Radicales libres producen daños en el ADN	Mejora las defensas contra radicales libres y la reparación del ADN, por el incremento en los niveles de enzimas antioxidantes.

SHBG, globulina fijadora de hormonas sexuales , IGFs insulina factor de crecimiento, TNF α , factor de necrosis tumoral, CRP, proteína C reactiva, IL-6, interleuquina 6

2.10.1. Impacto en el mantenimiento del balance energético

Uno de los posibles mecanismos biológicos que tiene el ejercicio físico es el control de la composición corporal a través del balance energético. La obesidad y el sobrepeso están asociados a un incremento en el riesgo de cáncer de mama. Un balance energético positivo conduce al incremento del tejido adiposo, por el contrario un balance energético negativo disminuye la masa grasa. El balance energético es un concepto importante en la exploración de la etiología de numerosas enfermedades crónicas, incluido el cáncer de mama por la estrecha relación entre la ganancia de peso, (sobrepeso) y el riesgo de varios tipos de cáncer entre ellos el de mama (19). Esta ganancia de peso se traduce en un incremento del tejido adiposo cuya distribución no es homogénea y por ejemplo, la grasa visceral que se encuentra alrededor de los órganos puede generar un mayor riesgo de cáncer de mama (109).

El balance energético positivo, puede generar de forma directa o a través del incremento del tejido graso varios efectos: Insulino-resistencia y sus consecuencias tales como la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia (164) (165); Incremento en los niveles de IGF-I y otros factores de crecimiento; Aumento en el número total de ciclos ovulatorios, el aumento del peso corporal se asocia con una edad más temprana de la menarquia y edad más tardía de menopausia. Por otra parte, el exceso de masa grasa puede producir efectos sobre las concentraciones plasmáticas de las hormonas estrogénicas de acuerdo al momento del ciclo de vida, por ejemplo, el incremento en la exposición a estrógenos durante la menopausia debido a su producción en el tejido adiposo. Aumento en los niveles de estrógenos activos debido al efecto que tiene el tejido adiposo sobre la circulación hormonal puesto que sirve como fuente extragonadal para la conformación de estrógenos desde el precursor adrenal de andrógenos. (conversión de androstenediona a estradiol, por acción de las aromatasas). Bajos niveles de SHBG lo cual conduce a un incremento en los niveles de estradiol libre y activo (109). En el tejido adiposo se almacenan toxinas, medicamentos y ciertas vitaminas y su almacenamiento se constituye en una continua fuente de cancerígenos (109). Bajos concentraciones en HDL son un marcador potencial del riesgo creciente del cáncer de mama entre las mujeres obesas y se asocia con un incremento en los niveles de 17A-estradiol (E2) a través del ciclo menstrual.

En el tejido adiposo se almacenan toxinas, medicamentos y ciertas vitaminas y su almacenamiento constituye en una continua fuente de cancerígenos (109). Las bajas concentraciones en HDL son un marcador potencial del riesgo creciente del cáncer de mama entre las mujeres obesas y se asocia con un incremento en los niveles de 17A-estradiol (E2) a través del ciclo menstrual (41).

El ejercicio físico tiene un efecto en el balance energético que se manifiesta en la disminución del tejido adiposo, lo que conduce a una disminución del metabolismo del estrógeno, de los niveles de hormonas esteroides y del metabolismo de la grasa abdominal, particularmente la visceral (intraabdominal)

que parece ser más activa que la grasa de depósito (109, 166) y los niveles de triglicéridos, colesterol y LDL.

La actividad física tiene un efecto similar a la restricción de la dieta sobre la glándula adrenal, debido a que incrementa la excreción urinaria de esteroides corticales inmunoreactivos y los niveles de corticosterona en orina, lo cual tiene una asociación inversa con la multiplicación del carcinoma mamario (167).

2.10.2. Influenciando la insulina y la insulina factor de crecimiento

Altos niveles de actividad física pueden reducir el riesgo del cáncer de mama a través de la vía de señalización de la insulina. El ejercicio reduce la circulación de insulina y glucosa, lo cual puede afectar los niveles de IGF-1 &IGFBP (109), lo que conduce a una disminución de la insulemia y resistencia a la insulina, que podría dar lugar a la disminución de la biodisponibilidad de IGF-I, lo que reduce el riesgo de cáncer de mama (112). Sin embargo, el efecto del ejercicio es más específico sobre la IGF-I y sus proteínas de unión (IGFBP-3). Altos niveles circulatorios de IGF-1 y bajos niveles de (IGFBP-3) están asociados con un incremento en el riesgo de cáncer de mama (105, 109, 163) y justamente es allí donde se encuentra el efecto del ejercicio físico debido a que este incrementa la tasa de relación entre la IGF-I y la IGFBP-3 en un 18% (168). Sin embargo la tasa de disminución del IGF-I y de relación IGF-I: IGFBP-3 pueden estar relacionadas y variar de acuerdo al tipo de tratamiento hormonal que estén recibiendo las pacientes, tamoxifeno 20-40% o raloxifeno 15-20% (168).

Adicionalmente, al reducir los niveles de insulina se incrementa la circulación de SHBG de tal forma que se reduce la biodisponibilidad del estradiol y la testosterona (169). Elevadas concentraciones sanguíneas de insulina estimulan la producción de IGF-I, y reducen las concentraciones plasmáticas de SHBG, eventos que están asociados con un incremento en el riesgo de cáncer de mama.

2.10.3. Efecto sobre las hormonas sexuales

Esta claramente establecido que las hormonas endógenas sexuales (estradiol, progesterona) están implicadas fuertemente en la etiología del cáncer de mama, por su participación en el desarrollo y crecimiento del tumor estimulando la mitosis de las células epiteliales y regulando la progresión del ciclo celular.

El estradiol está asociado a un efecto mitogénico y proliferante en las células mamarias y se ha identificado como un factor importante en el desarrollo y pronóstico del cáncer de mama (170). En las mujeres elevados niveles de estrógenos y andrógenos incrementan el riesgo de cáncer de mama. Los andrógenos también pueden estar implicados en el desarrollo del tumor de mama, debido a que se convierten en estrógenos en el tejido adiposo por acción de las aromatasas (135, 171).

Varios estudios de cohorte (162) han divulgado asociaciones estadísticamente significativas entre los niveles de estrógenos y andrógenos endógenos y el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Por el contrario las mujeres que a lo largo de su vida tuvieron ciclos menstruales irregulares (por lo tanto reducción en las concentraciones de estradiol y progesterona) parecen tener una reducción del 50 % de riesgo de cáncer mama en comparación con las que tuvieron ciclos regulares (109).

Un mecanismo epigenético bien caracterizado es la metilación del ADN en las regiones reguladoras de genes supresores de tumores (promotores). El estrógeno puede inducir la hipermetilación del promotor del APC y RASSF1A (marcadores epigenéticos de riesgo de cáncer de mama) en el tejido mamario incrementando el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, es posible que la actividad física reduzca o revierta la hipermetilación del promotor de estos genes supresores de tumores en el tejido mamario maligno (172).

El metabolismo del estrógeno en los seres humanos, está mediado principalmente por las enzimas del citocromo P450, y dos de los principales metabolitos hidroxilados de la estrona son 2- hydroxyestrone (2 -OH E1) y 16a - hydroxyestrone (16a- OH E1) que presentan propiedades diferentes. La 2 -OH E1 es débilmente estrogénico y se ha sugerido que es anticancerígeno. Por el contrario, 16a - OH E1 es más estrogénica forma enlaces covalentes con los receptores de estrógenos, y puede ser genotóxico. Se ha reportado riesgo en el incremento de cáncer de mama asociado con una baja excreción urinaria de 2 - OH E1 en relación con 16 - OH E1 (41) (171). Varios estudios (171) (173) identificaron un efecto positivo de la actividad física, sobre la relación de excreción urinaria de 2 - OH E1, 16a - OH E1 principalmente cuando se relacionó con la disminución de la grasa intra-abdominal en las mujeres que perdieron desde 15cm en adelante en el perímetro abdominal.

Se plantea que hay dos caminos principales a partir de los cuales la actividad física podría reducir la exposición a los estrógenos y otras hormonas endógenas. Primero, la actividad física ayuda a mantener el balance energético y a reducir la grasa corporal y por lo tanto la producción de estrógenos. La disminución del tejido adiposo tiene un gran efecto en la reducción del riesgo del cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas, debido a que después de la menopausia cuando los ovarios no producen más estrógenos y progesterona, el tejido adiposo se convierte en la fuente primaria de producción de estrógenos por la conversión de los andrógenos a estrógenos por acción de las aromatasas (129). Los estudios observacionales y de intervención en mujeres postmenopáusicas indican que la asociación inversa entre los niveles de estrógeno y los niveles de actividad física son atribuibles en parte al decrecimiento de IMC.

El Segundo camino indica que el ejercicio especialmente de alta intensidad reduce los niveles hormonales circulatorios endógenos al igual que la exposición acumulativa a la hormona por alteraciones en la función ovárica y especialmente cuando se combina con la reducción del consumo de energía. El ejercicio físico intenso induce cambios en la función menstrual como: retraso en el inicio de la

menarquia, irregularidad o ausencia en los periodos menstruales, función anormal luteinizante por la pérdida de movilidad de la hormona luteinizante (LH), un ciclo menstrual prolongado y bajos niveles de progesterona y estradiol (19, 135).

Se ha demostrado que la actividad física altera el entorno hormonal en mujeres premenopáusicas probablemente aumentando los niveles del catecolaminas y bendorfinas, que inhiben la secreción hipotalámica de la hormona gonadotropina coriónica; disminuyendo la síntesis y secreción de las hormonas folículo estimulante y LH, reduciendo la producción y secreción de estrógenos y de progesterona, y también puede aumentar los niveles de SHBG (123). Estudios realizados en atletas han divulgado patrones alterados en la secreción pulsátil de la hormona LH y bajas concentraciones de la hormona FSH (19) (121) (105, 109, 163)

La práctica de actividad física durante la adolescencia y la edad adulta está asociada a una disminución del riesgo tanto para los cánceres de mama con receptores positivos (ER+/PR+) como los de receptores negativos (ER-/PR-) en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas (cocientes de probabilidad, 0.44 y 0.51 y 0.43 y 0.21, respectivamente) (112, 174). Sin embargo, para los tumores con ER-/PR- el riesgo disminuye substancialmente con el aumento de niveles de actividad física, presentando una asociación altamente significativa. Sin embargo, en otro estudio no se observó reducción del riesgo asociada con el aumento de niveles de actividad física para los tumores de ER+/PR- (174).

Estos resultados sugieren, que la actividad física puede reducir el riesgo del cáncer de mama por caminos hormonales y no hormonales y proporcionan indicios importantes sobre los mecanismos biológicos para la asociación entre la actividad física y el cáncer de mama (175). Si la actividad funcionara solamente a través de mecanismos hormonales, se esperaría ver únicamente asociaciones significativas entre cánceres de mama con receptores positivos (ER+/PR+). Las asociaciones significativas demostradas para los receptores negativos sugieren que los mecanismos no hormonales pueden también desempeñar un papel en el efecto protector de la actividad física. Esta observación se confirma con algunos estudios (175) en animales que proporcionan pistas que indican que la actividad física puede actuar a través de mecanismos no hormonales para disminuir el riesgo del cáncer de mama. En este estudio con ratas no se observaron diferencias entre los grupos de actividad física y control en relación al crecimiento, maduración sexual, hormonas esteroides, o el número de los botones terminales mamarios, lo cual está en contraste con el supuesto que la actividad física afecta únicamente caminos hormonales. Por otra parte, la proliferación y la apoptosis celular en el tejido mamario aumentaron perceptiblemente en los animales ejercitados, el estudio sugiere que esto podría resultar en un aumento del volumen celular con mayor rapidez de eliminación de células preneoplásicas. También se presume que este mismo mecanismo pudo conducir a la diferenciación terminal acelerada de la glándula mamaria, disminuyendo con eficacia el período en que las células serían susceptibles a la agresión del carcinógeno.

2.10.4. Alterando la respuesta inflamatoria

Los indicadores de inflamación están formados entre otros por un grupo de compuestos constituidos por las adipoquinas leptina, adiponectina, TNF- α y IL-6 que son un grupo de polipéptidos biológicamente activos producidos por los adipocitos, y la proteína C reactiva que no es una adipoquina pero se produce en el hígado como respuesta a los niveles de TNF- α y IL-6.

La inflamación crónica está considerada como un factor de riesgo para varios tipos de cáncer entre ellos el de mama. Varios mecanismos biológicos implican a las adipoquinas en la etiología del cáncer de mama, pero la medida en que estas influyen de forma directa en el riesgo de cáncer o en los biomarcadores está sin resolver (169).

Las adipocitoquinas presentan fuertes asociaciones con el índice de masa corporal, masa grasa abdominal, e hiperinsulinemia. Además, varias adipocitoquinas, incluyendo la interleucina 6 (IL-6), TNF- α , y la leptina, promueven la angiogénesis, que es esencial para el desarrollo y progresión del cáncer de mama y puede estimular la biosíntesis de estrógenos por la inducción de la actividad de las aromatasas (27).

Se ha demostrado que elevados niveles de actividad física están asociados a niveles inferiores de marcadores de inflamación (176) (177) (178).

En la tabla 7, se presenta el resumen de una revisión de literatura realizada por Neilson et al., (169) donde indican el posible rol que tiene cada uno de estos biomarcadores en el desarrollo del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y el posible impacto que podría tener la actividad física.

El ejercicio aeróbico está asociado con un incremento de antioxidantes a nivel celular, lo que reduce su daño. El entrenamiento incrementa la glutatión peroxidasa y la actividad de superóxido dismutasa disminuyendo de esta forma la peroxidación lipídica.

Tabla 8 Posibles mecanismos de biomarcadores para el cáncer de mama y la incidencia de la actividad física sobre ellos

Biomarcador Propuesto	Posible rol en el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas	Posible impacto de la actividad física en las mujeres posmenopáusicas
Leptina	<ul style="list-style-type: none"> -Induce las aromatasas y estabiliza los receptores-α de estrógeno - Aunque la leptina puede mejorar la sensibilidad a la insulina, niveles elevados de leptina se asocian con resistencia a la insulina. Las acciones de la leptina a nivel hipotalámico podrían disminuir teóricamente la sensibilidad sistémica a la insulina y la producción de adiponectina - La expresión es inducida por altos niveles de estrógenos e insulina - Mitogeno en las células del cáncer de mama; inhibe la apoptosis; pro-angiogénico 	<p>La pérdida de peso reduce la grasa corporal, que es la fuente principal de Leptina circulante</p>
Adiponectina	<ul style="list-style-type: none"> - La expresión génica y la secreción de los adipocitos se reducen por el TNF-α y la IL-6, la producción también puede ser reducida parcialmente por la leptina. - Promueve y mejora la sensibilidad a la insulina; la adiponectina conduce a la reducción de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria. -Antiangiogénica; antimitogenético y anti inflamatorio. En una línea de las células del cáncer de mama la adiponectina no tuvo ningún efecto sobre la apoptosis, pero si inhibió la proliferación celular 	<p>La pérdida de grasa disminuye la IL-6 y TNF-α, que son potentes inhibidores de la expresión y la secreción de adiponectina. Por lo tanto, la pérdida de peso puede aumentar los niveles circulantes de adiponectina. La actividad física crónica puede reducir la inflamación, por ejemplo, la circulación de IL-6, TNF-α independientemente de la pérdida de grasa, sin embargo, los mecanismos de este efecto son desconocidos.</p>
TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> - Regulador clave de la IL-6 síntesis -Estimula la biosíntesis de estrógenos a través de la inducción de las aromatasas -Induce la resistencia a la insulina -Acción paradójica: inhibe la proliferación de células tumorales y actúa también como promotor del tumor. Pude causar daños directos en el ADN; antiapoptotica y mitogénica, promueve la invasión, la angiogénesis y la metástasis de las celular tumoral. 	<ul style="list-style-type: none"> -La pérdida de grasa puede disminuir los niveles de TNF-α dado que el ARNm de TNF-α y TNF-α proteína, son liberadas del tejido adiposo en la obesidad. - La actividad física crónica puede reducir el número de células mononucleares en la sangre con lo que se agota una fuente de TNF-α

Continuación tabla 8

Biomarcador Propuesto	Posible rol en el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas	Posible impacto de la actividad física en las mujeres posmenopáusicas
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> -Liberación es estimulada por TNF-α; se ha especulado que la IL-6 producción se refleja durante la producción de TNF-α; a su vez, la IL-6 ejerce efectos inhibitorios sobre el TNF-α. -Juega un papel primordial en la estimulación hepática para la producción de CRP -Produce insulinoresistencia en los adipósitos: otra posible fuente del su rol en la diabetes tipo II - Estimula la biosíntesis de estrógeno por la inducción en la actividad de las aromatasas - Promueve la motilidad de células del cáncer de mama que sugiere un papel en la metástasis. - Papel complejo de IL-6 en las células de cáncer de mama in vitro. Regula las proteínas antiapoptóticas y angiogénicas de las células tumorales, y también induce la apoptosis en el carcinoma de mama positivo para receptores de estrógenos 	<ul style="list-style-type: none"> - A pesar que han estudiado ampliamente los efectos agudos del ejercicio sobre los niveles de IL-6, los mecanismos mediante el cual la actividad física crónica altera los niveles de IL-6 no son claros. -La adiposidad reducida puede disminuir los niveles de IL-6, dado que es una de las fuentes donde se origina las IL-6 La actividad física crónica puede reducir el número de células mononucleares en la sangre con lo que se agota una fuente de IL-6
CRP	<ul style="list-style-type: none"> -Es un marcador típico de inflamación - Su producción es estimulada por las TNF-α y IL-6 - Esta independientemente asociado con la leptina en sujetos sanos, posiblemente por la inducción de la IL-6 por la leptina. - La producción de CRP está fuertemente ligada con la resistencia a la insulina y puede cambiar con los niveles de insulina independientemente de los cambios en la obesidad. 	<p>A largo plazo la actividad física reduce la CRP por reducción de los adipocitos, por reducción en la producción de citoquinas (IL-6 y TNF-α) en las células mononucleares celulares y por otros medios.</p>

Tomado de Neilson 2009 (169)

2.10.5. Sistema inmune

La evidencia científica sugiere que la mayoría de cánceres humanos no son de orden inmunológico, sin embargo, estos son susceptibles en cierto grado al control de varios mecanismos del sistema inmune innato, como por ejemplo las linfocinas activadoras de las células asesinas (NK) y los productos secretados por estas células como las citoquinas y eicosanoides (27) (109).

El ejercicio representa una forma de stress para la homeostasis del organismo lo que puede inducir respuestas neurohormonales, metabólicas y cardiorrespiratorias, íntimamente ligadas a la respuesta inmune. La evidencia científica indica que el ejercicio físico afecta a una gran variedad de parámetros inmunes naturales tanto numéricamente como funcionalmente. Muchos de estos efectos son transitorios y reflejan cambios hemodinámicos con el ejercicio agudo tales como: el reclutamiento de poblaciones de linfocitos del tejido de reserva, un

efecto endocrino inmediato que incluye la liberación de catecolaminas, glucocorticoides, y hormonas opiáceas (109).

En los últimos 20 años, los efectos del ejercicio sobre la cantidad y función de varios de los componentes del sistema inmune han sido bien descritos y revisados con regularidad (179, 180) (181) (182). Sin embargo, a pesar de la evidencia, todavía quedan muchas preguntas por resolver sobre el efecto de la actividad física en el sistema inmune, y particularmente frente a la intensidad, duración y frecuencia del ejercicio. Una de las hipótesis sugiere que el ejercicio moderado mejora la función del sistema inmune y reduce la susceptibilidad al cáncer. Por el contrario, se plantea que los ejercicios de alta intensidad generan una supresión del sistema inmune y elevarían la susceptibilidad al cáncer, aunque los estudios epidemiológicos no han demostrado el rol del sistema inmune en la carcinogénesis (regulación de la susceptibilidad, iniciación y promoción de tumores) (177) (176) (20).

No obstante, estudios realizados en animales con ejercicio de alta intensidad, demuestran un mejor efecto de este tipo de ejercicio sobre el sistema inmune innato (183).

Varios estudios realizados en pacientes con cáncer de mama, han observado el efecto positivo que tiene el ejercicio físico sobre el sistema inmune en pacientes sometidas a quimioterapia. Este efecto se manifiesta en la reducción de la duración de neutropenia y trombopenia (184), en la actividad de las células NK (185) (186) (187), aumento en la cantidad de granulocitos, y disminución de linfocitos y monocitos, pero con aumento en la capacidad fagocítica de los monocitos (188).

Los ejercicios de corta duración y moderada intensidad causan perturbaciones en el número de células circulantes hasta casi 60 minutos después de finalizado el ejercicio y retornan al estado de homeostasis varias horas después, dependiendo de la duración y la intensidad del ejercicio (189-192). Los mecanismos de estas leucocitosis todavía no están bien dilucidados. Sin embargo, existen algunas evidencias que indican a las catecolaminas y al cortisol como mediadores de ese proceso.

Se sugiere que la actividad física reduce los niveles de factor de crecimiento, lo cual conduciría a reducir la proliferación (la cual genera errores en la replicación) y por lo tanto se disminuye la iniciación. Adicionalmente bajos niveles de factor de crecimiento están asociados con una reducción en la iniciación, promoción y progresión del tumor. Por esta razón el incremento en los niveles de ciertas hormonas aumenta el riesgo (162).

Por otra parte, conforme con la hipótesis que los factores hormonales concomitantes al ejercicio modulan la actividad de la muerte celular natural, las conclusiones son que los receptores b-adrenérgicos implicados en la muerte celular natural pueden ser regulados por el ejercicio ya que la liberación de adrenalina durante el ejercicio conduce al incremento en el número y /o en la actividad de la muerte celular natural por acción de las linfoquinas, citoquinas,

neutrófilos, y la circulación aumentada de linfocitos, granulocitos, monocitos y macrófagos,(109) lo cual potencializa la capacidad del sistema inmune para retardar la tasa de crecimiento y de lisis de las células tumorales. Igualmente, el ejercicio tiene un efecto potencial sobre la función inmune a través de la mediación de las hormonas sexuales, debido al efecto inmune regulador que ellas ejercen sobre el subconjunto de células T, los macrófagos, la síntesis de inmunoglobulinas, y diversas citoquinas que son el blanco de las hormonas sexuales (109). La progesterona y los andrógenos parecen suprimir el sistema inmune, mientras que los estrógenos pueden ser estimulantes o supresores, dependiendo de la situación.

2.11. Entrenamiento aeróbico en pacientes con cáncer de mama

A pesar de la numerosa evidencia científica sobre el efecto positivo que tiene la actividad física en las pacientes con cáncer de mama, actualmente no hay consenso frente al período de exposición, momento crítico de la exposición, intensidad, frecuencia y duración de la actividad física, necesaria para disminuir el riesgo del cáncer de mama. El nivel requerido de actividad física es subjetivo y varía considerablemente entre los estudios y las contradicciones observadas conducen a pensar que cualquier nivel de actividad puede tener un efecto protector. Algunos estudios sugieren actividad física vigorosa (143, 163), otros plantean actividades físicas de baja intensidad. La intensidad, duración y frecuencia y tiempo de exposición al ejercicio necesario para reducir el riesgo de cáncer de mama aún no están claramente definidos.

2.11.1. Intensidad del ejercicio

Las recomendaciones generales realizada por el colegio americano de medicina deportiva, para la práctica de actividad física en personas adultas o con algún tipo de patología sugieren, ejercicio de baja y moderada intensidad para este tipo de población. Sin embargo, desde la fisiología del ejercicio hay suficiente evidencia del mejor impacto que tiene el ejercicio intenso en el entorno hormonal, metabólico y cardiorespiratorio.

2.11.1.1. Trabajos epidemiológicos

Frente a la intensidad existe una gran variedad de propuestas que van desde el ejercicio vigoroso hasta el de baja intensidad. Una revisión de 57 estudios (107) determinó que la mitad de estos indicaban una tendencia significativa que señalaba una reducción del riesgo de cáncer de mama con niveles cada vez más altos de actividad física. Un estudio más reciente realizado en 2008 (135) donde se analizaron 34 estudios de caso control y 28 estudios de cohorte que

identificaron una reducción del 22% con ejercicios de moderada intensidad y 26% con ejercicios de alta intensidad. Esta misma evidencia fue obtenida en una revisión de la World cancer research (7) donde se identifica una asociación entre el incremento de la intensidad del ejercicio y disminución del riesgo. Las mujeres que realizaron ejercicio entre 5.1 a 10 METs Hr/s tenían una reducción estadística significativa en el riesgo de desarrollar el cáncer de mama del 18% comparado con las mujeres sedentarias (RR, 0.82; Ci del 95%, 0.68-0.97). Las mujeres que se ejercitaron más de 40 METs- Hr/s, tenían una reducción del 22% en el riesgo comparado con las mujeres sedentarias (RR, 0.78; Ci del 95%, 0.62-1.0).

Los resultados del estudio de Tehard et al., (193) con una gran cohorte prospectiva de mujeres francesas apoyan el papel protector de la actividad física sobre el riesgo de cáncer de mama. Se observaron asociaciones más fuertes para la actividad recreativa vigorosa y, en menor medida, para la actividad recreativa moderada.

Un estudio de caso control (137) con mujeres premenopáusicas encontró una disminución del riesgo en un 30% en las mujeres que realizaban actividad física comparado con el grupo de sedentarias (OR 4 0.70; 95% Ci 4 0.56–0.88) Las actividades reportadas por las participantes variaban entre 3.0 y 10.0. METs Hr/s. La reducción del riesgo fue asociada al nivel más bajo de actividad física. No se encontró disminución del riesgo para niveles más altos de actividad física.

Un estudio prospectivo (194) presenta resultados diferentes; a menos de 3 METs Hr/s, el riesgo relativo ajustado (RR) de muerte por cáncer de mama era 0.80 (el intervalo de la confianza del 95% [Ci], 0.60-1.06) , entre 3 - 8.9 METs Hr/s; 0.50 (Ci del 95%, 0.31-0.82), de 9 -14.9 METs Hr/s; 0.56 (Ci del 95%, 0.38-0.84), de 15 - 23.9 METs-hora por semana; y 0.60 (Ci del 95%, 0.40-0.89) y para 24 o más METs Hr/s (P para la tendencia = .004).El RR de muerte por cáncer de mama para las mujeres con tumores hormono-sensibles que realizaron actividad física igual o mayor a 9 METs Hr/s, comparado con las mujeres con tumores hormono-sensibles que realizaron actividad física a intensidades inferiores a 9 METs Hr/s, eran 0.50 (Ci del 95%, 0.34-0.74). Comparando la reducción absoluta del riesgo de mortalidad de las mujeres que realizaron actividad a menos de 3 METs Hr/s, con las que desarrollaron a 9 o más METs Hr/s se encontró una reducción del 6% en 10 años para el segundo grupo.

El incremento en los años y los niveles de actividad recreacional realizada durante el transcurso de la vida, fueron asociados a un riesgo perceptiblemente reducido del cáncer de mama después de ajustar los factores demográficos, menstruales y reproductivos. Yang et al., (195) en su estudio sobre el análisis de la intensidad y duración de las actividades físicas, identificó asociaciones de riesgo perceptiblemente reducidas con los siguientes cocientes de probabilidad: 3 METs Hr/s, 0.91(0.55-1.49) > 3-6 METs Hr/s, 0.65 (0.39-1.10) > 6-12 METs Hr/s 0.53 (0.31-0.90)> 12 MET METs Hr/s 0.47 (0.28-0.80) la actividad fue asociada a riesgo perceptiblemente reducido, con cocientes de probabilidad e intervalos de confianza del 95%.

Después de ajustar la edad en el diagnóstico, la etapa de la enfermedad, el intervalo entre el diagnóstico y la evaluación de la actividad física, el índice de masa corporal, el estado menopáusico, el uso de terapia hormonal, la dieta, y antecedentes familiares del cáncer de mama, se comparó el riesgo entre las mujeres que realizaban actividad física <2.8 METs Hr/s, con mujeres que realizaron actividad física a mayor intensidad y se encontró que las últimas tenían un riesgo perceptiblemente más bajo de muerte por cáncer de mama (HR, 0.65; 95% CI, 0.39-1.08 para 2.8-7.9 METs Hr/s; HR, 0.59; 95% CI, 0.35-1.01 para 8.0-20.9 METs Hr/s y HR, 0.51; 95% CI, 0.29-0.89 para ≥ 21.0 METs Hr/s; P para una tendencia = 0.05). Los resultados eran similares para la supervivencia total (HR, 0.44; 95% CI, 0.32-0.60 para ≥ 21.0 versus <2.8 METs Hr/s; $p < 0.001$) (196).

2.11.1.2. Trabajos experimentales

El ejercicio intenso ha sido considerado como positivo en pacientes con cáncer (197). En el caso del cáncer de mama por ejemplo, el ejercicio intenso y la pérdida del peso conducen a un cambio en el metabolismo del estrógeno que, debido a su estructura química híbrida (en parte catecolamina, en parte esteroide) ejercen funciones mediadoras cruciales en el hipotálamo y la pituitaria (198, 199).

Igualmente, se ha demostrado que elevados niveles de actividad física están asociados a niveles inferiores de marcadores de inflamación (168, 178).

El ejercicio, especialmente de alta intensidad, reduce los niveles hormonales circulatorios de estrógenos al igual que la exposición acumulativa por alteraciones en la función menstrual y especialmente cuando se combina con la reducción del consumo de energía. La evidencia en mujeres atletas indica que estas presentan un aumento en los niveles de estrógenos a través de la vía de hidroxilación de C-2, disminuyendo la hidroxilación de C-16- α , lo que puede ser un mecanismo a través del cual la actividad física reduce el riesgo de cáncer de mama en personas activas (3).

El ejercicio agudo incrementa el umbral de secreción de ACTH y cortisol, mientras que el ejercicio aeróbico disminuye las concentraciones plasmáticas de estos glucocorticoides que tienen un efecto inmunomodulatorio (19). Ejercicios con intensidades superiores al 30% del consumo máximo de oxígeno aumentan las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina, la liberación de beta endorfinas se eleva después de un ejercicio prolongado intenso (109).

El ejercicio físico genera perturbaciones en el sistema inmune, las cuales son dependientes de la intensidad, duración, y la frecuencia de la actividad física. Actualmente, es confuso saber los efectos perjudiciales o protectores de las diferentes intensidades del ejercicio. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el ejercicio de baja intensidad reduce el riesgo de infección por el contrario el ejercicio intenso incrementa este riesgo (200, 201). La función inmune se ve comprometida generalmente por los niveles extremos de la

actividad física (14), las actividades de alta intensidad dan lugar a inmunosupresión, evidenciada por una reducción en la leucocitosis y deterioro general de las células del sistema inmune; por el contrario, la actividad física moderada y regular mejoran el sistema inmunológico provocando la liberación de citoquinas, las cuales regulan la interacción de anticuerpos y células T inmunes amplificando de esta forma la reactividad inmunológica. Sin embargo, los estudios epidemiológicos debido a su limitación en los datos experimentales no pueden demostrar los efectos que tiene el ejercicio intenso sobre la función inmune y si estos cambios en la función inmune están ligados a la intensidad del ejercicio o si es casualidad (202).

Sin embargo, es importante resaltar que a pesar que el ejercicio de alta intensidad logra prevenir varios cambios inducidos por el tumor algunas alteraciones no se evitaron como por ejemplo se mantuvo alto el nivel de las citoquinas, pero se identificó una disminución en los síntomas de caquexia (203) en las ratas entrenadas. Varios estudios sugieren que el ejercicio intenso como el de los atletas de alto rendimiento incrementa la susceptibilidad a la infección (204-207).

Se demostró igualmente que el ejercicio de alta intensidad 85-90% en pacientes de cáncer de mama que habían sido tratados con quimioterapia disminuía la masa grasa, incremento la fuerza y el consumo máximo de oxígeno (208).

Estudios llevados a cabo (178) (209) con mujeres entre 35-50 y 18 años de edad, que realizaron actividad física vigorosa por lo menos 3 veces por semana, encontraron que en el primer grupo de mujeres se presentó un riesgo disminuido estadísticamente significativo del cáncer de mama del 14% (RR, 0.86; Ci del 95%, 0.78-0.95), comparado con un grupo de mujeres que no realizaron actividad física a este alto nivel de intensidad. Se encontró una reducción estadísticamente significativa en el riesgo del cáncer invasor del 11% ($p=.04$) y ninguna diferencia en el riesgo del cáncer in situ comparado con las mujeres que no realizaron actividad física vigorosa regular en esta edad (datos no demostrados). La actividad vigorosa regular en la edad 18 años fue asociada a un riesgo marginal disminuido del cáncer de mama. La actividad física vigorosa durante la adolescencia puede causar amenorrea lo que puede conducir a un reducido riesgo de cáncer de mama.

2.11.2. Volumen

Con respecto al tiempo de exposición, duración de cada sesión y la frecuencia de las sesiones necesarias para disminuir el riesgo de cáncer de mama la evidencia es muy escasa (107). Desde los estudios epidemiológicos se ha identificado que un mayor volumen de ejercicio puede conducir a una disminución en el riesgo de cáncer de mama. Una revisión de cinco estudios de cohorte reporta un decrecimiento del riesgo cuando el programa de ejercicio físico tiene una mayor frecuencia (7).

Un estudio llevado a cabo en noruega realizó un seguimiento durante 14 años a 351 mujeres que desarrollaron cáncer de mama (127) y encontraron que las mujeres que efectuaron por lo menos 4 Hr/s de actividad física presentaron tasas más bajas (37%) de cáncer de mama, que las mujeres sedentarias. Las mujeres que realizaron estas actividades durante siete o más horas a la semana, tenían una reducción más grande del riesgo, o un riesgo más bajo del 18%, que las que participaron en actividades recreacionales moderadas o vigorosas de 1 Hr/s. Otro estudio (210) realizado a 39.322 mujeres, seguidas por 4 años, se observó una reducción del riesgo similar. Las Mujeres que realizaron actividad física equivalente a 1500 kcal/s o más en actividades recreacionales moderadas y vigorosas experimentó índices más bajos del 20% de cáncer de mama, que las mujeres que realizaron actividades equivalentes a 200 kcal/s.

La cantidad de actividad física necesaria para reducir el riesgo del cáncer de mama se plantea que por lo menos 4 horas semana, realizada a una intensidad moderada (4-5METs Hr/s) o vigorosa continua (24.5 METs Hr/s). 30-60 minutos diarios de actividad física moderada o vigorosa serían necesarios para disminuir el riesgo del cáncer de mama (107).

Algunos estudios de caso-control de tipo transversal (123, 130, 142, 211) observaron los efectos del ejercicio en diferentes momentos de la vida de una mujer y los resultados obtenidos son contradictorios. Por ejemplo, más de siete horas semanales de ejercicio en edades comprendidas entre 30-39 o 50-59 años, reducen el riesgo del cáncer de mama. No se encontraron beneficios del ejercicio intenso en mujeres entre 15-19 años (130). El gasto de 1100 kilocalorías/semana en mujeres posmenopáusicas, redujo el riesgo en un 47%, mientras que este mismo tipo de ejercicio realizado durante los años adolescentes eleva riesgo en el 39% (212). Otras investigaciones (142, 211) de cohorte transversal no señalan disminución del riesgo en ninguno de los diferentes momentos (123).

2.11.3. Instrumentos utilizados para valorar los niveles de actividad en las mujeres con cáncer de mama

Para observar los niveles de actividad física en nuestro estudio se utilizó el IPAQ versión corta, que es un cuestionario ampliamente utilizado por la comunidad científica para ser aplicados en adultos entre 18 y 65 años. La versión corta consta de nueve ítems que proporcionan información sobre el tiempo empleado en caminar, en actividades de intensidad moderada y vigorosa y en actividades sedentarias que evalúa cuatro contextos: laboral, transporte, hogar y ocio-tiempo libre.

Este cuestionario inicio su proceso de diseño en 1996, cuando un grupo de expertos internacionales convocados por el Instituto *Karolinska*, la Universidad de Sydney, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), trabajaron en la elaboración implementación y mejora de un cuestionario, que examinara diferentes dimensiones de actividad

física, con el fin de obtener información que pueda utilizarse en los sistemas de monitorización y vigilancia sanitaria de alcance poblacional. Finalmente, como producto de este trabajo surge en 1998 en Ginebra el IPAQ, como respuesta a la necesidad de crear un cuestionario estandarizado para estudios poblacionales a nivel mundial, que amortiguara el exceso de información incontrolada subsiguiente a la excesiva aplicación de cuestionarios de evaluación que han dificultado la comparación de resultados (213).

Posterior a la implementación inicial del IPAQ, en el año 2000 se realizó en 12 países en poblaciones europeas, asiáticas, australianas, africanas y americanas, un extenso examen de su confiabilidad y validez. Los resultados finales sugieren que el test tiene aceptables propiedades de medición para usarse en diferentes lugares y en diferentes idiomas, y que es apropiado para estudios nacionales poblacionales de prevalencia de participación en actividad física.

En un estudio de revisión realizado por Mantilla & Gómez sobre las propiedades psicométricas del IPAQ, identificaron que: Para la versión corta del IPAQ, el 75 % de los coeficientes de correlación observados estuvieron sobre 0,65 con rangos entre 0,88 y 0,32 ($r = 0,76$; IC 95 %: 0,73-0,77). Los coeficientes de validez concurrente observados entre las versiones larga y corta, sugirieron que ambas, tienen una concordancia razonable ($r = 0,67$; IC 95 %: 0,64-0,70; para comparaciones entre versión larga y corta). La validez de criterio de los datos IPAQ contra los obtenidos con acelerómetro CSA mostraron una correlación moderada (para la versión larga $r = 0,33$; IC 95 %: 0,26-0,39; para la versión corta $r = 0,30$; IC 95 %: 0,23-0,36). Lo anterior demostró buenas propiedades de medida para el IPAQ, teniendo en cuenta que las correlaciones típicas estuvieron cerca de 0,80 para la confiabilidad y 0,30 para la validez. (213)

Existen otra serie de estudios que han analizado la validez y fiabilidad del IPAQ como el de Ainsworth et al., (214), (215) Bronwn et al., (216) Ekelund et al., (217).

2.11.4. Métodos utilizados para evaluar el consumo máximo de oxígeno en mujeres con cáncer de mama.

El consumo máximo de oxígeno esta aceptado como un criterio de medición del *fitnes* cardiovasculares. Su determinación se puede realizar mediante métodos directos o indirectos por estimación con modelos de regresión con buenos índices de correlación con las pruebas directas (218).

Para nuestro estudio utilizamos el modelo de regresión, que han sido ampliamente utilizado para evaluar el consumo de oxígeno por su bajo costo y facilidad, lo que ha conducido a su amplia utilización. Sin embargo, la inquietud que surge es el grado de fiabilidad y sensibilidad de estas pruebas. Para resolver esta duda se han realizado una serie de estudios que pretenden validar estas ecuaciones de predicción, a través de comparar los valores del consumo máximo obtenidos en estos dos tipos de pruebas.

Kline et al., en 1987 (219) desarrollan un estudio con 167 participantes y comparan los resultados de la medición directa del Vo_{2max} con los obtenidos a través de ecuaciones de regresión y observan coeficientes de validez $r=0.92$ y $r=0.88$. En 1992 Abadie et al., (220) realizan un estudio similar y encuentran una relación altamente significativa $r=0.97$; $P<0.0001$ entre los dos test. Stickland 2003 (221) indican un $r^2 = 0.66$; Azzis et al. 2005 (222) $r = 0.65$, $p < 0.01$; Chatterjee 2011 (223) $r = 0,87$, $p<0,01$; Martínez et al., 2014 (224) $r = .83$, $p< 0.001$, .64 a .92; 90% intervalo de confianza.

2.12. Programas de actividad física realizados en pacientes con cáncer de mama después de los tratamientos coadyuvantes

Se realizó un análisis de los diferentes estudios clínicos aleatorizados, de ejercicio físico en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama que habían finalizado su tratamiento (225). El propósito fue identificar la intensidad, duración, frecuencia del ejercicio, duración de la intervención, variables evaluadas, métodos para la evaluación de las variables y resultados de la intervención sobre las variables utilizados en estos estudios. En la tabla 9 se presentan el total de estudios identificados con cada de estas variables.

Frente a las variables relacionadas con el ejercicio utilizadas en cada uno de los estudios el 58% lo desarrolló en 24 semanas, 50% realizó tres sesiones por semana, 41% implementó las sesiones de treinta minutos y el 25% propuso el trabajo a una intensidad comprendida entre el 50-80% de la frecuencia cardiaca de reserva. En cuatro estudios el programa de ejercicio se desarrolla in situ con supervisión de personal especializado en tres el programa se llevó a cabo en el hogar, y en cinco el programa tiene componentes tanto in situ como en el hogar. Las variables utilizadas en los diferentes estudios para identificar el impacto del programa fueron diversas.

Tabla 9 Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama.

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur min	Ints. %	Met. Dert.	Fr	TI	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P- valor
										Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.		
										VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS	
Latka,2009 (226)	Randomized	56.5	75	30	50-80	HR	5	24	BMI, kg/m2	NR		NR					0.042	
									Body fat, %	NR		NR				NR		
									Depresión	NR		NR				<0.5		
									Anxiety	NR		NR				<0.5		
									Happiness	NR		NR				<0.5		
									Self-Esteen	NR		NR				<0.5		
									Stress	NR		NR				<0.5		
									Quality life	NR		NR				<0.5		
Hsieh,2008 (227)	Exercise Program	59.3	96	60	45-75	HR	3	24	Systolic blood pressure (mmHg)	127	16	123	12.25				NR	
									Diastolic blood pressure (mmHg)	78.7	8.75	76.5	8.75				NR	
									Peak oxygen consumption, mL/kg/min	20.5	6.25	24.5	5.45				<0.05	
									Treadmill time (minutes and seconds)	5.06	2.31	6.75	2.24				NR	
									Resting heart rate (bpm)	84, 8	11.75	81.25	11.25				<0.05	
									FEV %pred	90	21	94.25	19.15				NR	
									FVC %pred	95.0	18	98.0	18.9				NR	
									Total fatigue	5.09	2.04	3.36	1.79				<0.05	

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar.

Tabla 9 Continuación. Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama.

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur. min	Int. %	Met. Dert.	Fr	Dur semana	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P-valor
										Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.		
										VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS	
Klika 2008 (228)	Clinical trial	57	1	69	57	HR	6	24	Body fat, %	15.1		14.8		NR		NR		NR
									FVC (Llminj1)	2.8		2.9		NR		NR		
									FEV1 (Llminj1)	2.3		2.4		NR		NR		
									Peak oxygen consumption, Maximal heart rate (beatslminj1)	56.4		52		NR		NR		
									Oxygen saturation at rest (%)	94		95		NR		NR		
									Oxygen saturation at maximal	88		86		NR		NR		
									Maximal lactate (mmollj1)	14		16.8		NR		NR		
									BMI, kg/m2	30.3	5.9	30.3	6.3	31.4	6.8	31.5	6.8	
Ligibel, 2008 (229)	Randomized	52	82	90	NR	NR	4	16	Body fat, %	43.1	7.2	42.9	7.4	44.4	7.7	44.7	8	NR
									Waist circumference, cm	90.7	13.7	89.2	14.7	91.9	13.7	92.5	13.5	0.02
									Hip circumference, cm	112	13.2	109.7	13.2	113.8	15	113.3	14.5	0.02
									Waist-to-hip ratio	0.8	0.1	0.8	0.1	0.8	0.1	0.8	0.1	NR
									Insulin, U/mL	10.3	10.4	7.5	6.6	8.7	6.4	8.4	6.1	0.05
									Glucose, mg/dL	85.8	18.6	82.9	16.8	88.2	13.5	87.8	15.7	NR
									Leg press Lb.	54.8	30.71	91.63	50.2	NR		NR		NR
									Hip abduction Lb.	63.8	23.06	87.24	30.6	NR		NR		NR
									Hip adduction Lb.	52.86	17.71	72.24	23.1	NR		NR		NR
									Hamstring curls Lb.	21.84	11.26	30.31	15.4	NR		NR		NR
									Quadriceps extension Lb.	33.88	14.67	43.67	19.8	NR		NR		NR
									Calf press Lb.	92.6	34.25	129.48	50.9	NR		NR		NR

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar.

Tabla 9 Continuación. Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur min	Int.	%	Met. Dert.	Fr	Dur	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P-valor
											Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.		
											VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS	
Mutrie, 2007 (136)	Randomised controlled trial	51.3	201	45	50-75	HR	3	12		Quality life	77	12.4	81	16.8	73.3	15	77.3	14.4	0.053
										Beck depression inventory	11.8	6.9	8.6	6.8	13	7.4	11.5	8.6	0.064
										Positive and negative affect scale	27.7	8.4	33.4	8.5	28	9.2	29.3	9.8	0.0008
										VO2 sub-max. (m)	17.3	6.9	15.6	6.6	19.1	7.7	17.7	7.4	0.39
										Shoulder mobility score	997	211	1135	143	975	235	984	221	0.0001
										Shoulder mobility score	31.1	5.4	33.2	4.6	30.5	5.6	30.1	5.9	0.0001
										Body mass index	27.3	5.2	26.9	4.3	27.5	6	27.9	6.9	0.59
Rabin, 2008 (230)	Exercise Program	52.5	23	30	moderate-intensity	HR	5	12		Physical activity (min. Week)	19.57	27.96	131.96	66.12	NR		NR		0.0001
										Energy expenditure (kilocalories/day)	372.83	143.4	483.32	138.7	NR		NR		0.001
										Sleep quality	8.57	4.42	6.7	4.41	NR		NR		0.01
										Fatigue	8.48	5.52	6.48	4.29	NR		NR		0.05
										Overall mood disturbance	20.17	27.12	6.87	19.37	NR		NR		0.01
										Tension/anxiety	9.17	5.91	6.3	4.61	NR		NR		0.01
Milne 2008 (231)	Randomised controlled trial	55.1	57	50	NR	NR	3	24											NR
										Quality life	89.7	13	118.6	9.4	NR		NR		<0.001
										Fatigue	15.7	4.1	10	3.5	NR		NR		<0.001
										Social Physique Anxiety	19.5	7.1	13.5	5	NR		NR		0.03
										Fitness test (Wkg-1)	1.38	0.24	1.49	0.31	NR		NR		0.049
										Bicep curl (kg)	8.7	3.5	16.8	3.7	NR		NR		<0.001
										Leg press (kg)	42.4	9.5	66.2	10.2	NR		NR		<0.001
Chest extension (kg)	4.0	1.8	7.6	2.9	NR		NR		<0.001										

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar.

Tabla 9 Continuación. Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur. min	Int. %	Met. Dert.	Fr	Dur semana	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P-valor
										Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.		
										VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS	
Pinto, 2005 (232)	Randomised controlled trial	53.42	86	30	55-65	HR	5	12	Physical activity Week	243.64	18.52	259.61	28.19	244.12	20.18	243.23	18.4	<0.001
									Physical functioning	17.45	2.05	16.34	2.09	17.65	2	17.85	2.24	0.001
									BMI, kg/m2	37.83	26.97	37.5	14.25	33	26.85	33.62	19.4	0.36
									Percent body fat	27.01	4.65	27.66	5.01	28, 26	5.33	29.01	5.62	0.244
									Mood states	38.31	5.2	37.53	4.79	38.44	5.02	38.55	4.83	0.22
									Fatigue	11.77	27.33	8.02	20.69	21.14	25.31	16, 51	28.8	0.069
Courneya,2003 (233)	Randomised controlled trial	59	50	35	70-75	Vo2 max.	3	15	Peak oxygen consumption,	42.47	23.54	27.08	21.41	41.66	25.04	42.28	26.2	0.001
									Peak oxygen consumption, mL/kg/min	1.38	0.3	1.61	0.29	1.48	0.32	1.43	0.31	<0.001
									Peak power output, W	18.6	3.9	21.3	3.7	18.8	3.8	18.2	3.9	<0.001
									Peak respiratory exchange ratio	99.4	21.6	113.6	23.6	108.8	21.9	92.3	21.3	<0.001
									Peak heart rate, beats/min	1.13	0.09	1.13	0.07	1.13	0.06	1.14	0.07	0.663
									Ventilatory equivalent for oxygen, L/min	155	20	157	16	160	17	156	16	0.025
									Power output at the ventilatory equivalent for oxygen, W	0.86	0.16	1.04	0.27	0.89	0.16	0.93	0.17	0.03
									Ventilatory equivalent for carbon dioxide, L/min	49.5	12.5	59.5	13.7	57.2	10.8	47.9	13.3	<0.001
									Power output at the ventilatory equivalent for CO2, W	1.03	0.21	1.34	0.28	1.05	0.2	1.12	0.18	<0.001
									Quality life	65.7	14.5	84	19.8	73.5	11.9	66.6	14.8	<0.001
									Happiness % time happy	110.5	19	119.6	16.9	115.5	12.4	115.8	14.9	<0.001
									Fatigue, 0-52	48.1	27.1	65.4	24.6	57.5	21.3	58.3	22.4	0.019
									Body mass(k g)	17.6	11.5	8.3	7.9	10.8	8.8	8.8	8.1	0.006
									Body mass index, kg/m2	78.1	20.4	78.2	20.5	79.4	16.4	80.1	16.2	0.332
Sum of skinfolds, mm	29.4	7.4	29.4	7.4	29.1	6.1	29.3	6	0.325									
	136.8	45.1	131.9	46.4	132.1	36.5	137.1	44.4	0.095									

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar.

Tabla 9 Continuación. Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur. min	Int. %	Met. Dert.	Fr	Dur semana	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P-valor
										Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.		
										VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS	
Daley, 2007 (234)	Randomised controlled trial	51.6	72	50	65-85	HR	3	8	Quality life	80.41	13.57	NR		80.41	14.76	NR		0.174
									Fatigue	3.25	1.82	NR		3.66	1.67	NR		0.694
									Depression	13.56	9.06	NR		10.79	7.65	NR		0.035
									Peak oxygen consumption,	29.1	4.8	NR		30	5.4	NR		0.583
									Body mass(k g)	77.2	12.1	NR		77.2	14.1	NR		
									Body mass index, kg/m2	28.5	4.4	NR		29.6	5.1	NR		0.999
									Body fat, %	40.2	5.4	NR		41.3	6.1	NR		0.998
									Muscle function		NR	NR			NR			
Cantarero 2011 (235)	Randomised controlled trial	49	67	90	NR	NR	3	8	Fatigue	5.88	1.91	3.54	1.74	5.89	1.64	6.04	1.89	<0.001
									Cortisol	0.3	0.25	0.27	0.18	0.3	0.27	0.24	0.18	0.047
									α-Amylase	208.48	130.7	165.7	91.13	195.58	132.3	194.47	127	0.679
									IgA	20.41	8.01	17.15	9.87	21.8	9.6	22.26	10.4	0.004
									Range of motion within the affected (surgical) shoulder	146.25	23.5	162.25	13.97	144.62	15.04	148.09	18.5	0.363
										44.9	16.14	47.34	10.02	45.25	9.85	45.18	12.2	0.149
										45.25	16.48	52.59	12.9	44.5	15.11	46.53	14.3	0.02
										27.84	9.52	31.87	8.78	29.56	11.32	27.71	10.7	0.102
										43.8	9.3	41.06	8.07	41.06	11.07	42.25	11.2	0.014
									Cervical range of motion	56.54	12.75	63.48	10.01	56.08	13.34	54.44	10.6	0.003
										33.65	7.39	36.93	9.11	33.88	8.06	31.94	8.48	<0.001
										33.06	8.15	37.75	8.71	34.82	7.14	31.54	6.45	0.721
53.53	17.14	61.13	10.94	53.11	11.06	53.64	14.4	0.006										
	52.74	14.9	63.06	9.99	56.11	10.96	54.94	14.7	0.729									

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar.

Tabla 9 Continuación. Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur. min	Int. %	Met. Dert.	Fr	Dur semana	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P-valor	
										Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.			
										VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS		
Mulero, 2008 (236)	Exercise Program	59.6	44	30	60-80	HR	3	26	DASH. (Gyn exe.)	26	20.6	21.8	23	18.5	12.5	25.2	21.5	0.17	
									DASH. (Home exe.)	26	15.1	19,4	18.2						
									Flexion ROM (Gyn exe.)	160.6	31.7	169.3	28.1	167.9	18.7	168.3	15.2	0.11	
									Flexion ROM (Home exe.)	164.3	30.1	175.6	6.4					0.06	
									Abduction ROM (Gyn. exe.)	144	41.8	158	42	150	30.2	161.2	28.7	0.11	
									Abduction ROM (Homeexe.)	143.5	41.2	164.6	21.8					0.06	
									External rotation ROM (Gyn. Exe.)	70.8	28.9	86.9	7	80.7	17.8	71.9	24.6	0.02	
									External rotation ROM (Home.	75.9	18.8	86.2	11					0.03	
									12-min Walk Test (m/s.) (Gyn	2698.8	838.4	2966.5	390.7	2470.7	681.9	2416.1	719	0.01	
									12-min Walk Test (m/s.) (Home	2663.8	484.8	3044,3	440.9					0.22	
									Hand strength (right) (Gyn Exe.)	37.1	14.5	37.8	11.3	37.8	13.5	35.6	13.1	<0.37	
									Hand strength (right) (Home Exe.)	41.2	16.6	40.6	13.5					<0.88	
									BMI, kg/m2 (Gyn. Exe.)	30.7	5.2	30.5	4.4	34.6	14.9	34.7	15		
									BMI, kg/m2 (Home Exe.)	28	7	27.8	6.3						
									FACT-B (Gyn. Exe.)	106.4	20.9	19.8	25.2	90.9	18.2	91.6	28.5	<0.37	
FACT-B (Home Exe.)	117.4	28.3	104.8	32.1					<0.88										
Payne,2008 (237)	Randomized pilot study	64.7	20	20	NR	NR	4	14	Fatigue	NR		NR		NR		NR		NS	
									Sleep Disturbances	NR		NR		NR		NR		0.007	
									Depressive Symptoms	NR		NR		NR		NR		NS	
									Cortisol	NR		NR		NR		NR		0.19	
									Serotonin	NR		NR		NR		NR		0.009	
									Interleukin-6	NR		NR		NR		NR		NS	
									Bilirubin	NR		NR		NR		NR		0.09	

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar.

Tabla 9 Continuación. Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur. min	Int. %	Met. Dert.	Fr	Dur semana	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P-valor
										Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.		
										VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS	
Kaltsatou,2011 (238)	Exercise Program	57.1	27	60	65-85	HR	3	24	Handgrip strength right (lb)	NR		59.5	7.47	NR		47.85	9.06	0.001
									Handgrip strenght left (lb)	NR		59.75	9.69	NR		47.38	10.9	0.001
									Rest DBP (mmHg)	NR		78.75	11.1	NR		81.15	7.11	NS
									Rest SBP (mmHg)	NR		125	9.04	NR		126.92	7.51	0.052
									Arm volume right hand (cm)	NR		33.69	3.37	NR		38.33	6.77	0.095
									Arm volume left hand (cm)	NR		35.31	5.33	NR		38.42	7.06	0.028
									6-min walking test (m)	NR		483.33	85.95	NR		403.08	7.91	0.001
									BDI	NR		16.54	1.66	NR		22.37	7.73	0.001
Mustian 2004 (239)	Randomized trial	52	21	60	NR	NR	3	12	FACIT-F	NR				NR				0.07
									Self-Esteem Scale (RSE)	NR				NR				0.01
Pinto, 2003 (240)	Randomized trial	52.5	21	50	60-70	HR	3	12	Peak systolic BP	186.22	14	166.44	27.9	177	23.6			<0,05
									Peak diastolic BP	86.44	13.4	86.67	13.1	83.83	7			<0,05
									Peak heart rate	165.44	7.2	160.44	8.2	166.33	11.7			<0,05
									Peak watts	116.67	21.6	122.22	26.3	120.8	14.4			<0,05
									Systolic BP at 75W	170.89	11.7	134.44	31.5	153	19.5			<0,01
									Diastolic BP at 75W	88.44	10.8	80.67	13.3	81.7	7.8			<0,05
									Heart rate at 75W	137.22	14.4	126.44	15.8	132.42	7.7			0.05
									Profile ofMood States	21.23	29.4	10.83	28.1	17.67	23.3	27.17	19.5	NS
									Positive Affect Scale	32.91	7.8	35	8.1	32.3	8.1	30.8	6	NS
									Negative Affect Scale	15	5.4	14.42	5.9	16.6	8	17.8	5.6	NS
Body Esteem Scale physical	24.58	6.9	32.3	4.3	31.4	3.6	25.3	8.2	<0,05									
Body Esteem Scale sexual	42.17	5.8	45.75	9.2	44.7	5.9	43.7	6.1	NS									
Body Esteem Scale weight	23.58	6.2	30.91	8.2	30.5	6.7	23.5	4.2	<0,05									

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar.

