



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD
FÍSICA EN LA PREVENCIÓN,
TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO
Y SUPERVIVENCIA DE PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA**

(INFLUENCE OF PHYSICAL ACTIVITY IN THE PREVENTION,
ANTINEOPLASTIC TREATMENT AND SURVIVAL OF BREAST
CANCER'S PATIENTS)

Autora:

CRISTINA MARCO CONTINENTE

Directora:

SONIA SANTANDER BALLESTÍN

Facultad de Medicina

Año: 2017-2018

ÍNDICE

<u>TÍTULO</u>	<u>PÁGINA</u>
I. RESUMEN	4-5
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	6-7
III. MATERIAL Y MÉTODOS	7
IV. RESULTADOS OBTENIDOS	8-31
1. Introducción	8
2. Regulación sistémica dependiente de la actividad física	8-11
2.1. Respuesta en el individuo sano.....	8-10
2.2. Respuesta en el microambiente tumoral.....	11
3. Influencia de la actividad física en el cáncer de mama	12-15
3.1. Actividad física y prevención del cáncer de mama.....	12-13
3.2. Actividad física durante los tratamientos antineoplásicos.....	13-14
3.3. Actividad física en supervivientes al cáncer de mama.....	15
4. Marcadores biológicos implicados en el cáncer de mama	16
5. Influencia de la actividad física en los marcadores biológicos del cáncer de mama	17-28
5.1. Marcadores inflamatorios.....	17-19
5.2. Hormonas sexuales.....	19-21
5.3. Resistencia a la insulina.....	21-22
5.4. Hormonas de la glándula suprarrenal.....	23-24
5.5. Vitamina D.....	24-25
5.6. Sistema inmune.....	25-26
5.7. Estrés oxidativo y reparación del ADN.....	26-28
6. Influencia de la actividad física por subtipo de cáncer de mama	28-29

TÍTULO	PÁGINA
7. Guías y recomendaciones para la prescripción de actividad física en el cáncer de mama	29-31
7.1. Consideraciones generales.....	29-30
7.2. Consideraciones especiales.....	30-31
7.2.1. Fatiga relativa al cáncer.....	30-31
7.2.2. Linfodema.....	31
7.2.3. Aspectos psicológicos y de adherencia a la actividad física.....	31
V. DISCUSIÓN	32-33
VI. CONCLUSIONES	33
VII. ANEXOS	34-40
VIII. GLOSARIO	41
IX. BIBLIOGRAFÍA	42-46

I. RESUMEN

- **Introducción:** Durante las dos últimas décadas, numerosos estudios han investigado el impacto de la actividad física en el tratamiento del cáncer. El objetivo de esta revisión versa en obtener recomendaciones basadas en la evidencia científica más recientemente publicada acerca de la influencia de la actividad física concretamente en el cáncer de mama, tanto en lo que se refiere a prevención, así como durante el tratamiento antineoplásico y supervivencia.
- **Material y métodos:** para el desarrollo de la revisión bibliográfica se han consultado los artículos publicados desde Enero de 2015 hasta Mayo de 2018 en la base de datos oficial PubMed, obteniendo un total de 43 publicaciones de interés.
- **Resultados:** La actividad física es capaz de interaccionar sobre diferentes mecanismos biológicos típicamente alterados en el cáncer de mama, como son: marcadores inflamatorios, hormonas sexuales, eje insulina/IGF-I, hormonas suprarrenales, vitamina D, sistema inmune, estrés oxidativo y reparación del ADN; dando así resultados positivos en cuanto a disminución del riesgo de carcinogénesis, aumento de calidad de vida y mejora