Tabla 9 Continuación. Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur. min	Int. %	Met. Dert.	Fr	Dur semana	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P-valor
										Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.		
										VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS	
Thorsen,2005 (241)	Randomised controlled trial	39.1	111	30	level between 13 and 15	Borg scale	2	14	Maximal oxygen uptake	28.2	6.8	34.6		31.7	6.8	34.8	<0.01	
									BMI	25.4	4.7	NR		24.5	3.6	NR	NR	
									Quality of life	65.4	17.4	74.2		64.3	21.7	74.7	<0.001	
									Anxiety	5.6	3.5	5.22		5.2	3.9	4.42	<0.001	
									Depresión	2.9	2.7	2.22		3.1	3.6	1.92	<0.001	
Fairey, 2003 (168)	Randomised controlled trial	59	52	35	70-75	VO2 peak oxygen consumption	3	15	Insulin (pmol/liter)	60.2	34.8	67.5	51.9	53.2	36.3	54.1	37.3	0.941
									Glucose (mmol/liter)	5.9	1.5	5.8	1.7	5.5	0.8	5.4	0.9	0.824
									Insulin resistance index	2.3	2.1	2.7	3	1.9	1.7	1.9	1.9	0.247
									IGF-I (ng/ml)	67.4	29.1	62.5	23.9	70	21.5	72.6	24.8	0.045
									IGF-II (ng/ml)	824.9	155.5	805	139.9	714.5	148.9	735.3	152	0.101
									IGFBP-1 (ng/ml)	47.5	32.3	53.2	30.4	48.2	29.8	52.4	34.2	0.774
									IGFBP-3 (ng/ml)	2160.8	421.1	2264.2	435.4	2146.2	438.2	2069.1	478	0.021
IGF-I:IGFBP-3	0.032	0.013	0.028	0.012	0.034	0.015	0.037	0.02	0.017									
Irwin, 2009 (154)	Randomised controlled trial	56.4	68	30	Moderate	HR	5	24	Insulin (AU/mL)	24.57	3.85	22.92	3.25	25.69	4.21	31.98	5.46	0.089
									IGF-I (ng/mL)	213.34	12.57	207.14	11.2	232.34	18.65	243.73	18.5	0.026
									IGFBP-3 (Ag/mL)	4.15	0.16	3.98	0.16	4.48	0.17	4.61	0.18	0.006
McTiernan, 2004 (242)	Randomised controlled trial	60.7	169	45	60-75	HR	5	48	Body mass index	30.4	4.1	NR		30.5	3.7	NR	NR	
									Body fat %	47.4	4.8	NR		47.3	4.6	NR	0.001	
									Peak oxygen	20	3.5	22.54		20.4	3	20.56	NR	
									Estrone (pg/ml)	44.2	NR	43.4		43.9	NR	45.6	0.13	
									Estradiol (pg/ml)	18.3	NR	17.5		17.9	NR	17.8	0.32	
									Sex hormone	35.2	NR	38.3		35.8	NR	36.7	0.1	
Free estradiol	0.49	NR	0.46		0.47	NR	0.47	0.2										

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar.

Tabla 9 Continuación. Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur. min	Int. %	Met. Dert.	Fr	Dur semana	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P-valor
										Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.		
										VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS	
Schmitz,2005 (243)	Randomised controlled trial	53.3	69	60	NR	NR	NR	24	Body mass(k g)	69.21	2.22	69.54	2.22	68.96	2.2	69.16	2.2	0.84
									BMI (kg/m2)	25.94	0.73	25.99	0.74	25.76	0.73	25.83	0.73	0.95
									Body fat (kg)	28.81	1.72	28.29	1.72	28.75	1.7	28.97	1.7	0.23
									Lean mass (kg)	37.9	0.077	38.78	0.77	37.64	0.76	37.66	0.77	0.008
									Body fat %	42.05	1.31	40.91	1.31	42.05	1.29	42.29	1.3	0.03
									Waist circumference (cm)	94.44	2.01	94.59	2.02	93.04	1.98	94.45	1.99	0.39
									Glucose (mg/d)	92.19	1.85	88.49	1.88	91.73	1.82	88.35	1.85	0.9
									Insulin (microunits/mL)	7.66	0.69	8.21	0.69	7.59	0.67	7.94	0.67	0.79
									HOMA (units)	1.74	0.19	1.79	0.19	1.76	0.18	1.8	0.19	1
									IGF-I (ng/mL)	172.93	11.58	181.22	11.55	194.26	11.4	190.3	11.41	0.16
									IGF-II (ng/mL)	898.01	34.92	871.77	34.85	891.26	34.4	919.54	34.42	0.02
									IGFBP-1 (ng/mL)	36.86	2.88	34.73	2.86	36.94	2.82	37.75	2.83	0.36
									IGFBP-2 (ng/mL)	421.72	29.51	449.63	29.42	472.86	29.04	476.45	29.06	0.3
IGFBP-3 (ng/mL)	4,339,6	133.2	4,356,2	132.6	4,519,7	130.9	4,655	131.02	0.32									
Mustian,2006 (244)	Pilot Study	52	21	60	NR	NR	3	12	Aerobic capacity (total)	609.1		636.12		611.6		610.3		<0.05
									Strength (kg)	24.5		29.6		27.5		26.7		<0.05
									Flexion	128.1		144.3		125.8		132.1		<0.05
									Extension	43.3		68.9		44.4		51.4		<0.05
									Abduction	158.4		174.2		154.2		165		<0.05
									Horizontal adduction	26.8		38.9		23.7		26.3		<0.05
									Horizontal abduction	97.8		103.4		96.2		98.8		<0.05
									Weight (kg)	67.5		67.1		66.5		68.6		NS
									BMI (kg/m2)	25.1		23.9		25.3		26.7		NS
Body fat %	39.1		38.5		41.5		41.7		NS									

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar.

Tabla 9 Continuación. Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur. min	Int. %	Met. Dert.	Fr	Dur semana	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P-valor
										Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.		
										VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS	
Herrero,2007 (245)	Exercise Program	47.7	11	90	80	HR	3	8	Body mass(kg)	64	7.3	64.1	7.1					NS
									Fat mass(kg)	14.2	4.1	12.9	3.5					<0.01
									Muscle mass(kg)	27.2	2.1	28.5	2.9					<0.001
									Body fat %	21.9	4.2	19.9	3.8					<0.001
									Mucle mass %	42.7	3.6	44.5	3.4					<0.001
									Hemoglobin (g ,dL-l)	13.8	0.9	13.7	0.9					NS
									Hematocrit (%)	41.4	2.2	41.2	2.9					NS
									Erythrocyte count (x 10 ⁶ .ul ⁻¹)	4.7	0.3	4.6	0.2					NS
									Peak oxygen consumption, mL/kg/min	26.37	5.6	29	4.6					<0.001
									Peak power output (W. kg-1)	1.5	0.4	1.9	0.4					<0.001
									Hert rate (b.min-1)	169	8	170	7					NS
									Bench press (n. reps.)	1.4	3.8	3.8	6					<0.05
									Leg press (n. reps.)	11.6	6.8	23.6	7.9					<0.05
Sit and stand test (s)	7.89	0.86	7.21	0.72					<0.05									
Burnham,2002 (246)	Randomised controlled trial	54.2	18	32	25-35	HR	3	10	Weight (Kg)	66.7	10.9			63.9	19.3	63.7	19.1	
									Peak oxygen consumption, mL/kg/min	28.3	10.7	34.4	9.7	26.4	8.1	27.1	7.8	<0.001
									Quality Life	91.74	4.5			88.5	8.3			<0.001
									% Body fat			21.8	5.9	24.7	6.6	24.6	5.5	<0.001
Flexibility (cm)			36.4	6.6	30.3	10.5	35.4	8.8	0.002									
Schmitz 2009 (247)	Randomised controlled trial	56	141	90	NR	Rep	3	48	Physical-activity level (METmin/wk)	1954	2423	2397	2548	2339	2589	2397	2548	0,2
									Bench press, maximum (kg)	19,5	7,2	24	8,1	17,7	5,9	17,7	5,4	<0.001
									Leg press, maximum (kg)	82,5	29	105	29,9	73,4	26,3	74,8	25,8	<0.001
									Weight (kg)	82,4	16,6	80	15,6	79,4	17,6	79	16,9	0,66
									BMI	31	6,2	30	5,7	29,9	6,6	29,9	6,5	0,7
									Body fat (%)	40,1	5,7	39,6	6,3	39,5	5,2	39,9	5,3	0,9
									Fat mass (kg)	33,3	10,3	32	10,1	31,8	10,6	31,9	10,5	0,87
Lean mass (kg)	50,3	7,7	49,1	7,3	49,1	7,7	48,4	7,5	0,63									

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar.

Tabla 9 Continuación. Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur. min	Int. %	Met. Dert.	Fr	Dur semana	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P-valor
										Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.		
										VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS	
Cadmus,2009 (248)	Randomised controlled trial	56.5	67	30	60-80	HR	3	24	Body mass index (kg/m2)	30.4	6			30.1	7.4			NR
									Body fat %	41.3	6.4			39.4	5.9			NR
									Happiness	65.6	21.8	68.6	22.4	68.3	23.4	68.1	22.7	NR
									Self-esteem	34.2	5.5	34.5	5.2	33.2	5.7	33.4	5.9	NR
									Depression	9.3	6	9.6	9.3	9.2	8.6	10.8	10.1	NR
									Anxiety	32.8	9.9	32.1	12.3	33.6	13.6	34.1	15.4	0.09
									Stress	12.8	6.9	12.9	6.2	13.1	7.5	13.8	8.5	NR
									FAT-B	90.3	11.9	91.2	12.6	88.6	14.2	86.2	17.4	
									Physical well-being	25	2.5	25.1	2.7	24.6	3.5	24	4.1	
									Emotional well-being	20.2	3.2	20.5	3	20.3	3.9	19.8	4.2	
									Social/family well-being	21.8	6.2	22.3	4.9	20.6	7.2			<0.05
									Functional well-being	23.4	3.3	23.1	4.7	22	4.6	21.5	5.3	<0.001
									Breast cancer subscale	25.7	5.1	26.7	5.8	23.3	7.3	24.1	5.9	
									Mental health	49.8	8.4	50.6	10.9	48.2	11.1	47.4	12	
									Social	48.8	9.6	49.5	12	50.4	9	50.5	9.6	
Sandel, 2005 (249)	Randomised controlled trial	61	35	50	NR	NR	1.5	12	Vitality	50.3	8.8	51.9	9	49.4	10.9	50.6	10	
									Roles (emotional)	49.4	11.3	50.2	10.4	48.2	11.1	47.4	12	<0.001
									Physical	50.2	6.6	50	6.4	48	7.5	48	7.6	<0.05
									Pain	52.5	8.7	50.3	9.1	50.9	9.4	50.8	9	
									General	49.8	7.2	50	8.8	51.5	8	51.7	8.4	
									Roles (physical)	48.2	9.9	49.7	9.3	47.6	9.6	49.5	7.8	
									Quality life	102	15.8	117.4	16.6	108	17.3	113.5	18	0.015
									Mental Health	48.8	10.2	54.9	6.9	45.4	10.8	51.3	10.8	0.17
									Physical	44.8	7.8	47	6.9	47.3	10.2	49.3	7.3	0.2
									Body Image	19.4	6.7	14.5	4.9	19.7	7.1	15.5	6.7	0.45
									Shoulder ROM in abduction, Arm circumferences(cm)	520	50	546	42	575	28	576	24	0.22
	120.1	10.1	120.1	10.1	112.8	10.1	114.4	8.7	0.81									

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar

Tabla 9 Continuación. Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur. min	Int. %	Met. Dert.	Fr	Dur semana	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P-valor
										Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.		
										VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS	
Kolden,2002 (250)	Pilot Study	55.3	40	35	70	Maximal aerobic capacity	3	16	Weight (Kg)	77.5	12.3	77.25	22.01					0.94
									% Body fat	33.32	7.6	32.71	7					1.95
									Resting heart rate	73.333	11	73.1	11.9					0.01
									Resting systolic BP	123.95	16.4	118.21	14.4					<0.05
									Resting diastolic BP	74.92	11.3	73.69	9.6					0.62
									Sit-and-reach (inches)	14.05	3.7	15.59	3.3					<0.001
									Estimated VO2 max	30.58	4.3	35.2	5.1					<0.001
									Bench press (submax, kg.)	16.95	5.2	22.83	6.75					<0.001
									Leg press (submax, kg.)	81.84	28.1	111.88	35.35					<0.001
									Beck Depression Inventory	5.84	4.9	3.92	4					<0.01
									Hamilton Depression Scale	9.46	6	6.1	5					<0.001
									State-Trait Anxiety Inventory	29.13	6.9	28.21	7.4					0.54
									PANAS: negative affect	14.74	5.1	12.68	3.4					<0.01
									PANAS: positive affect	35.11	5.9	38.24	6.7					<0.01
									FACT: Global score	89.87	12.21	94.05	10.9					<0.01
									CARES: Global Score	29.15	19.2	20.56	15.3					<0.05
									Global Assessment Scale	85.45	7.6	88.33	7.9					<0.05
									LFS: Self-management	80.24	13.28	89.07	8.6					<0.01
									LFS: Work & household	83.98	10.5	86.5	10.8					1.9
									LFS: Intimate relationships	82.53	20.19	85.84	11.4					1.39
LFS: Social functioning	89.24	10.6	90.6	7.3					0.65									
LFS: Family functioning	87.35	15.1	87.95	13.9					0.14									
LFS: Health & grooming	79.88	15.4	87.46	8.89					<0.05									

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar.

Tabla 9 Continuación. Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Estudio	Tipo de estudio	Edad	N	Dur. min	Int. %	Met. Deter.	Fr	Dur semana	Variables Evaluadas	Grupo ejercicio				Grupo control				P-valor
										Línea de base		Post-Inter.		Línea de base		Post-Inter.		
										VP	DS	VP	DS	VP	DS	VP	DS	
Herrero,2006 (251)	Pilot study	50	16	90	70	HR	3	8	Quality Life	63		92		71		63		0.002
									Body mass (kg)	66.7	10.5	65.6	8.7	67.7	8.9	67.3	8.3	NS
									Fat mass (kg)	16.4	6.6	14.7	4.8	15.3	4.8	15.3	4.6	NS
									Muscle mass (kg)	27.3	2.4	28	2.7	28.6	2.5	28.3	2.9	<0.05
									% Body fat	24	6	22	5	22	5	22	4	<0.05
									Haemoglobin (g.dl-1)	14.1	1	14	0.9	14.1	1	14	0.9	NS
									Haematocrit (%)	42	2	42	2	42	2	42	2	NS
									Erythrocyte count (× 10 ⁶ · mm ⁻³)	4.7	0.3	4.7	0.3	4.7	0.3	4.7	0.3	NS
									Peak oxygen consumption, PPO (W)	23.7	5.8	25.9	4.5	27.4	3.9	25.7	3.7	<0.05
									HRpeak (b ·min ⁻¹)	85	24	110	16	91	12	94	12	<0.05
									V'E peak·V'O2peak-1	164	16	161	16	160	15	156	15	NS
									Bench press (n reps.)	32.2	4.8	33.5	3.2	32.1	7.5	32.3	6.4	NS
									Leg press (n reps.)	0	0	2	2	0.3	0.8	0.5	1.2	<0.05
									Sit and stand test (s)	10.1	6.8	26.3	6.2	16.9	5.5	15.2	4.7	<0.05
Nicole,Culos-Reed 2006 (252)	Pilot study	55,9	38	75	NR	NR	NR	7	Emotional irritability	7.9	0.8	7.19	0.65	7.53	0.49	7.49	0.55	<0.05
									Cognitive disorganization	3,1	3,3	1,8	1,7	4,2	4,0	4,2	4,9	<0.10
									Tension	3,0	3,2	2,2	2,0	3,6	2,9	3,9	3,8	<0.10
									Depression	2,0	4,0	1,4	3,3	4,8	5,3	4,6	5,7	<0.05
									Concentration	4,7	7,9	2,2	2,7	5,4	5,1	5,5	6,0	<0.10
									Total mood disturbance	0,7	4,4	-0,4	1,8	1,2	3,4	2,1	4,1	<0.10
									Left-handed grip	3,2	28,6	-6,8	16,8	6,7	19,7	7,7	22,1	<0.10
									Right-handed grip	30,8	5,3	27,4	8,6	30,5	7,7	27,8	8,7	<0.05
									Flexibility	32,5	4,9	30,8	5,3	29,5	7,3	30,0	7,5	<0.05
									Weight	27,5	10,5	30,8	9,9	29,6	10,4	30,4	9,7	<0.05
									Systolic blood pressure	73,8	14,2	76,6	13,5	68,4	12,4	69,3	12,5	<0.05
									Diastolic blood pressure	126,7	15,7	124,6	18,8	124,6	19,4	117,7	15,4	NS
									Vo2 sub-max.	83,7	13,3	80,5	11,6	76,1	13,2	74,3	14,5	NS
										582,1	51,1	810,1	238,3	663,1	167,8	809.33.	355,0	<0.01

Dur. Duración sesión minutos; Ints. Intensidad; Metdeter. Método de determinación; Fr; Frecuencia; TI. Tiempo de la intervención; VP valor promedio; DS desviación estándar

De igual manera el número de sesiones por semana presenta gran dispersión, varía de 3 a 6. En sujetos sedentarios el aumento de la frecuencia no está asociada necesariamente con mejores resultados para el caso de la potencia aeróbica. En estudios realizados en este tipo de población se identificó que tres sesiones tienen un mejor efecto que cinco (253) para lograr o mantener adaptaciones, se cree que la magnitud y el tipo de adaptaciones asociadas al entrenamiento aeróbico están más relacionadas con la intensidad del ejercicio que con la frecuencia. Sin embargo, otros autores plantean que la frecuencia de entrenamiento tiene mayor efecto que la duración (254). Las sesiones cotidianas cortas tienen el mismo efecto que sesiones largas dos o tres veces por semana (255), lo cual es aplicable para el caso de la fuerza, la flexibilidad y la composición corporal, debido a la relación proporcional que existe entre el número y estas variables. En el caso de la fuerza, por ejemplo, un estímulo cotidiano puede mejorar la fuerza del 1% al 4%. Ningún estudio exploró el comportamiento de sus variables a partir de un incremento progresivo del número de sesiones o realizó una comparación entre grupos con frecuencias de ejercicio diferentes. Es decir, no queda claro cuál es el número de sesiones de entrenamiento más apropiado y que conduzca a mejores resultados para este tipo de población.

La duración de las sesiones, al igual que los otros factores, presenta gran variedad que va desde los 30 hasta los 69 minutos de actividad física por sesión. Esta variación ratifica las mismas controversias que existen en torno a este tema. Ninguno de los estudios realizó comparaciones entre la duración de las sesiones y su impacto en los resultados. Un entrenamiento de dos horas por semana puede incrementar el consumo máximo de oxígeno en $0,4 \text{ l min}^{-1}$. Sin embargo, si incrementamos a cuatro horas de entrenamiento el aumento del consumo máximo de oxígeno no será el doble, pero puede ser de $0,5-0,6 \text{ l min}^{-1}$, es decir no existe una relación lineal entre la cantidad de entrenamiento y el efecto producido (255).

Esto se puede explicar debido a que el volumen total del ejercicio, (frecuencia y duración de las sesiones) tiene un impacto en el mantenimiento del balance energético (modificando los efectos nocivos de los adipocitos en el metabolismo del estrógeno) y en la reducción de los niveles de las hormonas esteroides, razón por la cual se podría pensar que se obtiene mejores beneficios a nivel del balance energético con mayores volúmenes de trabajo.

2.13. Entrenamiento de fuerza en pacientes con cáncer de mama

El conjunto de procedimientos coadyuvantes como cirugía, radiación, quimioterapia y vaciamiento ganglionar que reciben las mujeres con cáncer de mama, pueden conducir a la formación de linfedema debido a la obstrucción, trauma e inflamación del sistema linfático (256). El linfedema se define como una

acumulación de fluido rico en proteínas en el espacio intersticial de cualquier tipo de tejido por daño en los vasos linfáticos. El edema y la inflamación crónica pueden provocar dolor, rigidez y pesadez en el la extremidad superior, así como conducir a infección recurrente de la piel (257).

El linfedema ha sido descrito como una de las complicaciones más graves y comunes en las pacientes de cáncer de mama como resultado de la disección de los ganglios axilares. McKenzy et al., (258) reportan que aproximadamente el 25% de las pacientes desarrollan linfedema después de la cirugía y este valor se incrementa al 38% con el tratamiento de radioterapia. En la mayoría de los casos estas pacientes desarrollan edema en el brazo y/o la mano del lado tratado y en algunos casos en la mama (259).

La extirpación quirúrgica de los ganglios linfáticos axilares genera una fibrosis afectando el drenaje linfático del costado tratado. Esta obstrucción del flujo linfático da como resultado una reducción del drenaje de los líquidos tisulares.

Las pacientes a las que se les practica el vaciamiento ganglionar pueden presentar una reducción en la fuerza y movilidad del hombro. Aunque muchos estudios indican un retorno pleno de la movilidad del hombro dentro de los 6 meses de la cirugía, existe evidencia de la reducción del movimiento hasta 2 años después en los pacientes que recibieron adicionalmente radioterapia. La reducción en la movilidad del hombro está asociada a cambios en los tejidos fibróticos en la axila y la pared anterior del tórax. Se trata de una cadena fibrosa que se desarrolla en la axila y la fosa antecubital (260).

Existe una serie de recomendaciones contradictorias en cuanto al tiempo inmovilización del hombro comprometido en la cirugía y vaciamiento ganglionar. Estas recomendaciones, se basan por lo general en una comparación del volumen y la duración del drenaje de las heridas con el tiempo de inmovilización. Por ejemplo, la movilización del hombro comprometido siete días después de la cirugía, se asoció con un mayor volumen de drenaje (261). Tood et al., (260) en una encuesta realizada en Europa a pacientes, personal médico de centros oncológicos y linfologistas, identificaron que hay una tendencia de recomendar no realizar ejercicio del hombro hasta el séptimo día después de la cirugía. Sin embargo Harris et al., (262) en la revisión sistemática que llevaron a cabo concluyen que no se encontraron evidencias contradictorias para iniciar la movilización del brazo antes de los siete días y sugieren que se realice el movimiento completo del hombro a los dos días de la realización de la cirugía. La movilización temprana del hombro que se ha propuesto en algunas de las publicaciones de investigación, se basa en el supuesto que minimiza el deterioro del hombro y evita la capsulitis adhesiva (263) (264) (265) que ha sido asociada con el inicio tardío del movimiento del brazo.

La fibrosis subcutánea causada por la radioterapia, también ha sido asociada con una reducción en el movimiento del hombro y esta disminución de la movilidad puede persistir varios años después del tratamiento.

En 2000 y 2001, artículos de revisión de expertos en oncología advirtieron que "el ejercicio violento y el esfuerzo extenuante" (brazos y manos) deben evitarse con el objetivo de disminuir el riesgo de aparición o exacerbación del linfedema (266). En el brazo afectado se deben evitar los movimientos repetitivos y que requieran de un alto nivel de fuerza (267). Estas restricciones también se ratifican en las recomendaciones de los sitios web de la Sociedad Americana del Cáncer ("no usar el brazo afectado o ambos brazos tanto como sea posible para llevar paquetes, comestibles, bolsos, o niños") y la Susan Fundación Komen (que incluye consejos para "evitar levantar o cargar bolsas pesadas, carteras u otros objetos con el brazo afectado").

Estas advertencias se basan en la creencia de que el ejercicio vigoroso podría aumentar la producción de la linfa, lo que conduciría a su acumulación generando de esta forma el linfedema (268). Sin embargo, en este momento no hay ninguna evidencia científica o datos que apoyen estas estrategias preventivas.

En meta-análisis realizados sobre ejercicio y linfedema, se identificó que no existe una asociación significativa que indique que el ejercicio de fuerza incrementa el riesgo de linfedema en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama (269) (256). Esto se ratifica adicionalmente con una serie de estudios experimentales, donde se desarrolla entrenamiento de fuerza en este tipo de población y no se identifica aparición de linfedema (258) (270).

Mckenzei et al., (258) implementaron un programa de entrenamiento de fuerza durante un periodo de cinco semanas con una frecuencia de tres veces por semana, en ejercicios de remo, *press* pecho, jalón de polea, remo con mancuerna, extensión del tríceps y extensión y flexión del bíceps, realizando dos series de 10 repeticiones, sin que se presentaran casos de linfedema.

Harris et al., (270) llevan a cabo un entrenamiento con 20 mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con el fin de prepararlas para el campeonato mundial de bote del dragón, realizado en Vancouver. El bote del Dragón es una competencia recreacional ancestral de china, donde 18 a 20 remeros en un bote de 40-60 pies, reman para cubrir una distancia de 500-650 metros, acción que involucra una fuerte actividad de la parte superior del cuerpo de forma repetitiva. El programa de entrenamiento para este grupo de pacientes consistió en trabajo de fuerza con *press de banca*, remo sentado, y dorsal despleables. Durante el periodo de entrenamiento y competencia no se reportaron casos de linfedema. Kolden et al., (250) desarrolla un estudio piloto de trabajo en fuerza con 40 pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, durante un periodo de 16 semanas y una frecuencia de tres veces por semana. La intervención consistía en ejercicios de fuerza y aeróbicos. Los ejercicios de fuerza comprendían bandas

de resistencia, pesas y máquinas de resistencia. En este estudio tampoco se reportó la aparición de linfedema.

Hay varias hipótesis sobre los posibles efectos del ejercicio de fuerza en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. El ejercicio estimula la contracción muscular lo cual se convierte en el principal mecanismo para el bombeo y drenaje linfático y venoso, lo cual estimula la contracción de los vasos linfáticos debido a que estos vasos son inervados por el sistema nervioso simpático(258) Este efecto de bombeo de los músculos conduce a cambios en la presión de los tejidos lo cual estimula la apertura y cierre de los vasos linfáticos, y estimula el movimiento del fluido intersticial en el sistema linfático (271). McKenzie et al., (258) han sugerido, el ejercicio del tren superior puede "re-ajustar" el estímulo simpático a los vasos linfáticos y por lo tanto ayudar en la gestión a largo plazo del linfedema.

También se plantea si en los vasos linfáticos se puede presentar un desarrollo de vasos linfáticos colaterales dentro de las camas de los músculos entrenados, al igual que en los vasos sanguíneos. Este efecto se desconoce en parte porque no hay métodos disponibles para examinar los vasos linfáticos (272).

Sin embargo, independientemente de lo que sucede con los vasos linfáticos, parece probable que los efectos positivos del ejercicio sobre el sistema muscular y cardiovascular, aportan a una mejor depuración de la linfa en un sistema de transporte linfático deteriorado. Esto incluye el efecto de la bomba muscular en el aclaramiento venoso y probablemente linfático (257).

2.13.1. Métodos utilizados para la evaluación de la fuerza en pacientes con cáncer de mama.

El método más común para valorar la fuerza máxima es el de una repetición 1RM que requiere que un individuo levante y movilice como máximo una vez la mayor carga posible, a través de un rango completo de movimiento. Aunque el método de 1RM se considera como seguro cuando se realiza correctamente, las personas novatas y especialmente las mujeres, pueden ser reacios a continuar añadiendo peso para alcanzar un valor máximo. El aumento de la carga puede generar un mayor riesgo de lesiones durante los ejercicios de peso libre, especialmente si los participantes no están acostumbrados a movilizar cargas pesadas (273). El colegio americano de medicina deportiva en su guía para la evaluación y prescripción del ejercicio plantea que para las poblaciones no entrenadas, la evaluación a partir de 1RM además de ser problemática es innecesaria debido a que la fuerza máxima se puede predecir por el método de repeticiones con seis u ocho repeticiones (218).

La evaluación de la fuerza en mujeres con cáncer de mama no cuenta con evidencia científica que permita identificar un protocolo validado y seguro. De hecho, son muy pocos los estudios que incluyen trabajos de fuerza por el supuesto riesgo de linfedema que este tipo de trabajo podría producir. Chema et al. 2006 ante la falta de evidencia de métodos para evaluar la fuerza máxima en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, utilizó en su estudio la ecuación de Brzycki para predecir la fuerza máxima (1RM) a partir del método de repeticiones y se presenta como el primer estudio que realiza que intenta definir un protocolo para este tipo de población. El número utilizado de repeticiones para realizar el cálculo fue 8-12. Los autores indican que este tipo de población no es capaz de realizar con seguridad el test de 1RM estándar con pesas libres (274).

Kemmeler et al., 2006 (275) llevan a cabo un estudio con el fin de verificar la precisión de las ecuaciones de predicción de la fuerza máxima a partir de repeticiones y encuentra valores estadísticamente significativos de $p < 0.05$ con los obtenidos valores a partir de 1RM. Posteriormente Mayhew et al., en el 2008 (273), realizan un estudio en mujeres con el fin de evaluar la precisión de 14 ecuaciones de predicción de la fuerza máxima a partir de repeticiones y determinar si el entrenamiento cambia la capacidad de predicción del 1RM. Observo que doce ecuaciones de predicción presenta valores estadísticamente significativos ($p, 0.001$) con los valores de 1RM reales tanto en el pre-test como en el pos-test. Igualmente menciona que para una mejor predicción de 1RM el número máximo de repeticiones no debe sobrepasar 10.

Abadie et al., en 1999 (220) establece en su estudio una correlación de $r = 0.969$ entre el valor obtenido en fuerza máxima a partir de las ecuaciones de repeticiones y el alcanzado con el método de 1RM. Horvat et al., 2003 (276) $r = 0.909$, Reynolds et al., 2006 (277) $r = 0.974$.

El conjunto de evidencias que demuestran la fiabilidad que tienen las ecuaciones de predicción de la fuerza máxima a partir de repeticiones y la ausencia de protocolos para la evaluación en la fuerza máxima en miembros superiores en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, con vaciamiento ganglionar, nos indica que por el momento el método de repeticiones es más seguro para este tipo de pacientes.

2.14. Cáncer de mama y calidad de vida.

Como lo habíamos expresado y desarrollado anteriormente, el cáncer de mama es una neoplasia que requiere un tratamiento intenso y prolongado con terapias coadyuvantes, que generan diversos efectos a nivel fisiológico y psicológico, que conducen a que se deteriore la calidad de vida de estas pacientes, que se manifiesta en la presencia de dolor corporal, disminución de la función física y la vitalidad, aparición de la fatiga, afectación del bienestar social y familiar, la salud

mental y salud en general. La severidad y la duración de estos efectos puede perdurar durante varios años (278-281) (282, 283).

La fatiga es uno de los efectos de los tratamientos de la quimioterapia y radioterapia que afecta a un 70% de las pacientes de cáncer de mama. (284-287). Varios estudios han identificado elevados niveles de fatiga generado por estas terapias coadyuvantes que se presentan durante el tratamiento e incluso meses después de haber recibido el tratamiento.

La fatiga genera un impacto negativo en la calidad de vida de estas mujeres. En el contexto del cáncer de mama se aborda la fatiga causada por la enfermedad, el tratamiento de la enfermedad, los síntomas físicos y psicológicos resultantes del tratamiento y de la enfermedad (288).

Se estima, que la fatiga afecta al 96% de las pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia (289) y al 78- 100% de las sometidas a radioterapia (290). El 48% de estas pacientes, presenta cuadros de depresión y ansiedad (281).

En las ilustraciones 10-11 se presentan los resultados de un estudio realizado por Ahn et al., (279) donde se comparó la calidad de vida entre pacientes con cáncer de mama y mujeres sanas y se observó una diferencia significativa $P < 0,001$ en la percepción de calidad de vida en las mujeres sanas en relación a las pacientes sobrevivientes de cáncer.

Ilustración 10 Comparación de la calidad de vida entre mujeres sanas y pacientes con cáncer de mama

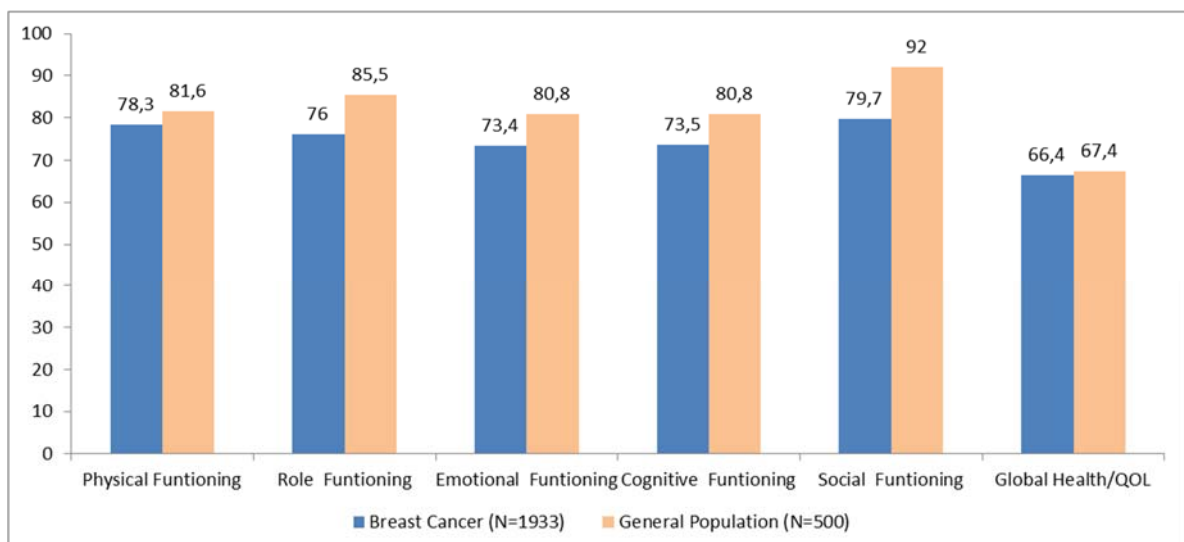
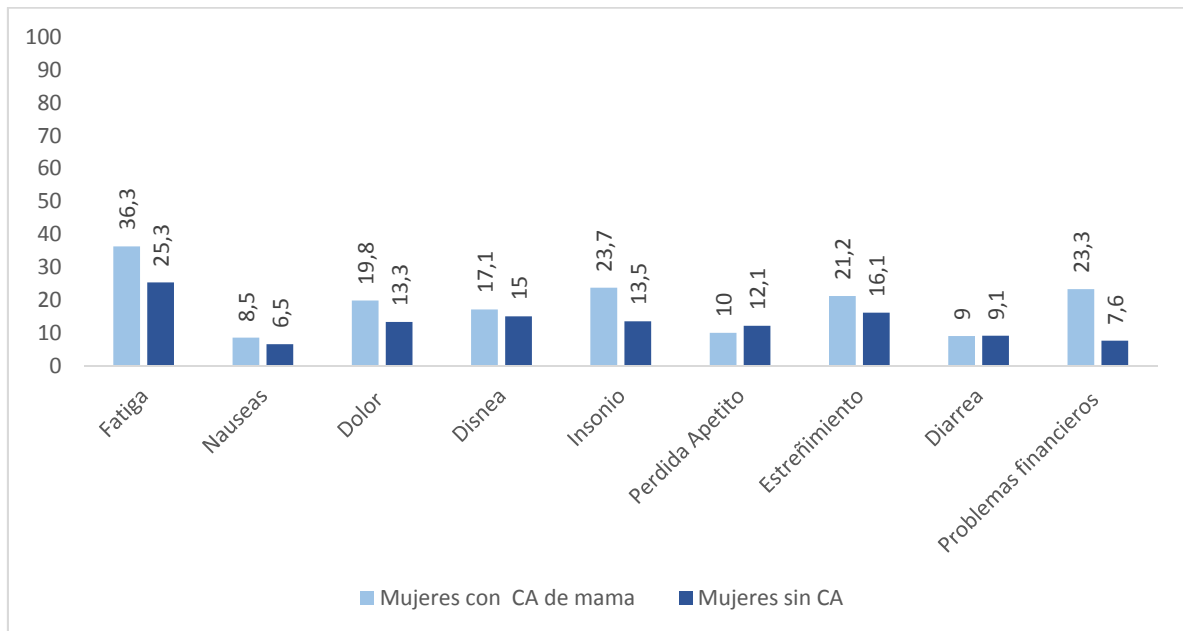


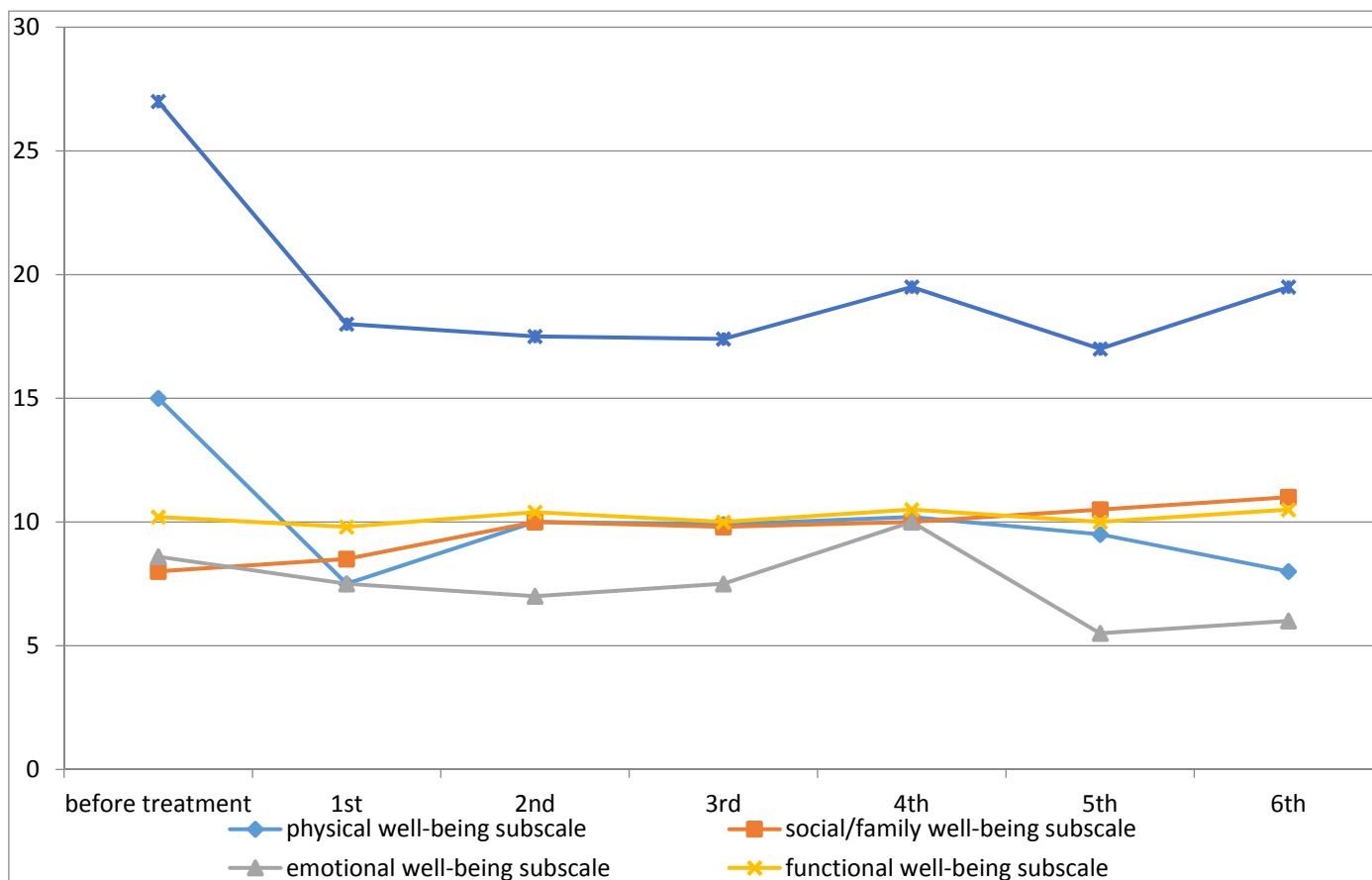
Ilustración 11 Comparación de la calidad de vida entre mujeres sanas y pacientes de cáncer de mama



Tomado de Ahn 2007

En la ilustración 12 se observan los resultados del estudio de Akin et al., (291) donde realizan un análisis de los efectos en la calidad de vida de 140 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, que iniciaban el tratamiento con quimioterapia. Observaron una drástica disminución de la calidad de vida evaluada a través del FACT-G y Total FACT-B en los cinco primeros ciclos; y el bienestar emocional se vio afectado de forma más negativa en el segundo y tercer ciclo ($p < 0,05$)

Ilustración 12 Cambios en la calidad de vida durante el tratamiento de quimioterapia



Tomado de Akin et al. (291)

2.14.1. Ejercicio físico y calidad de vida

En 1993, la Organización Mundial de la Salud define la calidad de vida por como la percepción que tiene el individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y del sistema de valores en las que viven y en relación a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones. Es un concepto de amplio alcance que se ve afectado de un modo complejo por la salud física de las personas, el estado psicológico, el nivel de independencia, las relaciones sociales, y su relación con las características más destacadas de su entorno (292).

El cáncer de mama y su tratamiento pueden tener efectos dramáticos a nivel físico, psicológico, social y económico que pueden durar meses o años después de finalizado el tratamiento. Por ejemplo el estudio *Healthy Eating, Activity, and Life style (HEAL) study* (293), indica que el 41% de las pacientes sobrevivientes de cáncer experimentan niveles significativos de fatiga dos o cinco años después del diagnóstico. Diversos estudios han demostrado los importantes cambios en

la calidad de vida en general y de cada una de sus dimensiones (Física, funcional, cognitiva, emocional, social y espiritual) (294).

Las pacientes con cáncer de mama experimentan problemas físicos (dolor), emocionales (depresión, ansiedad), familiares, de la vida social (modificación de las relaciones) y laboral (baja en el rendimiento), provocados por la enfermedad, la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la terapia hormonal. Además, los estudios han demostrado que las náuseas no controladas, vómitos y aumento de peso, tienen un efecto negativo en la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama que reciben quimioterapia (291).

Entre los diversos factores que se han encontrado para ser asociado con la calidad de vida (QOL) se encuentra la fatiga, que a su vez está vinculada con la presencia y severidad de la ansiedad, el dolor, la menor calidad del sueño, la inactividad física, bajo rendimiento y pobre calidad del sueño, ya sea por una restricción del sueño o por un sueño fragmentado durante la noche (295). La fatiga afecta aproximadamente al 70%-100 de las pacientes que reciben los tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia (296).

Existen gran cantidad de estudios experimentales y epidemiológicos que identifican el efecto positivo que tiene la actividad física en el mejoramiento de la calidad de vida de las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. Adicionalmente, se han realizado varios meta-análisis de los diferentes estudios publicados entre 1995 y 2010, sobre la evidencia basada en la práctica de intervenciones de ejercicio y calidad de vida que ratifican dicho efecto (297) (197, 298). Para el análisis y clasificación de los estudios, estos meta-análisis utilizaron el *Priority Symptom Management* (PRISM), sistema para clasificar los niveles de evidencia de los artículos.

Los resultados del conjunto de trabajos demuestran la importancia de la actividad física como una intervención favorable para disminuir la fatiga y mejorar la calidad de vida de estas pacientes. En la tabla 9 se presentan algunos estudios de intervenciones que demuestran el impacto positivo que tiene la actividad física sobre la calidad de vida de las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama.

Tabla 10 Impacto del ejercicio físico sobre la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama

Estudio	Variable	Grupo ejercicio				Grupo control				Sig. Est.
		Línea de base		Post-interv		Línea de base		Post-interv		
		Vp	Ds	Vp	Ds	Vp	Ds	Vp	Ds	
Cantarero,2011 (235)	Fatiga	5,8	1,9	3,5	1,74	5,89	1,64	6,04	1,8	<0.001
Mulero , 2008 (236)	Calidad de vida	106,4	20,9	109,8	25,2	90,9	18,2	91,6	28,5	<0.37
Mutrie, 2008(136)	Calidad de vida	77	12,4	81	16,8	73,3	15	77,3	14,4	0.053
Pinto , 2005(232)	Estado de animo	11,7	27,3	8,02	20,69	21,14	25,31	16,51	28,7	0.069
Courneya,2003(233)	Fatiga	42,4	23,5	27	21,41	41,66	25,04	42,28	26,2	<0.001
	Calidad de vida	110,5	19	119,6	16,9	115,5	12,4	115,8	14,9	0.019
	Felicidad	48,1	27,1	65,4	24,6	57,5	21,3	58,3	22,4	0.006
Thorsen , 2005(241)	Calidad de vida	65,4	17,4	74,2	NR	64,3	21,7	74,7	NR	<0.001
	Ansiedad	5,6	3,5	5,2		5,2	3,9	4,42		<0.001
	Depresión	2,9	2,7	2,2	3,1	3,6	1,92			<0.001
Ohira,2006(299)	Calidad de vida	46,4	8,5	44,2	8,7	48,1	8,7	47,4	9,4	0.015
Sandel ,2005(249)	Calidad de vida	102	15,8	117,4	16,6	108	17,3	113,5	18	0.17
	Salud mental	48,8	10,2	54,9	6,9	45,4	10,8	51,3	10,8	
Mock, 2005(300)	Fatiga	2,44	2,27	2,92	2	2,42	2,63	4,28	2,7	<0.01
	Función física	82.3	19	86.1	15.4	85.6	15.8	78.6	20	<0.01
Campbell,2005(301)	Fatigue	5,24	2,2	3,13	2,3	4,87	2,5	4,62	2,5	<0.05
	Calidad de vida	92,3	25	106,6	19,8	96	19	94,3	19,4	0.094
	Expectativa percibida of treatment	1,3	0,5	3,08	0,4	0,3	1,3	-0,14	1,7	<0.01
Harrison 2007(302)	Bienestar físico	24.1		24.9						0.03
	Bienestar funcional	21.1		22.1						0.41
	Bienestar emocional	18		19.1						0.01

2.14.2. Instrumentos utilizados en la evaluación de la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama

Para evaluar la QOL de las pacientes de cáncer se han utilizado una serie de instrumentos que pretenden dar cuenta del impacto de la enfermedad y el tratamiento, sobre las dimensiones de la calidad de vida de estas mujeres. Los cuestionarios para evaluar la QOL cuestionarios contienen dos tipos diferentes de ítems; La evaluación de los síntomas de la enfermedad, que son llamados indicadores causales, porque la aparición de estos síntomas puede causar un cambio en la calidad de vida. Un estado grave de incluso un solo síntoma, puede ser suficiente para causar el deterioro de la calidad de vida. Sin embargo, una mala calidad de vida no necesariamente implica que un paciente sufre de todos los síntomas; la ansiedad y la depresión, pueden ser consideradas como indicadores del efecto que se reflejan el nivel de calidad de vida (303).

En una revisión de la literatura realizada por Montazeri et al., (283) en el 2008 identifican los principales instrumentos que han sido utilizados para evaluar la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama entre 1974- 2007 que se presentan en la tabla 10. Adicionalmente se encuentran otros cuestionarios como *Satisfaction with Life Scale (SWLS)*, *the scottish physical activity questionnaire (SPAQ)* *cancer rehabilitation evaluation system short form. (CARES-SF)* y *world health organization quality of life assessment–(WHOQOLBREF)*.

Para determinar en nuestro estudio el tipo de cuestionario a utilizar, se realizó una revisión de la literatura teniendo en cuenta tres criterios: los cuestionarios debían ser específicos para el cáncer de mama, haber sido empleados en estudios que evaluaron el efecto de la actividad física en la calidad de vida en sobrevivientes de cáncer de mama y tener la versión en español.

Bicego et al., (297) en el 2009 realiza una revisión de sistemática aplicando la metodología de medicina basada en la evidencia. Presenta siete estudios, en los cuales se utilizan nueve tipos diferentes de cuestionarios, identifico que el FAT-B fue empleado en cuatro estudios y el SF36 en tres estudios, los demás cuestionarios eran utilizados en un solo estudio. En una revisión Cochrane realizada por Cramp en el 2009 (296) sobre ejercicio físico para el tratamiento de la fatiga relacionada con el cáncer en adultos, de 28 estudios revisados el 53% utilizo el FAT-B para evaluar la calidad de vida.

Posteriormente Ferrer et al., 2011 (298) realiza un meta-análisis de las intervenciones en actividad física y la calidad de vida en los pacientes sobrevivientes de cáncer. De 29 estudios de pacientes con cáncer de mama reportados el 83% utiliza los cuestionarios FAT-B o el SF36.

Otros estudios como los de: Courneya et al .,2007 (304) Demark et al., 2008 (305) Harrison et al.,2010 (302) Meeskeet al.,2007 (293), Milne et al., 2008 (231), Daley 2007 (234), Mulero et al., 2008 (236), Cadmus et al., 2009 (248) evalúan el efecto de la actividad física en la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama a través del FAT-B o el SF36.

Vilagut et al., 2005 (306) en España realiza un estudio que revisa críticamente el contenido, propiedades métricas y nuevos desarrollos de la versión española del SF36, e identifica una buena fiabilidad, éxito de escalaje, efectos suelo y techo, validez de constructo y validez predictiva.

De esta revisión, surge la evidencia que los cuestionarios FAT-B o el SF36 han sido los más utilizados para identificar el efecto de un programa de ejercicio en la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama.

Tabla 11 Instrumentos utilizados para evaluar la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama entre 1974-2007

Tipo de medidas	Nombre de la medición	Abreviación
Generales	Short Form Health Survey	SF-36
	Spitzer Quality of Life Index	QLI
	Sickness Impact Profile	SIP
	Ferrans and Powers Quality of Life Index	QLI
Específicas de cáncer	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core	EORTC QLQ-C30
	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy General	FACIT-G (formerly
	Functional Living Index-Cancer	FLI-C
	Ferrans and Powers Quality of Life Index-Cancer	QLI-C
Específicas de cáncer de mama	European Organization for Research and Treatment of Cancer	EORTC QLQ-BR23
	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Breast	FCIT-B
	Breast Cancer Chemotherapy Questionnaire	BCQ
	The Satisfaction with Life Domains Scale for Breast Cancer	SLDS-BC
Psicológicas	General Health Questionnaire-28	GHQ-28
	Hospital Anxiety and Depression Scale	HADS
	Beck Depression Inventory	BDI
	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale	CES-D
	State-Trait Anxiety Inventory	STAI
	Profile Mood State	PMS
	Mental Adjustment to Cancer Scale	MACS
	Psychosocial Adjustment to Illness Scale	PAIS
Síntomas	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	FACIT-F
	Piper Fatigue Scal	PFS
	Multidimensional Fatigue Inventory	MFI
	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-B plus Arm	FACIT-B + 4
	Hot Flash Related Interference Scale	HFRDIS
	Shoulder Disability Questionnaire	SDQ
	Brief Pain Inventory	BPI
	McGill Pain Questionnaire	MPQ
	Memorial Symptom Assessment Scale	MSAS
Rotterdam Symptom Checklist	RSC	
Otras	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual	FACIT-SP
	Body Image Scale	BIS
	Body Image After Breast Cancer Questionnaire	BIBCQ
	Watts Sexual Functioning Questionnaire	WSFQ
	Social Support Questionnaire	SSQ
	Life Satisfaction Questionnaire	LSQ
Satisfaction With Life Scale	SWLS	

Tomado de Montazeri (2008) (283)

Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer (FACT-B)

Diseñado para pacientes con cáncer de mama, que evalúa la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud, a partir de 5 dimensiones: bienestar físico (con siete subescalas), social y familiar (con seis subescalas), emocional (con seis subescalas), funcional (con siete subescalas), y las preocupaciones acerca de la salud. (307) (308) Tiene un total de 36 ítems distribuidos en dos componentes, uno general constituido por los primeros 27 ítems, y otro específico relacionado con los síntomas del cáncer de mama (nueve ítems).

Short Form Survey (SF-36)

El cuestionario fue desarrollado a principios de los noventa, en Estados Unidos, para su uso en el estudio *Medical Outcomes Study, MOS*. Es un instrumento que proporciona un perfil del estado de salud, consta de 36 ítems que detectan tanto estados positivos como negativos de salud, que conforman 8 dimensiones. Función Física (10), Función Social (2), Rol físico (4), Rol Emocional (3), Salud mental (5), Vitalidad (4), Dolor corporal -intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual- (2), Salud General (6). El número de opciones de respuesta oscila entre tres y seis, dependiendo del ítem (309). Adicionalmente, el SF-36 incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior (306).

Fatiga

Para su evaluación se han desarrollado una serie de cuestionarios que intentan evaluar el efecto que tiene sobre las pacientes sobrevivientes de cáncer. Cramp et al., en el 2009 (296) en una revisión Cochrane sobre ejercicio físico para el tratamiento de la fatiga relacionada con el cáncer en adultos, identifican que se utilizaron los siguientes cuestionarios para evaluar la fatiga: *FACT-Fatigue (FACT-F)*, *Profile of Mood States (POMS)*, *Piper Fatigue Scale (PFS)*, *Brief Fatigue Inventory (BFI)* y *European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC QLQ*. Los cuestionarios más utilizados fueron el FACT-F y el PFS.

Existen otros cuestionarios para evaluar la fatiga en pacientes con cáncer como: *Cancer Fatigue Scale (CFS)*, *Fatigue Symptom Inventory (FSI)*, *Functional Assessment Cancer Therapy-G (FACT-G)*, *Lee Fatigue Scale (LFS or VAS-F)*, *Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)* *SMET* y *Schwartz Cancer Fatigue Scale (SCFS)*, pero son menos utilizados

De Jong et al., 2002 (310) realiza una revisión de estudios sobre fatiga en pacientes con cáncer de mama donde se identifica que el PFS fue el cuestionario más utilizado en los diferentes estudios. Wu et al., en el 2004, (311) realizan igualmente una revisión y afirma que el PFS, MFSI-SF, y el SCFS son cuestionario apropiados para evaluar la fatiga en pacientes con cáncer por tener una buena coherencia interna y fiabilidad razonable. Dagnelie et al., 2006 (312) en Holanda lleva a cabo una valoración de las propiedades psicométricas del PFS e identifica que sus propiedades psicométricas son apropiadas para evaluar de la fatiga en pacientes de cáncer de mama. Finalmente Berger et al., 2007 (295), verifican la consistencia interna total y de las subescalas y encuentran valores de rango alfa de 0.92 hasta 0.95, que según estos autores concuerda con 0,92-0,98 hallado en otros estudios.

Adicionalmente, en varios estudios en pacientes con cáncer de mama se observa el uso del PFS, Meeske et al., 2007 (293), Payne et al., 2008 (237) Dagnelie et al., 2006 (313), Dittner et al., 2004 (314). En estudios sobre el impacto de la actividad física en la fatiga en pacientes con cáncer de mama se identificaron los de Hsieh et al., 2008 (227), Daley et al., 2007 (234), Cantarero et al., 2011 (235), Payne et al., 2008 (237), Campbell et al., 2005 (301), Mock et al., 2005 (300), Terson et al., 2007 (315), Battaglini et al., 2008 (62) Crowley et al., 2003 (316) Drouin et al., 2002 (317).

De esta revisión surge la evidencia que indica que el PFS revisado, es un instrumento con valides y fiabilidad para evaluar la fatiga después de un programa de ejercicio físico en pacientes con cáncer de mama.

PFS revisado, es un cuestionario compuesto de 22 preguntas que observan cuatro dimensiones de la fatiga subjetiva: Comportamiento/gravedad; a partir de seis preguntas (2-7) indaga sobre la gravedad, la angustia, y el grado de alteración de la actividad de la vida diaria. Significado afectivo; cinco preguntas (8-12) que se ocupan sobre la relación del significado emocional atribuido a la fatiga. Sensorial; en relación con los síntomas físicos de la fatiga se valora con cinco preguntas (13-17). Cognoscitivo/estado de ánimo; a partir de seis preguntas (18-23) se indaga sobre los estados mentales y anímicos. Con estas 22 preguntas se realiza el cálculo de los cuatro puntajes de la sub-escala-dimensional y las puntuaciones totales de fatiga.



Foto de David Jay "The Scar Project"

3.1. Objetivo general

Identificar los efectos de un entrenamiento combinado, de fuerza de intensidad moderada y aeróbico intenso, sobre la calidad de vida, biomarcadores y algunas capacidades de la condición física, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama.

3.2. Objetivos específicos

En mujeres supervivientes de un CM:

Evaluar el consumo de oxígeno máximo y su modificación en respuesta a un entrenamiento combinado intenso.

Estudiar la disimetría en la fuerza manifestada entre el lado afectado y el no afectado, y la adaptación de esta capacidad tras un programa de entrenamiento

Describir la calidad de vida y fatiga que presentan las mujeres mastectomizadas y cómo se modifica como consecuencia de un entrenamiento

Analizar los cambios que sobre la IGF como biomarcador de CM se producen en mujeres con CM, tras un entrenamiento combinado.



Foto de David Jay "The Scar Project"

4. DISEÑO EXPERIMENTAL

4.1. Diseño

Para responder a estos objetivos hemos realizado un estudio en el que se evaluó consumo máximo de oxígeno, fuerza máxima, calidad de vida, fatiga y niveles plasmáticos de IGF-I, antes y después de un programa de entrenamiento tres veces por semana, durante 22 semanas, en mujeres afectadas por cáncer de mama.

4.2. Estudio

El estudio tuvo la aprobación del comité de ética de la clínica del Country (Bogotá, Colombia) y se realizó en el laboratorio de fisiología del ejercicio de la Universidad Pedagógica Nacional, en tres fases; La primera fase tuvo como propósito establecer la línea de base de la calidad de vida, fatiga, fuerza, consumo máximo de oxígeno y concentraciones plasmáticas de IGF-I; Seguidamente se inició la segunda fase consistente en un programa de intervención durante un periodo de 22 semanas, con tres sesiones semanales y finalmente tres días después de haber completado la intervención, se efectuaron nuevamente las evaluaciones llevadas a cabo en la primera fase.

Una semana antes de iniciar el programa de entrenamiento se realizó el proceso de evaluación en dos momentos: en la primera sesión se llevó a cabo la valoración médica y registro de la historia clínica, firma del consentimiento informado, y diligenciamiento de los cuestionarios de SF36, FAT-B y PFS. El segundo día y en el siguiente orden, se realizó la toma de la IGF-I (entre las 8-10 am), evaluación de niveles de actividad física diligenciando el cuestionario de AF, evaluación antropométrica, evaluación de fuerza máxima y finalmente evaluación del consumo máximo de oxígeno. Setenta y dos horas después de finalizado el programa de entrenamiento, se realizaron en el mismo orden, y con los mismos protocolos las pruebas de control (274).



Foto de David Jay "The Scar Project"

5. METODOLOGÍA

5.1. Muestra

Está conformada por mujeres habitantes de la ciudad de Bogotá (Colombia), con diagnóstico de cáncer de mama, que terminaron la fase de quimioterapia y/o radioterapia, con mastectomía parcial o total, con vaciamiento ganglionar, que se encuentran en la fase de tratamiento hormonal (tamoxifeno) con restricción de la función ovárica.

Las pacientes participantes del estudio proceden de las fundaciones para pacientes con cáncer de mama Amese y Simmos de Bogotá, a las que se invitó, mediante charlas informativas y elaboración de dípticos, a participar en el estudio. Únicamente 15 respondieron a la convocatoria, de las cuales cuatro no cumplían criterios de inclusión, quedando el grupo de estudio conformando por once mujeres. Las mujeres excluidas del estudio fueron una por ser fumadoras, y tres por ser hipertensas. Las pruebas y test para determinar la línea de base fueron realizados en enero de 2012. Once pacientes iniciaron el programa y tres lo abandonaron en diferentes momentos del programa por causas laborales y ocho completaron el número total de sesiones de trabajo. Todas las participantes tras ser informadas acerca de cada uno los detalles del estudio, firmaron el consentimiento informado. Ninguna de las pacientes presentó efectos adversos durante el desarrollo del programa de ejercicio.

5.1.1. Criterios de inclusión

El cáncer de mama tiene un pronóstico y tratamiento distinto en función de la etapa de desarrollo en la que se encuentre por ello para efectos de lograr una mejor homogeneidad en la muestra, se establecieron una serie de criterios relacionados con la tipología de la enfermedad y sus tratamientos.

- Mujeres con cáncer de mama estadio de cáncer 0-III
- Que hayan sido sometidas a mástectomía total o parcial
- Que hayan finalizado en un periodo no superior a un año el tratamiento con radio terapia o quimioterapia.
- Que no estén bajo tratamiento de terapia con estrógenos
- Aptas para realizar actividad física regular

5.1.2. Criterios de exclusión

Padecer enfermedades crónicas no controladas;
Tomar medicamentos hipotensivos, diuréticos, antiinflamatorios, hipolipemiantes u hormonales;
Ser fumadoras o bebedoras habituales;

Participar o haber participado en programas de ejercicio físico en el último año.

5.2. Evaluación de las variables del estudio.

5.2.1. Historia clínica

Un médico elaboró la historia clínica, realizando una valoración del estado de salud general de cada una de las pacientes y certificó la participación segura en el programa. Además, se registró información sobre estado civil, nivel educativo, situación laboral, y en relación con el cáncer, el tipo, extensión, técnica quirúrgica y tratamientos realizados.

5.2.2. Evaluación de la Calidad de vida

Se realizó una presentación donde de forma detallada se explicó cada uno de los cuestionarios que evalúan la calidad de vida FACT-B, SF-36 y la fatiga PFS. Una vez finalizada la explicación de cada instrumento y habiendo comprendido la paciente el objetivo de los cuestionarios, se procedió a su diligenciamiento bajo una metodología de autoadministración, con apoyo del personal entrenado del laboratorio para proporcionar claves y definiciones, que ayudaban a las participantes cuando no comprendían alguna de las preguntas. Se verificó que todas las preguntas hubieran sido respondidas. Una vez finalizado el programa de entrenamiento se realizó el mismo protocolo.

FACT-B

Se administró la versión en español del FACT-B, con la autorización de la *Facit org* y se siguió su protocolo de calificación. Cada pregunta se puntuó en una escala tipo Likert de cinco niveles que van desde cero (nada) hasta cuatro (muchísimo). La puntuación de cada dominio se obtuvo sumando el puntaje de cada uno de los ítems y la puntuación total de la escala de la sumatoria obtenida en cada dominio. Para efectuar la calificación de la escala algunos ítems se transforman dándoles el valor inverso, de tal modo que los valores finales reflejen el hecho de que mayores puntuaciones correspondan a una mejor calidad de vida (318).

SF36 (versión aguda)

Se utilizó la versión aguda en español proporcionado y autorizado por BiblioPRO. Para el cálculo de la puntuación se utilizó la metodología recomendada por el *Institu municipal d'investigació mèdica de Barcelona*. Las opciones de respuesta forman escala de tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia. Para cada una de las 8 dimensiones, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud) (309).

Fatiga

Se administró la versión en español del PFS, con la autorización de la Doctora Barbara F. Piper y se siguió el protocolo de calificación. La ponderación de cada una de las preguntas se realizó en una escala de Liker de 1-10, y posteriormente se sumaron los resultados y se dividieron por el número de preguntas que contenía cada una de las dimensiones, para calificar la dimensión y para la fatiga total se sumaron los valores asignados a cada una de las respuestas y se dividieron por 22. Las pregunta 1 y de la 24 a la 27 no se utilizaron para calcular la subescala dimensional o la fatiga total tal como lo recomienda el autor.

5.2.3. Análisis sanguíneos de Insulina factor de crecimiento IGF-I (somatomedina C)

La analítica de las concentraciones plasmáticas de IGF1 en sangre fueron realizados por el instituto de diagnóstico médico especializado (IDIME) que utilizó el método ELISAs, (*R&D Human IGF-I Quantikine ELISA Kit®*), por su alta calidad y reproducibilidad. (243)

La primera analítica se realizó antes del inicio del programa de entrenamiento, y la segunda se realizó 72 horas después (82) de la última sesión. Las dos muestras sanguíneas fueron tomadas a las 8AM de la mañana en ayunas.

Evaluación de los niveles de actividad física

Para observar el nivel de actividad física de cada de las participantes se administró el cuestionario *International Physical Activity Questionnaire*. (IPAQ) versión corta. Su aplicación y ponderación se llevó a cabo, de acuerdo al protocolo establecido en la *Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*, que define claramente los conceptos de actividades de intensidad alta, moderada y baja y según esto cuantificarla en METs. El registro se realizó empezando con el día anterior a la

encuesta y se fue recordando hacia atrás, hasta llegar a completar los 7 días de la semana.

5.2.4. Evaluación antropométrica

La masa corporal total se evaluó utilizando una báscula electrónica (Health Metter 599 KL con 0.50 grs. de precisión). La estatura se evaluó con un tallímetro (Detecto D52, Usa). El índice de masa corporal (IMC) se calculó utilizando la fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$, se tomaron los pliegues cutáneos a la altura del bíceps, tríceps, subescapular, suprailíaco, abdominal, muslo y gastronemios, con un adipómetro Harpenden (Baty International RH15, England) bajo la metodología recomendada por ISAK. El perímetro muscular del brazo se evaluó con una cinta antropométrica Mabis extensible. Todas las mediciones fueron tomadas dos veces por el mismo especialista y se promedió el valor para el registro. La evaluación pos entrenamiento se realizó en las mismas condiciones descritas anteriormente, en el mismo horario y por el mismo especialista.

5.2.5. Valoración de la fuerza dinámica

Por las características de la población y la poca información que se dispone sobre la evaluación de fuerza máxima 1RM en las pacientes con cáncer de mama, se utilizó el método de repeticiones con la ecuación propuesta por Bryzcki (319) $1\text{-RM} = \text{Peso} / (1.0278 - (0.0278 \times \text{Número de Repeticiones}))$ y validada en varios estudios (320) (321). (322). La evaluación se realizó con pesos libres de forma separada para el brazo con vaciamiento ganglionar y sin vaciamiento, con pesos libres en los siguientes movimientos: *press de banco* sentada. Sentada con la espalda apoyada en el espaldar de la silla, los brazos a la altura del hombro en pronación, se realiza un movimiento de extensión y flexión de los brazos; Extensión de codos en posición sentado, sentada con la espalda apoyada en el espaldar de la silla, se colocan los brazos detrás de la cabeza con los codos flexionados y se realizan movimientos de extensión y flexión; Mariposa, sentada con la espalda apoyada en el espaldar de la silla, se ubican los brazos extendidos en aducción 90° , con las manos en pronación y se llevan hacia adelante y se regresan.

El protocolo inicio con una carga baja de 1Kg y se solicitó a las participantes que realizaran repeticiones y cuando sobrepasaban más de 10 se detenía la prueba y se aplicaba la escala de (OMNI-RES) (323). De acuerdo a la valoración que ellas daban del esfuerzo, se continuaba con incrementos progresivos de 0.5 a 1kg. La fuerza máxima se determinó cuando no eran capaces de realizar más de ocho repeticiones con una carga, esto con el fin de mejorar la precisión de la

estimación de la fuerza máxima (8). Para evitar efectos de la fatiga se establecieron periodos de descanso de 2 minutos entre cada repetición.

5.2.6. Valoración del consumo máximo de oxígeno

La estimación del VO_2 max se realizó de forma indirecta en una banda rodante Precor 5000, mediante un trabajo progresivo y continuo, iniciando a una velocidad de 5 Km/h y con inclinación del 6%, la cual se incrementaba cada dos minutos en un 2% hasta llegar al agotamiento.

Para el cálculo del consumo máximo de oxígeno se utilizó la ecuación propuesta por el colegio americano de medicina deportiva (218) ($\text{VO}_2\text{máx} = 3,5 \text{ mlkg}^{-1}\text{min}^{-1} + (\text{vel m/min} \times 0,1) + (\% \text{ inclinación} \times \text{vel m/min} \times 1.8)$)

5.3. Programa de intervención

Para la intervención se diseñó un programa de entrenamiento individualizado de acuerdo a las condiciones de base de cada una de las participantes. El programa se planificó sobre la base de 22 semanas, con una frecuencia de tres veces por semana.

5.3.1. Entrenamiento Aeróbico

El entrenamiento aeróbico se llevó a cabo en una banda rodante Precor 5000 utilizando un método fraccionado de dos minutos de trabajo, y tres de recuperación, durante un periodo de 22 semanas. Todas las sesiones de trabajo contenían adicionalmente 10 minutos de calentamiento.

La intensidad del ejercicio aeróbico se determinó a partir de la frecuencia cardiaca de reserva (Fcr) de acuerdo al método descrito por Karvonen con la frecuencia máxima real (227) y se monitorizó de forma continua durante la sesión de trabajo, con pulsómetros de ritmo cardiaco Polar XTrainer Plus. Los valores obtenidos al final de cada serie se registraron en la ficha de entrenamiento de cada una de las pacientes. Para lograr garantizar el trabajo aeróbico a la intensidad programada para cada sesión, la velocidad o la inclinación de la banda se ajustaban. El programa aeróbico se inició al 60% en las primeras seis semanas, las siguientes seis semanas al 70% y las 10 semanas restantes al 80%.

El volumen de las sesiones se inició con una duración de 20 minutos en las primeras cuatro semanas representados en cuatro series de dos minutos de

trabajo y tres de recuperación. A partir de este momento cada tres semanas se incrementaba en cinco minutos la duración de las sesiones. Es decir se adiciono una serie a cada sesión, para finalizar con sesiones de 50 minutos (ver tabla 11).

Tabla 12 Programa de entrenamiento aeróbico

Semana	Duración min	Series	Intensidad
1	20	4	60%
2			
3			
4			
5	25	5	60%
6			
7			
8	30	6	70%
9			
10			
11	35	7	70%
12			
13			
14	40	8	80%
15			
16			
17			
18	45	9	80%
19			
20			
21	50	10	80%
22			

5.3.2. Entrenamiento de fuerza

Por las características de la población y de acuerdo a lo planteado en trabajos previos de fuerza en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, que habían finalizado las terapias coadyuvantes y cirugía (247) (236) (324), el programa de entrenamiento se inició con una carga equivalente al 10 % de 1RM. El volumen se mantuvo constante a través de todo el programa, se realizaron dos series, de 12 repeticiones, con recuperación de dos minutos entre serie y serie. En las primeras seis semanas los ejercicios se ejecutaron al 10% de la fuerza máxima (1RM), a partir de este momento cada cuatro semanas se incrementaba la carga en un 10% (245) (236) (231).

Se realizaron tres tipos de ejercicios de fuerza dinámica de brazos con pesos libres; *press* de banco sentado, sentada con la espalda apoyada en el espaldar de la silla, los brazos a la altura del hombro en pronación, se realiza un

movimiento de extensión y flexión de los brazos; Extensión de codos en posición sentado, sentado con la espalda apoyada en el espaldar de la silla, se colocan los brazos detrás de la cabeza con los codos flexionados y se realizan movimientos de extensión y flexión hacia arriba; Mariposa, sentada con la espalda apoyada en el espaldar de la silla, se ubican los brazos extendidos en aducción 90°, con las manos en pronación y se llevan hacia adelante y se regresan.

5.4. Análisis Estadístico

La estadística descriptiva se presenta como media, desviación típica y porcentaje de variación, obtenido en cada una de las variables utilizadas en el estudio pre y pos entrenamiento. Dado el tamaño de la muestra la comparación de las variables cuantitativas pre y pos se realizó mediante análisis no paramétrico utilizando la prueba de Wilcoxon y se estableció un nivel de significancia de ($p < 0.05$).



Foto de David Jay "The Scar Project"

6. RESULTADOS

6.1. Características de la población

En la tabla 12 se describen los aspectos sociodemográficos, las características del cáncer y los tipos de tratamiento recibidos. La mayoría de las pacientes tenían cáncer de tipo III, todas recibieron quimioterapia y se les realizó vaciamiento ganglionar y estaban bajo tratamiento hormonal.

Tabla 13 Características de base de las participantes promedio y desviación estándar (SD) de las variables continuas y frecuencia y porcentaje de las variables discontinuas.

Variable	Promedio	Porcentaje
Edad (años)	45.6 ± 8.1	
Estado civil		
Casada	7	87.5
Soltera	1	12.5
Educación		
Profesionales	3	37.5
Estudios de secundaria	5	62.5
Situación Laboral		
Independiente	2	25
Ama de casa	3	37.5
Empleada	3	37.5
Estadio del cáncer		
I	1	12.5
IIB	4	50
III	1	12.5
IIIA	2	25
Tipo de cáncer		
Infiltrante ductal	7	87.5
Infiltrante lobular	1	12.5
Cirugía		
Mastectomía	8	100
Vaciamiento Ganglionar	8	100
Tipo de tratamiento		
Radiación	5	62.5
Quimioterapia	8	87.5
Radiación y quimioterapia	5	62.5
Tratamiento hormonal	8	87.5

6.2. Efectos del entrenamiento combinado de fuerza y aeróbico intenso

En la tabla 13 se presentan los resultados de las variables morfofuncionales, en lo referente al componente cardiorespiratorio y muscular se presentan ganancias significativas. En el consumo máximo de oxígeno estimado se observa un incremento de 5.1 ml.kg⁻¹min⁻¹ que corresponde a una ganancia del 20%. En la

fuerza se presentaron aumentos para los tres tipos de movimientos en los dos brazos de la siguiente manera; 2.9 kg para el BSVG y 3.0 kg en el BCVG en el movimiento de elevación, lo que corresponde a incrementos de la fuerza máxima del 56% y 104% respectivamente. En el movimiento de pres pecho 1.8 kg en el BSVG y 2.1 kg en el BCVG, que significa aumento en la fuerza máxima del 42% y el 101% respectivamente. En el movimiento de mariposa, 1.6 kg para el en el BSVG, 2.1 kg en el BCVG, incrementado la fuerza máxima en 41% y 103%.

Tras el periodo de entrenamiento de 22 semanas no se observaron disminuciones significativas en el peso, en el IMC y en la sumatoria de pliegues cutáneos.

Tabla 14 Valores pre y pos del consumo máximo de oxígeno, fuerza y composición corporal

Variable	Línea de Base	Post-intervención	% Cambio	P
	Promedio	Promedio		
Peso (kg)	59.7 ± 7.0	58.3 ± 5.5	2.4	0.161
IMC (kg/m ²)	25.0 ± 3.0	24.4 ± 2.4	3.1	0.161
Sumatoria de Pliegues (mm)	166.0 ± 36.9	157.9 ± 28.7	4.8	0.208
Fuerza Extensión codos bsvg (kg)	2.8 ± 1.2	5.9 ± 1.4	56.9	0.012
Fuerza Extensión codos bcvg (kg)	5.1 ± 1.0	8.0 ± 1.0	104	0.012
Fuerza press banco bsvg (kg)	2.0 ± 0.8	4.1 ± 1.5	42.1	0.012
Fuerza press banco bcvg (kg)	4.3 ± 1.1	6.2 ± 1.2	101.2	0.012
Fuerza mariposa bsvg (kg)	2.0 ± 0.8	4.1 ± 1.4	41.2	0.011
Fuerza mariposa bcvg (kg)	4.0 ± 1.0	5.7 ± 1.0	103.1	0.012
Consumo pico de oxígeno ml.kg ⁻¹ min ⁻¹	25.5 ± 4.9	30.6 ± 5.7	20	0.011

bsvg, brazo sin vaciamiento ganglionar; bcvg, brazo con vaciamiento ganglionar

6.3. Efectos del programa de entrenamiento sobre la calidad de Vida

En la tabla 14, se presentan los resultados de la evaluación de la calidad de vida de las participantes antes y después del programa de entrenamiento. En el cuestionario SF36 se observa una disminución significativa del impacto de la enfermedad sobre QOL a través de un incremento de 73.1 puntos en el componente físico y 73.7 para el mental, lo que significaría una mejora del 25% en la calidad de vida total. Este mismo comportamiento se presenta en la puntuación total del FAT-B que reporta una disminución de 22.6 puntos, que corresponde a una mejora del 24%.

El nivel de fatiga también presento una disminución significativa de 3.8 puntos para el componente estado de ánimo y 3.6 para el estado de fatiga total, lo cual

equivale a una reducción del 68% en la fatiga que presentaban estas pacientes antes de iniciar el programa de entrenamiento.

Tabla 15 Calidad de vida

Variable	Línea de Base	Post-intervención	% Cambio	P
	Promedio	Promedio		
HRQL SF36 Función física	263.1 ± 79.1	336.1 ± 47.5	27.8	0.012
HRQL SF36 Función Mental	249.3 ± 71.6	323.1 ± 29.8	22.8	0.017
HRQL FACT-B total score	92.6 ± 11.7	115.3 ± 9.9	24.4	0.012
PSP Fatiga cognitiva/estado de ánimo	5.3 ± 1.7	1.5 ± 0.7	71.5	0.012
PSP Fatiga /Total fatiga	5.3 ± 2.5	1.7 ± 0.9	67.7	0.018

6.4. Impacto del entrenamiento sobre las concentraciones plasmáticas de IGF-I

En la tabla 15, se presentan los cambios de las concentraciones plasmáticas de IGF-I antes y después del entrenamiento. Se observa que el programa condujo a una disminución significativa de 34 µg/ml, lo que corresponde a una reducción del 22% en las concentraciones plasmáticas del biomarcador IGF-I.

Tabla 16 Biomarcador de CM IGF-I

Variable	Línea de Base	Post-intervención	% Cambio	P
	Promedio	Promedio		
IGF-1 (µg/mL)	151.3 ± 55.7	116.8 ± 42.5	22.8	0.012



Foto de David Jay "The Scar Project"

7. DISCUSIÓN

7.1. Aspectos demográficos

Seis de las pacientes tenían restringido sus horarios para realizar el programa por cuestiones laborales, lo cual obligó a realizar cambios constantes en los horarios programados para las sesiones de entrenamiento. Igualmente su lugar de residencia era bastante alejado del laboratorio de fisiología donde se realizaban las actividades. No había mucha diferencia en la edad de las pacientes del grupo lo cual favoreció la planificación de las actividades. La mayoría de las participantes (87%) eran casadas, lo que concuerda con los valores de los pocos estudios que describen esta característica de la población que va del 60.5% al 81.6%. La minoría tenía estudios profesionales universitarios característica que concuerda por lo descrito en algunos trabajos 15%-45%. Frente a la ocupación laboral ninguna de las participantes estaba pensionada, las tres que indicaron que eran amas de casa trabajaban como empleadas del servicio doméstico de forma temporal e intermitente. En los estudios que presentan las características sociodemográficas de las pacientes, se observa que el 40% de la población de estos estudios está constituida por mujeres pensionadas y un 15% trabajan de tiempo completo. (235, 274, 299). Varias de las características asociadas a la enfermedad en las pacientes de nuestro grupo, eran similares el tipo de cáncer, todas tuvieron vaciamiento ganglionar también y se encontraban bajo tratamiento con tamoxifeno.

7.2. Consumo máximo de oxígeno.

El VO_{2max} es un buen indicador de las capacidades cardiorespiratorias, vasculares y del estado funcional global de un sujeto. El efecto positivo de la actividad física sobre el VO_{2max} ha sido ampliamente documentado en diferentes tipos de población. El incremento en el consumo de oxígeno como respuesta al entrenamiento, está ligado a una mejor condición física lo que a su vez se asocia a una serie de beneficios para la salud y a una mejor capacidad funcional.

El incremento en el consumo de oxígeno, en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, posterior a un programa de entrenamiento ha sido reportado en varios meta-análisis realizados sobre estudios aleatorios controlados, observando ganancias significativas ($p < 0.01$) con valores que se encuentra entre 2.2 a 3.4 $ml.kg^{-1}min^{-1}$, equivalentes a incrementos entre el 13.8 % y el 23% (325) (153) (151) (152) (27) (155) (156). En nuestro programa de entrenamiento aeróbico con el método fraccionado e intenso, se evidencia el mismo fenómeno pero con un aumento promedio en el consumo de oxígeno de 5.1 $ml.kg^{-1}min^{-1}$ equivalente a un 20%. El mayor incremento en el consumo de oxígeno obtenido en nuestro estudio, con relación a los valores observados en los grupos intervención de los

estudios referenciados, podría deberse a una intensidad del ejercicio más elevada 80 % de la frecuencia cardiaca de reserva; un mayor volumen de trabajo; el uso del método de entrenamiento fraccionado, el programa se realizó en su totalidad en banda rodante y menor edad en el grupo de pacientes. Este conjunto de factores concuerdan con las evidencias existentes que plantean que estos elementos tienen una alta incidencia en el consumo máximo de oxígeno (255).

El método de entrenamiento influye igualmente en la magnitud y estabilización de las adaptaciones. El método de entrenamiento utilizado en el conjunto de estudios revisados fue continuo, supervisado o no ; la intensidad del ejercicio fue menor, oscilo entre 25%-75% y adicionalmente no todos programas implementaron mecanismos de control y monitoreo de dicha intensidad; el tiempo destinado al trabajo aeróbico dentro de las sesiones de entrenamiento podría ser menor se encuentra entre 32-90 minutos, pero no se describe en detalle cuanto tiempo fue destinado exclusivamente al trabajo aeróbico; el tipo de trabajo fue variado algunos utilizaron banda rodante, otros bicicleta y otros actividades como *Tai Chi* o yoga; el método de determinación del consumo máximo de oxígeno empleado fue variado, se utilizaron métodos directos e indirectos, encontrándose sin embargo variaciones en los resultados del consumo máximo de oxígeno que van de 1.5 a 4.5 ml.kg⁻¹min⁻¹ en el método directo.

La carga de trabajo es determinante en los procesos de adaptación, fisiológica, neuromotora y estructural, debido a que ella define en buena parte la magnitud de los cambios que se van a producir. Al analizar la carga de trabajo utilizada en el conjunto de estudios mencionados en tabla 17, podemos observar que el nivel de las cargas de trabajo era bajo, lo que conduciría a que sus modificaciones fueran menores que las nuestras.

Otro elemento adicional que aporta a la explicación es la edad de las pacientes, lo cual tiene una incidencia al igual que la carga en la magnitud de las respuestas adaptativas. La edad promedio y el rango de edad de nuestras pacientes es menor con relación a la reportada en los estudios revisados que incluyen mujeres con más de 70 años. La edad máxima de nuestras pacientes era de 56 años.

Las investigaciones en mujeres postmenopáusicas muestran que las adaptaciones en los músculos esqueléticos pueden ser debidas a las mejoras inducidas por el entrenamiento en el consumo máximo de oxígeno (326) (327). Los cambios en los músculos esqueléticos incluyen aumento en enzimas oxidativas, densidad capilar, concentraciones de mioglobina, glucógeno muscular, y la adaptación de la fibra muscular a un más alto porcentaje de tipo I (328). El aumento del consumo máximo de oxígeno luego del entrenamiento también se asocia con un mayor gasto cardiaco y mayor diferencia en el contenido de oxígeno artero venoso (328). Por lo tanto es razonable suponer que

ambos mecanismos han contribuido a las adaptaciones fisiológicas observadas en estas investigaciones y en nuestros resultados.

El método fraccionado presenta grandes ventajas para mejorar el consumo de oxígeno. A nivel cardíaco, durante las cargas fraccionadas el corazón trabaja a elevada intensidad, tanto durante la carga como en la recuperación. El esfuerzo a que se somete el corazón en cada repetición, a largo plazo va a provocar una hipertrofia del miocardio, mientras que los intervalos de recuperación provocan una dilatación en las aurículas y ventrículos. El ejercicio fraccionado presenta igualmente un profunda incidencia en los sistemas respiratorio y circulatorio (incremento en la elasticidad arterial y cardiorrespiratoria, en el gasto cardíaco y las diferencias artero venosas de oxígeno), para poder responder a la demanda de oxígeno que requieren los músculos (329) (330).

En el caso de las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, un mejor consumo implicaría además de los beneficios mencionados anteriormente, podría conducir a una disminución en el estado de fatiga y en el riesgo de muerte, a una mejor capacidad funcional y por lo tanto un mejor desempeño en las actividades cotidianas y una mejor calidad de vida. Reducción de la cardiotoxicidad producida por la quimioterapia (331, 332).

Tabla 17 Impacto de programas de actividad física sobre el consumo de oxígeno en intervenciones posteriores a los tratamientos coadyuvantes

Estudio	Tipo	Edad		Población		Programa Intervención			Variación pos ejercicio		P-valor	Métodos de determinación
		Pro.	GE	GC	Dr min.	Int. %	Fr Sm	Ti Sm	GE	GC		
Courneya , 2003 ⁽²³³⁾	ALCT	59± 5	24	26	35	70-75	3	15	2.7	-0.6	0.001	Estimación Directa VO ₂ max. ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹ .
Herrero, 2007 ⁽²⁴⁵⁾	ALCT	47.7±7	11	0	90	80	3	8	2.6	0	0.05	
McTiernan, 2004 ⁽²⁴²⁾	ALCT	60.7±6.7	84	85	45	60-75	3.7	48	2.5	0.16	0.001	
Burnham, 2002 ⁽²⁴⁶⁾	ALCT	54.2± 8.1	12	6	32	25-35	3	10	5.3	0.7	0.05	
Herrero, 2006 ⁽²⁵¹⁾	ESTP	50±5	8	8	90	70	3	8	2.2	-1.7	0.05	
Cheema,2006 ⁽²⁷⁴⁾	INT	57.7±7.2	27	0		65-85		8	1.5	0	0.05	
Hsieh 2008 ⁽²²⁷⁾	INT	59.3±10.5	96	0	60	45-75	3	24	4	NR	0.05	Estimación indirecta VO ₂ max. ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹ .
Daley, 2007 ⁽²³⁴⁾	ALCT	51.6±8.8	34	38	50	65-85	3	8	NR	NR	0.001	
Thorsen, 2005 ⁽²⁴¹⁾	ALCT	39±8.4	59	52	30	Nivel	2	14	6.4	3.1	0.01	
Kolden,2002 ⁽²⁵⁰⁾	ESTP	55.38.4	40	0	35	70	3	16	4.6	NR	0.001	
Mutrie, 2007 ⁽¹³⁶⁾	ALCT	51.3±10.3	99	10	45	50-75	3	12	138	9	0.001	Pruebas de caminata metros
Mulero, 2008 ⁽²³⁶⁾	INT	52.9	25	9	30	60-80	3	26	380.5	-54.6	0.22	
Kaltsatou, 2011 ⁽²³⁸⁾	INT	56.6±4.2	14	13	60	65-85	3	24	NR	403	0.001	
Mustian ,2006 ⁽²⁴⁴⁾	ALCT	52±9	11	10	60		3	12	27	-1.3	0.05	
Culos-Reed 2006 ⁽²⁵²⁾	INT	51.1±10.3	20	18	75	Yoga	NR	7	227.9	146.2	0.05	
Pinto, 2005 ⁽²³²⁾	ALCT	53.4±9	43	43	30	55-65	5	12	-1.1	0.2	0.001	Prueba caminata minutos

ALCT: Aleatorio controlado, ESTP: estudio piloto, INT: intervención Pro: promedio; GE grupo ejercicio; GC grupo control; Dr duración de las sesiones en minutos; Int intensidad del ejercicio en %; Fr número de sesiones por semana; Ti número de semanas de la intervención. Var variación en unidades de medida.

En la tabla 16 se presentan los estudios de programas de intervención de actividad física, en pacientes que habían finalizado el tratamiento coadyuvante. De los 35 estudios identificados en la revisión bibliográfica, únicamente 16 de ellos evaluaron el impacto del programa de entrenamiento en la capacidad aeróbica, seis utilizaron métodos directos para valorar el VO₂max. (233, 242, 245, 246, 251, 274), cuatro lo estimaron de forma indirecta (227) (234) (234) (241) (250) utilizando diferentes test y seis lo determinan a partir de la distancia recorrida o el tiempo utilizado (136) (236) (238) (244) (252) (232). Esta diversidad en los métodos de determinación, conduce a una heterogeneidad en los resultados en cuanto al valor del incremento del VO₂max.

Es claro que la sensibilidad de los métodos directos para la evaluación del consumo de oxígeno es indiscutible. Sin embargo, este mayor uso de métodos indirectos podría suponer que la importancia está más centrada en verificar el impacto del programa de ejercicio en la variación del consumo de oxígeno en

cada paciente, que el valor real del consumo de oxígeno. También puede ser debido a que los modelos de regresión múltiple para estimar de manera indirecta el $\text{VO}_2\text{máx}$, son métodos de fácil aplicación, rápido manejo, económicos, y no se requiere la utilización de una instrumentación costosa. Por otra parte, existe una buena correlación entre los valores del consumo de oxígeno máximo calculados con un método indirecto como el de ACSM en banda sin fin y las pruebas directas, tal como lo demuestran diversos estudios.

Independientemente del método utilizado para la determinación del consumo máximo de oxígeno, el conjunto de estudios con pacientes sobrevivientes de cáncer de mama ratifican un mejoramiento significativo con $p < 0.001$ a $p < 0.05$ en la capacidad aeróbica de los grupos que participaron en el programa de ejercicio, a excepción del estudio de Mulero et al., (236) que reportan un incremento no significativo $p < 0.22$ para el grupo de ejercicio que desarrollo el programa de entrenamiento en el gimnasio, en banda rodante a una intensidad del 60-80% de la frecuencia cardiaca máxima. Sin embargo, para el grupo que realizó el programa de entrenamiento en casa, a una intensidad de 12-16 según la escala de Borg, presento un incremento significativo del consumo máximo de oxígeno de $p = 0.01$, obtuvo un mayor incremento en los metros recorridos (380 m) que el grupo que realizaba su trabajo en el gimnasio monitoreado y dirigido (285m). El promedio de edad de las pacientes era de 52.9 para los tres grupos, pero los rangos de edad eran de 34-84 años, hecho que pudo incidir en los resultados.

El incremento en el promedio del consumo máximo de oxígeno en los cuatro estudios (233) (245) (242) (251) que utilizaron ergoespirometría para su determinación fue de $2,5 \text{ ml.kg}^{-1}\text{min}^{-1}$, que coincide con los valores reportados en los meta-análisis mencionados anteriormente. Únicamente Burnham, et al., 2002 (246) presentan un incremento promedio de 5.3 ml.mim.kg en los dos grupos de ejercicio (sin diferencias significativas entre los dos grupos $p < 0.824$) con intensidades de trabajo de 25-35 % y 40-65% de la frecuencia cardiaca de reserva respectivamente. Las sesiones iniciales fueron de 14 minutos, con un incremento progresivo de dos minutos semanales, hasta llegar a 32 minutos en la última semana. Los resultados de este estudio generan inquietudes, debido a que es el programa que presenta la intensidad más baja de entrenamiento y genera un mayor incremento en el consumo de oxígeno. Lo cual es contradictorio debido a que un entrenamiento de baja intensidad, tendría teóricamente un efecto muy discreto en el aumento del consumo de oxígeno.

El otro hecho significativo que se presenta en todos los estudios, es la disminución o un ligero incremento en el consumo de oxígeno de los grupos control.

En el trabajo de McTiernan et al., 2004 (242) que posee el mayor número de pacientes y tiempo de intervención, utilizó un programa de entrenamiento con cargas bajas y con un método continuo. La población del estudio estuvo compuesta por pacientes con edades entre 50- 75 años con promedio de 61 años, lo que indica 16 años de diferencia con nuestro grupo. La intensidad del

ejercicio en las primeras 8 semanas fue del 40%, a partir de la semana novena la intensidad de las sesiones era entre el 60-75% de la frecuencia cardiaca máxima. El número promedio real de días de entrenamiento fue de 3.7 y la duración 171 minutos a la semana pero no se determina si está incluido el periodo de calentamiento y que duración tenía. Las actividades no eran supervisadas, eran de trabajo en casa que podía ser correr o montar en bicicleta. El promedio fue de 60,7 años con edades comprendidas entre 50-75 años. Los pacientes de este estudio son en promedio quince años mayores que el nuestro, al igual que el rango de edad de los participantes.

En el estudio de Herrero et al., 2007 (245) realizan el programa a una intensidad del 80% de la frecuencia cardiaca pico con método continuo. Sin embargo, al inicio del programa la intensidad es del 70% y se incrementa gradualmente hasta llegar al 80%. Lo cual implicaría que no todas las ocho semanas de intervención las realizaron a una intensidad del 80%. La duración de las sesiones era de 90 minutos pero el tiempo destinado al trabajo aeróbico al inicio era de 20 minutos que se incrementó gradualmente hasta llegar a 30 minutos, lo que significa que no todas las sesiones para el trabajo aeróbico fueron de 30 minutos. La mayor parte de las sesiones de trabajo estaban destinadas al trabajo de fuerza. El tiempo de la intervención fue de apenas ocho semanas y el entrenamiento se realizó en bicicleta, factores que inciden notablemente en los resultados.

En el de Courneya et al., 2003 (233) el entrenamiento se realizó en bicicleta, a una intensidad correspondiente al 70-75% del consumo máximo de oxígeno, las sesiones de entrenamiento aeróbico fueron con método continuo y tuvieron una duración inicial de 15 minutos durante las tres primeras semanas y se incrementaban cinco minutos cada tres semanas, hasta llegar a 35 minutos de la semana 13-15. Esto significa un menor volumen de trabajo. El tiempo total del trabajo de los pacientes de este estudio fue de 1180 minutos, contra 2925 minutos de nuestro grupo. Desde la primera semana se presenta esta diferencia en el volumen total de entrenamiento aeróbico 135 frente 270. La edad de los pacientes era entre 50 y 69 años con un promedio de 59.6, catorce años de diferencia con nuestro grupo de pacientes.

En el estudio de Cheema et al., (274) se presenta un incremento en el consumo máximo de oxígeno de apenas $1.5 \text{ ml.kg}^{-1}\text{min}^{-1}$, posterior a un entrenamiento al 85% de la frecuencia cardiaca máxima. Esta baja variación en el consumo máximo de oxígeno a pesar de lo intenso del entrenamiento se puede deber a que los 34 participantes del estudio pertenecían a un equipo de bote de dragón y el estudio se inició inmediatamente después de finalizar la temporada de competencias y el énfasis principal de la intervención era el trabajo de fuerza. Por otra parte, la edad promedio era de 58 años, con rangos de edad entre 45 y 70 años.

El promedio en el incremento en el consumo máximo de oxígeno del conjunto de estudios que estimaron de forma indirecta fue de $5 \text{ ml.kg}^{-1}\text{min}^{-1}$, lo cual a simple vista podría indicar una sobre estimación. De los estudios que utilizaron método

indirecto vamos a referirnos al de Hsieh et al., 2008 (227) quien utilizó el protocolo de Bruce y observó un incremento de $4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, que es cercano a nuestros resultados. La intensidad del ejercicio se realizó de acuerdo a las condiciones de las pacientes y variaba entre 40-75% de la frecuencia cardiaca de reserva. El volumen de trabajo sería muy similar al nuestro, la duración de las sesiones desde el inicio el programa fue de 60 minutos, el método de entrenamiento fue continuo con actividades en banda rodante o bicicleta. El promedio de edad era de 58 años, 13 años mayor que nuestras pacientes.

Otro elemento de suma importancia a tener en cuenta en el análisis de estos resultados, son las características que tienen las pacientes de cáncer de mama en cuanto a la diversidad y complejidad de los tratamientos recibidos. Si bien es cierto, se agrupan en quimioterapia, radioterapia y cirugía, difieren notablemente dependiendo del tipo de medicamento utilizado en la quimioterapia (taxanos, doxorubicina) el número de sesiones de radioterapia, o la combinación de estas dos terapias. Cada uno de ellos genera diversos efectos y deteriora las condiciones funcionales de las pacientes de manera diferente. Igualmente, es importante el tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento y el inicio del programa de entrenamiento. Todos estos factores pueden alterar de diferente forma los resultados por lo que, no se podría esperar valores similares en respuesta al ejercicio.

7.3. Fuerza Dinámica

La fuerza es un componente de la forma física que está ligado estrechamente con la salud y la calidad de vida (333). Esta relación es mucho más evidente en las pacientes sobrevivientes con cáncer de mama por los efectos negativos que tienen las terapias coadyuvantes y la cirugía en esta condición, como fueron comentados en el capítulo anterior. Las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama que tuvieron vaciamiento ganglionar, experimentan con frecuencia limitaciones de fuerza en el brazo afectado, ocasionando dificultades para levantar o transportar objetos lo cual reduce la función física y limita la posibilidad de realizar actividades cotidianas y del hogar (334).

El trabajo de fuerza en este tipo de mujeres, hasta hace muy poco tiempo, era desaconsejado, esto se evidencia en la baja cantidad de estudios clínicos que incluyeron trabajo de fuerza. La mayoría de estudios que incluyen trabajo de fuerza, datan de 2006 en adelante.

Se sabe con bastante claridad que en sujetos sedentarios se logra incrementar relativamente rápido la fuerza máxima con entrenamientos apenas al 45-50% de 1RM, gracias a las respuestas neuromusculares y estructurales de la fibra muscular. Sin embargo, la magnitud de este incremento depende del volumen utilizado, es decir el número total de series y repeticiones realizadas a un

porcentaje de 1RM. Estos parámetros del entrenamiento unido a las cualidades musculares de cada sujeto, tipo de cirugía, vaciamiento ganglionar y tipo de terapia utilizada, conducen a que los resultados sean diferentes entre los diversos estudios.

De acuerdo a nuestra revisión de la literatura, se observa que son muy pocos los trabajos que incluyen el programas de fuerza en este tipo de población. De 36 estudios identificados, solo 10 implementaron entrenamiento de la fuerza. Estos datos concuerdan con lo hallado en la revisión de programas de intervención con ejercicio físico en pacientes con cáncer de mama, realizada en el 2010 por el ACSM, donde de un total de 53 estudios, solo 11 incluían trabajo de fuerza (335) y por la revisión sistemática de Bataglini et al., (325) en el 2014 que igualmente identifica once estudios.

Adicionalmente, estas revisiones indican que en el conjunto de estos trabajos se presenta un incremento significativo en la fuerza posterior al programa de entrenamiento. Este hecho es ratificado en el meta-análisis desarrollado por Fong en el 2012 (153) donde reporta ganancias significativas en *bench press* de 6 kg; $P < 0.01$, *leg press* 19 kg, $P < 0.01$, y agarre 3.5 kg; $P = < 0.03$.

En la tabla 17 se presentan los trabajos que dentro de sus programas de intervención utilizaron entrenamiento de la fuerza en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, que habían finalizado los tratamiento coadyuvantes.

En los estudios (229) (231) (245) (250) (251) (247) (324) (243) se presentan ganancias significativas entre $p < 0.05$ y $p < 0.001$, similares a las reportadas en los meta-análisis antes mencionados y con incrementos de ganancia en fuerza del 23 al 67%. Todos estos estudios evaluaron la fuerza de miembros inferiores con el *Leg press*, observando ganancias que van del 27% (247) al 160% (251). Seis utilizaron el *bench press* con incrementos del 23% al 171%. En todos estos estudios el programa de entrenamiento fue específico para la fuerza dinámica y realizada con pesos libres o en máquinas de fuerza.

Esta dispersión en los resultados puede deberse al manejo de la carga del entrenamiento utilizada en cada estudio. Número de series, repeticiones, porcentaje de la carga de inicio y su progresión, duración de la intervención y número de sesiones por semana. Por ejemplo, ninguno de estudios describe el porcentaje del 1RM con que se inició el programa.

Otro componente fundamental que podría explicar estos resultados es el tipo de tratamiento que recibieron las pacientes, debido al impacto que estas terapias provoca a nivel osteomuscular, como es el caso de la radio terapia y del vaciamiento ganglionar. Igualmente la edad y el rango de edad de las pacientes de cada estudio.

Los estudios que utilizaron fuerza prensil (252) (236) (238) (244) para evaluar la fuerza después de un programa de entrenamiento, dos reportan ganancias significativas $p < 0.001$ y $p < 0.05$, uno no significativas $p < 0.09$ y uno indica

reducción significativa $p < 0.05$ de la fuerza. Estos resultados son previsibles puesto que no se desarrolló trabajo específico para la fuerza prensil, como lo observaremos a continuación.

En el estudio de Nicole-Culos et al., (252) el trabajo de fuerza se realizó partir de posiciones de asanas de yoga presentando una disminución de la fuerza en un 8,7% para la mano izquierda y un incremento del 1.7% para la mano derecha. De igual forma pero con resultados diferentes Mustian et al., (239) trabajan la fuerza con otra técnica oriental el *Tai Chi Chuan* presentando incrementos del 26% en la fuerza prensil.

El estudio Kaltsatou et al., (238) que presenta una ganancia significativa $p > 0.001$ trabajó con diferentes máquinas de resistencia pero no indica los valores de referencia de los grupos. Mulero et al., (236) realizan trabajo dinámico con series, repeticiones y porcentaje de la carga bien definidos y observan una ganancia no significativa de la fuerza prensil.

Nuestro estudio es el primero en comparar la respuesta al entrenamiento del brazo con vaciamiento ganglionar, con el brazo sin vaciamiento ganglionar. Se observó una mejor respuesta del brazo con vaciamiento ganglionar, frente a la misma carga de entrenamiento. Nuestros resultados indican ganancias en el rendimiento funcional muscular en un 56,9%, para el brazo sin vaciamiento ganglionar y un 104% para el brazo con vaciamiento ganglionar. Hay estudios como el de Ahmed et al., (324) que compara el efecto que puede tener un entrenamiento en fuerza en la circunferencia de los dos brazos en mujeres con cáncer de mama.

Estos resultados pueden ser atribuidos a que estas cargas bajas provocan un mayor estrés en el brazo con vaciamiento ganglionar que conduce a una adaptación neuromuscular y/o una hipertrofia muscular, al estimular la bomba venosa y linfática y ejercer un efecto positivo de la actividad simpática sobre los vasos (258). Lo cual tiene implicaciones importantes para las sobrevivientes de cáncer de mama, debido a que las terapias utilizadas contra el cáncer pueden provocar perturbaciones nerviosas periféricas, que están asociadas a la atrofia muscular (274), y que también pueden conducir a generar linfedema. Desde una mirada subjetiva pero soportada en la observación realizada durante 22 semanas al proceso de entrenamiento de estas mujeres, podríamos pensar que tal vez este incremento desproporcional de la fuerza en el brazo con vaciamiento ganglionar, puede deberse más que a una ganancia real, a una pérdida del miedo a realizar trabajos de fuerza con ese brazo.

Tabla 18 Impacto de programas de actividad física sobre la fuerza en intervenciones pos tratamiento coadyuvante

Estudio	Tipo	Edad	Poblac.		Programa				Variables	Variación pos ejercicio		P-valor
			Ge	Gc	Rep	Ser	% RM	Ti/se		Ge	Gc	
Ligibel 2008 ⁽²²⁹⁾	ALCT	52±9	42	42	NR	NR	NR	16	Leg press (Kg)	18.4	0.001	
									Hip abduction (Kg)	11.8		
									Hip adduction (Kg)	9.7		
									Hamstring curls (Kg)	4.3		
									Quadriceps exten.	4.9		
Calf press (Kg)	18.5											
Milne 2008 ⁽²³¹⁾	ALCT	55.1±8	57	0	10-15	2	NR	24	Bicep curl (kg)	8.1	0.001	
									Leg press (kg)	23.8		
									Chest extension (kg)	3.6		
Herrero 2007 ⁽²⁴⁵⁾	INTER	47.7±7	11	0	8-10	3	NR	8	Bench press (n reps.)	2.4	0.01	
					12-16	2	5/10%		Leg press (n. reps.)	12	0.001	
Kolden 2002 ⁽²⁵⁰⁾	ESTP	55.3± 8.4	40	0	NR	NR	NR	16	Bench press (Kg)	5.9	0.001	
									Leg press (Kg)	30.1	0.001	
Herrero 2006 ⁽²⁵¹⁾	ESTP	50±7	8	8	8-10	3	NR	8	Bench press (n reps.)	2	0.2	0.05
					12-16	2	5/10%		Leg press (n reps.)	16.2	-1.7	0.05
Schmitz 2009 ⁽²⁴⁷⁾	ALCT	57±9	71	70	10	2-3	NR	48	Bench press, (Kg)	2.5	0	0.001
									Leg press, (Kg)	17.5	3	0.001
Ahmed 2006 ⁽³²⁴⁾	ALCT	52±7.7	23	23	8-10	1	NR	24	Leg Press (Kg)	14.5	3.1	0.001
									Bench Press (Kg)	32.3	6.9	0.001
Cheema 2006 ⁽²⁷⁴⁾	INTER	57.2±7.2	27	0	8-12	1-3	NR	8	Fuerza parte sup.	35.6		0.05
									Fuerza parte inf.	50.7		0.05
Schmitz 2005 ⁽²⁴³⁾	ALCT	53±8.7	41	40	8-10	3	NR	12	Leg Press %	63	12	0.001
									Bench Press%	38	9	0.001
Mulero 2008 ⁽²³⁶⁾	INTER	49.8±6.9	12	9	10-15	2-3	5%	26	Mano derecha	0.7	-2.2	0.09
Kaltsatou 2010 ⁽²³⁸⁾	INTER	56.6±4.2	14	13	NR	NR	NR	24	Mano derecha (Kg)	NR	NR	0.001
									Mano Izquierda (Kg)	NR	NR	0.001

Ge. Grupo ejercicio; Gc. Grupo control; Rep. número de repeticiones; Ser. Numero de series; %RM porcentaje de 1RM; Ti/se. Tiempo de la intervención en semanas

7.4. Calidad de vida

Es conocido a través de diversos estudios (291), que el cáncer de mama y sus tratamientos afectan significativamente la calidad de vida de a través del deterioro de la función física, el dolor corporal, la vitalidad, la función social y familiar, el bienestar emocional, la salud mental y la salud en general. Algunas de las secuelas emocionales y sociales más comunes de la experiencia con el cáncer de mama incluyen la depresión, la ansiedad, las preocupaciones de la imagen corporal, disminución de la autoestima, la pérdida de un sentido de control, el aislamiento social, y la posibilidad de la muerte.

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios y meta-análisis (153) (152) (110) (297) (336) que han analizado los efectos de un programa de actividad física sobre la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama, presentan una gran heterogeneidad en los resultados. Algunos autores reportan mejoras significativas después de la intervención y otros no. Sin embargo, a pesar de esta dispersión en los valores se establece un consenso que indica que el mejoramiento en la calidad de vida de estas pacientes, está asociado al incremento en la actividad física (337). Igualmente puntualiza sobre las diferencias significativas en el mejoramiento de la calidad de vida entre el grupo control y el grupo de ejercicio.

Esta diversidad en los resultados se puede deberse a diferentes factores como la diversidad metodológica utilizada en cada intervención, es decir el tipo de ejercicio, la intensidad, la frecuencia y duración de la intervención (225) (298). Las intervenciones varían desde ejercicios de danza, *Tai Chi Chuan*, a ejercicios estructurados de entrenamiento aeróbico. De igual forma sucede con los diversos instrumentos utilizados para valorar la calidad de vida, tal como lo reportan los meta-análisis de Fong et al., 2012 (153) y Bicego et al., 2009 (297), el momento en el que se realiza la intervención, el tipo de tratamiento recibido y la edad de las pacientes.

Los efectos de nuestro programa de entrenamiento sobre la calidad de vida de estas pacientes, condujeron a una mejora general del 24.4%, que se reflejó en un aumento de 23 puntos en la calificación total en la escala del FAT-B y 73 puntos en el SF-36, valores que representan una diferencia clínica importante (CID) teniendo en cuenta que a partir de 9 puntos se considera un efecto CID (338). Al analizar de forma separada los resultados de los componentes que evalúa el SF-36 observamos un incremento del 27% en el componente físico y 22% en el componente mental con una puntuación de 85.6 en salud mental, 83.1 función física y 88,1 función social, valores ligeramente superiores a los identificados en el meta análisis realizado por Fong et al., 2012 (153) donde la puntuación promedio de los estudios analizados para estas categorías fue 78.82 y 84 con valores promedio del efecto de 2.4, 3.0, y 3.4 respectivamente.

Estos efectos positivos que tiene el ejercicio físico en la calidad de vida de las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, también fueron observados en los meta-análisis de Fong et al., 2012 (153) que reporta un rango del efecto en la función física de 3.0 (0.6 a 5.3; $P=0.01$), función social con 3.4 puntos (0.4 a 6.4; $P=0.03$) y salud mental con 2.4 puntos (0.7 a 4.1; $P=0.01$) en el SF-36 ;Floyd 2009 (152) que reporta un $p<0.001$, McNeely 2006 (110) que identifica un rango del efecto de 6.62, 95% CI 1.21 de 33.64 para el FAT-B, Blanchard et al., 2003 (336) $p<0.05$. El estudio de Harrison et al., 2010 (302) reporta una mejora significativa de $p<0.05$ en la calidad de vida en el grupo que realizó actividad física.

7.5. Fatiga

El cáncer de mama está muy relacionado con la fatiga que es una percepción multidimensional y subjetiva que afecta al 70-100% de las pacientes, y que tiene un profundo efecto a nivel físico y emocional. Este efecto de la fatiga no solo se presenta durante el tratamiento, sus efectos pueden persistir durante meses inclusive años, generando importantes consecuencias en estas mujeres a nivel económico y social (296).

La mejor condición física puede aumentar el sentimiento de control, independencia y auto estima, lo cual puede conducir a una mejora en la interacción social y a una reducción de la ansiedad y el miedo. Niveles elevados de actividad física están asociados con la disminución de la fatiga durante y después de las terapias de tratamiento del cáncer (237).

En nuestra intervención se identificó una disminución significativa del 67,7% en el estado de fatiga total y un cambio de -3,51 superior a los -3 puntos considerados como CID importante. Este efecto positivo del ejercicio físico sobre la fatiga ha sido observado en diferentes estudios y meta-análisis, que igualmente han identificado, una disminución en la fatiga y mejora en el estado de humor. Valenti et al., 2008 (339) identifica un efecto significativo de $p < 0.001$. Flude et al., 2009 (340) de $p < 0.001$, Cantarero et al., 2011 (235) encuentran mejoras en el componente afectivo ($F = 7,347$, $p = 0,002$); sensorial ($F = 5,199$, $p = 0,010$) cognitivo ($9,001$; $P = 0,001$), severidad ($F = 3,377$, $p = 0,044$) y la puntuación total de fatiga ($F = 10,002$, $p < 0,001$). Fong et al., 2012 (153) observaron que la actividad física se asoció con una reducción ligera de la fatiga (-1,0, -1,8 a -0,1, $p = 0,03$)

Si bien es cierto, el conjunto de estudios indican el efecto positivo que tiene el ejercicio en la disminución de la fatiga de las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, la magnitud de este efecto es diversa. Estas diferencias pueden deberse a múltiples factores como se planteó en el apartado anterior.

7.6. Peso corporal

La radioterapia y el tratamiento con tamoxifeno tienen efectos directos sobre el metabolismo que conducen a un incremento en la masa grasa corporal que suele oscilar entre 2.5kg y 11kg. Este impacto metabólico del tratamiento puede afectar al 50-90% de las mujeres y perdurar varios meses e incluso años después de su finalización (341).

Existe gran heterogeneidad en los resultados del efecto que ejerce la actividad física sobre la regulación del peso corporal en estas pacientes. Fong et al., 2012 (153), en su meta-análisis identifican una reducción de (-0.4, -0.6 a -0.2;

$P < 0.01$) en el índice de masa corporal (IMC) y de (-1.1 kg, -1.6 a -0.6 kg; $P < 0.001$) en el peso corporal después de un programa de actividad física. Estos resultados son compatibles con los del meta-análisis, de Speck et al., 2010 (342) que también informó una disminución significativa en el peso (-0.25, $p = 0.05$), pero clínicamente no importante.

En nuestro estudio, observamos que el programa de entrenamiento condujo a una disminución del 2.4% en el peso corporal, de 3.1% en el BMI y de 4.9% en la sumatoria de pliegues cutáneos. Sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos $p < 0.16$, ni presentan tampoco una diferencia clínica importante, lo cual concuerda con lo reportado en ensayos clínicos y meta-análisis de ejercicio físico en pacientes con cáncer de mama (110) (245) (244) (250).

Esta reducción poco significativa en el peso corporal puede ser debido a la combinación de dos efectos: el aumento de la masa muscular que genera la actividad física y el incremento en masa grasa producida por el tratamiento con tamoxifeno. Estudios realizados con DEXA, han demostrado el impacto que tiene un programa de AF en pacientes con cáncer de mama en la reducción de la masa grasa, (243). Por otra parte, la duración y el gasto energético presumible de nuestro programa, no hacía pensar que nuestras pacientes fueran a presentar cambios importantes en el peso corporal. Además que los grupos musculares empleados no supondrían un cambio importante en la masa muscular ganada.

7.7. Porcentaje de masa grasa

La disminución de la masa grasa de forma significativa produciría una atenuación del riesgo de recidiva del cáncer, debido a los efectos nocivos que tienen los adipocitos en el metabolismo del estrógeno y a que en el tejido adiposo se almacenan toxinas y medicamentos lo cual se constituye en una continua fuente de cancerígenos (109). Estudios en pacientes con cáncer de mama ha demostrado que el ejercicio intenso y la pérdida de masa grasa conducen a un cambio en el metabolismo del estrógeno (198) y a reducción del metabolismo de la grasa abdominal, particularmente la visceral que parece ser más activa que la grasa de depósito (109).

Los resultados de nuestro estudio identifican una disminución de 8.11 milímetros en la sumatoria de pliegues equivalente a un 4.8%, valores que no son estadísticamente significativos $p < 0.20$ ni representa una diferencia clínica importante, lo cual concuerda con lo reportado en ensayos clínicos y meta-análisis de ejercicio físico en pacientes con cáncer de mama (110) (153) (245) (244) (250).

7.8. Insulina factor de crecimiento IGF-I

Una de las características del cáncer de mama es el riesgo de recidiva. De ahí la necesidad de hacer seguimiento de sus biomarcadores y la IGF-I es uno de los múltiples biomarcadores para el cáncer de mama y su incidencia en la etiología ha sido demostrada.

Fong et al., (153) en su meta-análisis de cuatro ensayos controlados aleatorios sobre cáncer de mama, identificaron una asociación entre la actividad física y la reducción significativa ($p=0.04$) de las concentraciones sérica de la IGF-I, en oposición a los resultados no significativos reportados en estudios previos (153). Speck en otro meta-análisis reporta una pequeña disminución en los niveles de IGF-I en el grupo ejercicio e incremento en el grupo control (342).

Los estudios sugieren que el ejercicio físico provoca efectos fisiológicos sobre la IGF-I y la IGFBP-3, similares a las terapias moduladoras de receptores de estrógenos (168) y disminuye las concentraciones plasmáticas de IGF-I, disminuyendo por lo tanto los riesgos de recidiva.

Si bien, solo ocho estudios de los 35 identificados de intervenciones en pacientes con cáncer de mama que finalizaron los tratamientos, incluyeron análisis bioquímicos, y dentro de ellos solo cuatro realizaron análisis de la IGF-I, uno de estradiol y estronas, uno eritrocitos y cortisol.

Los resultados obtenidos en los estudios de IGF-I que se presentan en la tabla 9 son heterogéneos. Dos identifican una disminución significativa de los niveles plasmáticos del grupo experimental intervenido mediante ejercicio físico de $p<0.045$ con una población de 13 (168), $p<0.026$ con población de 16 (154), uno reporta una disminución no significativa $p<0.64$ (243) y otro a pesar de presentar reducciones en los niveles de IGF-I no indica su significancia. Este mismo efecto pasa cuando se observa el grupo control, en dos se observa incremento en las concentraciones plasmáticas y los otros dos se observa disminución. Estos estudios difieren en la intensidad, duración y tipo de ejercicio.

Esta variación de los resultados puede provenir de las múltiples variables como el tipo de terapia pues ellas tienen un efecto en la reducción de los niveles de IGF-I factores nutricionales y de la condición de la GH, que está influenciada por la edad, estadio puberal, composición corporal, estatura, estado de salud, etc.

Igualmente estos niveles plasmáticos están influenciados por la intensidad, duración y tiempo de intervención del ejercicio lo cual incrementa la controversia del impacto del entrenamiento prolongado sobre los niveles del IGF1 libre y total. Berg (82, 86) en sus estudios acerca del impacto del ejercicio físico sobre la IGF-I concluye que los ejercicios de baja y moderada intensidad y de una duración inferior a 30 minutos, están asociados con un incremento moderado, o no cambio en el total de la IGF-I circulante. Por el contrario los ejercicios realizados a alta intensidad y de duración superior a 45 minutos pueden conducir a una reducción

en las concentraciones totales y libres de IGF-I. El otro problema adicional es el tiempo transcurrido desde la finalización del ejercicio y la colecta de la muestra de sangre, pues esto cambia de acuerdo a las fases anabólicas y catabólicas de la IGF-I después del ejercicio (82).

En una revisión sistemática (92) que analizó 115 publicaciones sobre los efectos del ejercicio en la IGF-I en diferentes tipos de población confirma esta discrepancia. Se encuentran estudios (57, 74, 93-99) que indican disminuciones significativas en los niveles de IGF1, o que presentan incremento (100) o que no reportan ningún cambio en los niveles de IGF1 (101, 103). En la tabla 18 se presentan los resultados del efecto de un programa de ejercicio físico en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama.

Tabla 19 Comportamiento de la IGF-I pos- entrenamiento

Estudio	tipo de estudio	Edad	Población (n)		Dr	Int	Fr	TI	Variación (µg/ml)		P-valor
			Ge	Gc					min	%	
Fairey. 2003 ⁽¹⁶⁸⁾	ALCT	59	24	28	35	70-75	3	15	-4.9	2.6	0.045
Janelins 2011 ⁽³⁴³⁾	ALCT	53.4	9	10	60	NR	3	12	-27.3	-16.6	NR
Irwin. 2009 ⁽¹⁵⁴⁾	ALCT	56.4	36	32	30	NR	5	24	-6.2	11.3	0.026
Schmitz. 2005 ⁽²⁴³⁾	ALCT	53.3	33	36	60	NR	NR	50	3.7	-2.98	0.64

Ge grupo ejercicio; Gc grupo control; Dr duración de la sesión en minutos; Int intensidad del ejercicio; Fr números de sesiones semana; TI duración de la intervención en semanas.

Tras las 22 semanas de entrenamiento aeróbico de alta intensidad y de fuerza nuestras pacientes presentan una disminución significativa ($p < 0.012$) de 34.5 (µg/ml) en los niveles plasmáticos de IGF-I que corresponden al 22.8%. Nuestro estudio, presenta una mayor disminución en los niveles plasmáticos de IGF-I que los descritos anteriormente, lo cual puede ser debido a una intensidad más alta en el programa de ejercicio y al tipo de entrenamiento fraccionado, que reduce en mayor proporción la circulación de insulina y glucosa, lo cual puede afectar los niveles de IGF-1 & IGFBP (109), lo que conduce a una disminución de la hiperinsulemia que podría dar lugar a la disminución de la biodisponibilidad de IGF-I (112).

Fairey et al., (168) realizaron un estudio durante 15 semanas a una intensidad del 70-75% del Vo_{2max} . Tres sesiones por semana con una duración de 35 minutos y reportaron una disminución significativa ($p < 0.045$) de la IGF-I en el grupo de ejercicio de 4.0 (µg/ml) correspondiente al 7.3%, y un incremento de 2.6 (µg/ml) equivalente al 3.71% en el grupo control, e identificaron diferencias significativas entre los dos grupos (-10.9%). Este menor valor de disminución de la IGF-I pudo deberse a la duración del trabajo aeróbico. Las sesiones de entrenamiento aeróbico fueron con método continuo y tuvieron una duración

inicial de 15 minutos durante las tres primeras semanas y se incrementaban cinco minutos cada tres semanas, hasta llegar a 35 minutos de la semana 13-15. Esto significa un menor volumen de trabajo. El volumen semanal del trabajo de las pacientes de este estudio fue de 1180 minutos, contra 3780 minutos de nuestro grupo. Desde la primera semana se presenta esta diferencia en el volumen de entrenamiento aeróbico de 45 contra 90 minutos semana. Igualmente la intensidad fue más baja.

Irwin et al., (154) reportan igualmente una disminución significativa ($p < 0.026$) de $6.2(\mu\text{g/ml})$ equivalentes al 3% en los niveles plasmáticos de IGF-I en el grupo de ejercicio y un incremento del 4.9% en el grupo control con una diferencia clínicamente significativa entre grupos de $p < 0.089$, en un programa de ejercicio aeróbico de moderada intensidad de sesiones de 30 minutos durante 24 semanas. El trabajo era realizado en casa con monitores de ritmo cardiaco. El promedio de tiempo de trabajo por semana fue de 120 minutos. Este menor volumen e intensidad podrían explicar el menor descenso en los niveles de IGF-I que en nuestro estudio.

En el estudio de Schmitz et al., (243) con un programa de entrenamiento dos veces por semana durante 50 semanas, observaron por el contrario un incremento no significativo ($p < 0.64$) de $3,7(\mu\text{g/ml})$ equivalente al 2,1% en los niveles plasmáticos de IGF-I. El entrenamiento que llevaron a cabo las pacientes en este estudio fue de fuerza, lo cual puede explicar en parte estos resultados los resultados, debido a la función que tiene la IGF-I en la reparación del musculo.

Los resultados de este conjunto de estudios, indican el efecto modulador que tiene el ejercicio físico sobre las concentraciones plasmáticas de IGF-I y como la intensidad y la duración del ejercicio pueden variar este efecto modulador. Uno de los posibles mecanismos que se han propuesto para explicar este descenso en los niveles de IGF-I, es que el ejercicio de resistencia aeróbica puede disminuir la resistencia a la insulina por varias vías como: un incremento en la señalización del pos-receptor de insulina, aumento en la proteína transportadora de la glucosa y del ARNm, aumento de la glucogenosintetasa y hexoquinasa, disminución en la liberación y aumento en el aclaramiento de los ácidos grasos libres, incremento en la tasa de liberación de glucosa en los músculos en razón al aumento en la densidad capilar y un cambio en la composición de los músculos para utilizar esta mayor disponibilidad de glucosa (344).

También es importante resaltar la poca cantidad de estudios sobre el efecto del ejercicio en los niveles plasmáticos de IGF-I en pacientes con cáncer de mama, el primer estudio se realizó en el año 2004 y solo se han realizado tres estudios más hasta el 2013. Se requiere de una mayor cantidad de estudios que validen esta tendencia de disminución observada en tres de los cuatro estudios, debido a la importancia identificar los factores y mecanismos que pueden disminuir los niveles de IGF-I y de esta forma coadyuvar a disminuir el riesgo de recidiva.



Foto de David Jay "The Scar Project"

8. CONCLUSIONES

A la vista de los resultados por nosotros obtenidos y contrastados con la bibliografía consultada, podemos concluir:

PRIMERO:

Los tratamientos recibidos para superar el cáncer de mama, no afectan a la capacidad de mejora del VO_2 max como consecuencia de un entrenamiento aeróbico intenso, pues en éstas pacientes se observan cambios positivos en esta variable fisiológica tras la ejercitación crónica.

SEGUNDO:

Las pacientes sometidas a mastectomía, presentan con frecuencia una asimetría funcional en la manifestación de la fuerza máxima dinámica de los grupos musculares que actúan sobre el hombro y el codo, en el lado afectado y como consecuencia del entrenamiento de fuerza se produce una mejora de la manifestación de la fuerza en ambas extremidades superiores, si bien se produce una mayor mejora en la extremidad del lado afectado, probablemente por tener unos menores niveles iniciales de fuerza.

TERCERO:

El entrenamiento físico produce en las mujeres tratadas por haber padecido un cáncer de mama, una mejor significativa en la calidad de vida percibida, tanto cuando se mide con instrumentos para evaluación de población general como instrumentos desarrollados para medirla en afectadas por Cáncer de mama. Y estas mejoras son tanto en los ítems que exploran la cualidad física como la psíquica.

CUARTO:

El ejercicio crónico personalizado, mejora la percepción de fatiga que con frecuencia afecta como secuela a las mujeres tratadas por haber presentado un cáncer de mama.

QUINTO:

Un entrenamiento de fuerza moderado combinado con un entrenamiento aeróbico intenso en mujeres mastectomizadas por haber sufrido cáncer de mama, produce una disminución significativa de los niveles plasmáticos IGF, proteína empleada en la clínica como biomarcador de riesgo de recidiva del cáncer de mama.

CONCLUSIÓN GENERAL:

En mujeres tratadas por presentar cáncer de mama, el entrenamiento físico individualizado aeróbico y de fuerza, produce tanto mejoras físicas como atenuación de algunos efectos secundarios frecuentes como son la mejora de la calidad de vida, la disminución de la fatiga y mejora de la disimetría funcional de la extremidad del lado afectado, así como un descenso de algún biomarcador del cáncer de mama como es la IGF. Todo ello hace aconsejable el empleo del ejercicio físico individualizado en este tipo de pacientes.



Foto de David Jay "The Scar Project"

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio, presenta limitaciones por el reducido número de participantes, por no ser aleatorizado controlado y por la ausencia de un grupo control, lo que conduce a implicaciones en el poder estadístico, calidad de los análisis y su estratificación. Por lo tanto no permite a partir de los resultados obtenidos, realizar generalizaciones del efecto del programa de ejercicio en las PSCAM.

El bajo número de participantes obedece a las condiciones propias de la implementación del programa, que requería de tiempo disponible y recursos para desplazarse hasta el laboratorio, a la motivación de las participantes y grado de conciencia que tenían las pacientes sobrevivientes a cerca de la importancia que tiene la actividad física en la recuperación funcional del brazo afectado, en el mejoramiento de la calidad de vida y en la posibilidad de disminución del riesgo de mortalidad. Por ello sería importante que este tipo de terapias coadyuvantes hicieran parte del tratamiento medicalizado que deben seguir las pacientes con cáncer de mama y no como una actividad aleatoria.

Otra limitación, fue el uso de un único marcador como la IGF-I sin su transportador la IGFBP₃ que determina su biodisponibilidad, y de no realizar analíticas intermedias que permitieran identificar el efecto del ejercicio en diferentes momentos del periodo de entrenamiento. Se deben realizar estudios que involucren un mayor número de marcadores como la insulina, IGFBP-3 y las citoquinas, identificar cual es la duración e intensidad adecuada que debe tener un programa de ejercicio físico, para que tenga efectos positivos sobre estos biomarcadores.

A pesar de la ganancia observada en la fuerza, no se utilizó un método como la resonancia magnética, que permitiera observar si se presentó incremento en la masa muscular de los miembros superiores como consecuencia del entrenamiento de fuerza. También hubiera sido interesante evaluar la potencia para observar mejoras cualitativas de la función muscular. Es importante ampliar el número de estudios de entrenamiento en fuerza en estas pacientes, que permitan determinar la carga, el número de repeticiones, series y tipos de ejercicios apropiados para PSCM, por las implicaciones que este tipo de trabajo tiene en el proceso de recuperación de la capacidad funcional.

La determinación de la composición corporal a través de la antropometría presenta limitaciones pues se parte de la base de un modelo de dos componentes: masa grasa y MLG que asume que las proporciones de agua, proteínas y minerales de la MLG son constantes. Sin embargo se sabe que la proporción de estos elementos puede ser afectada entre otros por la edad, genero.



Foto de David Jay "The Scar Project"

10. REFERENCIAS

1. The International Agency for Research on Cancer IARC. [cited 2014 julio 23]. Available from <http://www.iarc.fr/>
2. Schneider CM, Dennehy CA, Carter SD. Exercise and cancer recovery. Kinetics H, editor. Champaign: Human Kinetics; 2003.
3. Woolf-May K. Exercise Prescription : Physiological Foundations . A guide for health, sport and exercise professionals. Masson, editor. Boston 2008.
4. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer. [cited 2013 septiembre 3]. Available from. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
5. American Joint Committee on Cancer. [cited 2014 julio 23]. Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>.
6. Blackshear PE. Genetically engineered rodent models of mammary gland carcinogenesis: An overview. Toxicol Pathol. 2001;29 (1):105-16.
7. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR, editor. Washington DC 2007.
8. Ravoori S, Vadhanam MV, Sahoo S, Srinivasan C, Gupta RC. Mammary tumor induction in ACI rats exposed to low levels of 17beta-estradiol. Int J Oncol. 2007;31(1):113-20.
9. Szpirer C, Szpirer J. Mammary cancer susceptibility: human genes and rodent models. Mamm Genome 2007;18:817-31.
10. Rebbeck TR. Inherited genetic predisposition in breast cancer: A population-based perspective. Cancer 1999;86(11):2493-501.
11. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. Molecular Oncology. 2010;4(3):174-91.
12. Shapiro S, deVilliers TJ, Pines A, Sturdee DW, Archer DF, Baber RJ, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the women's health initiative observational study. Journal of the National Cancer Institute. 2014;106(2).
13. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. Carcinogenesis. 2000;21(3):427-33.
14. Huang W-Y, Newman B, Millikan RC, Schell MJ, Hulka BS, Moorman PG. Hormone-related factors and risk of breast cancer in relation to estrogen receptor and progesterone receptor status. Am J Epidemiol. 2000;151 (7):703-14.
15. Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(10):755-65.
16. Zhang SM, Hankinson SE, Hunter DJ, Giovannucci EL, Colditz GA, Willett WC. Folate intake and risk of breast cancer characterized by hormone receptor status. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(8):2004-8.
17. Potter JD, Cerhan JR, Sellers TA, McGovern PG, Drinkard C, Kushi LR, et al. Progesterone and estrogen receptors and mammary neoplasia in the Iowa Women's Health Study: how many kinds of breast cancer are there? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1995;4:319-26.
18. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. N Engl J Med 2006;354(3):270-82.
19. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention. Etiologic evidence and biological mechanisms. J Nutr 2002;34:56-64.
20. Westerlind KC. Physical activity and cancer prevention -mechanisms. Med Sci Sports Exerc. 2003;35(11):1834-40.

21. Bray F, McCarron P, Parkin D. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2004;6:229-39.
22. Ziegler R, Hoover R, Pike M, Hildesheim A, Nomura A, West D, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1819-27.
23. López O, Lazcano E, Tovar V, Hernández M. La epidemia de cáncer de mama en México: ¿consecuencia de la transición demográfica? *Salud Publica Mex.* 1997(39):259-65.
24. Porter P. Westernizing women's risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med.* 2008(3):358-64.
25. Morimoto T, Nagao T, Okazajy Kira M, Nakagawa Y, Tangoku A. Current status of breast cancer in the world. *Jap Breast Can Soc.* 2009;16:2-9.
26. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol* 2001;6:15;9.
27. Irwin ML. Randomized controlled trials of physical activity and breast cancer prevention. *Exerc Sport Sci Rev.* 2006;34(4):182-93.
28. Holli K. Breast cancer. *Duodecim Medical Publications [Internet].* 2007 octubre 2011. Available from: <http://ebmg.wiley.com/ebmg/>
29. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer *N England J Med.* 2001;344(26):1997-2008.
30. Schultz-Hector S, Trott K-R. Radiation-induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics.* 2007;67(1):10-8.
31. Renzi RH, Straus KL, Glatstein E. Radiation-induced myocardial disease. In: FM. Muggia MDG, & J.L. Speyer (Eds.), editor. *Cancer treatment and the heart* Baltimore: MD: Johns Hopkins University Press.; 1992. p. 289-95.
32. Rubin P, Finkelstein J, Shapiro D. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: Interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 1992;24(1):93-101.
33. D'Avella D, Ciccirello R, Angileri FF, Lucerna S, La Torre D, Tomasello F. Radiation-induced blood-brain barrier changes: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Acta Neurochir* 1998;71:282-4.
34. Kornblith AB, Herndon JE, Weiss RB, Zhang C, Zuckerman EL, Rosenberg S, et al. Long-term adjustment of survivors of early-stage breast carcinoma, 20 years after adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2003;98(4):679-89.
35. Robles SC, Galanis E. El cáncer de mama en américa latina y el caribe Organización Panamericana de la Salud. 2002;12(2):98-102
36. Lozano R, Gómez H, Lewis S, Torres L, López L. Tendencias del cáncer de mama en América Latina y El Caribe. *salud pública de méxico.* 2009; 51(147-156).
37. Kellen E, Vansant G, Christiaens M-R, Neven P, Limbergen V. Lifestyle changes and breast cancer prognosis: a review. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;114(1):13-22.
38. Organization WH. The global burden of diseases 2004. [cited 2012noviembre 3]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional/en/index.html.
39. Coronato S, Lagunes GE, Spinelli O, Di Girolamo W. Marcadores tumorales en cáncer de mama. *Medicina.* 2002;62 (1):73-82.
40. Martínez E, Marcos M, Domínguez MA, Arias F, Villafranca E, Dueñas MT, et al. Marcadores tumorales circulantes con valor pronóstico. *ANALES* 2000;24 (Supl. 1):53-61.
41. Campbell KL, McTiernan A. Exercise and biomarkers for cancer prevention studies. *J Nutr.* 2007;137:161S-9S.

42. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(33):5287-312.
43. Lumachi F, Brandes A, Ermani M, Bruno G, Boccagni P. Sensitivity of serum tumor markers CEA and CA 15-3 in breast cancer recurrences and correlation with different prognostic factors. *Anticancer Res*. 2000;20:4751-5.
44. Robbins BA, de la Vega D, Ogata K, Tan EM, Nakamura RM. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in solid human malignancies. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1987;111(9):841-5.
45. Ramalho E, Silva-Filho JL, Cartaxo MF, Cavalcanti CB, Rêgo MJ, Oliveira MB, et al. Assessment of changes in the brca2 and p53 genes in breast invasive ductal carcinoma in northeast Brazil. *Biological Research*. 2014;47(3):1-7.
46. Van den Steen P, Rudd M, Dwek A, Opdenaker G. Concepts and principles of o-glycosylation. *Crit. Rev Biochem Mol Biol* 1998;33:151-208.
47. Perkins G, Slater E, Sanders G, Prichard J. Serum tumor Markers. *Am Fam Physician*. 2003;68:1075-82
48. Rochefort H, Capony F, Augereau P, Cavailles V, Garcia M, Morisset M, et al. The estrogen-regulated 52-K-cathepsin-D in breast cancer: From biology to clinical application. *Int J Rad Appl Instrum B* 1987;14(4):377-84.
49. Markićević M, Kanjer K, Mandušić V, Buta M, Nešković-Konstantinović Z, Nikolić-Vukosavljević D. Cathepsin D as an indicator of clinical outcome in early breast carcinoma during the first 3 years of follow-up. *Biomarkers in Medicine*. 2013;7(5):747-58.
50. Gallegos IB, Coutiño R, Martínez G, Hernández P. Marcadores glicosilados en cáncer de mama REB 2008;27(2):52-9.
51. Biong M, Gram IT, Brill I, Johansen F, Solvang HK, Alnaes GI, et al. Genotypes and haplotypes in the insulin-like growth factors, their receptors and binding proteins in relation to plasma metabolic levels and mammographic density. *BMC Med Genomics*. 2010;3:9.
52. Al Sarakbi W, Chong Y, Williams S, Sharma A, Mokbel k. The mRNA expression of IGF-1 and IGF-1R in human breast cancer: association with clinico-pathological parameters. *J Carcinog*. 2006;5 (16):1-5.
53. El Elj N, Elloumi M, Zaouali M, Latiri I, Lac G, Tabka Z. Discordance dans la réponse hormonale de l'IGF-1 et de la GH à l'exercice submaximal chez des sujets jeunes. *Sci Sports* 2007;22:155-9.
54. Scofield D, McClung H, McClung J, Kraemer W, Rarick K, Pierce J, et al. A novel, noninvasive transdermal fluid sampling methodology: IGF-I measurement following exercise. *AJP-Regul Integr Comp Physiol*. 2011; 300:R1326-R32.
55. Ryan PD, Goss PE. The emerging role of the insulin-like growth factor pathway as a therapeutic target in cancer. *The Oncologist*. 2008;13(1):16-24.
56. Boroujerdi SS, Rahimi R. Acute Gh and IGF1 responses to short vs. long rest period between sets during forced repetitions resistance training system SAJR SPER. 2008; 30(2):31-8.
57. Rosendal L, Langberg H, Flyvbjerg A, Frystyk J, Ørskov H, Kjæ M. Physical capacity influences the response of insulin-like growth factor and its binding proteins to training. *J Appl Physiol*. 2002;93(5):1669-79.
58. Nindl BC, Pierce JR. Insulin-Like Growth Factor I as a Biomarker of Health, Fitness, and Training Status. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;42:39-49.
59. Chen W, Wang S, Tian T, Bai J, Hu Z, Xu Y, et al. Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies. *Eur J Med Genet*. 2009;17:1668 - 75.

60. Allen N, Allen D, Fentiman I, dos Santos Silva I, Peto J, Holly J, et al. A prospective study of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-3 and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2005;92:1283 - 7.
61. Al-Zahrani A, Sandhu MS, Luben RN, Thompson D, Baynes C, Pooley KA, et al. IGF1 and IGFBP3 tagging polymorphisms are associated with circulating levels of IGF1, IGFBP3 and risk of breast cancer. *Hum Mol Genet.* 2006;15 (1):1-10.
62. Battaglini C, Mihalik JP, Bottaro M, Dennehy C, Petschauer M, Hairston L, et al. Effect of exercise on the caloric intake of breast cancer patients undergoing treatment. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41:709-15.
63. Bahr C, Groner B. The IGF-1 receptor and its contributions to metastatic tumor growth novel approaches to the inhibition of IGF-1R function. *Growth Factors.* 2005;23 (1):1-14.
64. Canzian F, McKay JD, Cleveland RJ, et al. Polymorphisms of genes coding for insulin-like growth factor 1 and its major binding proteins, circulating levels of IGF-I and IGFBP-3 and breast cancer risk: results from the EPIC study. *Br J Cancer* 2006(94):299 – 307.
65. Espelund U, Cold S, Frystyk J, Rskov H, Flyvbjerg A. Elevated free IGF2 levels in localized, early-stage breast cancer in women. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:595–601.
66. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet.* 2004;363(9418):1346-53.
67. Schernhammer ES, Holly JM, Pollak MN, Hankinson SE. circulating levels of insulin-like growth factors, their binding proteins, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2005;14(3):699-704.
68. Renehan AG, Harvie M, Howell A. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and breast cancer risk: eight years on. *Endocrine-Related Cancer.* 2006(13):273–8.
69. Grønbaek H, Flyvbjerg A, Mellemkjær L, Tjønneland A, Christensen J, Sørensen HT, et al. Serum Insulin-Like Growth Factors, insulin-like growth factor binding proteins, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(11):1759 - 64.
70. YU H, Levesque MA, Khosravi MJ, Papanastasiou-Diamandi A, Clark GM, Diamandis EP. Insulin-like growth factor-binding protein-3 and breast cancer survival. *Int J Cancer.* 79:624-8.
71. Neuhausen SL, Brummel S, Chun Ding Y, Singer CF, Pfeiler G, Lynch HT, et al. Genetic variation in insulin-like growth factor signaling genes and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 carriers. *Breast Cancer Res.* 2009;11 (5):1-12.
72. dos Santos Silva I, Johnson N, De Stavola B, Torres-Mejía G, Fletcher O, Allen DS, et al. The insulin-like growth factor system and mammographic features in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2006;15(3):449-55.
73. Fürstenberger G, Senn H-J. Insulin-like growth factors and cancer. *The Lancet Oncology.* 2002;3(5):298-302.
74. Elj NE, Zaouali M, Tabka Z, Kammoun A, Gharbi N, El Fazaa S. Effects of endurance training on plasma IGF-1 concentrations in rat. *Sci Sports* 2007;22:54-6.
75. Frystyk J. Exercise and the growth hormone–Insulin-Like growth factor Axis. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(1):58-66.
76. Gordon SE, Kraemer WJ, Vos NH, Lynch JM, Knuttgen HG. Effect of acid-base balance on the growth hormone response to acute high-intensity cycle exercise. *Journal of Applied Physiology.* 1994;76(2):821-9.
77. Kostka T, Patricot M, Mathian B, Lacour J, Bonnefoy M. Anabolic and catabolic hormonal responses to experimental two-set low-volume resistance exercise in sedentary and active elderly people. *Aging Clin Exp Res.* 2003;15:123-30.
78. Hagberg JM, Seals DR, Yerg JE, Gavin J, Gingerich R, Premachandra B, et al. Metabolic responses to exercise in young and older athletes and sedentary men. *Journal of Applied Physiology.* 1988;65(2):900-8.

79. Koistinen H, Koistinen R, Selenius L, Ylikorkala Q, Seppala M. Effect of marathon run on serum IGF-I and IGF-binding protein 1 and 3 levels. *Journal of Applied Physiology*. 1996;80(3):760-4.
80. Eliakim A, Brasel J, Mohan S, Wong W, Cooper D. Increased physical activity and the growth hormone-IGF-I axis in adolescent males. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1998(275):308-14.
81. Jahreis G, Kauf E, Fröhner G, Schmidt HE. Influence of intensive exercise on insulin-like growth factor I, thyroid and steroid hormones in female gymnasts. *Growth regulation*. 1991;1(3):95-9.
82. Berg U. The IGF-IGFBP system in aerobic exercise- with focus on skeletal muscle. Sweden Karolinska Institute; 2007.
83. Cappon J, Brasel J, Mohan S, Cooper D. Effect of brief exercise on circulating insulinlike growth factor I. *J Appl Physiol*. 1994;76:2490-6.
84. Desvigne N, Barthélémy J-C, Frèreb D, Gay-Montchampc J-P, Costesa F. Évolution chez l'homme de l'Insulin-Like Growth Factor-I dans le liquide interstitiel musculaire suite à un exercice en résistance. *Sci Sports* 2007 22:117-9.
85. Schwarz A, Brasel J, Hintz R, Mohan S, Cooper D. Acute effect of brief low- and high-intensity exercise on circulating insulinlike growth factor (IGF) I, II, and IGF-binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3492-7.
86. Berg U, Bang P. Exercise and circulating insulin-like growth factor I. *Horm Res*. 2004;62(suppl 1):50-8.
87. Berg U, Saltin B, Hall K. Net fluxes of IGF-I, IGFBP-1, insulin, GH and energy substrates over contracting muscle during prolonged exercise in healthy men. *Endocrinol Metab*. 1997;4:313-20.
88. Brahm H, Piehl-Aulin K, Saltin B, Ljunghall S. Net fluxes over working thigh of hormones, growth factors and biomarkers of bone metabolism during short lasting dynamic exercise. *Calcif Tissue Int* 1997;60:175-80.
89. Bamman MM, Shipp JR, Jiang J, Gower BA, Hunter GR, Goodman A, et al. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *J Appl Physiol* 2001; 280: E383-E90.
90. Psilander N, Damsgaard R, Pilegaard H. Resistance exercise alters MRF and IGF-I mRNA content in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2003; 3 : 1038-44
91. Hameed M, Toft AD, Pedersen BK, Harridge SDR, Goldspink G. Effects of eccentric cycling exercise on IGF-I splice variant expression in the muscles of young and elderly people. *Scand J Med Sci Sports* 2008;18:447-52.
92. Orenstein MR, Friedenreich CM. Review of Physical Activity and the IGF Family. *J Phys Act Health*. 2004;1:291-320.
93. Eliakim A, Brasel J, Mohan S, Barstow T, Berman N, Cooper D. Physical fitness, endurance training, and the growth hormoneinsulin- like growth factor I system in adolescent females. . *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3986-92.
94. Scheett T, Nemet D, Stoppani J, Maresh C, Newcomb R, Cooper D. The effect of endurance-type exercise training on growth mediators and inflammatory cytokines in pre-pubertal and early pubertal males. *Pediatr Res*. 2002;52:491-7.
95. Filaire E, Jouanel P, Colombier M, Bégue R, Lac G. Effects of 16 weeks of training prior to a major competition on hormonal and biochemical parameters in young elite gymnasts. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(5):741-50.
96. Schmitz KH, Ahmed RL, Yee D. Effects of a 9-month strength training intervention on insulin, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGFBP-1, and IGFBP-3 in 30–50-year-old women. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2002;11:1597-604.

97. Koziris LP, Hickson RC, Chatterton RT, Groseth RT, Christie JM, Goldflies DG, et al. Serum levels of total and free IGF-I and IGFBP-3 are increased and maintained in long-term training. *J Appl Physiol*. 1999;86(4):1436-42.
98. Nemet D, Connolly PH, Pontello-Pescatello AM, Rose-Gottron C, Larson JK, Galassetti P, et al. Negative energy balance plays a major role in the IGF-I response to exercise training. *J Appl Physiol* 2004;96:276-82.
99. Eliakim A, Scheett T, Newcomb R, Mohan S, Cooper D. Fitness, training, and the growth hormone insulin-like growth factor I axis in prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2797-802.
100. Poehlman E, Rosen C, Copeland K. The influence of endurance training on insulin-like growth factor-1 in older individuals. *Metabolism*. 1994;43:1401-5.
101. Borst SE, Vincent KR, Lowenthal DT, Braith RW. Effects of resistance training on insulin-like growth factor and its binding proteins in men and women aged 60 to 85. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):884-8.
102. Parkhousea WS, Couplandb DC, Lia C, Vanderhoeka KJ. IGF-1 bioavailability is increased by resistance training in older women with low bone mineral density. *Mech Ageing Dev*. 2000;113:75-83.
103. Bermon S, Ferrari P, Bernard P, Altare S, Dolisi C. Responses of total and free insulin-like growth factor- I and insulin like growth factor binding proteine-3 after resistance exercise and training in elderly subjects. *Acta Physiol Scand*. 1999;165:51-61.
104. Borst SE, De hoyos DV, Garzarella L, Vincent K, Pollock BH, Lowenthal DT, et al. Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF binding proteins. *Med Sci Sports Exerc* 2000;33(4):648-53
105. Irwin M, Crumley D, McTiernan A, Bernstein L, Baumgartner R, Gilliland F, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer Pract*. 2003;97(7):1746-57.
106. Thune I, Furberg A-S. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33((6 Suppl)):530-50.
107. Lee. I. Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(11):1823-7.
108. Lahmann P, Friedenreich C, Schuit A, Salvini S, Allen NE, Key TJ, et al. Physical activity and breast cancer risk the european prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(1):36-42.
109. Hoffman-Goetz L, Apter D, Demark-Wahnefried W, Goran MI, McTiernan A, Reichman ME. Possible mechanisms mediating an association between physical activity and breast cancer. *Cancer*. 1998;83(suppl):621-8.
110. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2006;175(1):34-41.
111. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* 2014;25:1293-1311.
112. Adams SA, Matthews CE, Hebert JR, Moore CG, Cunningham JE, Shu X-O, et al. Association of physical activity with hormone receptor status: the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1170-8.
113. Albanes D, Blair A, Taylor PR. Physical activity and risk of cancer in the NHANES I population. *Am J Public Health* 1989;79:744-50.
114. Bertrand T, Friedenreich CM. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: Results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(1):57-64.

115. Carpenter C, Ross R, Paganini-Hill A, Bernstein L. Lifetime exercise activity and breast cancer risk among post-menopausal women. *Br J Cancer* 1999; 80(11):1852-8.
116. Chen C-L, White E, Malone KE, Daling JR. Leisure-time physical activity in relation to breast cancer among young women (Washington, United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:77-84.
117. Colditz G, Feskanich D, Chen W, Hunter D, Willett W. Physical activity and risk of breast cancer in premenopausal women. *Br J Cancer* 2003;89:847 - 51.
118. Dallal CM, Sullivan-Halley J, Ross RK, Wang Y, Deapen D, Horn-Ross PL, et al. Long-term recreational physical activity and risk of invasive and in situ breast cancer the california teachers study. *Arch Intern Med.* 2007;167:408-15.
119. Harrison S, Hayes SC, Newman B. Level of physical activity and characteristics associated with change following breast cancer diagnosis and treatment. *Psycho-Oncology.* 2009(18):387–94.
120. Moore D, Folsom A, Mink P, Hong C, Anderson K, Kushi L. Physical activity and incidence of postmenopausal breast cancer. *Epidemiology.* 2000;11:292-6.
121. Bardia A, Hartmann L, Vachon CM, Vierkant RA, Wang AH, Olson JE, et al. Recreational physical activity and Risk of postmenopausal breast cancer based on hormone receptor status. *Arch Intern Med.* 2006;166:2478-83.
122. Blanchard CM, Cokkinides V, Courneya KS, Nehl EJ, Stein K, Bake F. A comparison of physical activity of posttreatment breast cancer survivors and noncancer controls. *J Behav Med.* 2003;28:140-9.
123. Gammon MD, John EM, Britton JA. Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90 (2):100-17.
124. Margolis KL, Mucci L, Braaten T, Kumle M, Lagerros YT, Adami H-O, et al. Physical activity in different periods of life and the risk of breast cancer: The Norwegian-Swedish women's lifestyle and health cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):27–32.
125. Schmitz K, Courneya K, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão D, Pinto B, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(7):1409-26.
126. Dorgan JF, Brown C, Barrett M, Splansky GL, Kreger BE, D'Agostino RB, et al. Physical activity and risk of breast cancer in the Framingham heart study. *Am J Epidemiol.* 1994;139:662-9.
127. Thune I, Breent T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;336(18):1269 -75.
128. Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee I-M. Physical activity and breast cancer risk in the College Alumni Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 1998;9:433-9.
129. Rockhill B, Willett W, Hunter D, et al. Prospective Study of Recreational Physical Activity and Breast Cancer Risk. *Arch Intern Med.* 1999;159:2290-6.
130. Bernstein L, Henderson B, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross R. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1403-8.
131. Friedenreich CM, Rohan TE. Physical activity and risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev.* 1995;4:145-51.
132. Coogan PF, Newcomb PA, Clapp RW, Trentham-Dietz A, Baron JA, Longnecker MP. Physical activity in usual occupation and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 1997.;8:626-31.
133. Shoff SM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Remington PL, Mittendorf R, Greenberg ER, et al. Early-life physical activity and postmenopausal breast cancer: effect of body size and weight change. . *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2000;9:591-5, .
134. Monninkhof E, Elias S, Vlems F, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology.* 2007;18(1):137-57.

135. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Moderators of the effects of exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy: A randomized controlled trial. *Cancer* 2008;112 (8):1845-53.
136. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, et al. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334:517-24.
137. Verloop J, Rookus MA, Van der Kooy K, Leeuwen FE. Physical Activity and Breast Cancer Risk in Women Aged 20–54 Years. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(2): 128-35.
138. Moradi T, NyreÅn O, Zack M, Magnusson C, Persson I, Adami H. Breast cancer risk and lifetime leisure-time and occupational physical activity (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2000;11:523-31.
139. Mittendorf R, Longnecker MP, Newcomb PA, Dietz AT, R. GE, Bogdan GF, et al. Strenuous physical activity in young adulthood and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 1995.;6:347-53.
140. Wyshak G, Frisch RE. Breast cancer among female college athletes compared to non-athletes: a 15-year follow-up. *Br J Cancer*. 2000;82:726-30.
141. Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Inoue M, Takezaki T, Kuroishi T, et al. A large-scale, hospital-based case-control study of risk factors of breast cancer according to menopausal status. *Res Jpn J Cancer*. 1995.;86:146-54.
142. D'Avanzo B, Nanni O, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Giacosa A. Physical activity and breast cancer risk. *Cancer. Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5:155-60.
143. McTiernan A, Stanford J, Weiss N, Daling J, Voigt L. Occurrence of breast cancer in relation to recreational exercise in women age 50-64 years. *Epidemiology*. 1996;7:598-604.
144. Mezzetti M, La Vecchia C, Decarli A, Boyle P, Talamini R, Franceschi S. Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:389-94.
145. Ueji M, Ueno E, Osei-Hyiaman D, Takahashi H, Kano K. Physical activity and the risk of breast cancer: a case-control study of Japanese women. *JEpidemiol*. 1998.; 8:116-22.
146. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Occupational and leisure time physical activity and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer*. 1999.;35:775-8.
147. Fraser GE, Shavlik D. Risk factors, lifetime risk, and age at onset of breast cancer. *Ann Epidemiol*. 1997;7:375-82.
148. Frisch RE, Wyshak G, Albright NL, Albright TE, Schiff I, Witschi J, et al. Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. *Br J Cancer*. 1985;52:885-91.
149. Zheng W, Shu XO, McLaughlin JK, Chow W-H, Gao YT, Blot WJ. Occupational physical activity and the incidence of cancer of the breast, corpus uteri, and ovary in Shanghai. *Cancer*. 1993;71:3620-4,.
150. Marcus PM, Newman B, Moorman PG, Millikan RC, Baird DD, Qaqish B, et al. Physical activity at age 12 and adult breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*. 1999;10:293-302.
151. Kim C-J, Kang D-H, Park J-W. A Meta-Analysis of aerobic exercise interventions for women with breast cancer. *West J Nurs Res*. 2009;31(4):437-61.
152. Floyd A, Moyer A. Group versus individual exercise interventions for women with breast cancer: a meta-analysis. *Health Psychol Rev*. 2009;4(1):22-41.
153. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SSK, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012:344-70.
154. Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer

- survivors: The Yale exercise and survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2009;18:306-13.
155. Courneya K, Mackey J, McKenzie D. Exercise for breast cancer survivors: research evidence and clinical guidelines. *Phys Sportsmed*. 2002;30(8):33-42.
156. Kirshbaum MN. A review of the benefits of whole body exercise during and after treatment for breast cancer. *J Clin Nurs* 2007;16(1):104-21.
157. Knols R, Aaronson N, Uebelhart D, et al. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: A systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:3830-42.
158. Markes M, Brockow T, Resch K. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
159. Pinto MB. Methodological Issues in Exercise Intervention Research in Oncology. *Semin Oncol Nurs*. 2007;23(4):297-304.
160. Loprinzi PD, Cardinal BJ, Smit E, Winters-Stone KM. Physical activity and breast cancer risk. *Journal of Exercise Science & Fitness*. 2012;10:1-7.
161. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011;28:753-65.
162. Rundle A. Molecular Epidemiology of Physical Activity and Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(1):227-36.
163. Friedenreich C. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;Vol. 10:287-301.
164. Bruning PF, Bonfrère JMG, van Noord PAH, Hart AAM, de Jong-Bakker M, Nuijten WJ. Insulin resistance and breast-cancer risk. *International Journal of Cancer*. 1992;52(4):511-6.
165. Ballard-Barbash R, Birt DF, Kestin M, King IB. perspectives on integrating experimental and epidemiologic research on diet, anthropometry and breast cancer. *The Journal of Nutrition*. 1997;127(5):936S-9S.
166. Furberg A-S, Jasienska G, Bjurstam N, Torjesen PA, Emaus A, Lipson SF, et al. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Epidemiol Biomark Prev*. 2005;14(1):33-40.
167. Thompson HJ. Pre-clinical investigations of physical activity and cancer: a brief review and analysis. *Carcinogenesis*. 2006;vol.27 (10):1946-9.
168. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:721-7.
169. Neilson HK, Friedenreich CM, Brockton NT, Millikan RC. Physical activity and postmenopausal breast cancer: Research proposed biologic mechanisms and areas for future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):11-27.
170. Emaus A, Veierkd MB, Furberg A-S, Espetvedt S, Friedenreich CM, Ellison PT, et al. Physical activity, heart rate, metabolic profile, and estradiol in premenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2008;08:1022,30.
171. Atkinson Charlotte, Lampe JW, Tworoger SS, Ulrich CM, Bowen D, Irwin ML, et al. Effects of a moderate intensity exercise intervention on estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(5):868-74.
172. Coyle YM, Xie X-J, Lewis CM, Bu D, Milchgrub S, Euhus DM. Role of physical activity in modulating breast cancer risk as defined by *apc* and *rassf1A* promoter hypermethylation in nonmalignant breast tissue *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(2):192-6.
173. McTiernan A, Schwartz RS, Potter J, Bowen D. Exercise Clinical Trials in Cancer Prevention Research: A Call to Action. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1999;8(3):201-7.

174. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Carpenter CL, Bernstein L. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:681-7.
175. Westerlind KC, McCarty HL, Gibson KJ, Strange R. Effect of exercise on the rat mammary gland: implications for carcinogenesis. *Acta Physiol Scand.* 2002;175:147 - 56.
176. McTiernan A. Behavioral risk factor en breast cancer: can risk be modifie? *The oncologist.* 2003;8:326-34.
177. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes and Control* 1998;9: 487-509.
178. Slattery ML, Edwards S, Murtaugh MA, Swenney C, Herrick J, Byers T, et al. Physical activity and breast cancer risk among women in the southwestern united states. *Ann Epidemiol.* 2007;Vol. 17:342 -53.
179. Rowbotton DG, Green KJ. Acute exercise effects on the immune system. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2000;32(7):S396-S405.
180. Mackinnon LT. Immunity in athletes. *Int J Sports Med* 1997;18:S62-8.
181. Nieman D. Exercise immunology: practical applications. *Int J Sports Med.* 1997;18:S91-S100.
182. Shephard RJ, Shek PN. Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: a meta-analysis. *Sports Med.* 1999;28:177-95.
183. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Mackey JR. Physical exercise and immune system function in cancer survivors. A comprehensive review and future directions. *Cancer.* 2002;94(2):539-51.
184. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood.* 1997;90(1):3390-4.
185. Peters C, Lötzerich H, Niemeier B, Schüle K, Uhlenbruck G. Influence of a moderate exercise training on natural killer cytotoxicity and personality traits in cancer patients. *Anticancer research.* 1994;14(3A):1033-6.
186. Nieman DC, Cook VD, Henson DA, Suttles J, Rejeski WJ, Ribisl PM, et al. Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients. *International journal of sports medicine.* 1995;16(5):334-7.
187. Na Y-M, Kim M-Y, Kim Y-K, Ha Y-R, Yoon DS. Exercise therapy effect on natural killer cell cytotoxic activity in stomach cancer patients after curative surgery. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2000;81(6):777-9.
188. Peters C, LÖTzerich H, Niemeir B, SCHÜLe K, Uhlenbruck G. Exercise, cancer and the immune response of monocytes. *Anticancer research.* 1995;15(1):175-9.
189. Gabriel H, W K. The acute immune response to exercise: what does it mean? . *Int J Sports Med.* 1997; 18:S28-S45.
190. Gabriel H, Schwarz L, Steffens G, Kindermann W. Immunoregulatory hormones, circulating leukocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities. . *Int J Sports Med.* 1992;13:359-66.
191. Hansen J, Wilsgard L, Osterud B. Biphasic changes in leukocytes induced by strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1991;62:157-61.
192. McCarthy DA, Grant M, Marbut M. Brief exercise induces an immediate and a delayed leukocytosis. *Br J Sports Med.* 1991;25:191-5.
193. Tehard B, Friedenreich C, Oppert J, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: Results from the cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(1):57–64.
194. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* 2005;293 (20):2479-86.

195. Yang D, Bernstein L, Wu AH. Physical activity and breast cancer risk among Asian-American women in Los Angeles: a case-control study. *Cancer*. 2003;15;97(10):2565-75.
196. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Bersch AJ, Stampfer MJ, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(2):379-86.
197. Stricker CT, Drake D, Hoyer K-A, Mock V. Evidence-Based practice for fatigue management in adults with cancer: Exercise as an intervention. *Oncol Nurs Forum* 2004;31(5):963-76.
198. Timmer EC, De Créé C, Belgium Z. Effect of energy deficiency on estrogen metabolist in female athletes. *American College of Sports Medicine*. 2008;Med Sci Sports Exerc. 2007 Jul;39(7):1090-7:397.
199. Schmitz KH, Warren M, Rundle AG, Williams NI, Gross MD, Kurzer MS. Exercise effect on oxidative stress is independent of change in estrogen metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(1):220-3.
200. Nieman DC, Miller AR, Henson DA, Warren BJ, Gusewitch G, Johnson RL, et al. Effect of high- versus moderate-intensity exercise on lymphocyte subpopulations and proliferative response. *Int J Sports Med*. 1994.;15:199-206.
201. Pedersen B, Rohde T, Zacho M, Phys F. Immunity in athletes. *J Sports Med*. 1996.;36:236-45.
202. Pedersen BL. Molecular and Cellular Exercise Physiology. In: Mooren F, Vo" lers K, editors. Champaign,: Human Kinetics; 2005. p. 321–9.
203. Bacurau AV, Belmonte M, Navarro f, Morales rm, Pontes FL, Pesquero JL, et al. Effect of a high-intensity exercise training on the metabolism and function of macrophages and lymphocytes of walker 256 tumor-bearing rats. *Exp Biol Med* 2007;232(10):1289-99.
204. Brenner I, Shek P, Shephard R. Infection in athletes. *Sports Med*. 1994; 17:86-107.
205. Heath G, Ford E, Craven T, Macera C, Jackson K, Pate R. Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med Sci Sports Exerc*. 1991; 23:152-7.
206. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness*. 1990;30:316-28.
207. Peters E. Exercise, immunology and upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med*. 1997;18:S69-S77.
208. Quist M, Rorth M, Zacho M, Andersen C, Moeller T, Midtgaard J, et al. High-intensity resistance and cardiovascular training improve physical capacity in cancer patients undergoing chemotherapy. *Scand J Med Sci Sports* 2006;16:349-57.
209. McTiernan A. Intervention studies in exercise and cancer prevention. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(11):1841-5.
210. Lee I-M, Rexrode KM, Cook NR, Hennerkens CH, Burin JE. Physical activity and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:137-45.
211. Xiang H, Wang Y, Nie S. Meta-Analysis of the association between insulin-like growth factor binding protein 3 genetic polymorphisms and colorectal cancer susceptibility. *PLoS One*. 2013;8(3).
212. Hu Y, Nagata C, Shimizu H, Kaneda N, Kashiki Y. Association of body mass index, physical activity, and reproductive histories with breast cancer:a case-control study in Gifu,. *Japan Breast Cancer Res Treat* 1997;43(1):65-72.
213. Mantilla Toloza S, Gómez-Conesa A. El Cuestionario Internacional de Actividad Física. Un instrumento adecuado en el seguimiento de la actividad física poblacional. *Rev Iberoam Fisioter Kinesol*. 2007;10(01):48-52.
214. Ainsworth B, Bassett DJ, Strath S, Swartz A, O'Brien W, Thompson R, et al. Comparison of three methods for measuring the time spent in physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise* [2000, 32(9 Suppl):S457-64. 2000;32(9 Suppl):S457-64.

215. Ainsworth BE, Macera C, Jones D, Reis J, Addy C, Bowles H, et al. Comparison of the 2001 BRFSS and the IPAQ physical activity questionnaires. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1584-92.
216. Brown W, Bauman A, Chey T, Trost S, Mummery K. Method: Comparison of surveys used to measure physical activity. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2004;28(2):128-34.
217. Ekelund U, Sepp H, Brage S, Becker W, Jakes R, Hennings M, et al. Criterion-related validity of the last 7-day, short form of the International Physical Activity Questionnaire in Swedish adults. *Public Health Nutr* 2006;9(258-265).
218. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. Eighth ed: American College of Sports Medicine; 2000.
219. Kline G, Porcari J, Hintermeister R, Freedson P, Mccarron R, Ross J, et al. Estimation of VO₂max from a one-mile track walk, gender, age, and body weight. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1987;19(3):253-9.
220. Abadie BR, L. A, Schuler PB. Does a regression equation to predict maximal strength in untrained lifters remain valid when the subjects are technique trained?. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 1999;13(3):259-63.
221. Stickland MK, Petersen SR, Bouffard M. Prediction of Maximal Aerobic Power From the 20-m Multi-stage Shuttle Run Test. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 2003;28(2):272-82.
222. Aziz A, Tan F, Teh K. A pilot study comparing two field tests with the treadmill run test in soccer players. *J Sports Sci Med*. 2005;4(2):105-2.
223. Chatterjee P, Banerjee AK, Das P. A Prediction equation to estimate the maximum oxygen uptake of school-age girls from Kolkata, India. *Malays J Med Sci*. 2011;18(1):25-9.
224. Martínez-Lagunas V, Hartmann U. Validity of the Yo-Yo intermittent recovery test level 1 for direct measurement or indirect estimation of maximal oxygen uptake among female soccer players. *Int J Sports Physiol Perform* 2014; Epub ahead of print.
225. Fernández JA, De Paz JA. Cáncer de mama y ejercicio físico: Revisión. *Hacia la Promoción de la Salud*. 2012;17(1):135-53.
226. Latka RN, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Irwin ML. Adherence to a randomized controlled trial of aerobic exercise in breast cancer survivors: the Yale exercise and survivorship study. *J Cancer Surviv*. 2009; 3:148-57.
227. Hsieh CC, Sprod LK, Hydock DS, Carter SD, Hayward R, Schneider CM. Effects of a Supervised Exercise Intervention on Recovery From Treatment Regimens in Breast Cancer Survivors. *Oncol Nurs Forum* 2008;35(6):909-15.
228. Klika RJ, Callahan KE, Golik KS. Exercise capacity of a breast cancer survivor: A case study. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;Vol. 40, No. 10:1711-6.
229. Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, Chen WY, Salinardi T, Chen H, et al. Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008;26:907-12.
230. Rabin C, Bernardine B, Dunsiger S, Nash J, Trask P. Exercise and relaxation intervention for breast cancer survivors: feasibility, acceptability and effects. *Psychooncology*. 2008;18(3):258-66.
231. Milne HM, Wallman KE, Gordon S, Courneya KS. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108:279-88.
232. Pinto BM, Frierson GM, Rabin C, Trunzo JJ, Marcus BH. Home-Based physical activity intervention for breast cancer patients. *Am J Clin Oncol*. 2005;23:3577-87.
233. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: Cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol*. 2003;21(9):1660-8.

234. Daley AJ, Crank H, Saxton JM, Mutrie N, Coleman R, Roalfe A. Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1713-21.
235. Cantarero Villanueva I, Fernández Lao C, Díaz Rodríguez L, Fernández de las Peñas C, del Moral Avila R, Arroyo Morales M. A multimodal exercise program and multimedia support reduce cancer-related fatigue in breast cancer survivors: A randomised controlled clinical trial. *Eur J Integr Med.* 2011;3:189-200.
236. Mulero AL, Colón CL, Cruz C, Burch A. Feasibility of an exercise program for puerto rican women who are breast cancer survivors. *Rehabil Oncol.* 2008;26(2):20-31.
237. Payne JK, Held J, Thorpe J, Shaw H. Effect of exercise on biomarkers, fatigue, sleep disturbances, and depressive symptoms in older women with breast cancer receiving hormonal therapy. *Oncol Nurs Forum* 2008;35(4):635-42.
238. Kaltsatou A, Mameletzi D, Douka S. Physical and psychological benefits of a 24-week traditional dance program in breast cancer survivors. *J Bodyw Mov Ther* 2010(doi:10.1016/j.jbmt.2010.03.002 in press).
239. Mustian KM, Katula JA, Gill DL, Roscoe JA, Lang D, Murphy K. Tai Chi Chuan, health-related quality of life and self-esteem: A randomized trial with breast cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2004;12:871-76.
240. Pinto BM, Clark MM, Maruyama NC, Feder S. Psychological and fitness changes associated with exercise participation among women with breast cancer. *Psycho-Oncology* 2003(12):118–26.
241. Thorsen L, Skovlund E, Strømme SB, Hornslien K, Dahl AA, Fosså SD. Effectiveness of physical activity on cardiorespiratory fitness and health-related quality of life in young and middle-aged cancer patients shortly after chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2378-88.
242. McTiernan A, Tworoger S, Rajan K, Yasui Y, Sorenson B, Ulrich C, et al. Effect of Exercise on Serum Androgens in Postmenopausal Women: A 12-Month Randomized Clinical Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(7):1099-105.
243. Schmitz KH, Ahmed R, Hannan P, Yee D. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14 1672-80.
244. Mustian KM, Katula JA, Zhao H. A Pilot Study to Assess the Influence of Tai Chi Chuan on Functional Capacity Among Breast Cancer Survivors. *J Support Oncol.* 2006;4(3):139-45.
245. Herrero F, Sanjuan AF, Fleck SJ, Foster C, Lucia A. Effects of detraining on the functional Capacity of previously trained breast Cancer Survivors. *Int J Sport Med.* 2007;28(3):257-64.
246. Burnham TR, Wilcox AW. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(12):1863-7.
247. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, Cheville A, Smith R, Lewis-Grant L, et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(7):664-73.
248. Cadmus LA, Salovey P, Yu H, Chung G, Kasl S, Irwin ML. Exercise and quality of life during and after treatment for breast cancer: results of two randomized controlled trials. *Psychooncology.* 2009;18(4):343-52.
249. Sandel SL, Judge JO, Landry N, Faria L, Ouellette R, Majczak M. Dance and movement program improves quality-of-life measures in breast cancer survivors. *Cancer Nurs.* 2005;28(4):301-9.
250. Kolden GG, Strauman TJ, Ward A, Kuta J, Woods TE, Schneider KL, et al. A pilot study of group exercise training (GET) for women with primary breast cancer: feasibility and health benefits. *Psycho-oncology.* 2002;11(5):447-56.
251. Herrero F, San Juan AF, Fleck SJ, Balmer J, Pérez M, Cañete S, et al. Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. *Int J Sports Med* 2006;27(7):573-80.

252. Nicole Culos-Reed S, Carlson LE, Daroux LM, Hatley-Aldous S. A pilot study of yoga for breast cancer survivors: physical and psychological benefits. *Psycho-Oncology*. 2006;15(10):891-7.
253. Busso T, Benoit H, Bonnefoy R, Feasson L, Lacour JR. Effects of training frequency on the dynamics of performance response to a single training bout. *J Appl Physiol*. 2002;92(2):572-80.
254. Weineck J. *Manuel D'entraînement Vigot*, editor. Paris 1990.
255. Astrand P-O, Rodahl K. *Precis de physiologie de l'exercice musculaire* 3ed. Paris Masson; 1994. 530 p.
256. Bicego D, Brown K, Ruddick M, Storey D, Wong C, Harris SR. Exercise for women with or at risk for breast cancer-related lymphedema. *Phys Ther*. 2006;86:1398-405.
257. Schmitz KH. Balancing lymphedema risk: Exercise versus deconditioning for breast cancer survivors. *Exerc Sport Sci Rev*. 2010;38(1):17-24.
258. McKenzie DC, Kalda AL. Effect of upper extremity exercise on secondary lymphedema in breast cancer patients: A pilot study. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(3):463-6.
259. Todd J, Scally A, Dodwell D, Horgan K, Topping A. A randomised controlled trial of two programmes of shoulder exercise following axillary node dissection for invasive breast cancer. *Physiotherapy*. 2008;94(4):265-73.
260. Todd J, Toppingb A. A survey of written information on the use of post-operative exercises after breast cancer surgery. *Physiotherapy*. 2005;91:87-93.
261. Selfe J, Karki A, Simonen R, Malkia E. Efficacy of physical therapy methods and exercise after a breast cancer operation: A Systematic review. *Critical Reviews™ in Physical and Rehabilitation Medicine*. 2001;13(2-3):32.
262. Harris SR, Hugi MR, Olivotto IA, Niesen-Vertommen SL, Dingee CK, Eddy F, et al. Upper extremity rehabilitation in women with breast cancer after axillary dissection: Clinical Practice Guidelines. 2001;13(2-3):13.
263. Jansen R, Van Geel A, De Groot H, Rottier A, Olthius G, Van Putten W. Immediate versus delayed shoulder exercises after axillary lymph node dissection. *Am J Surg*. 1990;160:481-4.
264. Browse D, Goble D, Jones P. Axillary node clearance: who wants to immobilize the shoulder? *Eur J Surg Onco*. 1996;22::569-70.
265. Petrek JA, Peters MM, Nori S, Knauer C, Kinne DW, Rogatko A. Axillary lymphadenectomy: A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization. *Archives of Surgery*. 1990;125(3):378-82.
266. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: Current issues in research and management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2000;50(5):292-307.
267. Lane K, Jespersen D, McKenzie DC. The effect of a whole body exercise programme and dragon boat training on arm volume and arm circumference in women treated for breast cancer. *European Journal of Cancer Care*. 2005;14(4):353-8.
268. Lane K, Worsley D, McKenzie D. Exercise and the Lymphatic System Implications for Breast-Cancer Survivors. *Sports Med* 2005;35 (6):461-71.
269. Kwan ML, Cohn JC, Armer JM, Stewart BR, Cormier JN. Exercise in patients with lymphedema: a systematic review of the contemporary literature. *J Cancer Surviv*. 2011;5:320-36.
270. Harris SR, Niesen-Vertommen SL. Challenging the myth of exercise-induced lymphedema following breast cancer: A series of case reports. *J Surg Oncol*. 2000;74(2):95-8.
271. Irdesel J, Celiktas S. Effectiveness of Exercise and Compression Garments in the Treatment of Breast Cancer Related Lymphedema. *Turk J Phys Med Rehab*. 2007;53:16-21.
272. Zawieja D. Lymphatic Biology and the Microcirculation: Past, Present and Future. *Microcirculation*. 2005;12(1):141-50.
273. Mayhew JL, Johnson BD, LaMonte MJ, Lauber D, Kemmler W. Accuracy of Prediction Equations for Determining One Repetition Maximum Bench Press in Women Before and After

- Resistance Training. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2008;22(5):1570-7
10.19/JSC.0b013e31817b02ad.
274. Cheema BSB, Gaul CA. Full-body exercise training improves fitness and quality of life in survivors of breast cancer. *J Strength Cond Res*. 2006.;20(1):14-21.
275. Kemmler WK, Lauber D, Wassermann A, Mayhew JL. Predicting maximal strength in trained postmenopausal woman. *Journal of Strength & Conditioning Research* (Allen Press Publishing Services Inc). 2006;20(4):838-42.
276. Horvat M, Ramsey V, Franklin C, Gavin C, Palumbo T, Glass LA. A Method for predicting maximal strength in collegiate women athletes. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2003;17(2):324-8.
277. Reynolds JM, Gordon TJ, Robergs RA. Prediction of one repetition maximum strength from multiple repetition maximum testing and anthropometry. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2006;20(3):584-92.
278. Lemieux J, Goodwin PJ, Bordeleau LJ, Lauzier S, Théberge V. Quality-of-Life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: An updated systematic review (2001–2009). *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:178-231.
279. Ahn S, Park B, Noh D, Nam S, Lee E, Lee M, et al. Health-related quality of life in disease-free survivors of breast cancer with the general population. *Ann Oncol*. 2007;18:173-82.
280. Avis NE, Ip E, Foley KL. Evaluation of the quality of life in adult cancer survivors (QLACS) scale for long-term cancer survivors in a sample of breast cancer survivors. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:92.
281. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *Br Med J*. 2005;330(7493):702.
282. Irwin ML, Bowen DJ, Sorensen B, Reeve BB, Meeske KA, Bernstein L, et al. Physical activity, long-term symptoms, and physical health-related quality of life among breast cancer survivors: A prospective analysis. *J Cancer Surviv*. 2007;1:116-28.
283. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27:32.
284. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):743-53.
285. Broeckel J, Jacobsen P, Horton J, al e. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1689-96.
286. Dow K, Ferrell B, Leigh S. An evaluation of the quality of life among long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996;39:261-73.
287. Ferrell B, Grant M, Funk B, al e. Quality of life in breast cancer survivors: Implications for developing support services. *Oncol Nurs Forum* 1998;25:887-95.
288. Miaskowski C, Portenoy R. Update on the assessment and management of cancer-related fatigue. *Principles Practice Supportive Oncol Updates*. 1998; 1:1-10.
289. Nail LM, Jones LS, Greene D, Schipper DL, Jensen R. Use and perceived efficacy of self-care activities in patients receiving chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*. 1991;18(5):883-7.
290. Jerezek-Fossa B, Marsiglia H, Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;41:317-25.
291. Akin S, Can G, Durna Z, Aydiner A. The quality of life and self-efficacy of Turkish breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* 2008;12(5):449-56.
292. WHOQOL, group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res*. 1993;2(2):153-9.

293. Meeske K, Wilder A, Alfano CM, McGregor BA, McTiernan A, Baumgartner KB, et al. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEALD study report. *Qual Life Res.* 2007;16(6):947-60.
294. Courneya KS. Exercise Interventions During Cancer Treatment: Biopsychosocial Outcomes. *Exerc Sport Sci Rev* 2001; 29 (2):60-4.
295. Berger AM, Farr LA, Kuhn BR, Fischer P, Agrawal S. Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33(4):398-409.
296. Cramp F, Byron - Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults.: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11; 2009 [cited 2009 April 9].
297. Bicego D, Brown K, Ruddick M, Storey D, Wong C, Harris SR. Effects of exercise on quality of life in women living with breast cancer: A systematic review. *Breast J.* 2009;15 (1):45–51.
298. Ferrer RA, Huedo-Medina TB, Johnson BT, Ryan S, Pescatello LS. Exercise interventions for cancer survivors: A meta-analysis of quality of life outcomes. *Ann Behav Med.* 2011;41:32-47.
299. Ohira T, Schmitz KH, Ahmed RL, Yee D. Effects of weight training on quality of life in recent breast cancer survivors. *CANCER.* 2006;106(9):2076-83.
300. Mock V, Frangakis C, Davidson N, Ropka M, Pickett M, Poniatowski B, et al. Exercise Manages Fatigue During Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Psychooncology.* 2005;14:464–77.
301. Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N. A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9:56–63.
302. Harrison SA, Hayes SC, Newman B. Age-Related Differences in Exercise and Quality of Life among Breast Cancer Survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 2010;42(1):67-74.
303. Fayers P, Hand D, Bjordal K, Groenvold M. Causal indicators in quality of life research. *Qual Life Res.* 1997;6:393–406.
304. Courneya K, S, Segal R, J, Mackey J, R, Gelmon K, Reid R, D, Friedenreich C, M, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2007;25 (28):4396-404.
305. Demark-Wahnefried W, Douglas Case L, Blackwell K, Marcom PK, Kraus W, Aziz N, et al. Results of a diet/exercise feasibility trial to prevent adverse body composition change in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer.* 2008;8(1):70-9.
306. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005;19(2):135-50.
307. Brady M, Cella D, Mo F, Bonomi A, Tulskey D, Lloyd S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast (FACT-B) quality of life instrument. *J Clin Oncol.* 1997;15:974-86.
308. Fallowfield L, Leaity S, Howell A, Benson S, Cella D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptoms subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;55:187-97.
309. Institut municipal d'investigació mèdica, Unidad de investigación en servicios sanitarios Barcelona. Version española del cuestionario de salud SF36 BiblioPRO@imim.es.
310. de Jong N, Courtens AM, Abu-Saad HH, Schouten HC. Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: A review of the literature. *Cancer Nursing.* 2002;25(4):283-97.
311. Wu HS, McSweeney M. Measurement of fatigue in people with cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2001;28(9):1371-84.

312. Dagnelie PC, Pijls-Johannesma MCG, Pijpe A, Boumans BJE, Skrabanja ATP, Lambin P, et al. Psychometric properties of the revised Piper Fatigue Scale in Dutch cancer patients were satisfactory. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:642-9.
313. Dagnelie PC, Pijls-Johannesma MCG, Pijpe A, Boumans BJE, Skrabanja ATP, Lambin P, et al. Psychometric properties of the revised Piper Fatigue Scale in Dutch cancer patients were satisfactory. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:642-9.
314. Dittner A, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res*. 2004; 56:157-70.
315. Terson D, Topp RV, Swank AM. Effects of aerobic training prior to and during chemotherapy in a breast cancer patient: a case study. *J Strength Cond Res*. 2007;21 (2):635-7.
316. Crowley S, Metzger B, Merajver S, Chottiner E, Krauss J, Rubenfire M, et al. The Effect of a Structured Exercise Program on Fatigue, Strength, Endurance, Physical Self-Efficacy, and Functional Wellness in Women with Early Stage Breast Cancer University of Michigan; 2003.
317. Drouin J. Aerobic exercise training effects on physical function, fatigue and mood status, and oxidative stress in subjects undergoing radiation treatment for breast cancer. Detroit: Wayne State university; 2002.
318. Sánchez R, Matamoros FA, Daza DF. Validación colombiana de la escala FACT-B para medir la calidad de vida de pacientes con cáncer de mama. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2012;63(3):196-206.
319. Brzycki M. Strength testing: Predicting a one-rep max from reps to fatigue. *JOPERD* 1993;64:88-90.
320. Lander J. Maximums based on reps. *NSCA J*. 1985;6:60-1.
321. Jiménez A, De Paz J. Application of the 1rm estimation formulas from the RM in bench press in a group of physically active middle-aged women. *J Hum Sport Exerc*. 2008;3(1):10- 22.
322. Hoeger WWK, Hopkins DR, Barette SL, Hale DF. Relationship between Repetitions and Selected percentages of one repetition maximum: A comparison between untrained and trained males and females. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 1990;4(2):47-54.
323. Robertson RJ, Goss FL, Rutkowski J, Lenz B, Dixon C, Timmer J, et al. Concurrent validation of the OMNI perceived exertion scale for resistance exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2003;35(2):333-41.
324. Ahmed RL, Thomas W, Yee D, Schmitz KH. Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2765-72.
325. Battaglini CL, Mills RC, Phillips BL, Lee JT, Story CE, Nascimento MG, et al. Twenty-five years of research on the effects of exercise training in breast cancer survivors: A systematic review of the literature. *World J Clin Oncol* 2014;5(2):177-90.
326. Spina R, Ogawa T, Kohrt W, et al. Differences in cardiovascular adaptations to endurance exercise training between older men and women. *J Appl Physiol*. 1993;75: 849-55.
327. Spina R, Rashid S, Davila-Roman V, et al. Adaptions in betaadrenergic cardiovascular responses to training in older women. *J Appl Physiol*. 2000;89:2300-5.
328. Holloszy J. Biochemical adaptations in muscle: Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem*. 1967;242:2278-82.
329. Bangsbo J. Physiology of intermittent exercise'. In: Kirkendall WGaD, editor. *Exercise and Sport Science*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000. p. 53–65.
330. Balsom PD, Seger JY, Sjodin B, Ekblom B. Physiological responses to maximal intensity intermittent exercise. *Eur J Appl Physiol* 1992;65:144-9.
331. Bird BRJH, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: Review of potential cardiac problems. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(1):14-24.
332. Azim HA, de Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Annals of Oncology*. 2011; 22 (9):1939-47.

333. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, A. F, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2011;43(7):1334-59.
334. Satariano WA, Ragland DR, DeLorenze GN. Limitations in upper-body strength associated with breast cancer: a comparison of black and white women. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996;49 (5):535-44.
335. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. Roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *American College of Sports Medicine* 2010;42(7):1409-26.
336. Blanchard CM, Baker F, Denniston MM, Courneya KS, Hann DM, Gesme DH, et al. Is absolute amount or change in exercise more associated with quality of life in adult cancer survivors? *J Prev Med*. 2003;37:389–95.
337. Humpel N, Iverson DC. Depression and quality of life in cancer survivors: is there a relationship with physical activity? *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2007;4:65-75.
338. Cella D, Eton D, Lai J-S, et al. Combining anchor and distribution based methods to derive minimal clinically important differences on the functional assessment of cancer therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24:547-61.
339. Valenti M, Porzio G, Aielli F, Verna L, Cannita L, Manno R, et al. Physical exercise and quality of life in breast cancer survivors. *Int J Med Sci* 2008;5(1):24 - 8.
340. Flude ML, Groll D, Woodend K, Tranmer J. Fatigue and physical activity in older patients with cancer: A six-month follow-up study. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36(2):194-202.
341. Del Rio G, Zironi S, Valeriani L, Menozzi R, Bondi M, Bertolini M, et al. Weight gain in women with breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil. Analysis of resting energy expenditure and body composition. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;73:267–73.
342. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2010;4:87-100.
343. Janelins MC, DavisPaul G. , Wideman L, Katula JA, Sprod LK, Peppone LJ, et al. Effects of Tai Chi Chuan on insulin and cytokine levels in a randomized controlled pilot study on breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer*. 2011 11(3):161-70.
344. Irwin ML, McTiernan A, Bernstein L, Gilliland FD, Baumgartner R, Baumgartner K, et al. Relationship of obesity and physical activity with c-peptide, leptin, and insulin-like growth factors in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2881-8.



Foto de David Jay "The Scar Project"

Anexo 1

Bogotá, 3 de junio de 2014

Señores

Jairo Alejandro Fernández Ortega
José Antonio de Paz Fernández

Estimados profesores:

Por medio de la presente dejo constancia de su trabajo como autores del artículo **“Posibles mecanismos de acción biológica de la actividad física en el cáncer de mama”** aprobado para publicación en la sección central titulada: **Actividad física para la salud, deporte y rendimiento**, de la revista LÚDICA PEDAGÓGICA editada por la Facultad de Educación Física de la Universidad Pedagógica Nacional de Bogotá (Colombia) correspondiente al número 19 (2014-I) actualmente en prensa. La revista LÚDICA PEDAGÓGICA, fundada en 1991, publica artículos científicos relacionados con la Educación Física, la Recreación y el Deporte, cuenta con ISSN 0121-4128 y está indexada en PUBLINDEX - COLCIENCIAS categoría B, Internacional Bibliography of the Social Sciences (IBSS), Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (LATINDEX: 32 características cumplidas), la Biblioteca OEI, Índice de Revistas de Educación Superior e Investigación Educativa (IRESIE), ULRICH PERIODICAL DIRECTORY y Educational Research Abstracts (ERA).

Agradecemos su participación con la revista y esperamos seguir contando con su valiosa colaboración.

Cordialmente,



JUAN MANUEL CARREÑO CARDOZO

Editor

Revista LÚDICA PEDAGÓGICA

UNIVERSIDAD PEDAGÓGICA NACIONAL

Facultad de Educación Física

Sede Valmaría

Calle 183 Cra. 54 D Esquina, Bogotá D.C, Colombia - Sur América **PBX:** (571)

6707008 – (571) 6707016 **Fax:** (571) 6707008

revistaludica@pedagogica.edu.co

Efectos de un programa de ejercicio combinado de fuerza y aeróbico de alta intensidad en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama.

Jairo A. Fernández Ortega, *Mg; José A. de Paz Fernández, ** MD.

Abstract

El propósito del estudio fue determinar los efectos de un programa de ejercicio combinado de fuerza y aeróbico de alta intensidad sobre la calidad de vida (QOL), fatiga, consumo pico de oxígeno, fuerza y IGF-I, en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama (PSCAM) sometidas a cirugía, quimioterapia y/o radioterapia y en tratamiento con tamoxifeno. **Método:** Ocho PSCAM realizaron el programa de ejercicio, tres veces por semana durante 21 semanas, a una intensidad del 80%. Se evaluó en pretest y post-test el consumo de oxígeno mediante método indirecto; la fuerza por el método del número de repeticiones, la QOL con el FAT-B y SF36; la fatiga con el PSP y la IGF-I con el método Elisa. **Resultados:** Las ocho participantes tuvieron una adherencia del 97,8%. Se observó un incremento en el pico de oxígeno 39,1% aumento en la fuerza 44% en el brazo sin y con vaciamiento ganglionar. La QOL se mejoró 24% en la SF36 y en la FAT-B. La fatiga disminuyó para el estado de ánimo y para el estado de fatiga 67 % Las concentraciones plasmáticas de IGF-I disminuyeron 22,8 % .**Conclusiones:** Un programa de fuerza y ejercicio aeróbico de alta intensidad puede ser efectivo para la mejora de la QOL, el consumo de oxígeno, la fuerza y disminución de los niveles plasmáticos de IGF-I, en lasPSCAM. **Implications for practice:** Los resultados sugieren que el ejercicio aeróbico de alta intensidad y de fuerza pueden ser una estrategia eficaz en la rehabilitación de las PSCAM. Los próximos pasos incluyen nuevos biomarcadores y un ensayo controlado aleatorizado de gran escala.

*Docente de planta Universidad Pedagógica Nacional de Colombia, Laboratorio de Fisiología del Ejercicio, Bogotá Colombia. (Mg Fernandez); jairofdz@pedagogica.edu.co

** DocenteUniversidad de León (España), Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, Instituto de Biomedicina (IBIOMED). España. (DrDePaz). Correo electrónico: japazf@unileon.es

Keywords: IGF-I, Breast cancer survivors, quality of life, Fatigue; Resistance exercise training;

Physical activity

Introducción

El cáncer de mama es una neoplasia que requiere un tratamiento intenso y prolongado con terapias coadyuvantes que generan diversos efectos a nivel fisiológico y psicológico y que producen un impacto negativo en la calidad de vida de las PSCAM que puede perdurar durante varios años (1). La severidad y la duración de los síntomas dependen del tipo de tratamiento que haya sido aplicado. La acción de la radioterapia, quimioterapia y cirugía no se limita a las células tumorales, estos tratamientos pueden producir daño en tejidos previamente sanos(2) y sus efectos han sido correlacionados con la fatiga, el sueño, la ansiedad y el estrés emocional, de las sobrevivientes de cáncer de mama. Se estima, que la fatiga afecta al 96% de las pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia (3) y al 78- 100% de las sometidas a radioterapia y estos efectos pueden durar varios meses después de finalizado el tratamiento (4). El 48% de estas pacientes, presenta cuadros de depresión y ansiedad (5) En el contexto del cáncer de mama se aborda la fatiga causada por la enfermedad, el tratamiento de la enfermedad, los síntomas físicos y psicológicos resultantes del tratamiento y de la enfermedad. (6)

Algunos estudios han indicado que la radioterapia podría estar implicada en la producción de fibrosis intersticial del miocardio (7) y arterosclerosis en las arterias coronarias y carótidas (8). La quimioterapia y la radioterapia pueden estar ligadas a desórdenes en la función ventricular izquierda debido a una alteración en la morfología ventricular, a una relación anormal entre la presión y el volumen y a un decrecimiento en la fracción de eyección ventricular izquierda(9, 10). Adicionalmente, la cirugía puede estar acompañada de una disección axilar que asociada con la radio terapia generan un riesgo de desarrollar un linfedema.

También, se ha demostrado una asociación directa entre los niveles plasmáticos de IGF-I y el riesgo de cáncer de mama por la función que esta tiene en el desarrollo del tumor, por su efecto en la proliferación celular, la estimulación de la mitosis y apoptosis, eventos que pueden inducir a la transformación de células normales en cancerígenas.(11, 12).

Estudios epidemiológicos (12, 13), revisiones sistemáticas con estudios de cohorte y casos control ,(13-15) y meta-análisis (16, 17), reportan que elevadas concentraciones de IGF- tienen una asociación positiva con el incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopausicas. con tasas de 1,93. (intervalo de confianza del 95%) Las mujeres premenopáusicas con los niveles de IGF-1 en el cuartil más alto, pueden tener el doble de riesgo de desarrollar cáncer de mama, en comparación con las que se encuentran en los cuartiles más bajos(14). Por el contrario bajas concentraciones de IGF-I están asociadas con una disminución del riesgo(18), (17, 19)

Diversos estudios han demostrado la relación que tiene elevadas concentraciones de IGF-I con el riesgo de recurrencia y muerte en pacientes con cáncer de mama.(20) (21)

La idea de la relación entre ejercicio físico y cáncer no es nueva; Rammazzini hace 300 años sugirió, que la actividad física tenía un papel en la etiología del cáncer humano y en 1922 aparecen los primeros estudios epidemiológicos que indican el papel del ejercicio físico en la disminución del riesgo del cáncer (22). A partir de la última década los investigadores alentados por los resultados en estudios sobre animales, consolidaron esta relación.

En la actualidad existe suficiente evidencia epidemiológica y experimental del rol que juega la actividad física en la rehabilitación de las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama.

Ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis y revisiones sistemáticas, han identificado los posibles efectos positivos que tiene el ejercicio físico a nivel cardiopulmonar, (23) en la disminución de: las hormonas sexuales, la masa grasa corporal, los niveles de insulina, IGFs, adipocitoquinas, y la densidad mamográfica. Incremento de la función inmune y mejora de los sistemas de defensa antioxidante y calidad de vida de las PSCAM (24, 25). (26) (27) (28)

Una reciente revisión realizada por Courneya (29) observo que el 92 % de los estudios analizados indicaban un efecto positivo de la actividad física sobre la calidad de vida de estas pacientes incluida la función física, psicológica y emocional. A nivel psicológico se evidencio una disminución en la ansiedad, el estrés y la depresión.

Frente al trabajo de fuerza para estas pacientes hay evidencia que indica que los ejercicios de fuerza estimulan la contracción del músculo esquelético lo cual se convierte en el principal mecanismo de bombeo para el drenaje linfático y venoso, y por lo tanto debe estimular la contracción de los vasos linfáticos, ya que estos son inervados por el sistema nervioso simpático.(30) McKenzie y Kalda(31) han sugerido, que el ejercicio de fuerza del tren superior puede "re-ajustar" el impulso simpático a los vasos linfáticos y por lo tanto ayudar en la gestión a largo plazo de linfedema.

A pesar de la numerosa evidencia científica de la relación entre cáncer de mama y ejercicio físico actualmente no hay consenso frente al: período de exposición, momento crítico de la exposición, intensidad, frecuencia y duración de la actividad física. En general, los estudios sobre la actividad física y cáncer tienen un control inadecuado de la intensidad y el volumen, lo cual dificulta la prescripción del ejercicio, debido a que las respuestas del organismo dependen del nivel de la carga del ejercicio. (25, 32). Algunos estudios sugieren actividad física vigorosa (33, 34), otros plantean actividades físicas de baja intensidad para reducir el riesgo, lo cual no es fácilmente demostrable debido a que el perfil de las alteraciones hormonales ocurre a elevados niveles de actividad física. (33)

Durante muchos años se ha pensado que la actividad física de baja y moderada intensidad reporta los mejores beneficios para las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. Sin embargo, desde hace algunos años desde los estudios de la fisiología del ejercicio se ha cambiado este paradigma y se ha observado como el ejercicio de alta intensidad tiene un mejor efecto en la rehabilitación de estas pacientes, por el impacto que este tipo de cargas tiene en el control de las hormonas sexuales, la masa grasa corporal, la insulina, la IGF-I, las adipocitoquinas, la densidad mamográfica, la función inmune y los sistemas de defensa antioxidante, al igual que puede mejorar aún más la capacidad física y la calidad de vida. (35) Esto se debe a que la magnitud de las cargas de trabajo físico influyen de manera diferente sobre la estabilidad, sensibilidad y velocidad de respuesta. El principio de eficiencia del estímulo de la carga, comprende que la carga debe sobrepasar un umbral determinado para que pueda existir un aumento en la capacidad funcional y cada una de ellas tiene umbrales diferentes, lo cual indica que no cualquier actividad puede provocar un efecto

Existe evidencia científica basada en estudios epidemiológicos, de caso control, revisiones sistemáticas y meta-análisis que evidencian el mejor impacto que tiene la actividad física de alta intensidad, en la disminución del riesgo de cáncer de mama (36, 37), (38), (22) (39) (40) (41) (42) Cuando observamos el impacto de la actividad física de alta intensidad en las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama no existe suficiente evidencia por la baja cantidad de estudios que utilizan este tipo de intensidad en sus programas.

Sin embargo, dentro de estos estudios se han identificado varios hallazgos que son de suma importancia. Por ejemplo, el ejercicio intenso y la pérdida del peso conducen a un cambio en el metabolismo del estrógeno (43) que, debido a su estructura química híbrida (en parte catecolamina, en parte esteroide) ejercen funciones mediadoras cruciales en el hipotálamo y la pituitaria. Altos niveles de actividad física pueden reducir el riesgo de recurrencia y muerte del cáncer de mama a través de la vía de señalización de la insulina y la insulina factor de crecimiento. El ejercicio reduce la circulación de insulina y glucosa lo cual puede afectar los niveles de IGF-1 & FBP (44), que podría dar lugar a disminución de biodisponibilidad de IGF-I, lo que reduce el riesgo de cáncer de recurrencia y mortalidad (45). Igualmente, se ha demostrado que elevados niveles de actividad física están asociados a niveles inferiores de marcadores de inflamación (38)

El ejercicio, especialmente de alta intensidad, reduce los niveles hormonales circulatorios endógenos de estrógenos al igual que la exposición cumulativa por alteraciones en la función menstrual y especialmente cuando se combina con la reducción del consumo de energía. La evidencia en mujeres atletas indica que estas presentan un aumento en los niveles de estrógenos a través de la vía de hidroxilación de C-2, disminuyendo la hidroxilación de C-16- α , lo que puede ser un mecanismo a través del cual la actividad física reduce el riesgo de cáncer de mama en personas activas. (46)

El ejercicio intenso incrementa el umbral de secreción de ACTH y cortisol, mientras que el ejercicio aeróbico disminuye las concentraciones plasmáticas de estos glucocorticoides que tienen un efecto inmunomodulatorio. (47) Los ejercicios aeróbicos de alta intensidad combinados con programas de fuerza han demostrado que pueden tener un mejor efecto en la función física y la reducción de la fatiga muscular en estas pacientes. (48)

Por otra parte, estudios con animales demostraron que el ejercicio de alta intensidad incrementa en 2,8 veces el tiempo de vida de la rata portadora del tumor y reduce en un 10% la masa del tumor, (49) lo cual está asociado con la prevención de cambios inducidos por el tumor en el metabolismo de los macrófagos y linfocitos. Igualmente, en este estudio se identificó una disminución en los niveles plasmáticos de glutamina la cual está asociada con el desarrollo del tumor.

Método.

El objetivo del estudio fue identificar los efectos de un entrenamiento combinado de fuerza y aeróbico de alta intensidad sobre la calidad de vida, la fatiga, la fuerza, la resistencia aeróbica y los niveles plasmáticos de IGF-1.

El estudio fue realizado en el laboratorio de fisiología del ejercicio de la Universidad Pedagógica Nacional y aprobado por el comité de ética de la Clínica del Country (Bogotá, Colombia).

Estrategias de reclutamiento y elegibilidad

El reclutamiento de la población se llevó a cabo a través de publicidad distribuida en todos los centros oncológicos durante un periodo de seis meses y charlas informativas en las fundaciones Amese y Simmos de la ciudad de Bogotá. La muestra fue por conveniencia, del total potencial de mujeres con cáncer de mama se presentaron únicamente 15 pacientes de las cuales solo once cumplían los criterios de inclusión y conformaron el grupo de pacientes del estudio y cuya participación fue voluntaria, no hubo ningún tipo de incentivo monetario. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con estadio de cáncer 0-III, que hayan finalizado en un periodo no superior a tres meses los tratamientos de radioterapia y/o quimioterapia y cirugía, y con una edad entre 30-60 años. Las mujeres excluidas del estudio eran pacientes con patologías cardíacas o metabólicas osteomusculares, afecciones endocrinas o inmunes o contraindicaciones para realizar ejercicio intenso, fumadoras, deportistas y/o que hayan participado en el último año en programas reglados de ejercicio físico. Todas las participantes fueron informadas acerca de todos los detalles del estudio

y firmaron el consentimiento informado y se les realizó un examen cardiológico antes de iniciar el programa

Programa de intervención

La intervención fue realizada bajo la supervisión de especialistas en fisiología del ejercicio, que diseñaron una prescripción individualizada de acuerdo a las condiciones físicas de cada una de las participantes. Durante las sesiones de trabajo estaba presente un médico y equipo de enfermería para garantizar la seguridad de las pacientes. Se realizaron tres sesiones semanales durante 21 semanas de forma individual y supervisada en el laboratorio de fisiología del ejercicio. La duración de las sesiones fue de 30 minutos las primeras tres semanas, incrementándose en 10 minutos cada tres semanas, hasta llegar a una duración de 80 minutos. El tiempo de cada sesión se distribuyó de la siguiente manera: 13% calentamiento, 50% trabajo aeróbico, 25% trabajo de fuerza y 12% vuelta a la calma con estiramientos.

El trabajo aeróbico se realizó sobre banda rodante (Precor 5000) o sobre cicloergómetro (Jaguer900), la intensidad se ajustó en función de la frecuencia cardíaca de reserva propuesta por Karvonen(23), al 60% las seis primeras semanas, al 70% las siguientes seis semanas y al 80% las 9 semanas restantes. Se monitorizó la frecuencia cardíaca con un pulsómetro Polar XTrainerPlus. Los ejercicios se realizaron con un método intervalico de 10 minutos de trabajo y tres de recuperación. Al finalizar cada intervalo se aplicaba la escala de esfuerzo de Borg modificada.

El trabajo de fuerza se realizó con ejercicios de *bíceps curls*, *tríceps extensión*, *hip abducción and aducción*. La carga de trabajo se estimó a partir del cálculo de la fuerza máxima (1RM) a través del método de ζ , iniciándose las tres primeras semanas con 2 series de 10 repeticiones al 10% de 1RM con el brazo sin vaciamiento ganglionar y al 5% con el brazo con vaciamiento ganglionar. Posteriormente se aumentó a 3 series de 15 repeticiones con la misma carga durante tres semanas más y después se incrementó la carga cada seis semanas de acuerdo a la evolución de las participantes hasta llegar al 71% y 60% respectivamente del brazo sin y con vaciamiento ganglionar.

Los datos demográficos, información médica, tratamiento y niveles de actividad física fueron recolectados mediante anamnesis y contraste con informes médicos. Antes y después de la intervención se realizaron las siguientes determinaciones:

Medidas antropométricas

Se evaluó la masa corporal con la báscula electrónica (HealthMetter con 50 gr. de precisión); la estatura con un tallímetro (Martin); el índice de masa corporal (IMC) se calculó utilizando la fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$. Los pliegues cutáneos del bíceps, tríceps, subescapular, suprailíaco, abdominal, muslo y gastronémios, se evaluaron con un adipómetro Harpenden (Baty International RH15, England) y se realizó la sumatoria. El perímetro muscular del brazo se evaluó con una cinta antropométrica Mabis. Todas las mediciones fueron tomadas dos veces por el mismo especialista bajo la metodología IKS y se promedió el valor para el registro.

Actividad física

Al inicio del estudio las participantes respondieron dos encuestas, una sobre sus niveles de actividad física en los últimos seis meses. (50) y otra, de la actividad física realizada en los últimos 7 días (7-DayPAR) (51).

Calidad de vida

Se administró la versión en español del FACT-B, diseñada para pacientes con cáncer de mama, que evalúa la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud, a partir de 5 dimensiones: bienestar físico (con siete subescalas), social y familiar (con seis subescalas), emocional (con seis subescalas), funcional (con siete subescalas), y las preocupaciones acerca de la salud, igualmente se

administró el SF36(versión aguda) que evalúa; función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Adicionalmente, el SF-36 incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior(52). El cuestionario PFS (Piper fatigue scale) que a partir de cuatro sub-escalas (behavioral/severity, affectivemeaning, sensory, cognitive/mood) , observa la fatiga(53). Estos cuestionarios han sido ampliamente utilizados para observar la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama.

Función Física

La estimación del Vo_{2pico} se realizó en banda rodante (Precor 5000) de acuerdo al protocolo del colegio americano (54). El ejercicio fue máximo y se detenía si las participantes presentaban disnea intensa, mareos o dolor de pecho, presión arterial anormal o respuesta de cardíaca anormal. La fuerza máxima dinámica, se evaluó con el protocolo de repeticiones con cargas progresivas , para determinar la carga con la cual las pacientes solo eran capaces de realizar 8 repeticiones y a partir de esta última carga se estima una 1RM con la ecuación propuesta por Bryzcki(1993) $1-RM = 100rep wt / (102.78 - 2.78 \cdot reps)$ (55), donde wt es el peso de la última carga y rep es el número de repeticiones.

Biomarcadores

Se tomaron y analizaron las concentraciones plasmáticas de IGF-I en los laboratorios del instituto de diagnóstico médico especializado (IDIME) a través del método ELISAs(56).

StatisticalAnalyses

Dado el tamaño de la muestra se utilizaran estadísticas descriptivas para determinar el efecto de las 21 semanas de entrenamiento sobre las diferentes variables La descripción de los valores se ha hecho con la media la desviación estándar y el porcentaje de variación ,

Results

Las pruebas y test para determinar la línea de base fueron realizados en enero de 2012 y el programa de intervención finalizó en agosto de 2012. Once pacientes iniciaron el programa, ocho completaron el número total de sesiones de trabajo y tres lo no lo hicieron por causas laborales, no siendo consideradas para los resultados finales debido a que no fue posible realizar las mediciones finales pos ejercicio, pero las mediciones iniciales fueron tenidas en cuenta. Ninguna de las pacientes presentó efectos adversos durante el desarrollo del programa de ejercicio.

En la tabla uno, se describen las características sociodemográficas, las características del cáncer y los tipos de tratamiento recibidos y en las tablas 2,3,4 se presentan los resultados de las variables morfuncionales, calidad de vida, y biomarcadores después de 21 semanas de entrenamiento.

Table 1. Características de base de las participantes promedio y desviación estándar (SD) de las variables continuas y frecuencia y porcentaje de las variables discontinuas.

Variable	Promedio N 8	DS/%
Edad (años)	45,63	(8.12)
Estado civil		
Casada	7	87.5
Soltera	1	12.5
Education		
Graduate or professional degree	3	37.5
Some college or vocational training	5	62.5

Situación Laboral		
Independiente	2	25
Ama de casa	3	37.5
Empleada	3	37.5
Breastcancerstage		
I	1	12.5
IIB	4	50
III	1	12.5
IIIA	2	25
Type of Cancer		
Infiltrating ductal	7	87.5
Infiltrating lobular	1	12.5
Surgery		
Mastectomy	8	100
Axillarydissection	8	100
Treatmenttypes		
Radiation	5	62.5
Chemotherapy	7	87.5
Radiation of Chemotherapy	5	62.5
Hormone treatment	7	87.5

En la tabla dos, se presentan los resultados de las variables morfofuncionales. En el consumo pico de oxígeno se observa un incremento de 13,7 ml/kg/min; en la fuerza un aumento de 2 kg. en el brazo sin vaciamiento ganglionar y 1.9 kg. en el brazo con vaciamiento ganglionar. En la composición corporal, se identifica una disminución de, -1.4 Kg en el peso corporal, -0.79 en el IMC y -8.11 (mm) en la sumatoria de pliegues cutáneos.

Table 2.Effects of Exercise Training on morfofuncional Outcomes

Variable	Baseline		Postintervention		% Change
	Mean	SD	Mean	SD	
Weight (kg)	59.7	7.0	58.3	5.5	2.4
BMI (kg/m ²)	25.2	3.2	24.4	2.4	3.1
Sum of skinfolds (mm)	166.0	36.9	157.9	28.7	4.8
Fuerza Flexion brazo sin vaciamiento(kg)	5.1	1.0	7.1	1.1	39.
Fuerza Flexion brazo con vaciamiento(kg)	4.0	1.2	5.9	1.5	48.1
Peak oxygen consumption, mL/kg/min	35.1	4.5	48.8	4.9	39.1

QOL

En la tabla tres, se presentan los resultados de la evaluación de la calidad de vida de las participantes. Se observa una disminución del impacto de la enfermedad sobre QOL a través de un

incremento de 73,1 puntos en el componente físico y 73.7 para el mental. Similar comportamiento se presenta en el score total del FAT-B que presenta una disminución de 22.67 puntos. El nivel de fatiga también presentó una disminución de 3.8 puntos para el componente estado de ánimo y 3.6 para el estado de fatiga.

Tabla 3 Effect of Exercise Training on Quality of Life Outcomes

Variable	Baseline		Postintervention		% Change
	Mean	SD	Mean	SD	
HRQL SF36 Físico	263.1	79.1	336.1	47.5	27.8
HRQL SF36 Mental	249.3	47.5	323.1	29.8	22.8
HRQL Fat- B total score	92.6	11.7	115.3	9.9	24.4
Fatigue PSP cognoscitivo/ Estado animo	5.3	1.74	1.5	0.7	71.5
Fatigue PSP Estado fatiga total	5.4	2.52	1.7	0.9	67.7

En la tabla cuatro, se presentan los valores de las concentraciones plasmáticas de IGF-I. Se observa una disminución de 34 ng/ml en las concentraciones plasmáticas de IGFI

Tabla4 Effect of Exercise Training on Biomarker Outcomes

Variable	Baseline		Postintervention		% Change
	Mean	SD	Mean	SD	
IGFI ng/mL	151.3	55.7	116.8	42.5	22.8

Discussion

Uno de los beneficios de este programa de entrenamiento, fue el incremento en el consumo del VO₂ pico en un 39.1%. Este aumento, ha sido observado en otros estudios aleatorios controlados, en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama (23, 57-63) con valores entre el 13,8 % y el 23%. Este mayor valor de incremento en el consumo de oxígeno obtenido en nuestro estudio, con relación a los valores observados en los grupos intervención de los estudios referenciados, puede deberse a que utilizamos una intensidad del ejercicio más elevada, lo cual concuerda con las evidencias existentes que plantean que este tipo de ejercicio conduce a obtener niveles más altos en el consumo máximo de oxígeno (64), debido a las adaptaciones metabólicas y funcionales donde se observan adaptaciones cardio vasculares(incremento en la elasticidad arterial y cardio respiratoria, en el gasto cardiaco y las diferencias artero venosas de oxígeno), disminuciones de un 5,8% de la frecuencia cardiaca en reposo, a nivel muscular se presenta un incremento en las enzimas oxidativas, densidad capilar, concentraciones de mioglobina, glucógeno muscular y un aumento en el porcentaje de las fibras tipo I

Las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama que tuvieron vaciamiento ganglionar, experimentan limitaciones de la fuerza en los miembros superiores ocasionando dificultades para levantar objetos pesados lo cual reduce la función física y limita la posibilidad de realizar actividades cotidianas y del hogar(65). Nuestros resultados indican ganancias en el rendimiento

funcional muscular en un 39,9 %, para el brazo sin vaciamiento ganglionar y un 48,1% para el brazo con vaciamiento ganglionar. Estos efectos positivos del entrenamiento sobre la fuerza han sido observados en diversos estudios con ganancias del 26.1% en un programa de 24 semanas (66), 42-106% en 16 semanas (67), 56-93% en 12 semanas (68). Estos resultados pueden ser atribuidos a una adaptación neuromuscular y/o una hipertrofia muscular y que tiene implicaciones importantes para las sobrevivientes de cáncer de mama, debido a que las terapias utilizadas contra el cáncer pueden provocar perturbaciones nerviosas periféricas, que están asociadas a la atrofia muscular (69), y que también pueden conducir a generar linfedema. El trabajo de fuerza, estimula tanto el musculo esquelético como la bomba venosa y linfática , y puede ejercer un efecto positivo de la actividad simpática sobre los vasos(31).

En relación con la calidad de vida, se observa un impacto positivo del programa de ejercicio físico, presentándose una mejora general del 24.4%, reflejado en un incremento de 23 puntos en la escala del FAT-B y 73 en el SF-36 que supera ampliamente los 9 puntos que son considerados como una diferencia clínica importante (CID) (70). Estos resultados, son superiores a los observados en diferentes estudios y meta-análisis (27, 71) que han reportado efectos positivos de la actividad física sobre la QOL en las pacientes con cáncer de mama. Igualmente, estos estudios no observaron aumentos significativos en la puntuación del FAT-B que estén dentro del rango de CID en las pacientes del grupo control, e identificaron diferencias significativas en el mejoramiento de la calidad de vida entre el grupo control y el grupo de ejercicio. Esto ratifica que el mejoramiento en la calidad de vida de estas pacientes está asociado con el incremento en la actividad física(72).

En nuestra intervención se identificó una disminución del 67,7% en el estado de fatiga total y un cambio superior a -3 puntos considerados como una CID importante. Este efecto positivo del ejercicio físico sobre la fatiga ha sido observado en diferentes estudios, que igualmente han identificado, una disminución en la fatiga y en el estado de humor (73). La mejor condición física puede aumentar el sentimiento de control, independencia y auto estima, lo cual puede conducir a una mejora en la interacción social y a una reducción de la ansiedad y el miedo. Niveles elevados de actividad física están asociados con la disminución de la fatiga durante y después de las terapias de tratamiento del cáncer.

Estas intervenciones identifican el ejercicio físico como un tratamiento primario que conduce a disminuir el estrés psicológico y en particular la depresión en las sobrevivientes de cáncer de mama.

La radioterapia y el consumo de tamoxifeno tienen efectos directos sobre el metabolismo lo cual puede conducir a obesidad y sarcopenia. Esta perturbación, puede mantenerse hasta seis meses después del tratamiento y generar un incremento en el peso de 2.5 a 11(kg.) y puede afectar al 50-90% de las mujeres (74). Diversos estudios han establecido una relación entre ejercicio físico, composición corporal y riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas(75). En nuestro estudio, a pesar de no haber observado en la composición corporal cambios estadísticamente significativos ni desde el punto de vista del CID, vemos que se presentó una disminución del -2.4% en el peso corporal, de -3.1% en el BMI y de-4.9% en la sumatoria de pliegues cutáneos. Resultados similares han sido reportados en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos de ejercicio físico en pacientes con cáncer de mama(71).

La disminución de la masa grasa puede atenuar el riesgo de recidiva del cáncer, debido a los efectos nocivos que tienen los adipocitos en el metabolismo del estrógeno y a que en el tejido adiposo se almacenan toxinas y medicamentos lo cual se constituye en una continua fuente de cancerígenos(76).El ejercicio intenso y la pérdida del peso conducen a un cambio en el metabolismo del estrógeno que desencadena una hidroxilación del C2- y C4, y los metabolitos que resultan, de este proceso 2 - 4 hidroxiestrogenos, debido a su estructura química híbrida (en parte catecolamina, en parte esteroide) se agrupan generalmente bajo catecolestrogenos y ejercen funciones mediadoras cruciales en el hipotálamo y la pituitaria (77). Igualmente el ejercicio puede

reducir el metabolismo de la grasa abdominal, particularmente la visceral que parece ser más activa que la grasa de depósito (76).

La evidencia científica sugiere que el ejercicio físico provoca efectos fisiológicos sobre la IGF-I y la IGFBP-3, similares a las terapias moduladoras de receptores de estrógenos (78). Nuestro programa de ejercicio físico, condujo a una reducción del 22.8% en los niveles plasmáticos de IGF-I. Fairey et al., realizaron un estudio durante 15 semanas a una intensidad del 70 %, tres sesiones por semana con una duración de 35 minutos y reportaron una disminución del 7.2% de la IGF-I en el grupo de ejercicio y un incremento del 3.71% en el grupo control, e identificaron diferencias significativas entre los dos grupos (-10.9%) (78). Irwin et al., reportan una disminución del 3% en los niveles plasmáticos de IGF-I en el grupo de ejercicio y un incremento del 5.5% en el grupo control con una diferencia clínicamente significativa entre grupos de $p=0.089$, en un programa de ejercicio aeróbico de moderada intensidad de 150 minutos por semana, durante 24 semanas (20). Schmitz et al., en su estudio con un programa de entrenamiento en fuerza 2 veces por semana durante 24 semanas, no observaron efectos del ejercicio sobre la IGF-I. (56) Fong et al., realizaron un meta-análisis y observaron reducción en los niveles plasmáticos de IGF-I en el grupo de ejercicio con una diferencia significativa de ($p=0.04$) y un incremento en el grupo control (24), Speck en otro meta-análisis reporta una pequeña disminución en los niveles de IGF-I en el grupo ejercicio e incremento en el grupo control (79). Los resultados de este conjunto de estudios, indican el efecto modulador que tiene el ejercicio físico sobre las concentraciones plasmáticas de IGF-I y como la intensidad y la duración del ejercicio pueden variar este efecto modulador. Nuestro estudio, presenta una mayor disminución en los niveles plasmáticos de IGF-I que los descritos anteriormente, lo cual puede ser debido a una intensidad más alta en el programa de ejercicio.

El ejercicio de alta intensidad reduce en mayor proporción la circulación de insulina y glucosa, lo cual puede afectar los niveles de IGF-1 & IGFBP(76), lo que conduce a una disminución de la hiperinsulemia e insulino resistencia que podría dar lugar a la disminución de la biodisponibilidad de IGF-I, (80). Uno de los posibles mecanismos que se han propuesto para explicar este descenso en los niveles de IGF-I, es que el ejercicio de resistencia aeróbica puede disminuir la resistencia a la insulina por varias vías como: un incremento en la señalización del receptor de insulina, aumento en la proteína transportadora de la glucosa y del ARNm, aumento de la glucocinasa y hexoquinasa, disminución en la liberación y aumento en el aclaramiento de los ácidos grasos libres, incremento en la tasa de liberación de glucosa en los músculos en razón al aumento en la densidad capilar y un cambio en la composición de los músculos para utilizar esta mayor disponibilidad de glucosa (81).

Por ello, es importante identificar los factores y mecanismos que pueden disminuir los niveles de IGF-I y de esta forma disminuir el riesgo de recidiva

Conclusiones

Los resultados de este estudio aportan datos que conducen a pensar que un programa combinado de fuerza y ejercicio aeróbico de alta intensidad, realizados tres veces a la semana y con duración de 60 minutos durante 21 semanas, tienen un efecto positivo en el mejoramiento de la calidad de vida, en la función cardio pulmonar, en la función muscular y en la disminución de los niveles plasmáticos de IGF-I en las PSCAM, que habían completado el tratamiento de cirugía, radio terapia y/o quimioterapia y que estaban en tratamiento con hormonoterapia.

En el campo de la práctica, el estudio aporta elementos a la discusión de la necesidad de identificar la dosis respuesta y la acción biológica de los programas de actividad física en las PSCAM, debido a que los mecanismos biológicos que subyacen en la asociación de actividad física y reducción del riesgo de cáncer de mama, están en relación con su duración, frecuencia, intensidad, y tiempo de exposición.

Nuestro estudio, presenta limitaciones por el número de participantes, por no ser aleatorizado controlado y por la ausencia de un grupo control, lo conduce a implicaciones en el poder estadístico, en la calidad de los análisis y su estratificación, lo cual no permite a partir de los resultados obtenidos, realizar generalizaciones del efecto del programa de ejercicio en las PSCAM.

El bajo número de participantes obedece a las condiciones propias de la implementación del programa que requiere de tiempo disponible y recursos para desplazarse al laboratorio y a la motivación y grado de conciencia que tienen las pacientes de la importancia de la actividad física y el cáncer de mama. Por ello sería importante que este tipo de terapias coadyuvantes hicieran parte del tratamiento medicalizado que debe seguir un paciente con cáncer de mama y no como una actividad aleatoria. Otra limitación es el uso de un único marcador como la IGF-I y de no realizar tomas intermedias para identificar el efecto del ejercicio durante el periodo de entrenamiento. Se deben realizar estudios que involucren un mayor número de marcadores como la insulina, la IGFBP-3 y las citoquinas, realizar varias tomas durante el desarrollo del programa e identificar cual es la duración e intensidad adecuada que debe tener un programa de ejercicio físico, para que tenga efectos positivos sobre estos biomarcadores. Igualmente, es necesario realizar un mayor número de estudios que involucren diferentes niveles de intensidad que permitan confirmar el efecto dosis-respuesta del ejercicio aeróbico sobre los niveles de estos biomarcadores. También se debe comparar la reducción de la IGF-I en pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno y otras que no lo tienen.

Referencias

1. Meeske K, Wilder SA, Alfano C, B M, McTiernan A, Baumgartner K, et al. Fatigue in breast cancer survivors two and five years post diagnosis: a HEAL Study report. *Qual Life Res.* 2007;16:947-60.
2. Chabner BA, Longo DL. *Cancer chemotherapy and biotherapy: Principles and practice* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.; 2001.
3. Nail LM, Jones LS, Greene D, Schipper DL, Jensen R. Use and perceived efficacy of self-care activities in patients receiving chemotherapy. *Oncology Nursing Forum.* 1991;18(5):883-7.
4. Jereczek-Fossa B, Marsiglia H, Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;41:317-25.
5. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *Br Med J.* 2005;330(7493):702.
6. Miaskowski C, Portenoy R. Update on the assessment and management of cancer-related fatigue. *Principles Practice Supportive Oncol Updates.* 1998; 1:1-10.
7. Renzi RH, Straus KL, Glatstein E. Radiation-induced myocardial disease. In: FM. Muggia MDG, & J.L. Speyer (Eds.), editor. *Cancer treatment and the heart* Baltimore: MD: Johns Hopkins University Press.; 1992. p. 289-95.
8. Rubin P, Finkelstein J, Shapiro D. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: Interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 1992;24(1):93-101.
9. D'Avella D, Ciccirello R, Angileri FF, Lucerna S, La Torre D, Tomasello F. Radiation-induced blood-brain barrier changes: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Acta Neurochir* 1998;71:282-4.

10. Azim HA, de Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Annals of Oncology*. 2011; 22 (9):1939-47.
11. Al Sarakbi W, Chong Y, Williams S, Sharma A, Mokbel k. The mRNA expression of IGF-1 and IGF-1R in human breast cancer: association with clinico-pathological parameters. *J Carcinog*. 2006;5 (16):1-5.
12. Neuhausen SL, Brummel S, Chun Ding Y, Singer CF, Pfeiler G, Lynch HT, et al. Genetic variation in insulin-like growth factor signaling genes and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 carriers. *Breast Cancer Res*. 2009;11 (5):1-12.
13. Chen W, Wang S, Tian T, Bai J, Hu Z, Xu Y, et al. Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies. *Eur J Med Genet*. 2009;17:1668 - 75.
14. Renehan AG, Harvie M, Howell A. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and breast cancer risk: eight years on. *Endocrine-Related Cancer*. 2006(13):273-8.
15. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet*. 2004;363(9418):1346-53.
16. Ryan PD, Goss PE. The Emerging Role of the Insulin-Like Growth Factor Pathway as a Therapeutic Target in Cancer. *The Oncologist*. 2008;13(1):16-24.
17. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004;363(9418):1346-53.
18. Al-Zahrani A, Sandhu MS, Luben RN, Thompson D, Baynes C, Pooley KA, et al. IGF1 and IGFBP3 tagging polymorphisms are associated with circulating levels of IGF1, IGFBP3 and risk of breast cancer. *Hum Mol Genet*. 2006;15 (1):1-10.
19. Xiang H, Wang Y, Nie S. Meta-Analysis of the Association between Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 Genetic Polymorphisms and Colorectal Cancer Susceptibility. *PLoS One*. 2013;8(3).
20. Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: The Yale exercise and survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2009;18:306-13.
21. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: Results of a prospective cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(1):42-51.
22. Lee. I. Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(11):1823-7.
23. Hsieh CC, Sprod LK, Hydock DS, Carter SD, Hayward R, Schneider CM. Effects of a Supervised Exercise Intervention on Recovery From Treatment Regimens in Breast Cancer Survivors. *Oncol Nurs Forum* 2008;35(6):909-15.
24. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SSK, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012:344-70.
25. Fernandez JA, De Paz JA. Cáncer de mama y ejercicio físico: Revisión. *Hacia la Promoción de la Salud*. 2012;17(1):135-53.
26. Irwin ML. Randomized controlled trials of physical activity and breast cancer prevention. *Exerc Sport Sci Rev*. 2006;34(4):182-93.
27. Bicego D, Brown K, Ruddick M, Storey D, Wong C, Harris SR. Effects of exercise on quality of life in women living with breast cancer: A systematic review. *Breast J*. 2009;15 (1):45-51.

28. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized Controlled Trial of Exercise Training in Postmenopausal Breast Cancer Survivors: Cardiopulmonary and Quality of Life Outcomes. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1660-8.
29. Courneya KS, Mackey JR, Jones LW. Coping with cancer: can exercise help? / Comment faire face au cancer. *Phys Sportsmed.* 2000;28(5):49-73.
30. Bicego D, Brown K, Ruddick M, Storey D, Wong C, Harris SR. Exercise for women with or at risk for breast cancer-related lymphedema. *Phys Ther.* 2006;86:1398-405.
31. McKenzie DC, Kalda AL. Effect of upper extremity exercise on secondary lymphedema in breast cancer patients: A pilot study. *Journal of Clinical Oncology.* 2003; 21(3):463-6.
32. Quist M, Rorth M, Zacho M, Andersen C, Moeller T, Midtgaard J, et al. High-intensity resistance and cardiovascular training improve physical capacity in cancer patients undergoing chemotherapy. *Scand J Med Sci Sports* 2006;16:349-57.
33. Friedenreich C. Physical Activity and Cancer Prevention: From Observational to Intervention Research1. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2001;Vol. 10:287-301.
34. McTiernan A SJ, Weiss NS, Daling JR, Voigt LF. Occurrence of breast cancer in relation to recreational exercise in women age 50-64 years. *Epidemiology.* 1996;7:598-604.
35. Kraemer W, Adams K, Cafarelli E, Dudley G, Dooly C, Feigenbaum M, et al. American College of SportsMedicine position stand: progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(2):364-80.
36. Slattery ML, Edwards S, Murtaugh MA, Sweeney C, Herrick J, Byers T, et al. Physical Activity and Breast Cancer Risk Among Women in the Southwestern United States. *Annals of Epidemiology.* 2007;17(5):342-53.
37. Tiernan A, Kooperberg, C., White, E. y coll . . Health Initiative Cohort Study Cancer in Postmenopausal Women. *JAMA* 2003.;290(10):1331-6.
38. Slattery ML, Edwards S, Murtaugh MA, Swenney C, Herrick J, Byers T, et al. Physical Activity and Breast Cancer Risk Among Women in the Southwestern United States. *Ann Epidemiol.* 2007;Vol. 17:342 -53.
39. Friedenreich C M CAE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med.* 2008;42:636-47.
40. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR, editor. Washington DC2007.
41. Quist M, Rorth M, Zacho M, Andersen C, Moeller T, Midtgaard J, et al. High-intensity resistance and cardiovascular training improve physical capacity in cancer patients undergoing chemotherapy. *Scand J Med Sci Sports* 2006;16:349-57.
42. Yang D BL, Wu AH. Physical activity and breast cancer risk among Asian-American women in Los Angeles: a case-control study. *Cancer.* 2003 15;97(10):2565-75.
43. Timmer EC, De Créé C, Belgium Z. Effect of energy deficiency on estrogen metabolist in female athletes American College of Sports Medicine. 2008;Med Sci Sports Exerc. 2007 Jul;39(7):1090-7:397.
44. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes and Control* 1998;9: 487-509.
45. Adams SA, Matthews CE, Hebert JR, Moore CG, Cunningham JE, Shu X-O, et al. Association of physical activity with hormone receptor status: the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1170-8.

46. Woolf-May K. Exercise Prescription : Physiological Foundations . A guide for health, sport and exercise professionals. Masson, editor. Boston2008.
47. Hoffman G, Husted J. Exercise, natural immunity, and tumor metastasis. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;157-63.
48. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed).* 2009;339:b3410.
49. Bacurau AV, Belmonte M, Navarro f, Morales rm, Pontes FL, Pesquero JL, et al. Effect of a high-intensity exercise training on the metabolism and function of macrophages and lymphocytes of walker 256 tumor-bearing rats. *Exp Biol Med* 2007;232(10):1289-99.
50. Irwin M, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, . ea. Recruiting and retaining breast cancer survivors into a randomized controlled exercise trial: the yale exercise and survivorship study. *Cancer.* 2008;112(11):S2593-S605.
51. Blair S, Haskell W, Ho P, all e. Assessment of habitual physical activity by a seven-day recall in community-survey and controlled experiments. *Am J Epidemiol.* 1985; 122:794-804.
52. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005;19(2):135-50.
53. Dagnelie PC, Pijls-Johannesmab MCG, Pijpe A, Boumans BJE, Skrabanja ATP, Lambin P, et al. Psychometric properties of the revised Piper Fatigue Scale in Dutch cancer patients were satisfactory. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:642-9.
54. Blair SN, Gibbons LW. Guidelines for exercise testing and prescription. *J Cardiopulmonary Rehabil.* 1986;6(8):315-6.
55. Jiménez A, De Paz, J A. Application Of The 1rm Estimation Formulas From The Rm In Bench Press In A Group Of Physically Active Middle-Aged Women. *J Hum Sport Exerc [Internet].* 2008 mayo 25,2009; 3(1):[10- 22 pp.].
56. Schmitz KH, Ahmed R, Hannan P, Yee D. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14 1672-80.
57. Courneya KS, Mackey, John R., Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized Controlled Trial of Exercise Training in Postmenopausal Breast Cancer Survivors: Cardiopulmonary and Quality of Life Outcomes. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1660-8.
58. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, et al. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;334:517-24.
59. Daley AJ, Crank H, Saxton JM, Mutrie N, Coleman R, Roalfe A. Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1713-21.
60. Kaltsatou A, Mameletzi D, Douka S. Physical and psychological benefits of a 24-week traditional dance program in breast cancer survivors. *J Bodyw Mov Ther* 2010(doi:10.1016/j.jbmt.2010.03.002 in press).
61. Thorsen L, Skovlund E, Strømme SB, Hornslien K, Dahl AA, Fosså SD. Effectiveness of physical activity on cardiorespiratory fitness and health-related quality of life in young and middle-aged cancer patients shortly after chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2378-88.
62. MacVicar M, Wunningham M, Nickel J. Effects of aerobic interval training on cancer patients' functional capacity. *Nurs Res.* 1989;38:348-51.
63. Mulero AL, Colón CL, Cruz C, Burch A. Feasibility of an exercise program for puerto rican women who are breast cancer survivors. *Rehabil Oncol.* 2008;26(2):20-31.

64. Astrand P-O, Rodahl K. *Precis de physiologie de l'exercice musculaire* 3ed. Paris Masson; 1994. 530 p.
65. Satariano WA, Ragland DR, DeLorenze GN. Limitations in upper-body strength associated with breast cancer: a comparison of black and white women. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996;49 (5):535-44.
66. Benz I, Olsen MF. Evaluation of immediate versus delayed. Shoulder exercises after breast cancer surgery including lymph node dissection: a randomised controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;11: 241-8.
67. Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, Chen WY, Salinardi T, Chen H, et al. Impact of a Mixed Strength and Endurance Exercise Intervention on Insulin Levels in Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2008;26:907-12.
68. Milne HM, Wallman KE, Gordon S, Courneya KS. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108:279-88.
69. Cheema BSB, Gaul CA. Full-body exercise training improves fitness and quality of life in survivors of breast cancer. *J Strength Cond Res*. 2006.;20(1):14-21.
70. Cella D, Eton D, Lai J-S, et al. Combining anchor and distribution based methods to derive minimal clinically important differences on the functional assessment of cancer therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24:547-61.
71. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2006;175(1):34-41.
72. Humpel N, Iverson DC. Depression and quality of life in cancer survivors: is there a relationship with physical activity? *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2007;4:65-75.
73. Cantarero Villanueva I, Fernández Lao C, Díaz Rodriguez L, Fernández de las Peñas C, del Moral Avila R, Arroyo Morales M. A multimodal exercise program and multimedia support reduce cancer-related fatigue in breast cancer survivors: A randomised controlled clinical trial. *Eur J Integr Med*. 2011;3:189-200.
74. Del Rio G, Zironi S, Valeriani L, Menozzi R, Bondi M, Bertolini M, et al. Weight gain in women with breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil. Analysis of resting energy expenditure and body composition. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;73:267-73.
75. Ziegler RG. Anthropometry and breast cancer. *J Nutr*. 1997;127:924-8.
76. McTiernan A, Ulrich, C., Slate, S., Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes and Control* 1998;9: 487-509.
77. Timmer EC, De Cré e C. Effect of energy deficiency on estrogen metabolist in female athletes *MedSci sports Exerc*. 2008 40:397.
78. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:721-7.
79. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2010;4:87-100.

80. Adams SA MC, Hebert JR, et al. Association of physical activity with hormone receptor status: the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15::1170-8.
81. Irwin ML, McTiernan A, Bernstein L, Gilliland FD, Baumgartner R, Baumgartner K, et al. Relationship of obesity and physical activity with c-peptide, leptin, and insulin-like growth factors in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2881-8.

Anexo 2

CÁNCER DE MAMA Y EJERCICIO FÍSICO: REVISIÓN

Jairo Alejandro Fernández Ortega*
José Antonio de Paz Fernández**

Recibido en septiembre 9 de 2011, aceptado en marzo 20 de 2012

Resumen

La prescripción de actividad física para las sobrevivientes de cáncer de mama depende de la evidencia que se pueda obtener del impacto fisiológico, psicológico y biológico del ejercicio físico sobre la disminución del riesgo de recidiva. **Objetivos:** el propósito de este artículo es revisar los diferentes estudios publicados sobre el impacto del ejercicio en pacientes con cáncer de mama, que finalizaron el tratamiento de quimio y/o radioterapia con el fin de identificar la intensidad, frecuencia, tiempo de intervención, duración de las sesiones, tipo de trabajo realizado y las diferentes variables evaluadas. **Método:** se desarrolló una revisión de los estudios experimentales publicados sobre este tema desde 1995, se incluyeron 27 estudios y se examinó frecuencia, intensidad, duración de las sesiones, tiempo de intervención y efectos de la actividad física sobre las variables de control utilizadas. **Resultados:** siete estudios (58%) desarrollaron el programa de ejercicio durante un período de 24 semanas, seis (50%) realizaron 3 sesiones por semana, en cinco (41%) la duración de las sesiones eran de 30 minutos, tres (25%) implementaron una intensidad 50-80% de la FC máx. Seis estudios (50%) evaluaron el IMC, el porcentaje de masa grasa y la calidad de vida, cinco (41%) evaluaron el VO2 máx., y dos (16%) utilizaron marcadores tumorales. **Conclusiones:** no se pudo establecer cuál es la intensidad, volumen, frecuencia y tiempo de duración que tiene un mejor impacto fisiológico en pacientes sobrevivientes al cáncer de mama. De igual forma, no se estableció el impacto de la actividad física sobre los biomarcadores.

Palabras clave

Actividad física, ejercicio, neoplasias de la mama, calidad de vida, sobrevivientes. (Fuente: DeCS, BIREME).

* Licenciado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, Magíster en Fisiología del Ejercicio, Doctorando en Ciencias de la Actividad Física. Docente de planta Universidad Pedagógica Nacional de Colombia, Laboratorio de Fisiología del Ejercicio. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: jairofdz@pedagogica.edu.co

** Licenciado en Medicina y Cirugía, Especialista en Biología y Medicina Aplicada al Deporte. Docente Universidad de León, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, Laboratorio de Ciencias Biomédicas. León, España. Correo electrónico: japazf@unileon.es

BREAST CANCER AND PHYSICAL EXERCISE: REVIEW

Abstract

The prescription of physical activity for breast cancer survivors depends on the evidence that can be obtained as well as on the physiological, psychological and biological impact that physical activity may have in the reduction of relapse risk. **Objectives:** the purpose of this article is to review the different studies that have been published on the effect of exercise in breast cancer patients who had finished their radiation therapy and chemotherapy treatment to identify the intensity, frequency, duration of the exercise program, duration of the exercise sessions, type of physical activity and the different variables evaluated. **Methods:** a review of the experimental studies on this subject published from 1995 was conducted, 27 studies were included and the duration, frequency, intensity, duration of exercise sessions, intervention time and effects were examined. **Results:** seven studies (58%) conducted 24 week exercise programs, six studies (50%) proposed 3 exercise sessions per week, the exercise sessions of five (41%) studies lasted 30 minutes and the intensity of three studies (25%) was 50-80% of the MHR. Six studies (50%) evaluated the BMI, the body fat percentage and the quality of life, five studies (41%) evaluated the VO₂ max., and two studies (16%) used tumor markers. **Conclusions:** the intensity, volume, frequency and duration with the best physiological impact on breast cancer survivors could not be determined. Likewise, the impact of physical activity on tumor markers was not established.

Key words

Physical activity, exercise, sport; fitness, breast cancer, breast neoplasm, quality of life, survivors. (Source: MeSH, NLM).

CÂNCER DE MAMA E EXERCÍCIO FÍSICO: REVISÃO

Resumo

A prescrição de atividade física para as sobreviventes ao câncer de mama depende da evidência que se pode obter do impacto fisiológico, psicológico e biológico do exercício físico sobre a diminuição do risco recidiva. **Objetivos:** O propósito deste artigo é revisar os diferentes estudos publicados sobre o impacto do exercício em pacientes com câncer de mama, que finalizaram o tratamento de quimioterapia e/ou radioterapia com o fim de identificar a intensidade, frequência, tempo de intervenção, duração das sessões, tipo de trabalho realizado e as diferentes variáveis avaliadas. **Método:** se desenvolveu uma revisão dos estudos experimentais publicados sobre este tema desde 1995, incluíram-se 27 estudos e se examinou com frequência, intensidade, duração das sessões, tempo de intervenção e efeitos da atividade física sobre as variáveis de controle utilizadas. **Resultados:** Sete estudos (58%) desenvolveram o programa de exercício durante um período de 24 semanas, seis (50%) estabeleceram, realizaram 3 sessões por semana, em cinco (41%) a duração das sessões eram de 30 minutos, três (25%) implementaram uma intensidade 50-80% da FC Max. Seis estudos (50%) avaliaram o IMC, a porcentagem de massa gorda e a qualidade de vida, cinco (41%) avaliaram o VO₂ máx., e dois (16%) utilizaram marcadores tumorais. **Conclusões:** Não se pôde estabelecer qual é a intensidade, volume, frequência e tempo de duração que tem um melhor impacto fisiológico em pacientes sobreviventes ao câncer de mama. De igual forma, não se estabeleceu o impacto da atividade física sobre os biomarcadores.

Palavras chave

Atividade física, exercício, câncer de mama, neoplasias mamárias, sobreviventes. (Fonte: DeCS, BIREME).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más frecuente en la mujer. Es el segundo cáncer más habitual y el más común: 4,7 millones de diagnósticos y 502.000 muertes anuales en el mundo (1), de las cuales más de la mitad de los casos ocurren en países industrializados. Los datos más recientes de la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) con relación a la morbilidad mundial del cáncer de mama corresponden al 2002; en ese año, el IARC calcula que se diagnosticaron aproximadamente 1'150.000 nuevos casos y hubo aproximadamente 411.000 defunciones por esta causa (2).

Este incremento en la morbimortalidad en las mujeres condujo a la búsqueda no sólo de las posibles causas sino también de mecanismos de prevención, y de esta manera surge la actividad física como un factor asociado a la disminución del riesgo de cáncer de mama. La idea de la relación actividad física y cáncer no es nueva; en 1922 aparecen los primeros estudios epidemiológicos que indican el papel que juega como factor potencial para modificar el riesgo del cáncer de mama en sus tasas de recidiva y mortalidad (3) y en la prevención (4); sin embargo, existen algunos estudios que indican la ausencia de beneficio (5) o incremento en el riesgo (6).

En la actualidad existe suficiente evidencia epidemiológica y experimental del rol que juega la actividad física como mecanismo de prevención primario en la reducción del riesgo de cáncer de mama. (7-9). Revisiones sistemáticas y meta-análisis (9-12) realizadas en los últimos 10 años, ratifican esta relación a partir del análisis de estudios de cohorte, de caso control y no controlados, que incluyeron investigaciones desarrolladas durante y/o después de finalizadas las sesiones de quimio y/o radioterapia, y encontraron en las mujeres que realizaban AF un rango de riesgo estimado de 0,3-1,6 y un porcentaje de reducción de riesgo entre el 30-40% (6, 4, 11, 13-17), y del 40-80% (18-21).

De la misma forma, identificaron el impacto de la AF sobre los efectos secundarios del tratamiento, como: el deterioro físico, la fatiga, el trastorno psicosocial y fisiológico y los cambios morfológicos y biológicos.

Sin embargo, la relación actividad física y cáncer de mama es compleja y la inconsistencia en los resultados de la asociación puede ser debida en muchos casos a las limitaciones metodológicas, la forma de evaluar los niveles de actividad física en las pacientes, el control de los efectos de la modificación, la complejidad y multiplicidad de los mecanismos biológicos y la dificultad metodológica para su captura y seguimiento (22).

METODOLOGÍA

Se desarrolló una revisión de las diferentes publicaciones que sobre el tema se han publicado en los últimos quince años, a partir de una búsqueda sistemática que identificó los estudios que cumplían los criterios de elegibilidad. Para la selección de los estudios se establecieron los siguientes criterios: tipos de estudio, tipo de procedimientos, tipo de participantes, tipo de intervención, tipos de medidas de desenlace. Se incluyeron únicamente los ensayos controlados aleatorios y no aleatorios de ejercicio físico, posteriores al tratamiento de quimioterapia y radioterapia, excluyéndose *a priori* los estudios epidemiológicos y clínicos cuyos programas de actividad física se desarrollaron durante la fase de quimioterapia y radioterapia. Se incluyeron ensayos con diagnóstico de cáncer de mama de cualquier tipo de estadio, al igual que todas las formas de ejercicio, tipos de duración, intensidad y frecuencia. Se utilizaron varias estrategias de indagación; se realizaron búsquedas manuales en las revistas especializadas y búsquedas en el registro especializado de ensayos controlados del grupo Cochrane de Cáncer de Mama (*Cochrane Breast Cancer Specialised Register*, 16 de julio de 2004) y en las bases de datos electrónicas de

Medline, PubMed, Proquest, Hinari, SportDiscus, EMBASE, Cancer Lit, CINAHL, PsychINFO, PEDro y Ovid, y las páginas Web de la OPS, OMS, CDC de Atlanta y CELAFISCS de Brasil. Igualmente, se revisaron tesis doctorales o disertaciones de ensayos clínicos. Además, se buscaron las listas de referencia de todos los estudios potencialmente relevantes y entramos en contacto con expertos y autores de estudios anteriores para identificar los artículos relevantes. Se determinaron las palabras clave con las cuales se realizaron diferentes combinaciones para extender el espectro de búsqueda: “Actividad física” (ejercicio, actividad física, deporte, fitness) y cáncer de mama (neoplasia mamario). La estrategia de búsqueda en las bases electrónicas se realizó acorde a la metodología de búsqueda sensible para ensayos controlados y aleatorios planteada por Dickersin (1994) y Simes (2004). Las listas obtenidas fueron combinadas usando el software bibliográfico EndNote y los duplicados fueron suprimidos, dando un total de 318 títulos los cuales fueron repasados por el equipo de expertos. Varios títulos adicionales fueron sugeridos y otros fueron suprimidos. De esta búsqueda exhaustiva de bibliografía, se identificaron y analizaron 313

referencias posiblemente pertinentes según el título y el resumen, de estas se excluyeron 286, recuperándose 27 para mayor evaluación, de las cuales, se seleccionaron 18 como adecuadas para su inclusión en el estudio. Los artículos se revisaron y evaluaron a través de una matriz de análisis para ponderar su calidad científica (23-30) quedando incluidos los estudios que tuvieron una ponderación superior a 7,0 puntos.

Los estudios fueron analizados a partir de las siguientes variables: tipo de población, tipo de cáncer, intensidad, duración y frecuencia del ejercicio, duración de la intervención, tiempo de intervención después de finalizado el tratamiento, variables evaluadas, métodos utilizados para la evaluación de las variables y resultados de la intervención sobre las variables.

RESULTADOS

Un total de doce estudios experimentales de ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama fueron incluidos para el análisis y se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Estudios experimentales de AF postratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Autor	PBL años	Tipo de CA	Tipo de tratamiento recibido	N	DS min	Int	Fr sem	TI sem	GC	TI-PS meses	Tipo de actividad	Variables evaluadas	Método o instrumentos	Resultados
Latka <i>et al.</i> (2009) (31)	56,5 DS (9,5)	0-IIIa	Radioterapia quimioterapia	75	30	50-80% FC monitorizada	5	24	Si	6	Aeróbico	Composición corporal % Masa grasa Depresión Ansiedad Felicidad Autoestima	IMC Dexa CES-D STAI HM Rosenberg Self-Esteem Scale	NR valores NR valores NR valores NR valores NR valores NR valores
Hsieh <i>et al.</i> (2008) (32)	63,1 DS (9,8)	NR	Radioterapia quimioterapia	96	60	40-75% FC	3	24	No	NR	Aeróbico	Estrés Calidad vida P. sistólica P. diastólica VO2 máx. Tiempo en banda rodante FC en reposo FEV FVC Fatiga	Perceived Stress Scale FACT-B NR Protocolo de Bruce Protocolo de Bruce NR Flowmate spirometer PFS	NR valores NR valores -2,74% mmhg -2,84% mmhg +19,2% ml/kg/min +31,57% min -3,23% bpm 4,70% -3,4% -33,8 puntos

PBL: Población; DS: Duración sesión minutos; Int: Intensidad; Fr: Frecuencia; TI: Tiempo de la intervención; GC: Grupo control; TI-PS: Tiempo intervención postratamiento.

Fuente: elaboración propia

Tabla 1. (Continuación). Estudios experimentales de AF postratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Autor	PBL años	Tipo de CA	Tipo de tratamiento recibido	N	DS min	Int	Fre sem	TI sem	GC	TI-PS meses	Tipo de actividad	Variables evaluadas	Método o instrumentos	Resultados
Klika <i>et al.</i> (33) 2008	57	I	Radioterapia y quimioterapia	1	69	57% VO2 máx. Monitorización FC 112	6	24,8	No	Durante y después	Aeróbico	Masa grasa %	Harpender skinfold	-0,3%
												FVC L.min ⁻¹		0,1 L.min ⁻¹
												FEV1 L.min ⁻¹	VIASYS Vmax. Encore metabolic analyzer	0,1 L.min ⁻¹
												VO ₂ max. mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	(Cardinal Health, Anaheim, CA)	-4,4 mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹
												FC. máxima beats.min ⁻¹	Polar heart rate monitor (Polar, S725X).	-8 beats.min ⁻¹
												Saturación Oxígeno reposo (%)	Nonin Sport Stat digital oxygen saturation meter,	1%
												Saturación Oxígeno ejercicio máximo(%)	Nonin Medical, Plymouth, MN	-2%
												Producción máxima de lactato mmol.L ⁻¹	Accusport (Sports Resource Group, Hawthorne, NY) lactate analyzer	2,8 mmol.L ⁻¹
												Composición corporal	IMC	0,0
												% Masa grasa	Quantum II Bioelectric Analyzer; RJL Systems	-0,2
												Perímetro cintura	Cinta antrop.	-1,5 cm
												Perímetro cadera	Cinta antrop.	-2,3 cm
												Relación C/C		0,0
												Insulina	Immunochemiluminometric assay	-2,9 U/mL
												Glucosa	hexokinase ultraviolet assay	-3,1 mg/dL
												Fuerza	NR	+ 54%

PBL: Población; DS: Duración sesión minutos; Int: Intensidad; Fr: Frecuencia; TI: Tiempo de la intervención; GC: Grupo control; TI-PS: Tiempo intervención postratamiento.

Fuente: elaboración propia

Tabla 1. (Continuación). Estudios experimentales de AF postratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Autor	PBL años	Tipo de CA	Tipo de tratamiento recibido	N	D min	Int	Fre sem	TI sem	GC	TI-PS meses	Tipo de actividad	Variables evaluadas	Método o instrumentos	Resultados
Mutrie <i>et al.</i> (2008) (35)	51,3 DS (10,3)	0-III	Quimioterapia y radioterapia	203	45	50-75% FC máx.	3	12	Si	6	Resistencia flexibilidad	Calidad de vida	FACT G	+4,0 puntos
												Flexibilidad	Test hombros	+2,1 puntos
												VO2 sub-máx. Test caminata	7-DayPAR	+138 metros
Rabin <i>et al.</i> (2008) (36)	52,5 DS (8,4)	0-II	Quimioterapia y radioterapia	23	30	Moderada	5	24	Si	15	Aeróbico fuerza	Composición corporal	IMC	-0,4 kg/m ²
												AFECTO	NEGATIVO	-1,7 puntos
													POSITIVO	+1,7 puntos
													7 days parq	+82,48 min/sem
												Actividad física	Acelerómetro IM System -3 biotrainer-pro	+50,02 kcal/día
												Calidad de sueño	PSQI	-1,22 puntos
												Fatiga		-2,52 puntos
												Tensión y ansiedad	POMS	-2,35 puntos
												Perturbación del ánimo		-15,52 puntos
												Calidad de vida	FACT-G	+21,8 puntos
	FACT B	+28,9 puntos												
Milne <i>et al.</i> (2008) (37)	55,1 DS (8,2)	I-II	Quimioterapia y radioterapia	131	20-30	NR	3	24	Si	24	Aeróbica fuerza	Fatiga	SCFS	-5,7 puntos
												Ansiedad	SPAS - 7	- 6,0 puntos
												VO2 máx.	Índice de potencia aeróbica bicicleta	+0,11 w/kg ¹
												Fuerza	Curl	+8,1 kg
													Leg press	+23,8 kg
	Chest ext.	+3,6 kg												

PBL: Población; DS: Duración sesión minutos; Int: Intensidad; Fr: Frecuencia; TI: Tiempo de la intervención; GC: Grupo control; TI-PS: Tiempo intervención postratamiento.

Fuente: elaboración propia

Tabla 1. (Continuación). Estudios experimentales de AF pos tratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Autor	PBL años	Tipo de CA	Tipo de tratamiento recibido	N	DS min	Int	Fre sem	TI sem	GC	TI-PS meses	Tipo de actividad	Variables evaluadas	Método o instrumentos	Resultados
Moek <i>et al.</i> (2005) (38)	51,5 DS (9,3)	0-III	Quimioterapia y radioterapia	119	30	50-70% FC máx.	3-6	6	Si	24	Resistencia potencia	Fatiga	Piper fatigue scale	+1,31 puntos
												Función física	Cuestionario Most SF-36	-1,94 puntos
												Caminata	12 min walk test	+41,55 metros
												Actividad física	PAQ	102 kcal/sem
												Actividad física	7 -day par	+15,97 kcal/kg/wk
												Actividad física	Test de rockport 1 mile walk test	-1,11 min
Pinto <i>et al.</i> (2005) (39)	53,1 DS (9,7)	0-II	Radioterapia	86	30	55-65% FC máx.	2-5	12	Si	12	Resistencia aeróbica	Composición corporal	IMC	+0,65 kg/m ²
												Masa grasa	Adipometría	-0,78%
												Fatiga	Escala analoga lineal	-15,39 puntos
												Estado de ánimo	POMS	-3,75 puntos
												Peso corporal	Báscula digital	-0,06 kg
												Composición corporal	IMC	-13 kg/m ²
												Masa grasa	Dexa	-1,47 kg
												Glucosa	Colorimetría reflectante, espectrofotometría	+2,21 mg/d
Schmitz <i>et al.</i> (2005) (40)	53,3 DS (8,7)	I-III	Todos los tratamientos menos terapia hormonal	85	NR	NR	NR	24	Si	NR	Fuerza	Insulina	Chemiluminesc immunoassay	-0,65 microunits/ml
												Insulinorresistencia	HOMA modelo homeostático	-0,28 units
												IGF - 1	ELISAs	+3,7 ng/mL
												IGF - 2	ELISAs	- 27,9 ng/mL
												IGFBP - 1	ELISAs	-1,34 ng/mL
												IGFBP - 2	ELISAs	+29,37 ng/mL
												IGFBP - 3	ELISAs	+0,017 ng/mL

PBL: Población; DS: Duración sesión minutos; Int: Intensidad; Fr: Frecuencia; TI: Tiempo de la intervención; GC: Grupo control; TI-PS: Tiempo intervención posttratamiento.

Fuente: elaboración propia

Tabla 1. (Continuación). Estudios experimentales de AF postratamiento de quimioterapia y radioterapia en pacientes con CA de mama

Autor	PBL años	Tipo de CA	Tipo de tratamiento recibido	N	DS min	Int	Fre sem	TI sem	GC	TI-PS meses	Tipo de actividad	Variables evaluadas	Método o instrumentos	Resultados
Courneya <i>et al.</i> (2003) (41)	59 DS (5)	I-IIa IIb-IIIb	Quimioterapia y radioterapia	53	50	70-75% VO2 máx.	3	15	Si	NR	Resistencia aeróbica	VO2 pico	Sensormedics Horizon metabolic Cart.	+2,7 ml.kg.min
												Pico de potencia	Monark cycle ergometre	+14,2 watts
												Rata de intercambio respiratorio	Sensormedics Horizon metabolic Cart.	-0,002
Kalsatou <i>et al.</i> (2010) (42)	57,1 DS (4,1)	NR	Quimioterapia o radioterapia	27	60	65-85% FC máx.	3	24	Si	3	Aeróbico	Calidad de vida	PAQ	+2
												VO2	FACT-B	+9,1
												Fuerza de mano	Caminata 6 min	+13,02 metros
Daley <i>et al.</i> (2007) (43)	51,6 DS (8,8)	NR	NR	108	50	60-85% FC máx.	3	8	Si	12-36	NR	Presión arterial	Dinamometría	+0,42 lbs
												Volumen brazo	FACT-G	+9,8
												Calidad de vida	PFS	-1,13
												VO2	Walking test	+2,89 ml.kg.min
												Fatiga	(Biodex System 3)	
												Función muscular	Dynamometer; Biodex Medical Systems Inc, Shirley, NY	+0,32
												% masa grasa	Bioimpedancia	0,24

PBL: Población; DS: Duración sesión minutos; Int: Intensidad; Fr: Frecuencia; TI: Tiempo de la intervención; GC: Grupo control; TI-PS: Tiempo intervención postratamiento.

Fuente: elaboración propia

Población. La edad de las pacientes incluida en los diferentes estudios, presenta gran dispersión en los rangos de edad considerados. De 18 años en adelante (36, 37, 43), entre los 50-60 años (32, 33, 35, 39, 40, 42), entre 30-69 años (38), entre 50-69 años (34, 41), y entre 35-79 años (31). El número de participantes en los estudios varía de 1 a 203.

Tipo de cáncer. En cuanto al tipo de cáncer, existe igualmente diversidad. Seis estudios (31, 34, 35, 38, 40, 41) incluyeron mujeres con cáncer del estadio 0 al III, tres (36, 37, 39) con estadios I y II, tres (32, 42, 43) no reportan, y un estudio (33) estadio I.

Tipo de terapia coadyuvante que recibieron las pacientes. En once estudios (31-38, 40-42) las pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia, en un estudio (39) sólo radioterapia, y un estudio (43) no reporta el tipo de terapia.

Frente a las variables relacionadas con el ejercicio utilizadas en cada uno de los estudios, el 58% lo desarrolló en 24 semanas, el 50% programó tres sesiones por semana, el 41% implementó las sesiones de treinta minutos y el 25% propuso el trabajo a una intensidad comprendida entre el 50-80% de la frecuencia cardiaca. La distribución detallada de los estudios se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Variables de la carga de trabajo

Variable	Estudio	Total
Duración de la intervención		
24 semanas	(31), (32), (33), (36), (37), (40), (42)	7
16 semanas	(34)	1
15 semanas	(41)	1
12 semanas	(35), (39)	2
8 semanas	(43)	1
6 semanas	(38)	1
Número de sesiones semanales		
Seis sesiones	(33), (38)	2
Cinco sesiones	(31), (34), (36), (39)	4
Tres sesiones	(32), (35), (37), (41), (42), (43)	6
No reporta	(40)	
Duración de las sesiones		
69 minutos	(33)	1
60 minutos	(32), (40), (42)	3
50 minutos	(34), (41), (43)	3
45 minutos	(35)	1
30 minutos	(31), (36), (37), (38), (39)	5
Intensidad de las sesiones		
75% FC	(41)	1
50-80% FC	(31), (34), (35)	3
50-70% FC	(38), (39)	2
60-85% FC	(43), (42)	2
40-75% FC	(32)	1
57% FC	(33)	1
No reportan	(36), (37), (40)	3
Inicio programa de ejercicio después de finalizado el tratamiento coadyuvante		
12-36 semanas	(43), (42)	2
6 semanas	(31), (35)	2
3 semanas	(34)	1
15 semanas	(36, 39)	2
24 semanas	(37), (38)	2
No reportan	(32), (33), (40), (41),	4

Fuente: elaboración propia

En cuatro estudios el programa de ejercicio se desarrolla *in situ*, con supervisión de personal especializado (32, 33, 41, 43), en tres (36, 38, 39) el programa se lleva a cabo en el hogar, y en cinco (31, 34, 35, 37, 40) el programa tiene componentes tanto *in situ* como en el hogar. Las variables utilizadas para identificar el impacto del programa fueron diversas y se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Variables utilizadas para identificar el impacto del programa

	Variables	Estudios								Total	
Antropométricas	IMC	(31)	(34)	(35)	(36)	(39)	(40)			6	
	% Masa grasa	(31)	(33)	(34)		(39)	(40)	(43)		6	
	Perímetro cintura		(34)							1	
	Perímetro cadera		(34)							1	
	Volumen brazo								(42)		
Fisiológicas	PS	(32)								(42)	1
	PD	(32)								(42)	1
	VO2 máx.	(32)	(33)	(35)	(37)				(43)		5
	VO2 PICO							(41)			1
	FEV	(32)	(33)								2
	FVC	(32)	(33)								2
	Tasa de intercambio respiratorio							(41)			1
	Frecuencia cardíaca pico							(41)			1
	Pico de potencia							(41)			1
	Fuerza		(34)		(37)					(42)	2
	Función muscular								(43)		1
	Flexibilidad			(35)							1
Caminata					(38)				(42)	1	
Personales	Calidad de sueño				(36)						1
	Depresión	(31)								(42)	1
	Ansiedad	(31)			(36)	(37)					3
	Felicidad	(31)									1
	Autoestima	(31)									1
	Estrés	(31)									1
	Calidad de vida	(31)		(35)	(37)			(41)	(43)		5
	Afecto			(35)							1
	Fatiga	(32)			(36)	(37)	(38)	(39)	(43)		6
	Perturbación ánimo				(36)						1
	Actividad física				(36)		(38)	(39)			3
Estado de ánimo							(39)			1	
Función física						(38)				1	
Bioquímicas	Lactato		(33)								1
	Glucosa			(34)				(40)			2
	Insulina			(34)				(40)			2
	Insulinorresistencia							(40)			1
	IGF-1							(40)			1
	IGF-2							(40)			1
	IGBP-1							(40)			1
	IGBP-2							(40)			1
IGBP-3							(40)			1	

Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad compleja, multifactorial, donde se interrelacionan factores genéticos medioambientales y hormonales, por ello es necesario que los estudios sobre ejercicio físico y cáncer de mama logren un mayor control sobre cada una de las variables que pueden incidir en los resultados.

La gran diferencia en la edad de las pacientes incluida en los estudios puede variar los resultados, debido a que las respuestas de adaptación al ejercicio están asociadas a la edad y, por lo tanto, hay una reducida capacidad de adaptación de las pacientes adultas mayores. Frente a las características ligadas al tipo de tumor, es importante resaltar que el cáncer de mama tiene características biológicas heterogéneas y, por lo tanto, las asociaciones del factor de riesgo pueden ser diferentes de acuerdo a las características del tumor, incluyendo el estatus del receptor del estrógeno (ER) y el receptor de la progesterona (PR) (44, 45). El 80% de las mujeres con diagnóstico de tumor en etapa I tienen un promedio de supervivencia superior a 5 años, mientras que sólo el 25% de las mujeres con diagnóstico de tumores en etapa II-IV presentan expectativas de vida superiores a los 5 años (46).

Dentro de los estudios no se realizaron observaciones que permitieran establecer si el estadio del cáncer podría tener alguna relación con los resultados observados en el impacto del ejercicio.

Frente a los parámetros fundamentales del ejercicio, como son: el período de exposición, momento crítico de la exposición, intensidad, frecuencia y duración de la actividad física necesaria para disminuir el riesgo del cáncer de mama, se encuentran divergencias entre los estudios, lo cual conduciría a pensar que cualquier nivel de actividad puede tener un efecto protector, por lo tanto, no se pudo definir cuál es la dosis-respuesta más apropiada. Está demostrado que la formación

de adaptaciones homeostáticas funcionales en el proceso de entrenamiento está vinculada con un determinado dinamismo de la sensibilidad de las respuestas a los estímulos adecuados, los cuales dependen de cada uno de los factores mencionados anteriormente. La magnitud de las cargas de trabajo físico influye de manera diferente sobre la estabilidad, sensibilidad y velocidad de respuesta (47). El principio de eficacia del estímulo de la carga comprende que la carga debe sobrepasar un umbral determinado para que pueda existir un aumento en la capacidad funcional y cada una de ellas tiene umbrales diferentes, lo cual indica que no cualquier actividad puede provocar un efecto. La carga implica no solamente la intensidad sino también una duración de aplicación suficiente; sin embargo, hasta el momento es imposible establecer una relación general entre estos dos componentes.

La duración total de los programas varía de 6 a 24 semanas (Tabla 2) y en todos se presentan resultados positivos en las diferentes variables utilizadas para verificar su impacto. Aquí es importante mencionar el estudio de Dalas (48), en el cual, al cabo de 50 días de entrenamiento aeróbico en sujetos sedentarios, se mejoró el consumo máximo de oxígeno en un 33%. El consumo máximo de oxígeno se incrementa de un 10% a un 20% después de 2-3 meses de entrenamiento, a razón de tres sesiones por semana, con duraciones de 30 minutos por sesión (49).

Los estudios de mayor duración revisados (31-33, 36, 37, 40) no realizaron evaluaciones periódicas que permitieran observar en el tiempo, la evolución de las variables utilizadas e identificar el momento donde se logra el mayor desarrollo y su estabilización, razón por la cual, no se puede establecer cual es el tiempo de exposición adecuado. Por otra parte, no se pueden comparar los resultados entre un estudio y otro debido a la variedad de los instrumentos y métodos utilizados en la evaluación de las variables. Por ejemplo, en caso de la potencia aeróbica se utilizaron pruebas directas con ergoespirometría y pruebas de

campo como el test de la milla. Esta diversidad metodológica utilizada para evaluar la actividad física total no permite determinar el impacto real del ejercicio.

De igual manera, el número de sesiones por semana presenta gran dispersión, varía de 3 a 6. En sujetos sedentarios el aumento de la frecuencia no está asociado necesariamente con mejores resultados para el caso de la potencia aeróbica. En estudios realizados en este tipo de población se identificó que tres sesiones tienen un mejor efecto que cinco (50) para lograr o mantener adaptaciones. Se cree que la magnitud y el tipo de adaptaciones asociadas al entrenamiento aeróbico están más relacionadas con la intensidad del ejercicio que con la frecuencia. Sin embargo, otros autores plantean que la frecuencia de entrenamiento tiene mayor efecto que la duración (51). Las sesiones cotidianas cortas tienen el mismo efecto que sesiones largas dos o tres veces por semana (49), lo cual es aplicable para el caso de la fuerza, la flexibilidad y la composición corporal, debido a que los resultados se mejoran en proporción al aumento del número de sesiones. En el caso de la fuerza, por ejemplo, un estímulo cotidiano puede mejorar la fuerza del 1% al 4%. Ningún estudio exploró el comportamiento de sus variables a partir de un incremento progresivo del número de sesiones o realizó una comparación entre grupos con frecuencias de ejercicio diferentes. Es decir, no queda claro cuál es el número de sesiones de entrenamiento más apropiado y que conduzca a mejores resultados para este tipo de población.

La duración de las sesiones, al igual que los otros factores, presenta gran variedad, que va desde los 30 hasta los 69 minutos de actividad física por sesión. Esta variación ratifica las mismas controversias que existen en torno a este tema. Ninguno de los estudios realizó comparaciones entre la duración de las sesiones y su impacto en los resultados. Un entrenamiento de dos horas por semana puede incrementar el consumo máximo de oxígeno en 0,4 litros min^{-1} . Si incrementamos

a cuatro horas de entrenamiento el aumento del consumo máximo de oxígeno, no será el doble, pero puede ser de 0,5-0,6 litros min^{-1} , es decir, no existe una relación lineal entre la cantidad de entrenamiento y el efecto producido (49).

Un estudio llevado a cabo en Noruega realizó un seguimiento durante 14 años a 351 mujeres que desarrollaron cáncer de mama (59) y encontraron que las mujeres que efectuaron por lo menos 4 horas semanales de actividad física presentaron tasas más bajas (37%) de cáncer de mama, que las mujeres sedentarias. Las mujeres que realizaron estas actividades por siete o más horas a la semana, tenían una reducción más grande del riesgo, o un riesgo más bajo del 18%, que las que participaron en actividades recreacionales moderadas o vigorosas de 1 hora a la semana.

El volumen total del ejercicio (frecuencia y duración de las sesiones) tiene un impacto en el mantenimiento del balance energético, modificando los efectos nocivos de los adipocitos en el metabolismo del estrógeno y reducción en los niveles de la hormona esteroide, razón por la cual se podría pensar que se obtienen mejores beneficios a nivel del balance energético con mayores volúmenes de trabajo.

Frente a la intensidad del ejercicio, los diferentes estudios, como lo observamos en la Tabla 2, presentan rangos de intensidad que van desde ejercicio de baja intensidad (50-60% de la frecuencia cardíaca) hasta alta intensidad (70-85% de la frecuencia cardíaca), y es bien conocido y documentado que las adaptaciones producidas por trabajos al 60% de la frecuencia cardíaca son muy diferentes de las causadas por intensidades cercanas a la frecuencia máxima. En el caso del cáncer de mama, por ejemplo, el ejercicio intenso y la pérdida del peso conducen a un cambio en el metabolismo del estrógeno (52) que, debido a su estructura química híbrida (en parte catecolamina, en parte esteroide) ejercen funciones mediadoras cruciales en el hipotálamo y la pituitaria.

Altos niveles de actividad física pueden reducir el riesgo del cáncer de mama a través de la vía de señalización de la insulina y la insulina factor de crecimiento. El ejercicio reduce la circulación de insulina y glucosa, lo cual puede afectar los niveles de IGF-1 & FBP (53), que podría dar lugar a disminución de biodisponibilidad de IGF-I, lo que reduce el riesgo de cáncer de mama (18). Igualmente, se ha demostrado que elevados niveles de actividad física están asociados a niveles inferiores de marcadores de inflamación (30, 53, 54).

Los cambios en el sistema inmune son dependientes de la intensidad, duración, y la frecuencia de la actividad física. Actualmente, es confuso saber qué alteraciones darán lugar a efectos perjudiciales o protectores. La función inmune se ve comprometida generalmente por los niveles extremos de la actividad física (14), las actividades de alta intensidad dan lugar a la inmunosupresión, evidenciada por una reducción en la leucocitosis y deterioro general de las células del sistema inmune; por el contrario, la actividad física moderada y regular mejora el sistema inmunológico provocando la liberación de citocinas, las cuales regulan la interacción de anticuerpos y células T inmunes amplificando de esta forma la reactividad inmunológica.

El ejercicio, especialmente de alta intensidad, reduce los niveles hormonales circulatorios endógenos de estrógenos, al igual que la exposición cumulativa por alteraciones en la función menstrual y especialmente cuando se combina con la reducción del consumo de energía. Los niveles moderados de actividad física se han asociado a concentraciones más bajas del estrógeno circulante, aunque la evidencia ha sido contraria. La evidencia en mujeres atletas indica que éstas presentan un aumento en los niveles de estrógenos a través de la vía de hidroxilación de C-2, disminuyendo la hidroxilación de C-16- α , lo que puede ser un mecanismo a través del cual la actividad física reduce el riesgo de cáncer de mama en personas activas (55).

El ejercicio intenso incrementa el umbral de secreción de ACTH y cortisol, mientras que el ejercicio aeróbico disminuye las concentraciones plasmáticas de estos glucocorticoides que tienen un efecto inmunomodulatorio (56). Ejercicios con intensidades superiores al 30% del consumo máximo de oxígeno aumentan las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina; la liberación de beta-endorfinas se eleva después de un ejercicio prolongado intenso.

Los ejemplos presentados nos demuestran la especificidad que tiene la intensidad del ejercicio sobre la regulación de algunos de los aspectos que tienen incidencia en el cáncer de mama y las adaptaciones fisiológicas.

En resumen, no es posible establecer una intensidad general del ejercicio que se pueda aplicar de forma generalizada, pues ésta varía no solamente de un individuo al otro, sino también de acuerdo a la edad.

Otro factor importante que se debe resaltar por la incidencia que puede tener en los resultados, es el monitoreo y seguimiento del programa de ejercicio. En los estudios donde el total de las sesiones de ejercicio son controladas y monitoreadas directamente por el grupo de expertos, se garantiza que los pacientes realicen las actividades acorde a la duración, intensidad y frecuencia programadas; por el contrario, cuando el seguimiento se realiza en forma indirecta, esto dificulta conocer realmente la intensidad, frecuencia y duración del ejercicio realizado durante las sesiones de entrenamiento.

De igual forma, el tipo de actividad desarrollado tiene una incidencia fundamental debido a que los efectos de una actividad física continua no son iguales a los de una intermitente.

Otro de los problemas cruciales sobre los que no se pudo profundizar, fue sobre el impacto que tiene el ejercicio físico en los marcadores tumorales asociados al cáncer de mama [ErbB-2, P53

FOSFOPROTEINA, proliferación celular (Ki67), BRCA1, PCNA, receptores hormonales ER/PR, Bcl-2, DDB2 proteína, P27 PROTEÍNA, SKP2, IGF1, IGF2, IGFBP1-3, Estradiol] y de esta forma plantear las posibles vías y mecanismos biológicos de acción. Sólo un estudio (40) aborda el impacto del ejercicio sobre la IGF1-2 y IGFBP1-3, lo que hace necesario multiplicar este tipo de estudios hacia los diferentes marcadores con el fin de identificar sobre cuál de ellos el ejercicio físico tiene un mayor impacto.

CONCLUSIONES

Es importante que los futuros estudios permitan identificar la dosis-respuesta y comprender mejor el papel del ejercicio físico en las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. Para ello, los estudios deben presentar diseños metodológicos rigurosos que examinen diversos tipos del ejercicio (baja, moderada y alta intensidad), lo cual permitirá

entender mejor el papel del ejercicio físico, puesto que los mecanismos biológicos que subyacen en la asociación de actividad física y reducción del riesgo de cáncer de mama están en relación con su duración, frecuencia, intensidad, y tiempo de exposición. Por otra parte, se debe incorporar el avance que se ha logrado en los métodos de evaluación de la actividad, la definición de los biomarcadores apropiados y la incorporación de nuevas tecnologías como los *microarrays* que permiten examinar los cambios de expresión de genes y proteínas en respuesta a la actividad física. Incrementar los estudios con modelos animales, pues estos nos permiten de forma más directa identificar cómo la actividad física influye en los mecanismos biológicos de acuerdo a las características del tumor y al tipo de tratamiento coadyuvante recibido.

Igualmente, se deben implementar evaluaciones intermedias que permitan observar la evolución de las respuestas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marxfeldt H, Staedtler F, Harleman J. Characterisation of two rat mammary tumour models for breast cancer research by gene expression profiling. *Exp Toxicol Pathol* 2006;58:133-43.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
3. McTiernan A, Kooperberg C, White E, et al. Women's health initiative cohort study. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 2003;290(10):1331-6.
4. Lee IM. Physical activity and cancer prevention – data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(11):1823-7.
5. Moore DB, Folsom AR, Mink PJ, Hong CP, Anderson KE, Kushi LH. Physical activity and incidence of postmenopausal breast cancer. *Epidemiology* 2000;11:292-6.
6. Bardia A, Hartmann LC, Vachon CM, et al. Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer based on hormone receptor status. *Arch Intern Med* 2006;166:2478-83.
7. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, et al. Physical activity and breast cancer risk the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(1):36-42.
8. Hoffman-Goetz L, Apter D, Demark-Wahnefried W, Goran MI, McTiernan A, Reichman ME. Possible mechanisms mediating an association between physical activity and breast cancer. *Cancer* 1998;83(Suppl 3):621-8.
9. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2006;175(1):34-41.
10. Bicego D, Brown K, Ruddick M, Storey D, Wong C, Harris SR. Effects of exercise on quality of life in women living with breast cancer: A systematic review. *The Breast Journal* 2009;15(1):45-51.
11. Schwartz AL. Physical activity. *Semin Oncol Nurs* 2008;24(3):164-70.
12. Markes M, Brockow T, Resch K. Ejercicio para mujeres que reciben tratamiento adyuvante para el cáncer de mama. *Biblioteca Cochrane Plus* 2007;4:1-33.
13. McTiernan A. Behavioral risk factor en breast cancer: can risk be modifie? *Oncologist* 2003;8(4):326-34.
14. Gammon MD, John EM, Britton JA. Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998 Jan 21;90(2):100-17.
15. Margolis KL, Mucci L, Braaten T, Kumle M, Lagerros YT, Adami HO, et al. Physical activity in different periods of life and the risk of breast cancer: The Norwegian-Swedish women's lifestyle and health cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):27-32.
16. Friedenreich C, Cust A. Physical activity and breast cancer risk: Impact of timing, type and dose of activity and population sub-group effects review article. *Br J Sports Med* 2006;42:636-47.
17. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(Suppl 6):S530-50
18. Adams SA, Matthews CE, Hebert JR, Moore CG, Cunningham JE, Shu XO, et al. Association of physical activity with hormone receptor status: the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1170-8.
19. Monninkhof E, Elias S, Vleems F, Schuit A, Voskuil D, Van Leeuwen F. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007;18(1):137-57.

20. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* 2008;42:636-47.
21. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, et al. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: Pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:517-24.
22. Friedenreich C. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2001;10:287-301.
23. Westby M, Clarke M, Hopewell S, Ram F. Masking reviewers at the study inclusion stage in a systematic review of health care interventions (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library* (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.MR000019/pdf>) [Acceso 2009 Feb 21].
24. Ghersi D, Dickersin K. Impact of shared scientific or ethical review of multicentre clinical research on the quality of clinical research and the clinical research process (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library*, (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.MR000017.pub2/pdf>) [Acceso 2009 Feb 21].
25. Clarke M, Stewart L, Tierney J, Williamson P. Individual patient data meta-analyses compared with meta-analyses based on aggregate data (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library*, (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.MR000007/pdf>) [Acceso 2009 Feb 21].
26. Vist GE, Hagen KB, Devreux PJ, Dianne Jackowski, Oxman AD. Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials versus those of similar patients who do not participate (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library* (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.MR000009/pdf>) [Acceso 2009 Feb 21].
27. Villanueva EV, Wasiak J. N-of-1 trials for making therapy decisions (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library*, (<http://www.update-software.com>) [Acceso 2009 Feb 21].
28. Olsen KL, Hopewell S, Dickersin K, Clarke M, Oxman AD. Publication bias in clinical trials (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library* (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.MR000006/pdf>) [Acceso 2009 Feb 21].
29. McDonald S, Crumley E, Eisinga A, Villanueva E. Search strategies to identify reports of randomized trials in MEDLINE (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library* (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.MR000018.pub2/pdf>) [Acceso 2009 Feb 21].
30. Slattery ML, Edwards S, Murtaugh MA, Swenney C, Herrick J, Byers T, et al. Physical activity and breast cancer risk among women in the southwestern United States. *Ann Epidemiol* 2007;17:342-53.
31. Latka RN, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Irwin ML. Adherence to a randomized controlled trial of aerobic exercise in breast cancer survivors: the Yale exercise and survivorship study. *J Cancer Surviv* 2009;3:148-57.
32. Hsieh CC, Sprod LK, Hydock DS, Carter SD, Hayward R, Schneider CM. Effects of a supervised exercise intervention on recovery from treatment regimens in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2008;35(6):909-15.
33. Klika RJ, Callahan KE, Golik KS. Exercise Capacity of a Breast Cancer Survivor: A Case Study. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(10):1711-6.
34. Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, Chen WY, Salinardi T, Chen H, et al. Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008;26:907-12.

35. Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N. A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9:56-63.
36. Rabin C, Bernardine B, Dunsiger S, Nash J, Trask P. Exercise and relaxation intervention for breast cancer survivors: feasibility, acceptability and effects. *Psychooncology* 2008;18(3):258-66.
37. Milne HM, Wallman KE, Gordon S, Courneya KS. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:279-88.
38. Mock V, Frangakis C, Davidson N, Ropka M, Pickett M, Poniowski B, et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: A randomized controlled trial. *Psychooncology* 2005;14:464-77.
39. Pinto BM, Frierson GM, Rabin C, Trunzo JJ, Marcus BH. Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2005;23:3577-87.
40. Schmitz KH, Ahmed R, Hannan P, Yee D. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1672-80.
41. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: Cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol* 2003;21:1660-8.
42. Kaltsatou A, Mameletzi D, Douka S. Physical and psychological benefits of a 24-week traditional dance program in breast cancer survivors. *J Bodyw Mov Ther* 2011;15:(2):162-167.
43. Daley AJ, Crank H, Saxton JM, Mutrie N, Coleman R, Roalfe A. Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast. *Cancer. J Clin Oncol* 2007;25:1713-21.
44. Zhang SM HS, Hunter DJ, Giovannucci EL, Colditz GA, Willett WC. Folate intake and risk of breast cancer characterized by hormone receptor status. *Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2004-8.
45. Potter JD, Cerhan JR, Sellers TA, et al. Progesterone and estrogen receptors and mammary neoplasia in the Iowa Women's Health Study: how many kinds of breast cancer are there? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:319-26.
46. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005;90:105-112.
47. Mishchenko V, Monogarov V. *Fisiología de Deportista: Bases científicas de la preparación, fatiga y recuperación de los sistemas funcionales del organismo de los deportistas de alto nivel*. Barcelona, España: Paidotribo; 2000.
48. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell J, Johnson RJ, Wildenthal K, Chapman C. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation* 1968;38(Suppl 5):1-78.
49. Astrand P-O, Rodhal K, Lacour J-R, Duizabo D. *Précis de Physiologie de l'exercice musculaire*. Paris: Masson; 1994.
50. Busso T, Benoit H, Bonnefoy R, Feasson L, Lacour J. Effects of training frequency on the dynamics of performance response to a single training bout. *J Appl Physiol* 2002;92(2):572-80.
51. Weineck J. *Manuel D'entraînement*. Paris: Vigot; 1990.
52. Timmer EC, De Créé C, Belgium Z. Effect of energy deficiency on estrogen metabolist in female athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(7):1090-7.
53. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes and Control* 1998;9:487-509.

54. McTiernan A, Kooperberg C, White E. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: The women's health initiative cohort study. *JAMA* 2003;290(10):1331-6.
55. Woolf-May K. *Exercise Prescription: Physiological foundations. A guide for health, sport and exercise professionals.* Boston: Masson; 2008.
56. Hoffman-Goetz L. Exercise, natural immunity, and tumor metastasis. *Med Sci Sports Exerc* 1994 Feb;26(2):157-63.

Anexo 3



SECCIÓN ARTÍCULOS DE REVISIÓN
REVISTA CENTRO DE ESTUDIOS EN SALUD
Año 10 Vol. 1 N° 12 - 2010 (Pags. 120 - 134)

CÁNCER DE MAMA Y DIETA: REVISIÓN

Jairo Alejandro Fernández Ortega¹

Fecha de recepción: Abril 09- 10

Fecha de aceptación: Septiembre 15 - 10

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y el número total de casos está aumentando en todo el mundo. En las mujeres, el cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente, su aparición está asociada a varios factores de riesgo: como estilos de vida poco sanos (consumo de tabaco y alcohol, dieta inadecuada, falta de actividad física) y exposición a carcinógenos. El propósito de este estudio es identificar y comprender las relaciones entre la dieta y el riesgo de cáncer de mama. **Método:** Se realizó una revisión de los diferentes estudios publicados en los últimos quince años que abordan esta relación. **Resultados:** La evidencia observada en los diferentes estudios indica una relación bastante compleja y no definitiva entre la dieta y el riesgo de cáncer de mama. **Conclusiones:** La evidencia científica por la dispersión en sus resultados no permite determinar el papel preventivo o promotor que tiene cada uno de los diferentes componentes de la dieta sobre el cáncer de mama.

Palabras clave: Dieta; nutrición; cáncer de mama; grasas; frutas; verduras; soya

ABSTRACT

Cancer is one of the major causes of mortality and the total number of cases is increasing worldwide. In women, breast cancer is the second most common cancer. Its appearance is associated with several risk factors such as unhealthy lifestyles (cigar and alcohol consumption, unhealthy diet, absence of physical activity) and exposure to carcinogens. The purpose of this study is to identify and understand the relationship between diet and breast cancer risk. **Method:** A review was done taking into account the different studies published in the last fifteen years which address this relationship. **Results:** The evidence observed in those studies indicates a fairly complex and no definitive link between diet and breast cancer risk. **Conclusions:** The scientific evidence does not allow determining the preventive or promoter role each of the different components of diet on breast cancer has, because of the dispersion in their results.

Keywords: Diet; nutrition; breast cancer; fats; fruits; vegetables; soy

1. Magíster Fisiología del Ejercicio, candidato a doctor en Fisiología del Ejercicio. Universidad Pedagógica Nacional.
e-mail: jairofdz@pedagogica.edu.co

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más frecuente en la mujer. Es el segundo cáncer más habitual y el más común, 4.7 millones de diagnósticos y 502.000 muertes anuales en el mundo,¹ de las cuales más de la mitad de los casos ocurren en países industrializados. En el 2008 la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) calcula con relación a la morbilidad mundial del cáncer de mama, que se diagnosticaron aproximadamente 1.383.000 nuevos casos y hubo aproximadamente 458.000 defunciones por esta causa, en la región de las Américas se presentaron 320.000 nuevos casos y 82.000 decesos.²

En Colombia el número de defunciones por cáncer de mama se incrementó, entre 1981 y el 2000, pasó de una tasa del 3,5 al 6,8 (por 100.000 habitantes), ubicándolo como la tercera causa de muerte según el tipo de cáncer.³ En el 2006 el cáncer de mama en mujeres mayores de 35 años presentó una tasa de mortalidad del 22,6, para un total de 1.860 muertes.⁴ En el año 2008 la tasa de incidencia fue del 31,2 con 6655 nuevos casos y la tasa de mortalidad del 10 con 2.120 decesos.⁵

Paralelo a este seguimiento estadístico de la morbimortalidad, se han desarrollado una gran cantidad de estudios donde se evidencia el papel que juegan la dieta y los estilos de vida en los niveles de riesgo para el desarrollo del cáncer, debido a que los efectos de la dieta están involucrados en los diferentes procesos de la progresión del cáncer de mama.

Durante los últimos 30 años, se han publicado cientos de estudios epidemiológicos, caso-control, estudios de cohorte, meta análisis, y estudios experimentales con modelos animales, que han examinado la asociación entre las dietas de los individuos y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, los resultados son contradictorios y no permiten establecer de

forma clara la relación entre la dieta y el riesgo de cáncer de mama. No obstante, a pesar de no existir resultados contundentes e irrefutables, existe un consenso general de la incidencia que tiene la dieta en el riesgo del cáncer de mama, lo cual es de gran importancia para identificar los factores de riesgo modificables en los cuales enfocar los esfuerzos de la prevención.

La comprensión de la dieta y el balance energético como factores de riesgo, requieren información sobre la contribución de cada uno de los factores y de las interacciones entre ellos. El análisis de los diversos estudios ha demostrado claramente, que la composición de la dieta durante el transcurso de la vida, la calidad y cantidad de grasa no saturada y el balance energético, contribuyen de forma independiente al crecimiento de la tumorigénesis de la glándula mamaria, lo cual conduce a desarrollar análisis independientes de cada uno de estos factores para identificar su incidencia en el riesgo de cáncer de mama.⁶

La asociación que se encuentra con más frecuencia en los estudios, es la observada entre el consumo de verduras y frutas y una reducción del riesgo de cáncer de las zonas digestivas y respiratorias. Una dieta que contenga frutas, verduras, granos enteros, y productos lácteos con poca grasa saturada, puede ayudar a disminuir el riesgo del cáncer de mama. Varios estudios realizados demostraron que en la mayoría de los países asiáticos las incidencias del cáncer y enfermedades cardio vasculares son bajas comparadas con las de los países occidentales y puede ser debido a que los asiáticos en sus dietas, consumen altas cantidades de pescado, cereales y bajas cantidades de grasa, a diferencia de los occidentales.⁷

El propósito de este estudio es identificar los mecanismos de acción y el rol de las grasas, las verduras y las frutas, sobre el cáncer de mama desde dos perspectivas: como función preventiva y como función promotora.

METODOLOGÍA

Se desarrolló una revisión de las diferentes publicaciones nacionales e internacionales que sobre el tema se han publicado en los últimos quince años en diferentes idiomas. Se utilizaron varias estrategias de búsqueda; revisión manual de documentación especializada en el área existente en el país, búsqueda en el registro especializado de ensayos controlados del grupo Cochrane de Cáncer de Mama (Cochrane Breast Cancer Specialised Register, 16 de julio de 2004) y en las bases de datos de Medline, Pub Med, Proquest, Cochrane, Hinari, Sport Discus, Embase, Lilacs y Ovid y las páginas Web de la OPS, OMS, CDC de Atlanta y CELAFISCS de Brasil, revisión de tesis doctorales, memorias de congresos y publicaciones secundarias ACP journal. Se determinaron las palabras clave (Dieta, nutrición, cáncer de mama, grasas, frutas, verduras, soya), con las cuales se realizaron diferentes combinaciones para extender el espectro de búsqueda.

La estrategia de exploración en las bases electrónicas se realizó acorde a la metodología de búsqueda sensible para ensayos controlados y aleatorios planteada por (Dickersin 1994) y (Simes 2004). Las listas obtenidas fueron combinadas usando el software bibliográfico EndNote y los duplicados fueron suprimidos, dando un total de 165 títulos los cuales fueron repasados por el equipo de expertos. Varios títulos adicionales fueron sugeridos y otros suprimidos.

Estos estudios se identificaron y analizaron según el título y el resumen y se excluyeron 100, quedando 65 para evaluación en profundidad, de los cuales, se seleccionaron 44 como adecuados para su inclusión en el estudio. Los artículos se examinaron y evaluaron de acuerdo al protocolo Cochrane Review que define los criterios de calidad que se deben tener en cuenta para incluir estudios (tipo de estudio, tamaño de la muestra,

tipo de control, resultados obtenidos y unidades de medición, estadística utilizada).⁸⁻¹⁵

RESULTADOS

El análisis de la relación cáncer de mama y dieta se ha realizado fundamentalmente a partir de cuatro de sus componentes las fibras, el betacaroteno y vitaminas C y E y las grasas, los cuales han sido identificados como los componentes de la dieta que posiblemente tienen una incidencia en el desarrollo o prevención del cáncer de mama. Los estudios que intentan establecer esta relación han sido desarrollados desde dos enfoques metodológicos diferentes: los estudios epidemiológicos y los estudios experimentales, los cuales en su mayoría se realizaron a través de modelos animales y en muy pocos casos con humanos.

Las fibras y su función en el cáncer de mama

La asociación entre el cáncer de mama y la ingesta de fibra tiene un número muy limitado de investigaciones en comparación con las investigaciones entre la ingesta de grasa y el cáncer de mama. Los estudios epidemiológicos, han identificado un posible efecto protector del consumo de fibras en la dieta sobre la incidencia del cáncer de mama. Sin embargo, los resultados en los estudios de caso control y de cohorte presentan resultados contradictorios.

Posibles mecanismos

El incremento en el consumo de fibra en la dieta está asociado a reducciones (bajas, medias y altas) en los niveles de estradiol total y plasmático, en los niveles de estrógeno plasmático, y en un incremento en los niveles del estrógeno vinculado a la globulina (SHBG), que ata el estradiol afectando de esta forma su biodisponibilidad.^{16,17} En los mamíferos, las fibras atan el estrógeno a la circulación enterohepática interfiriendo la reabsorción y

reduciendo las concentraciones del estrógeno circulante. Los mecanismos incluyen la excreción fecal cada vez mayor de estrógenos, la inhibición de la reabsorción intestinal de estrógenos por supresión de la actividad bacteriana del b-glucuronidasa o por vinculación a la fibra de estrógenos no conjugados en el colon. Esto conduce a generar un postulado que plantea la asociación entre la cantidad de fibra ingerida en la dieta, y los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR). Dentro de las fibras, los fitoestrógenos es uno de los productos de la dieta que han sido ampliamente estudiados por su relación con el cáncer de mama.

Los fitoestrógenos, son compuestos no esteroides que se encuentran en las plantas y en la mayoría de los alimentos de origen vegetal. Son principalmente isoflavonas (genisteína y daidzeína) que se encuentran en altas concentraciones en la soya y las legumbres; y los lignanos (secoisolariciresinol, enterodiol, enterolactona lariciresinol), que son metabolitos secundarios de las plantas y se encuentran en una gran variedad de frutas, verduras y cereales. Los fitoestrógenos tienen una estructura química similar a la del 17 beta estradiol, que puede competir con los estrógenos para enlazarse a los receptores de estrógeno (ER), lo cual permite plantear la hipótesis que los fitoestrógenos se comportan como moduladores selectivos de receptores del estrógeno desempeñando un papel en la quimio prevención del cáncer de mama.¹⁸ Sin embargo, todavía no se comprende claramente el mecanismo exacto mediante el cual la genisteína y daidzeína modulan el riesgo de padecer de cáncer de mama.

El tiempo de exposición a los fitoestrógenos en el ciclo de vida parece tener gran importancia. Estudios¹⁹ de intervención con fitoestrógenos en roedores, demostraron que el efecto quimio- preventivo es dependiente del tiempo de exposición durante el período prepuberal,

momento en el cual la glándula mamaria está experimentando un rápido crecimiento.

Dentro de la familia de los lignanos el lariciresinol representa una parte importante en la dieta de los países occidentales. El consumo de lariciresinol está asociado a la inhibición, crecimiento y angiogénesis del tumor, al mejoramiento de la apoptosis de las células del tumor y a aumentar la expresión de los receptores beta del estrógeno. Sin embargo, se desconocen los mecanismos subyacentes a estos efectos.²⁰ Por otra parte, se ha demostrado que la ingesta de proteína de soya aislada, puede suprimir la expresión de las proteínas necesarias para activar los agentes cancerígenos, e incrementar la diferenciación de la glándula mamaria en un grado significativo y de esa forma reducir el número de células con destino al cáncer de mama.²¹

Evidencia

Los estudios de caso control realizados para identificar los efectos de la ingesta de fibras sobre el cáncer de mama, han permitido consolidar una consistente asociación inversa entre la ingesta de fibra en la dieta (de granos integrales y verduras crudas) y el cáncer de mama, sin embargo en los estudios de cohorte²² no se encuentra suficiente evidencia que demuestre que una dieta con alto contenido en verduras, frutas, fibra y baja en grasas, disminuye la recurrencia de cáncer de mama o muerte, entre las mujeres sobrevivientes.²³ Esta diferencia en los resultados se ratifican en revisiones extensas de diversos estudios como meta análisis, estudios de caso, y estudios de cohorte,^{24,25} donde se evidencian asociaciones inversas estadísticamente significativas, y no significativas, entre la ingesta de fibra y el riesgo de cáncer de mama y los subtipos del tumor de ER/PR. Sin embargo, cuando el análisis se realiza según un tipo específico de fibra, se encuentra un resultado estadístico significativo

de reducción total de riesgo para los tumores ER+PR+ con la fibra de fruta y se identificaron asociaciones inversas no significativas con las fibras provenientes de los cereales y las hortalizas.²⁶ En un estudio prospectivo,²⁷ en mujeres postmenopáusicas que tenían altos consumos de lignanos y de lariciresinol en la dieta, presentaron un menor riesgo de cáncer de mama estadísticamente significativo, en comparación con las mujeres que tenían ingesta más baja. Esta asociación inversa fue únicamente para cánceres de mama ER + /PR +. Los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación inversa entre el consumo de lariciresinol y el riesgo de cáncer de mama.²⁸

La revisión de estudios epidemiológicos y de modelos animales indica,²⁹ que un elevado consumo de soya está asociado a una disminución del riesgo de cáncer de mama. Igualmente se ha demostrado que una dieta con isoflavina genera un efecto de quimiopreención mamario. Finalmente el estudio longitudinal más importante el The Women's Health Initiative (WHI) que es el primer ensayo aleatorio a gran escala para probar si una dieta con bajo contenido en grasas y alto en verduras y frutas, reduce el riesgo de cáncer de mama, demostró después de aproximadamente 8 años de seguimiento, que la incidencia del cáncer de mama fue un 9% menor en las mujeres del grupo de intervención dietética, en comparación con las mujeres del grupo de control (HR, 0,91; 95% CI, 0,83-1,01).³⁰

El betacaroteno y vitaminas C y E y su función en el cáncer de mama

Se ha indagado igualmente sobre las dietas con un alto contenido en beta caroteno y vitaminas C y E, las cuales están relacionadas con un decrecimiento en la recidiva del cáncer de mama y la mortalidad.

Mecanismos

A los carotenoides se les atribuye una serie de funciones protectoras sobre el cáncer de mama. Investigaciones realizadas en animales y en células de cultivo, indican que existe una serie de mecanismos por los cuales una ingesta alta en vegetales (particularmente los carotenoides), tiene un efecto quimiprotector contra la carcinogénesis y su progresión a cáncer metastático.^{31,32,33} Existen varios mecanismos biológicamente viables. Por ejemplo, los carotenoides tienen efectos como retinoide en la capacidad de proliferación diferenciación y apoptosis de las células epiteliales mamarias, efectos inhibitorios de exposición de la célula mamaria, desarrollo de tumores de diámetro más pequeño, diferenciación celular e invasión menos vascularizada y pronósticos más favorables en la recurrencia de tumores.

Los carotenoides tienen una función antioxidante importante que permite contrarrestar los procesos oxidativos que podrían dañar las macromoléculas, tales como las proteínas y el ADN, e interferir de esta forma en el funcionamiento normal de las células. Vegetales como el brócoli, demostraron un efecto favorable sobre el metabolismo del estrógeno a través de la inducción del citocromo P-450.³⁴

Evidencia

La evidencia científica para los estudios de beta caroteno y cáncer de mama presentan resultados igualmente contradictorios. Diferentes estudios han demostrado una relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de caroteno y el número de sujetos con cáncer. Una dieta con alto contenido en carotenoides y baja en grasas, conduce a la reducción de muerte temprana, en mujeres con cáncer de mama.^{35 36}

El riesgo de cáncer de mama en un estudio prospectivo de cohorte se duplicó en relación con bajas concentraciones séricas de carotenoides, particularmente beta caroteno, alfa caroteno y luteína. Bajas concentraciones de carotenoides representan un aumento en el riesgo de cáncer de mama de 1,6 a 2.2 veces en comparación con concentraciones más altas.

Un metanálisis³⁷ de 45 estudios que indagaron a partir de la cuantificación de la ingesta de frutas, verduras, betacaroteno o vitamina C, identificó el rol importante de protección de este tipo de dieta especialmente de los vegetales, sobre el cáncer de mama. Por el contrario, un análisis³⁸ de estudios de cohorte norteamericanos, no observó este efecto protector. Dos estudios^{39,40} longitudinales identificaron una relación inversa, estadísticamente significativa entre las concentraciones plasmáticas de carotenoides y el número de casos de cáncer.

Una revisión⁴¹ realizada sobre los estudios de beta-caroteno y cáncer de mama encontraron: que sólo unos pocos estudios epidemiológicos han investigado la asociación entre los niveles de carotenoides en sangre y el cáncer de mama; tres estudios clínicos de caso control realizados en la India, Estados Unidos y Turquía, identificaron asociaciones protectoras para el cáncer de mama con el incremento de las concentraciones sanguíneas de beta-caroteno. Tres estudios similares pero más grandes, realizados en Europa y en Estados Unidos, no mostraron diferencias en beta-caroteno, plasmático y los depósitos de grasa: cinco estudios, de caso-control, anidados de cohorte prospectivos llevados a cabo en los Estados Unidos y Europa, observaron la asociación entre la concentración de carotenoides en sangre y el cáncer de mama con resultados que en términos generales, no son apoyo para determinar asociaciones importantes.

Una revisión⁴² que analizó 25 estudios de caso control sugiere que el consumo de frutas y hortalizas durante la edad adulta no está significativamente asociado con el riesgo de padecer de cáncer de mama. El riesgo de padecer cáncer de mama fue sólo de 13% al 9% menor en las mujeres con más alto consumo de frutas o vegetales en comparación con las mujeres que tenían consumos más bajos. Pero no se identificó el tipo de fruta y los subgrupos de vegetales específicos que presentaban asociaciones estadísticamente significativas con el riesgo de padecer cáncer de mama.

Una segunda revisión⁴³ analizó ocho estudios sobre la ingesta de vegetales y verduras y el cáncer de mama, encontró que en tres estudios se identifica una asociación inversamente significativa, un estudio no encuentra asociación significativa, y el resto de estudios observan una relación inversa con un efecto protector en el riesgo de mortalidad del 20% al 90%.

Un estudio de cohorte⁴⁴ no encontró ninguna asociación entre isoflavonas, lignanos y el total de fibra, con el riesgo de cáncer de mama, en general, o por el estado de ER/PR. Las estimaciones del riesgo fueron similares para el cáncer de mama que ocurre antes o después de los 50 años de edad. Sin embargo el estudio identificó que niveles intermedios de ingesta de cumestrol pueden estar asociados a una disminución en el riesgo para los tumores de mama con ER-/PR-.

Un estudio⁴⁵ realizado en ratas observó que los diferentes tipos de té, pero no los extractos de los polifenoles del té, reducen significativamente el tejido adiposo blanco abdominal en un 43-60% en ratones hembras y en un 65-70% en ratones machos. La combinación de concentrados fitoquímicos de la soya y el té verde reducen las concentraciones de insulina factor de

crecimiento y del estrógeno en el plasma, al igual que las concentraciones séricas de testosterona.

Las grasas y su función en el cáncer de mama

Las grasas han sido otro tema de gran controversia y estudio por su función antagónica de prevención y promoción del cáncer de mama. La evidencia obtenida en los últimos cincuenta años a partir de los diferentes tipos de estudios, sobre el rol que juegan las dietas con altos contenidos de grasas en la tumorigénesis mamaria, en la metástasis y en la diseminación hacia células más distantes, no es concluyente.

Las dietas con altos contenidos en grasas están compuestas por diferentes tipos de grasas, las cuales ejercen efectos específicos sobre el desarrollo del tumor,⁴⁶ razón por la cual, es importante tener en cuenta no sólo la cantidad de grasa consumida, sino también la estructura de sus ácidos grasos, y observar el papel de los ácidos grasos saturados e insaturados sobre el cáncer de mama.

Mecanismos

Las grasas ingeridas en la dieta pueden afectar una gran variedad de procesos que pueden estar involucrados en la progresión del cáncer de mama. Estos mecanismos pueden tener efectos directos o indirectos.

Entre los efectos directos encontramos:

a) Conversión de ácidos grasos esenciales a eicosanoides, que junto con los ácidos grasos polinsaturados (AGPI) (n-6), tienen un efecto estimulador en el crecimiento de las células del tumor. Las células tumorales, producen grandes cantidades de eicosanoides comparadas con células normales. Los eicosanoides, son moléculas de constitución lipídica que se derivan del ácido linoleico, (eicosanoides n-6) y se han ligado al desarrollo, crecimiento, y metástasis del

tumor. Son obtenidos de la oxidación de los ácidos grasos esenciales de 20 carbonos tipo omega -3 y omega-6, que incluyen las prostaglandinas, los leucotrienos, y los tromboxanos. Se conocen como mediadores de una gran variedad de funciones fisiológicas como: movilidad celular, función inmune, inflamación, redes complejas de comunicación celular y desregularizador en las células neoplásicas.⁴⁷

b) La reacción entre el oxígeno y los enlaces dobles conjugados de los ácidos grasos polinsaturados conforman especies reactivas de oxígeno que, a su vez, inducen daños en el ADN; c) La interacción entre los ácidos grasos y la extracción del ADN genómico, conduce a alteraciones en la expresión génica.

En los efectos indirectos podemos mencionar:

a) acción sobre el eje hipotálamo-pituitaria que influencia los niveles hormonales, b) estimulación a nivel de la membrana celular, para enlazar enzimas tales como las oxidasas de función mixta que regulan el catabolismo del estrógeno. Las grasas en la dieta promueven la reabsorción intestinal de los estrógenos por la deconjugación de la actividad enzimática, c) cambios estructurales y funcionales en las membranas celulares dando como resultado la alteración de los receptores hormonales y los factores de crecimiento. d) efectos sobre las funciones inmunes.^{48,49}

Las dietas con alto contenido en grasas saturadas, incrementan la difusión y metástasis del cáncer de mama humano (MCF-7) al pulmón. Este efecto se ha demostrado en el ácido linoléico que depende y es mediado por los productos específicos de la lipooxigenasa, que señala la transcripción del ARN mensajero para el tipo colagenasa IV, enzima clave en el proceso de metástasis que conduce a la invasión de la matriz extracelular. El ácido linoléico modula la expresión del gen en las células MCF-7 con la secuencia de codificación para el oncógeno 4-H-ras, al igual que la disminución de la cantidad de proteínas p53, (producto del gen p53 supresor

del tumor) y la estimulación simultánea del crecimiento del tumor, y de esta forma influencia la actividad de los productos específicos del gen en el nivel post-de traducción.⁵⁰ Sin embargo existe controversia por el mecanismo mediante el cual los ácidos grasos específicos incorporan la expresión del gen del núcleo. Actualmente, el mecanismo más plausible implica el atar el ácido graso citoplasmático a una proteína, seguido por el desplazamiento al núcleo, donde el ácido graso obra recíprocamente con los receptores nucleares de familia esteroide del receptor de la hormona.

El riesgo de padecer de cáncer de mama se ha asociado con el catabolismo alterado del estrógeno. La conversión de estrona (E) a estrógenos de catecol 2-OH-estrona, disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama, por el contrario la conversión a 16 a-OH-estrona aumenta el riesgo. El alto consumo de grasas puede redirigir el metabolismo de 2-OH a la vía del 16a-OH. La dieta puede alterar el metabolismo del estrógeno por la influencia que ella tiene en la función de las oxidasas de actividad mixta hepática.⁵¹

En contraste estudios⁵² experimentales con modelos animales han demostrado los efectos inhibitorios de los ácidos grasos polinsaturados (n-3) en los receptores HER-2/-positivo para el cáncer de mama, Los ácidos grasos de (n-3) como el ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) pueden prolongar el estado latente del tumor, reducir la multiplicación de las células tumorígenas y suprimir el crecimiento y la metástasis, debido a que bloquean la reacción de desaturación, primer paso que conduce de ácido linoléico a eicosanoide, lo que explica en parte, sus efectos inhibitorios sobre la tumorigénesis.

Igualmente, se ha demostrado la función de los lípidos insaturados para modular funciones inmunes en los seres humanos y roedores. Se propone que el efecto sobre el sistema inmune ocurre a nivel de la membrana celular, las

alteraciones en la membrana de las células inmunes son debidas a la incorporación de cantidades específicas y clases de ácidos grasos. Las células inmunes son dependientes de los sitios de reconocimiento de la membrana para: 1) secreción de anticuerpos, 2) síntesis de los receptores del antígeno, y 3) activación de los lípidos mediadores de la señal de transducción de cascada trifosfatos del inositol, kinasas del tirosina, y eicosanoides.

Recientemente, se ha propuesto un mecanismo directo para la aducción del ADN-, asociado a dietas altas en ácidos grasos polisaturados.⁵³ Se sabe que la peroxidación de los ácidos grasos polisaturados provoca como producto final, la liberación de varios aldehídos no saturados (alfa y beta), incluyendo malondialdehído, **acroleína** y 4-hidroxinonenal. Este último compuesto forma fácilmente aducciones exocíclicas con la desoxiguanosina, demostrando su rol como mutágeno. Un alto grado en grasas altera la expresión de los genes implicados en la tumorigénesis mamaria. Sin embargo falta por determinar el papel de las aducciones exocíclicas en el cáncer de mama.

Igualmente, se han indicado los daños causados por los radicales libres a las bases de la tiamina del ADN y de los glóbulos blancos periféricos. Existe evidencia de la mediación de los radicales libres en la apertura del anillo en las bases del ADN, lo cual está asociado a la progresión del cáncer de mama.

Hay sin duda relativamente poca comprensión de los mecanismos moleculares específicos mediante los cuales los ácidos grasos como el ácido oleico pueden ejercer efectos sobre el cáncer de mama. Se cree que el desarrollo de la neoplasia es un proceso de varios pasos que afectan la expresión de varios oncógenos. Una de las hipótesis es la capacidad que poseen los ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico (OA; 18:1n - 9) para regular de forma específica

los oncógenos relacionados con el cáncer suprimiendo la sobreexpresión del oncogéno HER2 (Her-2/neu, erB-2), que es uno de los oncógenos más importantes del cáncer de mama y se caracteriza por jugar un papel clave en la etiología, progresión y respuesta al tratamiento de quimioterapia en aproximadamente el 20% de los carcinomas de mama.⁵⁴

Recientemente se identificó que el 7,12-Dimetilbenzantraceno (DMBA) - induce la tumorigénesis mamaria en ratas y una dieta con alto contenido en aceite de oliva actúa como modulador negativo que conduce a que el tumor tenga un comportamiento clínico más benigno y una menor malignidad histopatológica.⁵⁵ Curiosamente, este efecto está acompañado por una disminución en el ARNm que codifica el Her-2/neu.⁵⁶

La principal vía por la cual el DMBA es activado para el agente carcinógeno en la glándula mamaria es principalmente por acción de la enzima, citocromo P450 1B1 (CYP1B1). La expresión génica de CYP1B1 es inducida por su sustrato, DMBA, lo que indica una autorregulación de su activación. Este proceso implica el enlace de los DMBA a los receptores de AH en el citosol de células epiteliales mamarias, la translocación de los receptores de DMBA-AH complejo para el núcleo y el enlace posterior al factor de transcripción de ARNT para formar un heterodimer que se une a elementos de respuesta xenobiótica en la región promotora del gen CYP1B1.⁵⁷

Evidencia

Una revisión analítica de los diferentes estudios internacionales realizados en los últimos cincuenta años sobre dieta y cáncer de mama encontró correlaciones entre, las tasas de incidencia y de mortalidad y el consumo de grasas saturadas, y ratifica el papel de estas en el crecimiento del

tumor. Experimentos in vitro⁵⁸ demostraron mayor proliferación de células cancerígenas, así como células epiteliales mamarias humanas normales en presencia de ácido linoleico (LA), en contraste con los efectos inhibitorios de dietas enriquecidas con el ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) los cuales suprimen tanto el crecimiento tumoral como la metástasis.⁵⁹

Alta ingesta de grasas en la dieta se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama en estudios con animales, sin embargo, esta asociación no se ha encontrado en estudios prospectivos. Para determinados tipos de grasa, la evidencia es más compleja. Estudios de caso control han apoyado una asociación positiva entre el riesgo de padecer de cáncer de mama y la ingesta de grasas saturadas, pero los estudios en animales han apoyado una asociación positiva con grasas poliinsaturadas de n-6. Un análisis combinado⁶⁰ de estudios prospectivos no encontró asociación entre el riesgo de padecer cáncer de mama y la ingesta de grasas o tipos específicos de grasa, con excepción de una asociación débilmente positiva con las grasas saturadas.

Otros estudios⁶¹ indican el efecto de la reducción de las grasas en la dieta sobre la recurrencia de cáncer de mama en mujeres con receptores ER/PR negativos, en comparación con las mujeres con receptores ER/PR positivos. Estos resultados son coherentes con las tendencias que sugieren la influencia que tiene la dieta según el tipo de receptor.

Entre mujeres posmenopáusicas, con una dieta baja en grasas no se identificó una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de cáncer de mama durante un período de seguimiento de 8 años. Sin embargo, se observaron tendencias no significativas que sugieren un menor riesgo con dietas con bajo contenido de grasas.⁶²

Una revisión,⁶³ que analiza los diferentes tipos de estudios sobre grasas y cáncer de mama, ratifica las contradicciones en los resultados de los diferentes estudios e identifica: que los estudios epidemiológicos reportan resultados mixtos, que los estudios de caso control sugieren una relación positiva entre la ingesta de grasa y el riesgo de padecer de cáncer de mama, que los estudios de cohorte no apoyan esta asociación, excepto cuando las mujeres estudiadas son premenopáusicas y que los meta-análisis, identifican una asociación entre la ingesta de grasas en la dieta y el aumento del riesgo de cáncer de mama.

En estudios sobre la ingesta de AGPI n-3 en la dieta en ratas durante el periodo de maternidad, observaron un incremento en el estrógeno, pero reducción en el riesgo de desarrollar tumores mamarios en las crías. En contraste, una ingesta con altos contenidos de genisteína incrementa no significativamente, los niveles del estrógeno durante el embarazo y algunos aspectos de la tumorigénesis mamaria de las crías.⁶⁴

En seres humanos se ha identificado una correlación directa entre una alta ingesta de ácidos grasos polinsaturados n-6 (AGPI) y el riesgo de padecer de cáncer de mama. Un estudio realizado en ratas, observó que las dietas ricas en ácidos grasos polinsaturados omega-6 estimulan el crecimiento y la metástasis de carcinomas mamarios. Por el contrario, los AGPI n-3 han demostrado un efecto protector contra el riesgo de padecer de cáncer de mama. En una reciente revisión de estudios sobre grasas y cáncer de mama,⁶⁵ se identificaron asociaciones positivas y negativas entre el consumo de AGPI n-3 y el riesgo de padecer de cáncer de mama. Análisis⁶⁶ de estudios de cohorte demostraron que la sustitución de grasas saturadas por mono - o polinsaturados no cambia el riesgo de padecer de cáncer de mama.

Una revisión⁶⁷ de la evidencia científica sobre el consumo de grasa en la dieta y el riesgo de cáncer de mama encontró; que diez de los estudios analizados identificaron que la ingesta total de grasa no estaba asociada con la supervivencia o la recurrencia, y que en general no existía una relación entre la supervivencia y la ingesta de diversos tipos de grasa; un estudio halló una asociación inversamente significativa entre la ingesta de grasas saturadas (pero no el total de la ingesta de grasas) con la supervivencia; dos estudios en los que la ingesta total de grasas se asoció con la supervivencia, un estudio halló que el total de energía ajustado a la ingesta de grasas saturadas está asociado directamente con el riesgo de recurrencia o de un nuevo cáncer; un estudio encontró que la ingesta de grasas monoinsaturadas (además del total consumo de grasa), era inversamente proporcional a la supervivencia.

Un reciente estudio⁶⁸ de cohorte no encontró asociación consistente entre el riesgo de padecer de cáncer de mama y el consumo carne, huevo y productos lácteos. El consumo de carne procesada se asoció con un modesto aumento en el riesgo de padecer de cáncer de mama. La carne roja podría ser un factor de riesgo para ciertos tipos de cáncer de mama, una de las razones son los aminoácidos heterocíclicos creados durante la cocción a alta temperatura de la carne. El consumo regular de carnes bien cocidas se asoció con un aumento de más de 4 veces en el riesgo de padecer de cáncer de mama (odds ratio [OR], 4,62; 95% CI, 1.36–15.70) en comparación con el consumo de carne cocida a término medio. Esta misma relación entre alimentos animales bien cocidos, y el cáncer de mama fue observada en el estudio de casos y controles de Shangai.⁶⁹

CONCLUSIONES

El análisis de los diferentes estudios pone en evidencia que el cáncer de mama es una enfermedad donde confluyen múltiples factores genéticos y ambientales, los cuales se interrelacionan potencializando el riesgo para desarrollarlo. Dentro de los factores ambientales, la dieta juega un papel antagónico bien sea como elemento protector, o como elemento potencializador. Esta dicotomía condujo a múltiples estudios que desde perspectivas epidemiológicas y experimentales indagaron sobre el nivel de relación entre la dieta y el cáncer de mama, a partir del análisis de cada uno de los macronutrientes que la componen. Dentro de los cuales las grasas o lípidos presentan gran relevancia.

Los estudios epidemiológicos soportados en el uso de encuestas, seguimientos, o estudios retrospectivos a grandes grupos poblacionales, indagando sobre los hábitos nutricionales, tipos de nutrientes y tasas de incidencia del cáncer. Los estudios experimentales sustentados principalmente en el uso de modelos animales donde se plantean hipótesis explicativas, de los mecanismos bioquímicos mediante los cuales las macromoléculas actúan sobre el desarrollo o prevención del tumor.

Sin embargo, a pesar de varias décadas de investigación epidemiológica sobre las relaciones causales entre la nutrición y el cáncer de mama, la evidencia científica para muchos de los alimentos es aún insuficiente o inconsistente, e impide establecer conclusiones sólidas frente al nivel de relación entre la dieta y el cáncer de mama. Varias razones pueden explicar esta situación. La dieta biológicamente relevante relacionada con el cáncer de mama es la acaecida muchos años antes de la aparición del tumor, y los hábitos alimentarios son muy difíciles de determinar con cierta exactitud,

lo que conduce a limitaciones metodológicas, relacionadas principalmente con la medición de la frecuencia alimentaría.⁷⁰ El bajo número de sujetos de estos estudios, la correlación entre los tipos específicos de grasa lo cual reduce la potencia estadística para separar el efecto de cada tipo de grasa, el incluir más de un tipo de grasa en un mismo modelo conduce a que el coeficiente de cada tipo de grasa es menos preciso en comparación con los coeficientes de modelos que incluyen un solo modelo, el uso de diversos cuestionarios de frecuencia alimentaría que subestiman el consumo de grasas.

Por otra parte, la investigación epidemiológica ha estado orientada a identificar relaciones entre alimentos y cáncer de mama, cuando posiblemente sea un proceso más complejo en el que interactúan patrones alimenticios con factores metabólicos, hormonales y genéticos.⁷¹ Pocos estudios epidemiológicos han investigado el papel de la dieta en la recidiva y la mortalidad del cáncer de mama.

En los estudios caso-control y prospectivos de cohorte la relación no es tan manifiesta, pero la agrupación de varios de ellos, mediante técnicas de metaanálisis, ha permitido reanalizar los datos con mayor consistencia y, en algunos casos, la relación entre la dieta y cáncer de mama ha quedado manifiesta.

A pesar de la inconsistencia en los resultados existe consenso entre los investigadores que la dieta influye de alguna manera en el cáncer de mama, lo que no se conoce con claridad son los mecanismos, ni qué alimentos específicamente, actúan en el desarrollo del cáncer de mama. Se estableció por ejemplo: el efecto regulador de las frutas en los niveles de estradiol y en los receptores de estrógeno y progesterona; la capacidad antioxidante y la influenciaproliferación, diferenciación y apoptosis celular que tienen los carotenoides;

los efectos directos e indirectos en la regulación del riesgo en diferentes niveles que tienen los alimentos ricos en ácidos grasos omega-3, y la acción del ácido linoleico en el desarrollo del tumor.

REFERENCIAS

- Marxfelda H, Staedtlerb F, Harleman J. Characterisation of two rat mammary tumour models for breast cancer research by gene expression profiling. *Exp toxicol pathol.* 2006; 58:133-43.
- International Agency for Research on Cancer. Breast cancer incidence and mortality worldwide in 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breastasp> 2010 [cited 2010 28 octubre]
- Hernández G, Herrán S, Cantor LF. Análisis de las tendencias de mortalidad por cáncer de mama en Colombia y Bogotá, 1981-2000. *Rev Colomb Cancerol* 2007; 32(11):32-9.
- OMS. Cancer. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.htm> 2008 [cited julio 21]
- International Agency for Research on Cancer. Breast cancer incidence and mortality worldwide in 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breastasp> 2010 [cited 2010 28 octubre]
- Westby M, Clarke M, Hopewell S, Ram F. Masking reviewers at the study inclusion stage in a systematic review of health care interventions (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004 Oxford: Update Software. Oxford; 2004.
- Badger T, Ronis MJJ, Simmen RCM, Simmen FA. Soy Protein isolate and protection against cancer. *Journal of the American College of Nutrition.* 2005; Vol. 24, No. 2:146S-9S.
- Westby M, Clarke M, Hopewell S, Ram F. Masking reviewers at the study inclusion stage in a systematic review of health care interventions (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004 Oxford: Update Software. Oxford; 2004.
- Ghersis D, Dickersin K. Impact of shared scientific or ethical review of multicentre clinical research on the quality of clinical research and the clinical research process (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004 Oxford: Update Software. 2004.
- Wang M, Yu B, Westerlind K, Strange R, Khan G, Patil D, Boeneman K, Hilakivi-Clarke L. Prepubertal physical activity up-regulates estrogen receptor b, BRCA1 and p53 mRNA expression in the rat mammary gland. *Breast Cancer Res Treat.* 2008.
- Suzuki R, Rylander-Rudqvist T, Ye W, Saji S, Adlercreutz H, Wolk A. Dietary fiber intake and risk of postmenopausal breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status-A prospective cohort study among Swedish women. *Int J Cancer.* 2008; 122: 403-12.
- Villanueva EV, Wasiak J. N-of-1 trials for making therapy decisions (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004 Oxford: Update Software. 2004.
- Pala V, Krogh V, Berrino F, Sieri S, Grioni S, Tjønneland A, et al. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr* 2009;90(3):602-12.
- McDonald S, Crumley E, Eisinga A, Villanueva E. Search strategies to identify reports of randomized trials in MEDLINE (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004 Oxford: Update Software; 2004.
- Slattery M, Edwards S, Murtaugh M, et al. Physical activity and breast cancer risk among women in the southwestern United States. *Ann Epidemiol.* 2007; Vol. 17:342-53.
- Wu A, Pike M, Stram D. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:529-34.
- Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Fujino Y, et al. Effect of physical activity on breast cancer risk: findings of the Japan collaborative cohort study. *cancer epidemiol biomarkers Prev* 2008;17(12):3396-401.
- Touillaud MS, Thiébaud ACM, Fournier A, Niravong M, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:475 - 86.
- Luijten M, Verhoef A, Dormansa JAMA, Beemsa RB, Cremers HWJM, Nagelkerke NJD, et al. Modulation of mammary tumor development in Tg.NK

- (MMTV/c-neu) mice by dietary fatty acids and life stage-specific exposure to phytoestrogens. *Reprod Toxicol.* 2007; 23:407-13.
20. Saarinen NM, Wärrri A, Dings RPM, Airio M, Smeds AI, Mäkelä S. Dietary lariciresinol attenuates mammary tumor growth and reduces blood vessel density in human MCF-7 breast cancer xenografts and carcinogen-induced mammary tumors in rats. *Int J Cancer.* 2008; 123(5):1196-204.
 21. International agency for research on cancer. Breast cancer incidence and Mortality Worldwide in 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breastasp> 2010 [cited 2010 28 octubre]
 22. Forman MR. Changes in dietary fat and fiber and serum hormone concentrations: nutritional strategies for breast cancer prevention over the life course. *J Nutr* 2007; 137:170S-4S.
 23. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer. *JAMA.* 2007; 298(3):289-98.
 24. Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Fujino Y, et al. Effect of physical activity on breast cancer risk: findings of the japan collaborative cohort study. *Cancer epidemiol biomarkers prev* 2008; 17(12):3396-401.
 25. Wu A, Pike M, Stram D. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:529-34.
 26. Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Fujino Y, et al. Effect of physical activity on breast cancer risk: findings of the japan collaborative cohort study. *Cancer epidemiol biomarkers prev* 2008; 17(12):3396-401.
 27. Touillaud MS, Thiébaud ACM, Fournier A, Niravong M, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:475 - 86.
 28. Saarinen N, Wärrri A, Dings R, Airio M, Smeds A, Mäkelä S. Dietary lariciresinol attenuates mammary tumor growth and reduces blood vessel density in human MCF-7 breast cancer xenografts and carcinogen-induced mammary tumors in rats. *Int J Cancer.* 2008;123(5):1196-204.
 29. Luijten M, Verhoef A, Dormansa JAMA, Beemsa RB, Cremers HWJM, Nagelkerke NJD, et al. Modulation of mammary tumor development in Tg.NK (MMTV/c-neu) mice by dietary fatty acids and life stage-specific exposure to phytoestrogens. *Reprod toxicol.* 2007; 23:407-13.
 30. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA.* 2006; 295:629-42.
 31. Boyd J, Sell S, Stoewsand G. Inhibition of aflatoxin-induced serum alpha-fetoprotein in rats fed cauliflower. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1979; 161:473-5.
 32. Troll W, Wiesner R, Shellabarger C, Holtzman S, Stone J. Soybean diet lowers breast tumor incidence in irradiated rats carcinogenesis. 1980; 1:469-72.
 33. International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in five continents. Lyon, France, Oxford University Press; 1987.
 34. Rockhill B, Willett W, Hunter D, et al. Prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch intern med.* 1999; 159:2290-6.
 35. Pierce P, Faweber S, Wright F, et al. A randomized trial of the effect of a plant-based dietary pattern on additional breast cancer events and survival: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Controlled control clin trials.* 2002; 23 728-56.
 36. Kellen E, Vansant G, Christiaens M, et al. Lifestyle changes and breast cancer prognosis: a review. *Breast cancer res treat.* 2008; 114(1):13-22.
 37. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2000; 36:636-46.
 38. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S-S, Adami H-O, Beeson WL, Van den Brandt PA, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer a pooled analysis of cohort studies. *JAMA.* 2001; 285(6):769-76
 39. Comstock G, Alberg A, Huang H, Wu K, Burke AE, Hoffman SC, et al. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity. *Cancer epidemiol biomarkers prev* 1997; 11:907-16.
 40. Nomura A, Ziegler R, Stemmermann G, Chyou P, Craft N. Serum micronutrients and upper aerodigestive tract cancer. *Cancer epidemiol*

- biomarkers prev 1997; 6:407-12.
41. Toniolo P, Van Kappel AL, Akhmedkhanov A, Ferrari P, Kato I, Shore RE, et al. Serum carotenoids and breast cancer. *Amer J Epidemiol.* 2001; 153:1142-7.
 42. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S-S, Adami H-O, Beeson WL, Van den Brandt PA, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer a pooled analysis of cohort studies. *JAMA.* 2001; 285(6):769-76.
 43. Rockhill B, Willett W, Hunter D, et al. Prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch intern med.* 1999; 159:2290-6.
 44. Hedelin M, Lo M, Olsson M, Adlercreutz H, Sandin S, Weiderpass E. Dietary phytoestrogens are not associated with risk of overall breast cancer but diets rich in coumestrol are inversely associated with risk of estrogen receptor and progesterone receptor negative breast tumors in swedish women. *J Nutr.* 2008; 138:938-45.
 45. Zhou J, Li L, Pan W. Dietary soy and tea combinations for prevention of breast and prostate cancers by targeting metabolic syndrome elements in mice. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(3):882-8.
 46. Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE, Winters B, Dwyer JT, Blackburn G. Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(11):766-75.
 47. Ibid.
 48. Kellen E, Vansant G, Christiaens M, et al. Lifestyle changes and breast cancer prognosis: a review. *Breast cancer res treat.* 2008; 114(1):13-22.
 49. Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE, Winters B, Dwyer JT, Blackburn G. Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(11):766-75.
 50. Ibid.
 51. Ibid.
 52. Rose D, Connolly J. Effects of dietary omega-3 fatty acids on human breast cancer growth and metastases in nude mice. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(21):1743-7.
 53. Colomer R, Menéndez JA. Mediterranean diet, olive oil and cancer *Clin Transl Oncol* 2006 8(1):15-21.
 54. Ibid.
 55. Solanas M, Hurtado A, Costa I et al. Effects of high olive diet on the clinical behavior and histopathological features of rat DMBA-induced mammary tumors compared with a high corn oil diet. *Int J Oncol.* 2002;21:745-53.
 56. Menendez JA, Vellon L, Colomer R, Lupu R. Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erb B-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptine) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. *Annals of Oncology* 2005; 16:359-71.
 57. Badger T, Ronis MJJ, Simmen RCM, Simmen FA. Soy protein isolate and protection against cancer. *Journal of the American College of Nutrition.* 2005; Vol. 24, No. 2:146S-9S.
 58. Yee LD, Young DC, Rosol TJ, VanBuskirk AM, Clinton SK. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids inhibit her-2/neu-induced breast cancer in mice independently of the ppar γ ligand rosiglitazone. *J Nutr.* 2005;135:983-8.
 59. Ibid.
 60. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1079-85.
 61. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro AM, Hoy K, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the women's intervention nutrition study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1767 - 76.
 62. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA.* 2006;295:629-42.
 63. Luijten M, Verhoef A, Dormansa JAMA, Beemsa RB, Cremers HWJM, Nagelkerke NJD, et al. Modulation of mammary tumor development in Tg.NK (MMTV/c-neu) mice by dietary fatty acids and life stage-specific exposure to phytoestrogens. *Reprod Toxicol.* 2007; 23:407-13.
 64. Hilakivi-Clarke L, Cho E, Cabanes A, DeAssis SSO, William Helferich MEL, and, Clarke R. Dietary modulation of pregnancy estrogen levels and breast cancer risk among female rat offspring1. *Clinical Cancer Research.* 2002; 8:3601-10.
 65. Luijten M, Verhoef A, Dormansa JAMA, Beemsa RB, Cremers HWJM, Nagelkerke NJD, et al. Modulation of mammary tumor development in Tg.NK (MMTV/c-neu) mice by dietary fatty acids and life stage-specific exposure to phytoestrogens. *Reprod toxicol.* 2007; 23:407-13.

66. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami H-O, Beeson WL, Van Den Brandt PA, Folsom AR, et al. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2001; 92:767-74.
67. Rockhill B, Willett W, Hunter D, et al. Prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch intern med*. 1999; 159: 2290-6.
68. Pala V, Krogh V, Berrino F, Sieri S, Grioni S, Tjønneland A, et al. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(3):602-12.
69. Linos E, Willett WC. Diet and breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007; 5(8):711-8.
70. Thompson H, Zhu Z, Jiang W. Dietary energy restriction in breast cancer prevention. *Journal of Mammary gland biology and neoplasia*. 2003; Vol. 8, No. 1:133-42.
71. González CA, Navarro C, Martínez C, Quirós JR, Dorronsoro M, Barricarte A, et al. el estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC). In: 78, editor. *Rev Esp. Salud Pública* Madrid; 2004.

Anexo 4

3 Seminario internacional de Actividad Física y Salud Promoción de la Actividad Física.

ACTIVIDAD FISICA Y CANCER DE MAMA

Jairo Alejandro Fernández Ortega
Jose Antonio de Paz Fernandez
Laboratorio de Fisiología del Ejercicio
Universidad Pedagógica Nacional
Instituto de Ciencias Biomédicas
Universidad de Leon

Resumen

La actividad física ha sido identificada en el contexto de la salud, como una de las estrategias fundamentales en el campo de la prevención y la promoción del cáncer de mama a través de mecanismos biológicos hormonales y no hormonales. El interés del presente estudio es identificar los aspectos centrales en torno a los cuales gira la evidencia científica que determina la asociación entre el cáncer de mama, el ejercicio, la relación dosis respuesta y los mecanismos de acción biológicos. Este material es una síntesis de los análisis preliminares. Método: Se analizaron los diferentes estudios sobre cáncer de mama y ejercicio, para ello se realizó una búsqueda en la literatura científica publicada en los últimos diez años, consultando las bases electrónicas como Medline and PubMed Cochrane, Proquest, Central Register of Controlled Trials, EMBASE, Cancer Lit, CINAHL, PsychINFO, PEDro y SportDiscus, sin restricción de lenguaje. Resultados: La evidencia observada en los diferentes estudios indica un efecto positivo de la actividad física en el riesgo de cáncer de mama. Conclusiones: La relación actividad física y cáncer de mama es compleja y la inconsistencia en los resultados de la asociación pueden ser debido a las limitaciones metodológicas para determinar intensidad, duración y volumen de la actividad física, el control de los efectos de la modificación, la complejidad y multiplicidad de los mecanismos biológicos y la dificultad metodológica para su captura y seguimiento.

Palabras claves: cáncer de mama, actividad física, dosis respuesta, mecanismos biológicos.

Abstract

The physical activity has being identified in the health context, as one of the fundamental strategies in the prevention and promotional breast cancer field, trough hormonal and non hormonal biological mechanisms to affect risk of breast cancer. The interest on the present studies is to identify the main aspects where the scientific evidence keeps around who determinate the association between the breast cancer and the physical activity, the dose-response relationship and the biological action mechanisms. Method: It has being

analyzed the different studies about breast cancer and the physical activity, for this, has being done the scientific literature search form already published papers in the last ten years, by consulting the electronic databases as Medline and PubMed Cochraine, Proquest, Central Register of Controlled Trials, EMBASE, Cancer Lit, CINAHL, PsychINFO, PEDro and SPORTDiscus, without languages restriction. Results: the observed evidence in the different studies shows a positive effect on the physical activity in the breast cancer risk. Conclusions: the relationship between the physical activity and the breast cancer is complex and inconsistent in the results of the association, it could be because of the methodological limitations as the way that has being evaluated the physical activity levels of the subjects, the control of the modification effects, the complexity and multiplicity of the biological mechanisms and the methodological difficulty for their capture and tracking.

Key words: breast cancer, physical activity, dose response, biological mechanisms.

Antecedentes

El cáncer de mama, es el segundo cáncer mas frecuente y el más común entre las mujeres, 4.7 millones de diagnosis y 502.000 muertes anuales el mundo (Marxfelda, 2006), de las cuales más de la mitad de los casos ocurren en países industrializados. En Estados Unidos 92.200 casos nuevos y 40.200 muertes en 2001 (Bardia A., 2006). En España la incidencia es de 125.000 casos al año y la mortalidad es de 87.000 personas al año con una tasa de mortalidad por encima de 200 sujetos por 1.000.000. (Perez, 2008) En Canadá se estima que una de cada diez mujeres desarrolla el cáncer mama.(Goetz H, 1994) (Kellen E, 2008). (Key T., 2004) Es una enfermedad compleja, multifactorial donde se interrelacionan factores genéticos medio ambientales, y hormonales. Su ocurrencia se asocia a la susceptibilidad genética heredada, aproximadamente el 8% de los casos de cáncer de mama son hereditarios, la mitad de ellos se atribuyen a la mutación en dos genes de susceptibilidad de cáncer de mama: el BRCA1 y BRCA2. Los factores ambientales se asocian al incremento del riesgo para el desarrollo del cáncer de mama e incluyen la dieta con un alto contenido en grasas, el consumo del alcohol, exposición a la radiación y exposición química. (Szpirer, 2007) (Pierce P., 2002.) (Berz D., 2008; BLACKSHEAR, 2001). La mayoría de cánceres de mama tienen una relación mas estrecha con los cambios genéticos adquiridos que con los heredados, es decir la interacción entre los agentes genéticos y ambientales son los factores probables que promueven el crecimiento del tumor.(Pierce P., 2002.) (Berz D., 2008).

Igualmente el cáncer de mama puede tener características biológicas heterogéneas por lo tanto, las asociaciones del factor de riesgo pueden ser diferentes de acuerdo a las características del tumor, incluyendo el estatus del receptor del estrógeno (ER) y el receptor de la progesterona (PR)(Zhang SM, 2005).(Potter JD., 1995). Los receptores hormonales del estrógeno (ER) y de la progesterona, son determinantes del comportamiento del tumor de mama y pueden sugerir los caminos etiológicos. Por otra parte el HER-2/neu, es el

oncógeno conocido comúnmente como el posible amplificador del cáncer de mama, la evidencia biológica ubica a HER-2/neu y ER en las alteraciones tempranas de la carcinogénesis del cáncer de mama.(Nichols, 2005)

Estudios recientes ha encontrado que varios de los factores de riesgo establecidos para el cáncer de mama varían por el perfil ER/PR del tumor, incluyendo la edad, estado menopausico(Colditz GA, 2004; Rusiecki JA, 2005),edad en la menarquía,(Huang WY, 2000) edad del primer embarazo, (Colditz GA, 2004; Rusiecki JA, 2005; Ursin G, 2005) uso hormonal (Potter JD., 1995) (15), antecedentes familiares, (Bardia A., 2006) índice de masa corporal IMC (Potter JD., 1995) (15) (Enger SM, 2000), relación cintura-cadera (Bardia A., 2006) , consumo del alcohol, (Bardia A., 2006) consumo de grasas, (Bardia A., 2006).

La evidencia científica indica que las hormonas ováricas, principalmente los estrógenos, desempeñan un papel importante en la etiología del cáncer de mama. (Cotterchio, 2003). El incremento creciente de exposición durante la vida a estrógenos endogenos por una edad temprana en la menarquía, edad avanzada en la menopausia, edad tardía para embarazo, la carencia de la lactancia, y un incremento en el numero de ovulaciones (Hoffman-Goetz L., 1998).

Actividad Física y Cáncer de Mama

La idea de la relación actividad física y cáncer no es nueva, en 1922 aparecen los primeros estudios epidemiológicos que indican el papel de la actividad física en la prevención del cáncer (Lee., 2003). En la actualidad existe suficiente evidencia epidemiológica y experimental del rol que juega la actividad física como mecanismo de prevención primario en la reducción del riesgo de cáncer de mama. (Lahmann, 2007) (Hoffman-Goetz L., 1998). Revisiones de estudios y meta análisis que se han realizado en los últimos 10 años ratifican esta relación, a partir del análisis de estudios de cohorte y estudios de caso control que encontraron un rango de riesgo estimado de 0.3-1.6 y un porcentaje de reducción de riesgo entre el 30-40 %(Bardia A., 2006) (A. McTiernan, 2003a) (Gammon, 1998) (Margolis, 2005) (Friedenre, 2006) (Lee., 2003) (Schwartz, 2008) (Thune I, 2001), y del 40-80 % (Adams SA, 2006) (.Monninkhof, 2007) (Friedenreich C M, 2008) (Mutrie, 2007), por el contrario otros estudios no observaron ningún beneficio (Moore DB, 2000) o incremento en el riesgo. (Bardia A., 2006)

Sin embargo, la relación actividad física y cáncer de mama es compleja (C. Friedenreich, 2001) y así lo demuestran los diferentes estudios que indican que actualmente no hay consenso científico frente al período de exposición, el momento crítico de la exposición, intensidad, frecuencia y duración de la actividad física, necesarios para disminuir el riesgo del cáncer de mama. El nivel de actividad física requerido es subjetivo y varia considerablemente entre los estudios y las contradicciones observadas conducen a pensar que cualquier nivel de actividad puede tener un efecto protector, Algunos estudios sugieren la actividad física vigorosa (C. Friedenreich, 2001; McTiernan A,

1996), otros plantean actividades físicas de baja intensidad para reducir el riesgo, lo cual no es fácilmente demostrable debido a que el perfil de las alteraciones hormonales ocurre a elevados niveles de actividad física. (C. Friedenreich, 2001)

Los estudios epidemiológicos de actividad física y cáncer de mama han sido heterogéneos en la edad de la diagnosis, los métodos para determinar intensidad, frecuencia, y la duración de la actividad física. Tal heterogeneidad en los métodos puede explicar por lo menos en parte la inconsistencia de los resultados con respecto al nivel de la relación actividad física y cáncer de mama (C. Friedenreich, 2001). Los métodos utilizados en estos estudios para la determinar el nivel de actividad física presentan gran diversidad y diferentes grados de minuciosidad en los parámetros utilizados (ocupación, pasatiempos, recreación, historia de actividad, tipos de actividad.) y en los instrumentos de recolección de la información, que si bien es cierto el 95% de los estudios utilizan las encuestas, existe una gran variedad de ellas al igual que su forma de aplicación. Una revisión (Thune I, 2001) de 42 estudios de cáncer de mama, 18 de cohorte y 23 de caso control determina que 32 de ellos evalúan la actividad física realizada por los sujetos a partir de la actividad física de ocio (LPA) y 19 lo hacen a partir de la actividad física ocupacional (OPA). De la información obtenida de estos cuestionarios se determina de forma indirecta duración, frecuencia e intensidad de las actividades desarrolladas por los sujetos, al cual se le asigna un valor energético expresado en METS.(Margolis, 2005). Ninguna de las investigaciones epidemiológicas que examinaba el riesgo del cáncer de mama y el ejercicio ha evaluado directamente los tres componentes al igual que la duración que requieren las sesiones de ejercicio para disminuir el riesgo de desarrollar el cáncer de mama (Lee., 2003)

Hipótesis sobre los posibles mecanismos de acción biológicos del ejercicio

Los estudios epidemiológicos no proporcionan información detallada a cerca la iniciación, promoción y progresión del cáncer y su relación con el ejercicio. Para comprender los efectos de la actividad física sobre el cáncer de mama se han realizado una serie de estudios de laboratorio con modelos animales, a partir de los cuales se establecen hipótesis sobre las posibles vías y mecanismos biológicos de acción de la actividad física sobre cáncer de mama, desafortunadamente este tipo de estudios son menos numerosos y las teorías explicativas se ubican en diferentes niveles.

Impacto en el mantenimiento del balance energético, modificando los efectos nocivos de los adipositos en el metabolismo del estrógeno y reducción en los niveles de la hormona esteroides. En el tejido adiposo se almacenan toxinas, medicamentos y ciertas vitaminas y su almacenamiento se constituye en una continua fuente de cancerigenos(A. McTiernan, Ulrich, C., Slate, S., Potter J., 1998); El ejercicio intenso y la pérdida del peso conducen a un cambio en el metabolismo del estrógeno(Emily, 2008) hacia hidroxilación del C2- y C4, los metabolitos que resultan, 2 - y 4 hydroxyestrogenos, que, debido a su estructura química híbrida (en parte catecolamina, en parte esteroide) se

agrupan generalmente bajo catecolestrogenos, que ejercen funciones mediadoras cruciales en el hipotálamo y la pituitaria. Igualmente el cáncer de mama ha sido ligado a los componentes metabólicos a los lípidos plasmáticos, la insulina, la presión arterial (BP), y al tejido graso. En un estudio de cohorte, se demostró que bajas concentraciones en HDL son un marcador potencial del riesgo creciente del cáncer de mama entre las mujeres obesas (A. McTiernan, Ulrich, C., Slate, S., Potter J., 1998). Un estudio noruego (Furberg AS, 2005), confirma la hipótesis que bajos niveles de HDL se pueden asociar a un incremento en los niveles de 17 α -estradiol (E2) a través del ciclo menstrual.

Influenciando la insulina y la insulina factor de crecimiento. Los altos niveles de actividad física pueden reducir el riesgo del cáncer de mama a través de la vía de señalización de la insulina, el ejercicio reduce la circulación de insulina y glucosa lo cual puede afectar los niveles de IGF-1 & FBP (A. McTiernan, Ulrich, C., Slate, S., Potter J., 1998), al igual que disminuye los niveles de HDL. Pero el efecto del ejercicio es más específico sobre IGFs3, altos niveles circulatorios de IGF-1 y bajos niveles de IGFBP-3 están asociados con un incremento en el riesgo de cáncer de mama (C. Friedenreich, 2001) (A. McTiernan, Ulrich, C., Slate, S., Potter J., 1998) (A. McTiernan, 2003b) La actividad física conduce a una disminución de la hiperinsulemia e insulino resistencia que podría dar lugar a disminución de biodisponibilidad de IGF-I, lo que reduce el riesgo de cáncer de mama. (Adams SA, 2006)

Alterando la respuesta inflamatoria (Slattery, 2007.). Se ha demostrado que elevados niveles de actividad física están asociados a niveles inferiores de marcadores de inflamación, el estrógeno ha mostrado ser proinflamatorio, y otros estrógenos como el 17 beta estradiol poseen una función inhibidora de la expresión del gen inflamatorio, que es regulado por el factor nuclear kB. (Slattery, 2007.) (A. McTiernan, Ulrich, C., Slate, S., Potter J., 1998) (A. McTiernan, 2003b) ;

Se ha demostrado que el ejercicio físico afecta a una variedad de parámetros inmunes naturales, tanto funcionalmente como numéricamente y muchos de estos efectos son transitorios y reflejan cambios hemodinámicos con el ejercicio agudo como: el reclutamiento de poblaciones de linfoides del tejido de reserva, un efecto endocrino inmediato que incluye la liberación de catecolaminas, de glucocorticoides, y de hormonas del opiáceas. Conforme con la hipótesis que los factores hormonales concomitantes al ejercicio modulan la actividad de la muerte celular natural las conclusiones son que: 1) los receptores b-adrenérgicos en la muerte celular natural están regulados con ejercicio 2) la liberación de adrenalina durante el ejercicio induce a efectos sobre la muerte celular natural. (Hoffman-Goetz L., 1998) 3) por acción de las linfoquinas, citoquinas, neutrofilos, y la circulación de linfocitos, granulocitos, monocitos y macrófagos. Consecuentemente, se potencializa la capacidad del sistema inmune de retardar la tasa de crecimiento y de lisis de las células del tumor. Por el contrario un ejercicio intenso deprime la función inmunológica, aunque los estudios epidemiológicos no han demostrado el rol del sistema inmune en la carcinogenesis (A. McTiernan, Ulrich, C., Slate, S., Potter J., 1998; Tiernan, 2003.) (A. McTiernan, 2003b) (Westerlind, 2003), este esta

implicado en la regulación de la susceptibilidad, la iniciación y a la promoción de tumores, lo cual se puede suprimir o potencializar por la medio de la actividad física, sugiriendo que el ejercicio constante y de baja intensidad es el más óptimo para reducir riesgo del cáncer. Los cambios en el sistema inmune son dependientes de la intensidad, duración, y la frecuencia de la actividad. Actualmente, es confuso que alteraciones darán lugar a efectos perjudiciales o protectores. Sin embargo la función inmune se ve comprometida generalmente por los niveles extremos de la actividad física (Gammon, 1998), las actividades de alta intensidad dan lugar al inmunosuppression, evidenciado por una reducción en la leucocitosis y deterioro general de las células del sistema inmune. Un mecanismo para esta depresión inmune implica la producción reducida de glutamina por los músculos esqueléticos durante el ejercicio. El metabolismo de la glutamina proporciona el combustible esencial para las células del sistema inmune en respuesta a un desafío inmune(Gammon, 1998) (Westerlind, 2003).

El ejercicio agudo incrementa el umbral de secreción de ACTH y cortisol, mientras que el ejercicio aeróbico disminuye sus concentraciones plasmáticas. Estos glucocorticoides tiene un efecto inmunomodulatorio (Goetz, 1993)

Otra hipótesis sostiene que el ejercicio provoca una tensión oxidativa, que hace más vulnerable a la célula y produce daños en el tejido, causado por los radicales libres como resultado de la oxidación y peroxidación de lípidos, proteínas, y DNA. Los radicales libres pueden también ocasionar la mutagenesis celular e inducción de la proliferación celular del tumor. La producción de los radicales libres y de otros subproductos que se pueden convertir en radicales libres aumenta durante el ejercicio aeróbico. Simultáneamente, se presenta un incremento de enzimas antioxidantes como la dismutasa, peroxidasa, y catalasa, las cuales son capaces de convertir los radicales libres a un estado menos dañoso (Gammon, 1998) (Westerlind, 2003)

La actividad física junto con el balance energético son moduladores de la función del eje hipotalámico-pituitario-ovárico, y sus efectos varían según la edad y/o fase del estado reproductivo y el estatus energético. Hay varias maneras a partir de las cuales la actividad física puede modular la exposición endógena esteroide, incluyendo sus efectos sobre la producción endógena, la conversión periférica, y capacidad de enlace de la proteína.

Hay dos caminos principales a partir de los cuales la actividad física podría reducir la exposición a los estrógenos y otras hormonas endógenas. Primero, la actividad física ayuda a mantener el balance energético y a reducir la grasa corporal. Los estudios de observación y de intervención en mujeres postmenopausicas indican que la asociación inversa entre la actividad y los niveles de estrógeno son atribuibles en parte al decrecimiento de IMC. La reducción del tejido adiposo tiene un gran efecto en la reducción del riesgo del cáncer de mama en las mujeres posmenopausicas debido a que después de la menopausia cuando los ovarios no producen más estrógenos y progesterona, la conversión de andrógenos a estrógenos se realiza a partir del tejido adiposo por acción de las aromatasas constituyéndose estos entonces

en fuente primaria de estrógenos endógenos . Por el contrario en las mujeres premenopausicas obesas esto se convierte en un factor de protección durante los años reproductivos que esta asociado a un decrecimiento en los niveles de estradiol y progesterona por la asociación que tiene la obesidad con la disrupción de los ciclos menstruales. El Segundo camino indica que el ejercicio especialmente de alta intensidad reduce los niveles hormonales circulatorios endogenos al igual que la exposición acumulativa a la hormona por alteraciones en la función menstrual y especialmente cuando se combina con la reducción del consumo de energía. La actividad física induce cambios en la función menstrual incluido un retraso en el inicio de la menarquia, irregularidad o ausencia en los periodos menstruales, función anormal luteinizante, por la perdida de movilidad en la hormona luteinizante y un ciclo menstrual prolongado. (C. M. Friedenreich, Cust AE., 2008).

Altos niveles de estradiol están asociados como factores de riesgo que incrementan el riesgo de cáncer de mama. Se conoce que el estradiol esta asociado a un efecto mitogénético y proliferante creciente en las células mamarias y se ha identificado como un factor importante en el desarrollo y pronostico del cáncer de mama. (EMAUS A & 2008) Se presume que los acontecimientos de influencia menstrual y reproductiva tales como edad en la menarquía, la menopausia y el primer nacimiento, influyen en la iniciación y promoción de canceres hormonales como el de mama. El riesgo esta relacionado con la exposición acumulativa a lo largo de la vida, a estrógenos endógenos, debido a una temprana edad en la menarquía, o edad avanzada en la menopausia, o edad tardía para embarazo. La longitud del tiempo entre la menarquía y el primer nacimiento es el período más crítico, por la carencia de la lactancia, y un incremento en el numero de ovulaciones (C. M. Friedenreich, Orenstein 2002; Gammon, 1998). (Westerlind, 2003) El inicio de la menstruación se retrasa en las mujeres que participan en el entrenamiento atlético intensivo. Igualmente la intensidad moderada y la duración de la actividad física pueden también retrasar la edad en la menarquía. (Gammon, 1998).

En mujeres premenopáusicas el ejercicio prolonga el ciclo menstrual , reduce el numero de ciclos ovulatorios y reduce la producción de estrógeno ovárico, en mujeres posmenopausicas incrementa la producción de hormonas sexuales unida a la globulina, que conduce a una baja en los niveles de estradiol libre, por lo tanto se reduce el riesgo de cáncer.(A. McTiernan, Ulrich, C., Slate, S., Potter J., 1998) (A. Mctiernan, 2003b) La actividad física también puede reducir la conversión periférica de andrógenos suprarrenales a estrógenos en mujeres postmenopausicas. (C. Friedenreich, 2001) Los niveles moderados de actividad física, se han asociado a concentraciones más bajas del estrógeno que circula, aunque la evidencia ha sido contraria. Varios estudios de cohorte han divulgado asociaciones estadísticamente significativas entre los niveles de estrógenos endógenos y los andrógenos y el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Muchos estudios han demostrado que la actividad física altera el entorno hormonal en mujeres premenopausicas, probablemente aumentando los niveles del catecolaminas y b-endorfinas que inhiben la secreción hipotalamica de la hormona gonadotropina; disminución en la síntesis y la secreción de la hormonas folículo estimulante y la

luteinizante, alternadamente disminuye la producción y la secreción del estrógeno y de la progesterona, de tal forma que se disminuye la exposición al estrógeno y a la progesterona. Los estudios de atletas han divulgado patrones alterados de la secreción pulsátil de la hormona luteinizante y bajas concentraciones del hormo folículoestimulante (Gammon, 1998)

Niveles de Actividad Física

La intensidad, duración y frecuencia y tiempo de exposición al ejercicio necesario para reducir el riesgo de cáncer de mama aun no están claramente definidos. Existe una gran variedad de propuestas que van desde el ejercicio vigoroso hasta el de baja intensidad. Varios estudios han divulgado reducciones significativas en el riesgo del cáncer de mama asociado a elevados niveles de actividad física, mientras que otros han encontrado una modesta o ninguna asociación o por el contrario, incremento en el riesgo. Los bajos niveles de ejercicio se han encontrado a menudo ser más beneficiosos que niveles altos. Algunos estudios han sugerido que la actividad vigorosa es necesaria para reducir el riesgo, y es importante determinar si la actividad física moderada durante un largo periodo de la vida, puede reducir el riesgo del cáncer de mama. Una revisión de 57 estudios (Lee., 2003) determino que la mitad de estos indicaban una tendencia significativa de reducción del riesgo de cáncer de mama con niveles cada vez mas altos de actividad física, y el estudio mas reciente (Friedenreich C M, 2008) se analizaron 34 estudios de caso control y 28 estudios de cohorte, se identifico una reducción del 22% con ejercicios de moderada intensidad y 26% de reducción con ejercicios de alta intensidad.

Estudios llevados a cabo (Slattery, 2007.; Tiernan, 2003.) con mujeres de 35-50 y 18 años de edad, que realizaron actividad física vigorosa por lo menos 3 veces por semana, encontraron que en el primer grupo de mujeres presento un riesgo disminuido estadísticamente significativo del cáncer de mama del 14% (RR, 0.86; Ci del 95%, 0.78-0.95), comparado con un grupo de mujeres que no realizaron actividad física a este nivel alto de intensidad. El grupo de mujeres de 50 años presento una reducción leve, estadísticamente no significativa en la disminución del riesgo. La actividad vigorosa regular en la edad 18 años fue asociada solamente a un riesgo marginal disminuido del cáncer de mama. La cantidad de actividad física total fue asociada a un riesgo reducido del cáncer de mama (P=.03 para la tendencia). Las mujeres que realizaron ejercicio entre 5.1 a 10 METS h/ semana tenían una reducción estadística significativa en el riesgo de desarrollar el cáncer de pecho del 18% comparado con las mujeres sedentarias (RR, 0.82; Ci del 95%, 0.68-0.97). Las mujeres que se ejercitaron más de 40 MET-h/semana, tenían una reducción del 22% en el riesgo comparado con las mujeres sedentarias (RR, 0.78; Ci del 95%, 0.62-1.0).

Un estudio de caso control (Verloop, 2000) con mujeres premenopáusicas encontró una disminución del riesgo en un 30% en las mujeres que realizaban actividad física comparado con el grupo de sedentarias (OR 4 0.70; 95% CI 4

0.56–0.88) Las actividades reportadas por las participantes variaban entre 3.0 y 10.0 METS, hora, semana, la reducción del riesgo fue asociada al nivel más bajo de la actividad física. No se encontró disminución del riesgo para niveles más altos de la actividad física.

Un estudio prospectivo (Holmes, 2005) presenta resultados diferentes, a menos de 3 mets –hora por semana, el riesgo relativo ajustado (RR) de la muerte del cáncer de mama era 0.80 (el intervalo de la confianza del 95% [ci], 0.60-1.06) , de 3 a 8.9 mets -hora por semana; 0.50 (ci del 95%, 0.31-0.82), de 9 a 14.9mets-hora por semana; 0.56 (ci del 95%, 0.38-0.84) , de 15 a 23.9 mets-hora por semana; y 0.60 (ci del 95%, 0.40-0.89) y para 24 o más MET hora por semana (P para la tendencia = .004). Los beneficios de la actividad física eran particularmente evidentes entre mujeres con tumores hormono-responsivos. El RR del cáncer de pecho para las mujeres con los tumores hormona-responsivos que realizaron actividad física a 9 o más mets horas por la semana, comparado con las mujeres con tumores hormono-responsivos que realizaron actividad física a intensidades inferiores a 9 mets-horas por semana, eran 0.50 (ci del 95%, 0.34-0.74). Comparado la reducción absoluta del riesgo de mortalidad en las mujeres que realizaron actividad a menos de 3 mets/h/ s, con las que desarrollaron a 9 o mas mets/h/s se encontró una reducción del 6% en 10 años para el segundo grupo.

El incremento en los años y los niveles de la actividad recreacional durante el transcurso de la vida fueron asociados a un riesgo perceptiblemente reducido del cáncer de mama. El estudio a partir del análisis de la intensidad y duración de las actividades físicas, identifica asociaciones de riesgo perceptiblemente reducidas con los siguientes cocientes de probabilidad: 3 MET hora por semana, 0.91(0.55-1.49) > 3-6 MET horas por semana, 0.65 (0.39-1.10) > 6-12 MET horas por semana 0.53 (0.31-0.90)> 12 MET horas por semana 0.47 (0.28-0.80) la actividad fue asociada a riesgo perceptiblemente reducido, con cocientes de probabilidad e intervalos de la confianza del 95% (Yang D, 2003)

Después de ajustar la edad en la diagnosis, la etapa de la enfermedad, el intervalo entre la diagnosis y la evaluación de la actividad física, el índice de masa corporal, el estado menopáusico, el uso de terapia hormonal, la dieta , y antecedentes familiares del cáncer de mama, se comparo el riesgo entre las mujeres que realizaban actividad física a <2.8 MET-h/s, con mujeres que realizaron actividad física a mayor intensidad y se encontró que las ultimas tenían un riesgo perceptiblemente más bajo de muerte de cáncer de mama (HR, 0.65; 95% CI, 0.39-1.08 para 2.8-7.9 MET-h/s; HR, 0.59; 95% CI, 0.35-1.01 para 8.0-20.9 MET-h/s y HR, 0.51; 95% CI, 0.29-0.89 para \geq 21.0 MET-h/s; P para una tendencia = 0.05). Los resultados eran similares para la supervivencia total (HR, 0.44; 95% CI, 0.32-0.60 for \geq 21.0 versus <2.8 MET-h/s; P para una tendencia <0.001) (Holick, 2008)

Algunos estudios de caso-control (Bernstein L, 1994; Chen CL, 1997; D'Avanzo B, 1996; Gammon, 1998) han examinado los efectos del ejercicio en diferentes momentos de la vida de una mujer y los resultados obtenidos son

contradictorios. Por ejemplo, más de 7 horas a la semana de ejercicio en edades 30-39 o 50-59 años, redujeron riesgo del cáncer de mama, pero igualmente no encontró beneficios del ejercicio intenso en mujeres de 15-19 años. (Bernstein L, 1994) El gasto de 1100 kilocalorías/semana o más durante la tercera década de una mujer, redujo el riesgo en un 47% en el estado postmenopáusicas, mientras que este mismo tipo de ejercicio realizado durante los años adolescentes elevó riesgo por el 39%. (Hu YH, 1997) Otras investigaciones (Chen CL, 1997; D'Avanzo B, 1996) que analizaron los efectos del ejercicio en diferentes momentos de la vida de una mujer no observaron disminución del riesgo con en ninguno de los diferentes momentos. (Gammon, 1998)

En un estudio que realizó un seguimiento a 351 mujeres noruegas durante 14 años que desarrollaron cáncer de mama (THUNE, 1997.

) encontraron que las mujeres que realizaron por lo menos 4 h/s de actividad física presentaron tasas más bajas de cáncer de mama 37% que las mujeres sedentarias. Las mujeres que realizaron estas actividades por 7 o más horas por semana tenían una reducción algo más grande del riesgo, o un riesgo más bajo del 18%, que las que participaron en actividades recreacionales moderadas o vigorosas de 1 h/s. En otro estudio realizado a 39.322 mujeres, seguidas por 4 años, se observó una reducción del riesgo similar. Las Mujeres que realizaron actividad física equivalente a 1500 kcal/s o más en las actividades recreacionales moderadas y vigorosas experimentó índices más bajos del 20% de cáncer de mama, que las mujeres que realizaron actividades equivalentes a 200 kcal/s. (LEE & BURIN., 2001.)

También parece que 30-60 minutos diarios de actividad física moderada o vigorosa son necesarios para disminuir el riesgo del cáncer de mama, y que hay una probable relación dosis-respuesta. (Lee., 2003) La cantidad real de actividad física que es necesaria reducir riesgo del cáncer de mama es de por lo menos 4 horas semana, de intensidad moderada (4-5mets) o de actividad vigorosa continua (24.5 mets h-s) .Una relación de la dosis-respuesta fue observada especialmente en los estudios de caso-control en donde los mets -horas por semana fueron determinadas.(Thune I, 2001)

Table 1: Characteristics of randomized controlled trials examining the effectiveness of exercise for breast cancer (continued)

Study	Features	Participants	Intervention	Key endpoints	Comments
Mustian, ³¹ 2003 (US)	Supervised exercise post-treatment within 3 yr of diagnosis	27 women, mean age 52 (SD 9) yr	Tai Chi Chuan. 60 min 3 x/wk for 12 wk	<ul style="list-style-type: none"> 6-min walk test Muscular fitness (dynamometer and hand grip) Body composition (bioelectrical impedance) 	Adherence: exercise attendance 72%
Nieman et al, ³² 1995 (US)	Supervised exercise post-treatment for mean 3.0 (SD 1.2) yr from diagnosis	16 women, age range 35-72 yr	Mixed aerobic (walking) and resistance (weights) training (2 sets of 12 repetitions for 7 exercises). 3 x/wk for 8 wk at 75% maximum intensity. Not stated for resistance. Exercise duration: 60 min (30 min aerobic, 30 min resistance)	<ul style="list-style-type: none"> 6-min walk test LE strength 	Adherence: exercise attendance 87%
Pinto et al, ³⁴ 2005 (US)	Home-based exercise post-treatment within 5 yr of diagnosis	86 sedentary women, mean age 53.1 (SD 10) yr	Aerobic exercise. 2 x/wk progressed to 5 x/wk over 12 wk at 55%-65% maximum HR; 10 min, progressed to 30 min per session	<ul style="list-style-type: none"> 1-mile walk test BMI Percent body fat (SSF) Fatigue 	Adherence unclear
Schmitz et al, ³³ 2005 (US)	Supervised exercise (13 wk) then self-directed exercise (13 wk) post-treatment 4-36 mo	85 women, mean age 53.0 (SD 8.2) yr	Resistance exercise 2 x/wk for 26 wk; LE based on 8 RM and UE starting at lightest weight; systematically progressed 1 set to 3 sets of 8-10 repetitions	<ul style="list-style-type: none"> UE and LE strength Body weight BMI DEXA: Lean mass and body fat 	Incomplete data for strength measures. Adherence: exercise attendance 92%
Schwartz et al, ³⁶ 2006 (US)	Home-based exercise during adjuvant chemotherapy; 3 groups: aerobic, resistance and control	66 women, mean age 48.2 (SD 10.5) yr	1) Aerobic (walking or jogging): 4 d/wk for 6 mo symptom-limited moderate intensity for 15-30 min 2) Resistance exercise: 4 d/wk for 6 mo progressive resistance using bands and tubing; 2 sets of 8-10 repetitions of 4 UE and 4 LE exercises	<ul style="list-style-type: none"> 12-min walk test UE and LE strength Bone mineral density (spine) 	Adherence unclear
Segal et al, ³⁷ 2001 (Canada)	Supervised and self-directed exercise groups during adjuvant treatment (chemotherapy, radiation therapy or hormonal therapy) 3 groups: supervised, self-directed and control	123 women, mean age 50.9 (SD 8.7) yr	1) Supervised aerobic exercise: supervised 3 x/wk and 2 x/wk self-directed at 50%-60% of estimated VO_{2peak} ; progressive increase in % VO_{2peak} ; duration not stated 2) Self-directed aerobic exercise: 5 x/wk at 50%-60% of estimated VO_{2peak} ; progressive increase in % VO_{2peak} ; duration of exercise not stated.	<ul style="list-style-type: none"> QoL Estimated VO_{2peak} (submaximal test) Body weight 	Adherence: attendance and completion 72%

note: SD = standard deviation, HR = heart rate, QoL = quality of life, VO_{2peak} = peak oxygen consumption, measured using an incremental exercise test (aerobic fitness), BMI = body mass index, SSF = sum of skin folds, UE = upper extremity, LE = lower extremity, RM = repetition maximum for muscular strength, DEXA = dual-energy x-ray absorptiometry, RPE = rating of perceived exertion.

(Margaret, 2006 #16)

En Inglaterra se implemento un programa de ejercicio durante 12 semanas, dos clases dirigidas y una sesión adicional del ejercicio en la casa cada semana. Las sesiones tenían una duración total de 45 minutos distribuidas de la siguiente manera: calentamiento de 5-10 minutos, 20 minutos de ejercicio (aeróbicos del baja intensidad como caminar, montar bicicleta, estiramientos, o circuitos de ejercicios específicamente adaptados), y finalmente un período de relajación de 15 minutos . Se realizo un monitoreo durante toda la sesión para asegurarse que realizaban la actividad en un nivel moderado (50-75% del ritmo cardíaco máximo ajustado edad). se detecto un cambio en la calidad de vida de 7.5 unidades en el de FACT-G después de las 12 semanas de la intervención.(Mutrie, 2007)

Conclusiones

Las conclusiones que se presentan a continuación son preliminares, pues se trata de un estudio extenso con mas de 200 artículos incluidos en la revisión y análisis a profundidad. Sin embargo de los análisis previos se pueden derivar una serie de observaciones con validez científica entre los cuales se destaca: La diversidad metodológica utilizada en los múltiples estudios para evaluar la actividad física total no permite determinar el impacto real del ejercicio en el cáncer de mama, es por ello que surgen recomendaciones que deben guiar las próximas investigaciones en este campo: 1) Estudios metodológico rigurosos diseñados para examinar diversos tipos del ejercicio (baja, Moderada y alta -intensidad) esto permitirá entender mejor el papel del ejercicio físico entre pacientes y sobrevivientes del cáncer de mama, puesto que los efectos tumorogénicos o antitumorogénicos del ejercicio dependen de su duración, frecuencia, e intensidad, en relación con la exposición al carcinógeno y desarrollo del tumor (Michael F Leitzmann¹ & Catherine Schairer⁴, 2008) (Goetz, 1993). Igualmente se debe determinar el tiempo de iniciación del programa de actividad física una vez finalizada la terapia coadyuvante. 2). La prescripción del ejercicio se debe divulgar detalladamente (frecuencia, intensidad, duración, y tipo de ejercicio, adherencia) para poder identificar la determinación de la dosis-respuesta del ejercicio. Además, la supervisión de la actividad en los grupos de comparación, para determinar la potencial contaminación. 3). Los ensayos futuros deben supervisar formalmente la incidencia de acontecimientos adversos tales como linfedema. (Margaret, 2006) a pesar de encontrar estudios donde se observa la seguridad de la actividad física en sobrevivientes del cáncer de mama con linfedema y no encontraron ningún aumento en el volumen del brazo. 4) Se debe profundizar igualmente en los mecanismos biológicos y biomarcadores, para comprender detalladamente cómo la actividad física reduce el riesgo del cáncer. 5) los estudios deben incluir marcadores tumorales para verificar el efecto biológico de la actividad física.

Bibliografía

- .Monninkhof, E., Elias S, Vlems F., Schuit A, Voskuil D, Van Leeuwen F. (2007). Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*. : 18(1), 137-157.
- Adams SA, M. C., Hebert JR, et al. (2006). Association of physical activity with hormone receptor status: the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 15:, 1170-1178.
- Bardia A., H. L., Vachon CM, et al. . . (2006). Recreational Physical Activity and Risk of Postmenopausal Breast Cancer Based on Hormone Receptor Status. *Arch Intern Med.*, 166, 2478-2483.
- Bernstein L, H. B., Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. (1994). Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J .Natl Cancer Inst* 86, 1403-1408.
- Berz D., S. W., Colvin G., Weitzen S. . (2008). Weighing in' on screening mammography. *Breast Cancer Res Treat Springer ScienceBusiness Media*.

- BLACKSHEAR, P. (2001). Genetically Engineered Rodent Models of Mammary Gland Carcinogenesis: An Overview. *TOXICOLOGIC PATHOLOGY*, 29 (1), 105-116.
- Colditz GA, R. B., Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE. (2004). Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.*, 96, 218-228.
- Cotterchio, M., Kreiger N , Theis B,Sloan M , Bahl S. (2003). Hormonal Factors and the Risk of Breast Cancer According to Estrogen and Progesterone-Receptor Subgroup1. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 12, 1053-1060.
- Chen CL, W. E., Malone KE, Daling JR. (1997). Leisure-time physical activity in relation to breast cancer among young women (Washington, United States). *Cancer Causes Control* 8, 77-84.
- D'Avanzo B, N. O., La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Giacosa A, et al. . (1996). Physical activity and breast cancer risk. *Cancer. Epidemiol Biomarkers Prev.*, 5, 155-160.
- EMAUS A, V. M., FURBERG AS, ESPETVEDT S, FRIEDENREICH C, ELLISON PT, JASIENSKA G, ANDERSEN LB, THUNE I., & (2008). Physical Activity, Heart Rate, Metabolic Profile, and Estradiol in Premenopausal Women. *MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE*, 08, 1022,1030.
- Emily, C. T., Carl De Cre'e., Zaventem, Belgium. (2008). EFFECT OF ENERGY DEFICIENCY ON ESTROGEN METABOLISM IN FEMALE ATHLETES. *American College of Sports Medicine*.
- Enger SM, R. R., Paganini-Hill A, Carpenter CL, Bernstein L., (2000). Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9, 681-687.
- Friedenre, C., Cust A (2006). Physical Activity and Breast Cancer Risk: Impact of Timing, Type and Dose of Activity and Population Sub-group Effects Review Article. *Br J Sports Med*, 42, 636-647.
- Friedenreich, C. (2001). Physical Activity and Cancer Prevention: From Observational to Intervention Research1. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, Vol. 10, 287-301.
- Friedenreich C M, C. A. E. (2008). Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br. J. Sports Med.*, 42, 636–647.
- Friedenreich, C. M., Cust AE. (2008). Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br. J. Sports Med.*, 42, 636–647.
- Friedenreich, C. M., Orenstein (2002). International Research Conference on Food, Nutrition & Cancer Physical Activity and Cancer Prevention Etiologic Evidence and Biological Mechanisms. *The journal of nutrition*, 3456-3464.
- Furberg AS, J. G., Bjurstam N, et al. Cancer. (2005). Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Epidemiol Biomark Prev.*, 14(1), 33-40.
- Gammon, M., John, E., Britton, J. (1998). Recreational and Occupational Physical Activities and Risk of Breast Cancer. In *Journal of the National Cancer Institute* (Vol. 90, No. 2, pp. 100-117).

- Goetz, H. (1993). Exercise, natural immunity, and tumor metastasis. *Med Sci Sports Exerc.*, 157-163.
- Goetz H, H. J. (1994). Exercise and breast cancer: review and critical analysis of the literature. *Can J Appl Physiol*, 19(3), 237-252.
- Hoffman-Goetz L., A. D., Demark-Wahnefried W, Goran MI, McTiernan A, Reichman ME.et al (1998). Possible mechanisms mediating an association between physical activity and breast cancer. *Cancer.*, 83(suppl), 621-628.
- Holick, C., Newcomb,Ç., Trentham-Dietz, A., Titus-Ernstoff L., Bersch A., Stampfer M., Baron J., Egan K., Willett, W. (2008). Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(2), 379-386.
- Holmes, M. C., W. Feskanich, D. Kroenke, C.Colditz,G. . (2005). Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *JAMA.*, Vol 293, No. 20, 2479-2486.
- Hu YH, N. C., Shimizu H, Kaneda N, Kashiki Y. . (1997). Association of body mass index, physical activity, and reproductive histories with breast cancer:a case-control study in Gifu,. *Japan. Breast Cancer Res Treat* 43, 65-72.
- Huang WY, N. B., Millikan RC, Schell MJ, Hulka BS, Moorman PG. . (2000). Hormonerelated factors and risk of breast cancer in relation to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Am J Epidemiol.*, 151, 703-714.
- Kellen E, V., G.,Christiaens,M., Neven,P., Van Limbergen,E., . . . (2008). Lifestyle changes and breast cancer prognosis: a review. *Breast Cancer Res Treat.*
- Key T., S. A., Willett W., Allen N., Spencer E., Travis R. . (2004). Diet, nutrition and the prevention of cancer. . *Public Health Nutrition*, 7(1A), 187-200.
- Lahmann, P., y coll. (2007). Physical Activity and Breast Cancer Risk The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(1).
- LEE, I.-M., K. M. REXRODE, N. R. COOK, C. H. HENNEKENS, and, & BURIN., J. E. (2001.). Physical activity and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). . *Cancer Causes Control* 12, 137-145.
- Lee., I. (2003). Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc.*, 35(11), 1823-1827.
- Margaret, M., Campbell, K., Rowe,B., Klassen, T., Mackey,J.,Courneya,K. (2006). Effects of exercise on breast cancer patients and survivors:a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 175(1), 34-41.
- Margolis, K., Mucci L, Braaten T, Kumle M, Trolle Lagerros Y, Adami H, Lund E, Weiderpass E et al. (2005). Physical Activity in Different Periods of Life and the Risk of Breast Cancer: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(1), 27–32.
- Marxfelda, H., Staedtlerb F, Harleman J. . (2006). Characterisation of two rat mammary tumour models for breast cancer research by gene expression profiling. *Exp Toxicol Pathol*, 58, 133-143.
- McTiernan, A. (2003a). *Behavioral risk factor en breast cancer:can risk be modifie* (Vol. 8).

- McTiernan, A. (2003b). Intervention studies in exercise and cancer prevention. *Med Sci Sports Exerc.*, 1841-1845.
- McTiernan A, S. J., Weiss NS, Daling JR, Voigt LF. (1996). Occurrence of breast cancer in relation to recreational exercise in women age 50-64 years. *Epidemiology.*, 7, 598-604.
- McTiernan, A., Ulrich, C., Slate, S., Potter J. (1998). Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes and Control* 9, 487-509.
- Michael F Leitzmann¹, Steven C Moore¹, Tricia M Peters¹, James V Lacey Jr³, Arthur Schatzkin¹, & Catherine Schairer⁴, L. A. B. a. D. A. (2008). Prospective study of physical activity and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Research*, 10(5).
- Moore DB, F. A., Mink PJ, Hong CP, Anderson KE, Kushi LH. (2000). Physical activity and incidence of postmenopausal breast cancer. *Epidemiology*, 11, 292-296.
- Mutrie, N., Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, Kearney N, Walker A, Ritchie D et al. . (2007). Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial [Electronic Version]. *BMJ* ;334;517. Retrieved march 23.
- Nichols, H., Trentham-Dietz A ,Love RR, . Hampton JM, Anh PT, Allred C, Mohsin S K, Newcomb P A. (2005). Differences in Breast Cancer Risk Factors by Tumor Marker Subtypes among Premenopausal Vietnamese and Chinese Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(1), 41-47.
- Perez, M. (2008). Cancer y Ejercicio Fisico. *En Fisiologia del ejercicio*, 1, 939-947.
- Pierce P., e. c. (2002.). A randomized trial of the effect of a plant-based dietary pattern on additional breast cancer events and survival: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Controlled Clinical Trials* 23 728-756.
- Potter JD., C. J., Sellers TA., et al. . (1995). Progesterone and estrogen receptors and mammary neoplasia in the Iowa Women's Health Study: how many kinds of breast cancer are there? . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 4, 319-326.
- Rusiecki JA, H. T., Zahm SH, Zheng T. . (2005). Breast cancer risk factors according to joint estrogen receptor and progesterone receptor status. *Cancer Detect Prev*, 29, 419-426.
- Schwartz, A. (2008). Physical activity. *Semin Oncol Nurs*, 24(3), 164-170.
- Slattery, M., Edwards, S., Murtaugh, M., Sweeney, C., Herrick, J., Byers, T., Giuliano, A., Baumgartner, K. . (2007.). Physical Activity and Breast Cancer Risk Among Women in the Southwestern United States. *Ann Epidemiol*, Vol. 17(.), 342 -353.
- Szipirer, C., Szipirer J, Irer C. (2007). Mammary cancer susceptibility: human genes and rodent models. *Mamm Genome* 18, 817-831.
- Thune I, F. A. (2001). Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc.*, 33(6 Suppl):S530-50, S609-610.
- THUNE, I., T. BRENN, E. LUND, and M. GAARD. . (1997.). Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl. J. Med.*, 336, 1269 - 1275.

- Tiernan, A., Kooperberg, C., White, E. y coll . . (2003.). Health Initiative Cohort Study Cancer in Postmenopausal Women. *JAMA.* , 290(10), 1331-1336.
- Ursin G, B. L., Lord SJ, et al. y. Br J Cancer. (2005). Ursin G BL, Lord SJ, et al. y. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histolog. 93, 364-371.
- Verloop, J., Rookus, M., Kooy, K., Leeuwen F. (2000). Physical Activity and Breast Cancer Risk in Women Aged 20–54 Years. *J Natl Cancer Inst*, Vol. 92, No: 2(), 128-135.
- Westerlind, K. (2003). physical activite and cancer prevention -mechanisms. *Med Sci Sports Exerc.*, 1834-1840.
- Yang D, B. L., Wu AH. (2003). Physical activity and breast cancer risk among Asian-American women in Los Angeles: a case-control study. *Cancer.*, 15;97(10), 2565-2575.
- Zhang SM, H. S., Hunter DJ, Giovannucci EL, Colditz GA, Willett WC. . . (2005). Folate intake and risk of breast cancer characterized by hormone receptor status. *Epidemiol Biomarkers Prev.*, 14, 2004-2008.

Anexo 5

INCIDENCIA DE LA PRÁCTICA DE ACTIVIDAD FÍSICA EN EL TRATAMIENTO DE MUJERES CON CÁNCER DE MAMA. REVISIÓN

**Luz Amelia Hoyos Cuartas
Jairo Alejandro Fernández Ortega
Universidad Pedagógica Nacional - Bogotá-Colombia**

(Recibido: Septiembre 2009. Aprobado para Publicación: Noviembre 2009)

RESUMEN

Los primeros estudios epidemiológicos que indican el papel de la actividad física en la prevención del cáncer, aparecen en 1922. En las últimas décadas se han desarrollado múltiples investigaciones tendientes a estudiar la incidencia que tiene la práctica de actividad física sobre el cáncer de mama y en la actualidad existe suficiente evidencia epidemiológica y experimental del rol que juega la actividad física como mecanismo de prevención primario en la reducción del riesgo de cáncer de mama. El propósito de este estudio es analizar, identificar y comprender el impacto de la actividad física en: la reducción de los efectos colaterales ocasionados por la terapia coadyuvante; en la disminución del riesgo de desarrollarlo y en la disminución en el riesgo de recidiva. Método: Se realizó una revisión sistemática de las diferentes bases de datos electrónicas y se analizaron los estudios que desarrollaron programas de actividad física en mujeres con cáncer de mama. Resultados: La evidencia científica observada en los diferentes estudios, presenta un efecto positivo de la actividad física en los tres escenarios estudiados. Conclusiones: A pesar de encontrar resultados positivos, se identificó heterogeneidad en la metodología para determinar: los niveles de actividad física, los estudios no precisan con claridad la intensidad, duración frecuencia y tiempo total del programa. Es necesario que las futuras investigaciones definan claramente estas variables, al igual que incrementar los estudios experimentales para soportar los estudios epidemiológicos.

Palabras claves: actividad física, cáncer de mama, programas, prevención, promoción.

THE INCIDENCE OF THE PRACTICE OF PHYSICAL ACTIVITY IN THE TREATMENT OF WOMEN WITH BREAST CANCER. A REVIEW.

The first epidemiological studies that state the role physical activity has taken in the prevention of cancer appeared in 1922. Over the last decades, there have been many researches to study the incidence that the practice of physical activity has over breast cancer; nowadays, there is enough epidemiological and experimental evidence of the role it has as a mechanism of primary prevention in the risk reduction of breast cancer. The intention of this study is to analyze, identify and understand the physical activity impact on the reduction of collateral effects caused by the contributory therapy, the decrease in the risk of developing cancer and the decrease risk of new recurrences of the disease. A systematic revision of the

different electronic databases was made and the studies that develop physical activity programs in women with breast cancer were analyzed. The results: The scientific evidence shown in the different studies presents a positive effect of physical activity in the three studied scenarios. Conclusion: Despite the obtained positive results, heterogeneity was identified in the methodology to determine the physical activity levels, but the studies do not clearly specify the intensity, duration, frequency and total time of the program. It is necessary that future investigations define clearly these variables and increase the experimental studies to support the epidemiological ones.

Keywords: physical activity, breast cancer, programs, prevention, promotion.

INTRODUCCION

Las cifras de prevalencia de cáncer de mama en mujeres de todo el mundo han aumentado de manera significativa en el último siglo, en la actualidad el cáncer de mama es considerado como el principal tipo de cáncer en mujeres y la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres de Estados Unidos, según el estudio realizado por la Cancer American Society y presentado por Isasi (2005), el informe muestra cómo un 80% de las mujeres con diagnóstico de tumor en etapa I tienen un promedio de supervivencia superior a 5 años, mientras que solo el 25% de las mujeres con diagnóstico de tumores en etapa II-IV muestran expectativas de vida superiores a los 5 años.

Adicionalmente las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama experimentan un deterioro de su calidad de vida durante y después de finalizar el tratamiento de la enfermedad reflejado en fatiga crónica, dificultades para dormir y diversos efectos colaterales transitorios los cuales son objeto de múltiples investigaciones como la realizada por Lu Wei y otros (2008). El estudio realizado por Ann Berger (2007) y otros muestra como las dificultades para dormir, incluyendo horas de sueño y calidad del mismo, están directamente asociadas con los niveles de fatiga reportados por las mujeres durante el tratamiento con quimioterapia (Schneider, 2007). Adicional a esto las mujeres pueden presentar desordenes emocionales, depresión y

posterior al tratamiento problemas con su imagen corporal y su vida sexual. Ante este preocupante panorama, todos los esfuerzos que se realicen en pro de mejorar los procesos de detección temprana de nuevos episodios y el perfeccionamiento de los tratamientos empleados en el cuidado de la enfermedad deberían apuntar a mejorar la calidad de vida de las pacientes (Christensen, 2008).

De otra parte el linfedema es una importante complicación que se presenta en las mujeres con cáncer de mama posterior al vaciamiento ganglionar, el cual origina un edema crónico que afecta no solo la funcionalidad del brazo implicado, sino que también genera dificultades en la imagen corporal de la mujer debido a la inflamación permanente del brazo y a su consecuente condición estética, al respecto de esta patología se han desarrollado investigaciones que pretenden establecer los efectos de la actividad física y particularmente de los trabajos de fuerza sobre el origen y tratamiento de esta patología. (Lane y otros.2005).

En las últimas décadas se han desarrollado múltiples investigaciones tendientes a estudiar la incidencia de la práctica de actividad física en el cáncer de mama, en este sentido la literatura científica muestra diversas tendencias en los estudios y en sus aplicaciones.

- Estudios que se ocupan de establecer relaciones entre la práctica de actividades físicas y la reducción de efectos colaterales ocasionados por los tratamientos, ya sea durante su aplicación o en períodos posteriores a la finalización del tratamiento, estos trabajos apuntan en conjunto a mejorar la calidad de vida de las mujeres sobrevivientes de cáncer de seno.

- Estudios que pretenden demostrar como la actividad física, se constituye en un factor protector ante la posible reaparición de la enfermedad.
- Estudios centrados en determinar la posible incidencia de la actividad física en la disminución del riesgo frente al desarrollo de la enfermedad en mujeres premenopausicas y post menopausicas.

EFFECTOS DE LA PRÁCTICA DE ACTIVIDADES FISICAS Y LA REDUCCION DE EFFECTOS COLATERALES OCASIONADOS POR LA TERAPIA COADYUVANTE

Investigaciones como la de Alfano (2008), muestran como los cambios en la dieta y en los hábitos de realización de actividad física en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama pueden atenuar la fatiga crónica que se presenta como consecuencia de los tratamientos con quimioterapia. Este estudio realizado con 227 mujeres sobrevivientes de cáncer de mama encontró que más del 25 % de las pacientes que reportaron un incremento en su nivel de actividad física tuvieron una reducción en los episodios de fatiga crónica.

En el mismo sentido se encuentra el estudio realizado por Rabin y otros (2008), el cual se realizó con la participación de 23 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en estadios 0-II¹. Los criterios de inclusión del estudio consideraron a mujeres mayores de 21 años, que hubieran terminado sus tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia, que no presentaran ningún tipo de patología asociada que pudiera ocasionar una contraindicación frente a la práctica de actividad física o generar dificultades en los procesos de adherencia, se eligieron

¹ Los investigadores Rabin y otros (2008) realizan la clasificación y distribución de la población del estudio en los estadios 0, I, II.

además dentro de este grupo a las mujeres consideradas como sedentarias. La intervención se diseñó como un programa de actividad física y relajación de 12 semanas, basado en el modelo trans-teórico que se fundamenta en considerar como los cambios conceptuales y teóricos inciden de manera directa en la adherencia de los sujetos a la práctica de actividad física. Las mujeres realizaban un programa de actividad física de baja intensidad en el que se midió el nivel de actividad a través de un acelerómetro. Los criterios para evaluar el nivel de actividad física fueron: el número de pasos medidos por un podómetro, la frecuencia cardíaca y la percepción del esfuerzo, todos ellos registrados por la paciente en un cuestionario semanal. Este estudio considerado como piloto por sus autores, concluye que en relación con la viabilidad y la aceptación de un programa de actividad física más del 90% de las mujeres consideran sentirse satisfechas con el programa y el 100% de ellas recomendaría a otras pacientes con cáncer de mama participar en este tipo de programas, y en relación con los efectos de la actividad física el estudio encontró mejorías significativas en la calidad del sueño, la reducción de la fatiga y los niveles de ansiedad en las mujeres participantes. Sin embargo los autores consideran que lo limitado de la muestra y la ausencia de un grupo control son factores negativos en la interpretación de los resultados, por lo que se sugiere replicar el estudio con otras poblaciones.

Un estudio piloto efectuado por Demark-Wahnefried (2002) sugiere que las intervenciones que incluyen programas de ejercicio y modificaciones en la dieta pueden incidir de manera positiva en reducir los cambios de la composición corporal ocasionados por el tratamiento de quimioterapia en mujeres jóvenes diagnosticadas con cáncer de seno. Conclusiones similares ya se presentaban en el estudio de Segal y otros (2001). En esta misma vía se encuentra el estudio de Kellen y otros (2008) cuando concluye que los cambios en el estilo de vida:

realización de actividad física, control de peso, aumento en la ingesta de vegetales y frutas, y disminución del consumo de grasas, inciden positivamente en el pronóstico y la expectativa de vida de las pacientes sobrevivientes de cáncer de seno.

Frente a propuestas de intervención, se encuentran estudios como el de Milne y otros (2008) que aplicando un programa de entrenamiento de la resistencia en un periodo de 12 semanas con 58 mujeres Australianas que habían finalizado su tratamiento para cáncer de mama (a excepción de la terapia hormonal), mayores de 18 años y quienes habían sido diagnosticadas dos años antes como mínimo, los criterios de exclusión fueron presentar recurrencias en la enfermedad o haber participado en un programa de actividad física en los últimos 6 meses; El programa incluyó 3 sesiones de trabajo semanal con una duración de 30 minutos, en los que se realizaron ejercicios de tipo aeróbico en ciclo-ergómetro, y gimnasia con step-ups, los trabajos de fuerza fueron realizados para diferentes grupos musculares, comenzando con pesos bajos, que fueron aumentando de manera paulatina, al finalizar cada sesión se realizaron trabajos de estiramiento. El grupo control no realizó ningún tipo de ejercicio. Se emplearon cuestionarios para evaluar el nivel de riesgo frente a la práctica de actividad física (PAR-Q), los niveles de fatiga (SCFS) y los niveles de ansiedad y stress (SPAS-7), EL índice de potencia aeróbica se evaluó con ejercicio sub-máximo empleando un test en cicloergómetro. El estudio demostró que un programa de actividad física que incluya entrenamiento aeróbico y de fuerza produce mejoras significativas en la calidad de vida, en la disminución de la fatiga crónica y en la capacidad aeróbica de pacientes sobrevivientes de cáncer de mama que hayan finalizado su terapia coadyuvante. El estudio además muestra mejores resultados que los reportados en la meta-análisis realizada por Mcnelly y otros (2006).

En el mismo sentido el estudio reportado por Gordon (2005), compara los efectos en los procesos de rehabilitación de las sobrevivientes de cáncer de mama en dos grupos. En el primero se empleó terapia psicológica y en el segundo grupo se utilizó tratamiento de fisioterapia, combinado con un programa de ejercicio físico, los resultados muestran que frente al costo beneficio se encuentra una relación de 1 a 10 entre el programa que incluye un tratamiento multifactorial y el que solo utilizó terapia psicológica. Este estudio concluye con unas recomendaciones sobre el beneficio de la inclusión de programas de ejercicio en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama formulada por Australian National Health and Medical Research Council.

El estudio de Courneya (2005) y otros, es una de las intervenciones que cuenta con un mayor número de participantes, realizado en Canadá con un grupo de 242 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en estadios de I-III, mayores de 18 años. Como criterios de inclusión se consideró también que no hubieran recibido más de un ciclo de quimioterapia en el momento de iniciar su programa. El propósito de este estudio se centró en predecir el comportamiento frente a la realización de actividad física durante los seis meses siguientes a la realización de un programa de actividad física simultáneo al tratamiento con quimioterapia. Se establecieron tres grupos: el primero realizó un programa de entrenamiento con ejercicios aeróbicos, el segundo un programa de entrenamiento de la fuerza resistencia con nueve tipos de ejercicio diferentes y con intensidades de 60 a 70 %, y el tercer grupo solo realizó su tratamiento convencional. Para los grupos 1 y 2 se realizó un programa de tres sesiones por semana durante un mes, estas sesiones fueron todas supervisadas por expertos y luego de la fase de intervención no se hizo ningún otro tipo de acompañamiento, después de seis meses fueron evaluadas nuevamente las pacientes y se encontró que es muy difícil predecir la adherencia de

las mujeres que participaron en el programa de actividad física guiado, se encontraron relaciones poco significativas entre el tipo de cirugía y el nivel de adherencia (las mujeres que fueron tratadas con una cirugía conservadora mostraron una mayor adherencia particularmente a la práctica de ejercicios aeróbicos), se manifiestan además dificultades referentes al auto reporte que deben realizar dichas mujeres. Entre las variables médicas de estudio estaban la motivación, el nivel educativo, los niveles de estrés, condición socio-económica, etapa de desarrollo de la enfermedad, duración y tipo de quimioterapia, entre otros. Quizás una de las conclusiones más relevantes del estudio es que se encontró que más de la mitad de las razones manifestadas por las mujeres para no asistir a las sesiones de ejercicio durante la quimioterapia eran directamente atribuibles a la naturaleza de la enfermedad, su tratamiento y sus efectos secundarios. El estudio encontró además que las mujeres que mostraron mejores niveles de adherencia manifestaron notables mejorías en su calidad de vida y una reducción substancial en los niveles de fatiga.

Sin embargo, el estudio realizado por Mutrie N y otros (2007), en el que tras un programa de actividad física de 12 semanas, concluye que los efectos positivos en el ámbito psicológico, y físicos de las 177 mujeres participantes en el estudio permanecieron durante los seis meses siguientes a la intervención, Además los autores manifiestan que este tipo de intervenciones se constituyen en una oportunidad para que las mujeres que han pasado por un momento crítico en su vida asuman la actividad física como un elemento crucial en la adquisición de hábitos de vida saludable.

El estudio realizado por Terson y otros (2007), presenta un nuevo concepto: la “prehabilitación”, este se refiere a la preparación del cuerpo para tolerar la quimioterapia por

considerarse un acontecimiento sumamente estresante para la mujer. Este estudio de caso determinó la eficacia de la introducción de un programa de entrenamiento aeróbico, realizado desde una semana antes de la primera sesión de quimioterapia y continuando durante las 8 semanas de tratamiento. Las conclusiones indican que la fatiga puede ser reducida y la capacidad funcional puede ser mejorada como resultado del entrenamiento aeróbico iniciado 1 semana antes y realizado durante los meses de duración de la terapia, de esta manera se puede reducir los efectos acumulativos de este estresante tratamiento.

1. *INCIDENCIA DE LOS PROGRAMAS DE ACTIVIDAD FÍSICA, EN LA PREVENCIÓN FRENTE AL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE SENO.*

La literatura científica muestra aún resultados contradictorios en relación con la incidencia de la actividad física frente al riesgo de aparición de la enfermedad, el estudio realizado por Kruk J (2007) con 250 mujeres, encontró una asociación entre la práctica de actividades físicas recreativas y un menor riesgo de desarrollar cáncer de seno.

Sin embargo estudios como el de Margolis y otros (2005) al igual que el efectuado por Shin A (2008), manifiestan no haber encontrado evidencias de los efectos protectores de la actividad física frente al riesgo de aparición de cáncer de mama en mujeres pre-menopáusicas. Sin embargo, el estudio encontró una mayor evidencia en mujeres posmenopáusicas, en relación con la actividad física como un factor protector frente al riesgo de aparición de cáncer de seno.

Rockhill y otros citado por Margolis (2005) plantea como hipótesis, que los distintos resultados encontrados entre mujeres pre-menopáusicas y posmenopáusicas podrían explicarse

desde una mayor prevalencia de tumores originados en mutaciones genéticas en las mujeres jóvenes, teniendo en cuenta que este tipo de tumores pueden ser menos susceptibles de prevención, debido a su origen (González, 2007).

En el mismo sentido el estudio de Lahmann y otros (2007) realizado con 218,169 mujeres pre-menopáusicas y postmenopáusicas de nueve países de Europa, formulo conclusiones similares. Este estudio incluyó mujeres entre 20 y 80 años, y consideró factores como el nivel de actividad física, nivel de estudios, índice de masa corporal, tabaquismo, alcohol, edad de la menarquía, edad del primer embarazo, número de hijos, uso de anticonceptivos orales, y la terapia de reemplazo hormonal. La evaluación de la actividad se realizó sobre la base de la tabulación cruzada de los resultados obtenidos en actividad física recreativa, actividad en el hogar, y las actividades ocupacionales. Los datos se recogieron a través de entrevistas directas y de cuestionarios que fueron normalizados para los 9 países, el estudio presenta un seguimiento de las mujeres en un período de 8 años entre 1992 y 2000. En conclusión, este estudio europeo proporciona evidencia epidemiológica con relación a la actividad física como factor de reducción del riesgo de cáncer de mama. Además determina que en las mujeres postmenopáusicas la disminución de actividad física en los oficios del hogar resulta el factor de mayor incidencia en este riesgo, pero subraya la importancia de especificar de manera detallada el tipo de actividad física, la frecuencia y la intensidad de la misma como mecanismo de perfeccionamiento de este tipo de estudios.

La revisión realizada por Kellen (2008), centrada en analizar los cambios en el estilo de vida en mujeres diagnosticadas con cáncer de seno, muestra evidencias entre la realización de

actividad física con la disminución en el índice de mortalidad de estas pacientes. Conclusiones similares reporta el estudio de Holmes y otros (2005), el cual determina que la actividad física después de un diagnóstico de cáncer de mama puede reducir el riesgo de muerte por esta enfermedad. El mayor beneficio se produjo según los autores en las mujeres que realizan un promedio de 3 a 5 horas de actividad física moderada por semana.

El de Majed y otros (2008) se centraron en establecer relaciones entre el sedentarismo y la densidad del tejido mamario como un factor de riesgo frente a la posibilidad de desarrollar la enfermedad. Estos estudios sugieren que la inactividad física potencializa los riesgos frente a la enfermedad, estudios realizados con mujeres con cáncer de ovario encontraron una relación entre el tiempo que permanencia sentadas y la aparición de la enfermedad. De otra parte una amplia cantidad de estudios se han ocupado de establecer las relaciones entre composición corporal, obesidad y cáncer de seno, como muestra de ello se pueden destacar los realizados por Baglietto (2008) y Granstrom (2007). Sin embargo los autores sugieren que estos estudios deben replicarse con muestras poblacionales más grandes.

2. PROGRAMAS DE ACTIVIDAD FÍSICA QUE BUSCAN DISMINUIR LA REINCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD.

Mefferd (2007) partiendo de la premisa de considerar los problemas de sobrepeso como un factor que aumenta el riesgo de reaparición de tumores en mujeres diagnosticadas con cáncer de seno, realizó una intervención en la que utilizando un programa de actividad física basado en la realización de programas dirigidos de ejercicios aeróbicos de baja intensidad, trabajó con un aumento gradual de la intensidad y el tiempo de actividad, en la fase de intervención y con

acompañamiento telefónico en las fases subsiguientes. Como evidencia de este riesgo; estudios epidemiológicos como el de Majed y otros (2007) encontraron relaciones significativas entre el sobrepeso y la obesidad con los niveles de recurrencia de la enfermedad y el riesgo de metástasis. Otros estudios se centraron en evaluar los cambios en la composición corporal durante la realización de las terapias coadyuvantes Hanh (2008).

En el mismo sentido el estudio realizado por la universidad de Yale (2008) y dirigido por Melinda L. Irwin, se centró en determinar el nivel de adherencia a la actividad física en mujeres sobrevivientes de cáncer de seno. El estudio se realizó con mujeres posmenopáusicas, diagnosticadas con enfermedad en estadios de O a III A², entre 1 y 10 años antes y que hubieran finalizado su tratamiento a excepción de la terapia hormonal. Las sobrevivientes participaron en un programa de seis meses de actividad física supervisada en el gimnasio y en la casa. Se trabajó además con un grupo control al que solamente se le sugirió que debía realizar actividad física. El estudio controló a través de cuestionarios el nivel de actividad física realizada y la dieta, durante la intervención las mujeres podían elegir el tipo de actividad que les resultara más motivante (natación, caminata, ejercicios aeróbicos) o combinarlas según su predilección. En el estudio participaron 37 y 36 mujeres respectivamente. La intervención logró un aumento en el tiempo de realización de la actividad física de 30 minutos de actividad por semana a 162 minutos por semana. Después de los seis meses las mujeres participaron en el 67% de las sesiones de ejercicio supervisado y el 96% de mujeres declararon haber realizado sus sesiones de trabajo en casa 2 días por semana. Más del 75 % de las mujeres se mantuvieron en el programa hasta el final de los seis meses, solo cinco mujeres reportaron algún tipo de efectos adversos ocasionados por el ejercicio y

² La autora Irwin (2008), emplean esta clasificación

ninguna desarrolló linfodema. Se sugiere que resulta más efectivo que las mujeres se inscriban por iniciativa propia y no que se contacten a través de las bases de datos de las clínicas. El estudio considera que se deben realizar otras intervenciones para determinar cuál es el tipo de ejercicio que proporciona más y mejores beneficios en las mujeres, además existen diferencias entre los programas que se hacen durante y después de los tratamientos. Y estos también deben ser considerados frente a su costo beneficio. El estudio demostró que se puede lograr una adherencia de las mujeres con cáncer de mama a un programa de actividad física supervisada durante seis meses. y concluye que es mejor realizar programas supervisados en los que las mujeres asistan a determinados centros, puesto que afectivamente el contacto con otras mujeres les proporciona beneficios frente a su estado emocional, además para el estudio es más efectivo porque se puede hacer un mejor control sobre el tipo de ejercicio, su intensidad y su efectiva ejecución que cuando ellas realizan su programa individualizado en casa.

Quizás uno de los documentos más importantes relacionados con la pertinencia de los programas de actividad física con pacientes sobrevivientes de cáncer de seno, lo constituye el meta-análisis realizado, por McNeely y otros (2006) en el cual presentan un análisis de 14 estudios que consideraron los más relevantes luego de revisar más de 136 artículos, informes clínicos y de consultar a expertos en la materia. A través de esta meta-análisis se concluye que los programas de actividad física inciden de manera positiva en el mejoramiento de la calidad de vida de las pacientes con cáncer de seno, pero no se encuentran suficientes evidencias a cerca de la incidencia de los programas de actividad física en mejorar la longevidad de dichas mujeres, y disminuir los índices de mortalidad. Este estudio llama la atención además sobre la necesidad de homogenizar el tipo de intervenciones y la metodología empleada en el

registro de factores como la duración del ejercicio y los posibles efectos colaterales de los programas. Además, se observa que en muchas de estas intervenciones, se emplearon programas de ejercicio en casa con acompañamiento telefónico lo cual resta credibilidad a los resultados reportados.

Finalmente, otros estudios se ocupan de evaluar los efectos de la actividad física en el linfedema, Meeske (2008) y Damstra (2008), esta patología caracterizada por una inflamación crónica que puede ocurrir en la mano o en el brazo ipsilateral en las mujeres tratadas por cáncer de seno, ocasionando una serie de problemas físicos y en algunos casos secuelas psicológicas, se presenta en un 27 al 40 % de las mujeres tratadas con cáncer de mama. Los primeros estudios consideraron al ejercicio como un factor desencadenante de su desarrollo debido a que durante el ejercicio vigoroso el flujo linfático puede aumentar de 2 a 3 veces, sin embargo estudios recientes realizados por Lane K y otros (2005) han demostrado como el linfedema tiene un origen multifactorial y no encontraron relaciones entre el ejercicio vigoroso y la obstrucción del flujo linfático. Entre los factores desencadenantes de esta patología se encuentran la cirugía de vaciamiento ganglionar, la radioterapia, la obesidad y el estadio de desarrollo del tumor.

Sin embargo, algunos estudios muestran como los programas de ejercicio físico pueden ayudar en el tratamiento del linfedema: estudios como el de Irdesel J (2007) demuestran que un programa de ejercicio físico combinado con el uso de prensas de compresión pueden disminuir el edema y mejorar el problema estético ocasionado por el linfedema en mujeres con cáncer de mama.

DISCUSION

En la actualidad existe suficiente evidencia epidemiológica y experimental del rol que juega la actividad física como mecanismo de prevención primario en la reducción del riesgo de cáncer de mama, como atenuante de los efectos colaterales durante la fase de tratamiento y pos-tratamiento y en la reducción de la mortalidad de las mujeres sobrevivientes al cáncer de mama. Sin embargo emergen varios aspectos en los cuales no hay consenso y por el contrario se identifican contradicciones. Los estudios han sido heterogéneos en la edad de la diagnosis, intensidad, frecuencia, y duración de la actividad física. Tal heterogeneidad en los métodos puede explicar por lo menos en parte la inconsistencia de los resultados con respecto al nivel de la relación actividad física y cáncer de mama. Los métodos utilizados en estos estudios para determinar el nivel de actividad física presentan gran diversidad y diferentes grados de minuciosidad en los parámetros utilizados (ocupación, pasatiempos, recreación, historia de actividad, tipos de actividad.) y en los instrumentos de recolección de la información, que si bien es cierto el 95% de los estudios utilizan las encuestas, existe una gran variedad de ellas al igual que su forma de aplicación.

La intensidad, duración y frecuencia y tiempo de exposición al ejercicio necesario para reducir el riesgo de cáncer de mama no están claramente definidos. Existe una gran variedad de propuestas que van desde el ejercicio vigoroso hasta el de baja intensidad. Se identificaron reducciones significativas en el riesgo del cáncer de mama asociado a elevados niveles de actividad física, pero igualmente se encontró una modesta o ninguna asociación o por el contrario, incremento en el riesgo. Pero igualmente se ha encontrado que la actividad física realizada a baja intensidad suele ser más beneficiosa que la ejecutada a alta intensidad.

Algunos estudios han sugerido que la actividad vigorosa es necesaria para reducir el riesgo, y es importante determinar si la actividad física moderada durante un largo periodo de la vida, puede reducir el riesgo del cáncer de mama.

De igual manera los programas diseñados se ocupan de prescribir ejercicio físico y no de impactar sobre la adherencia de las mujeres a la práctica de actividades físicas intencionadas, que no se limiten únicamente a la “ejercitación física” sino que por el contrario incidan de manera positiva en su calidad de vida; considerando la posibilidad de desarrollar practicas integrales.

CONCLUSIONES

Estos cuestionamientos nos conducen a realizar una serie de recomendaciones que deben guiar las próximas investigaciones en este campo: 1). Estudios metodológicos rigurosos diseñados para examinar diversos tipos del ejercicio (baja, Moderada y alta -intensidad) esto permitirá entender mejor el papel del ejercicio físico entre pacientes y sobrevivientes del cáncer de mama, puesto que los efectos tumorogénicos o antitumorogénicos del ejercicio dependen de su duración, frecuencia, e intensidad, en relación con la exposición al carcinógeno y desarrollo del tumor. Igualmente se debe determinar el tiempo de iniciación del programa de actividad física una vez finalizada la terapia coadyuvante. 2) La prescripción del ejercicio se debe divulgar detalladamente (frecuencia, intensidad, duración, y tipo de ejercicio, adherencia) para poder identificar la determinación de la dosis-respuesta del ejercicio. Además, la supervisión de la actividad en los grupos de comparación, para identificar posibles sesgos. 3). Los ensayos futuros deben supervisar formalmente la incidencia de acontecimientos adversos tales como linfedema, a pesar de las últimas evidencias científicas donde se observa la seguridad de la

actividad física en sobrevivientes del cáncer de mama con linfedema. 4) Se debe profundizar igualmente en los mecanismos biológicos y los biomarcadores, mas eficientes para comprender detalladamente cómo la actividad física reduce riesgo del cáncer.

LISTA DE REFERENCIAS

- Alfano K, Day j, Katz M, Herndon J, Bitton M, Oliveri J, et al (2008). Exercise and dietary change after diagnosis and cancerrelated symptoms in long-term survivors of breast cancer: *CALGB 79804. Psycho-Oncology*. DOI: 10.1002/pon.1378
- Baglietto L, Hopper J, MacInnis R, Morris H, Tilley W, Krishnan K and Giles G. (2008). Circulating Steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast Cancer Res Treat Mayo*. DOI 10.1007/s10549-008-0069-3.
- Berger a, Farr L, Kuhn B, Fischer P and Agrawal S.(2007). Values of sleep /wake, Activity/ Rest, Circadian Rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *Journal of pain symptom management*. Vol 33 n.4 april.
- Christensen S, Zachariae R, Bonde A, Væth M, Møller S, Ravnsbæk J, and Maase H.(2008). Prevalence and risk of depressive symptoms 3–4 months postsurgery in a nationwide cohort study of Danish women treated for early stage breast-cancer. *Breast Cancer Res Treat*. January. DOI 10.1007/s10549-008-9920-9.
- Courneya K, Friedenreich C, Reid R, Gelmon K, Mackey J, Ladha A, Proulx C, Vallance J and Segal R. (2005). Predictors of follow-up exercise behavior 6 months after a randomized trial of exercise training during breast cancer chemotherapy. Implications for Breast-Cancer Survivors. *Sports Med* 2005; 35 (6): 461-471
- Damstra R, Voesten H, Van Schelven W, and Lei V. (2008) Lymphatic venous anastomosis (LVA) for treatment of secondary arm lymphedema. A prospective study of 11 LVA procedures in 10 patients with breast cancer related lymphedema and a critical review of the literature. *January. Breast Cancer Res Treat* DOI 10.1007/s10549-008-9932-5.
- Demark-Wahnefried W, Jacobs A, Eberle P, Skye A and Kraus W. (2002). Preventing sarcopenic obesity among breast cancer patients who receive adjuvant chemotherapy: results of a feasibility study. *Clin Exerc Physiol*. February; 4(1): 44–49.
- González P, Castro V, Blanco R, Gómez F, Peralta O, Waugh E, Bravo T, Reyes J, and Jara L.(2007). Absence of CHEK2 1100delC mutation in familial breast cancer cases from a South American population.
- Gordon I, Scuffham p, Battistutta b, Graves N, Tweeddale M, and Newman b.(2005). A cost-effectiveness analysis of two rehabilitation support services for women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 94: 123–133 DOI 10.1007/s10549-005-5828-9
- Granstrom C, Sundquist J, and Hemminki K. (2007) Population attributable risks for breast cancer in Swedish women by morphological type. *October*. *Breast Cancer Res Treat*. DOI 0.1007/s10549-007-9814-2

- Han H, Lee K et al. (2008). Weight changes after adjuvant treatment in Korean women with early breast cancer. *March. Breast Cancer Res Treta DOI 10.1007/s10549-008-99846*.
- Holmes M, Chen W, Feskanich D, Kroenke C, and Colditz G. (2005). Physical Activity and Survival. After Breast Cancer Diagnosis. *JAMA. 2005;293(20):2479-2486*.
- Ikeda T, (2000). To overcome breast cancer with all of our knowledge. *December. Breast Cancer (2008) 15:8–9 DOI 10.1007/s12282-007-0022-z*.
- Irdesel J, Hahraman, S. (2007). Effectiveness of exercise and compression Garments in the treatment of breast cancer related lymphedema. *Turk J Phys Med Rehab 2007;53:16-21*
- Irwin. M, (2008). Recruitin and retaining breast cancer survivors into a randomized controlled exercise trial. The Jale exercise and survivorship study. Cancer survivorship embracing the future. Supplement to cancer. *Published online 21 April in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com)*.
- Isasi C, Moadel R, and Blaufox M.D. (2005). A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Research and Treatment 90: 105–112*
- Kellen E, Vansant G, Christiaens M, Neven P, and Limbergen E. (2008). Lifestyle changes and breast cancer prognosis: a review. *Breast Cancer Res Treta . March . DOI 10.1007/s10549-008-9990-8*.
- Kruk J. (2007). Lifetime physical activity and the risk of breast cancer: A case–control study. *International Society for Preventive Oncology Published by Elsevier Ltd. Available online 12 February .*
- Lahmann et al. (2007). Physical Activity and Breast Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev . January . Breast Cancer Res Treat DOI 10.1007/s10549-007-9743-0*.
- Lane K, Worsley D and McKenzie D. (2005). Exercise and the Lymphatic System.
- Lu W, Cui Y, Chen X, Zheng Y, Gu K, Cai H, Zheng W, and Shu W. (2008) Changes in quality of life among breast cancer patients three years post-diagnosis. *April. Breast Cancer Res Treta. DOI 10.1007/s10549-008-0008-3*.
- Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon J, Fourquet A, and Bernard Asselain. (2007). Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *October . Breast Cancer Res Treat DOI 10.1007/s10549-007-9785-3*.
- Majed B, Moreau T and Asselain B. (2008). Overweight, obesity and breast cancer prognosis: optimal body size indicator cut-points. *May. Breast Cancer Res Treta. DOI 10.1007/s10549-008-0065-7*.
- Margolis K, Mucci L, Breaten T, Kumle M, Trolle Y, Adami H, Lund E and Weiparss E. (2005). Physical Activity in different periods of life and the Risk of breast cancer: The Norwegian-Swedish Women's lifestyle and health cohort Study. *Cancer Epidemiol Boimarkers Prev; 14 , 27:32*.
- McNeely MI, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS (2006) Effects of exercise on breast cancer patients and survivors; a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc. Junio 175 34:41*
- Meeske K, Sullivan-Halley J, W. Smith A, McTiernan A, Baumgartner K, Harlan L, and Bernstein L. (2008). Risk factors for arm lymphedema following breast cancer diagnosis in Black women and White women. *February. Breast Cancer Res Treta DOI 10.1007/s10549-008-9940-5*.

- Mefferd k, Nichols J. Pakiz B, and Rock CH.(2007). A cognitive behavioral therapy intervention to promote weight loss improves body composition and blood lipid profiles among overweight breast cancer survivors. *September. Breast Cancer Res Treat (2007) 104:145–152 DOI 10.1007/s10549-006-9410-x*
- Milne H, Wallman K, Gordon S.and Corneya K .(2008). Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors: randomized controlled trial. *Breast cancer Res Treat 108:279-288*
- Mutrie N, Campbell A and Whyte F. et al. (2007). Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer pragmatic randomised controlled trial. *BMJ 2007;334;517-; originally published online 16 Feb.*
- Rabin C,Pinto B, Dunsiger S, NashJ and Trask P, (2008) Exercise and relaxation intervention for breast cancer survivors: feasibility, acceptability and effects. *Psycho-Oncology 134.*
- Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, et al. (2007). Effects of Supervised Exercise Training on Cardiopulmonary Function and Fatigue in Breast Cancer Survivors During and After Treatment. *Cancer 110:918-925, 2007.*
- Segal R, Evans W, Johnson D, Smith J, Colletta S, Gayton J, at el. (2001). Structured Exercise Improves Physical Functioning in Women With Stages I and II Breast Cancer: Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology, Vol 19, No 3 (February 1), pp 657-665.*
- Shin A, Matthews C, Shu X , Gao Y, Lu W Gu K and Zheng W. (2008). Joint effects of body size, energy intake, and physical activity on breast cancer risk. *January . Breast Cancer Res Treat. DOI 10.1007/s10549-008-9903-x.*
- Terson D, Paleville, Topp R, And Swank A. (2007) effects of aerobic training prior to and during chemotherapy in a breast cancer patient: a case study.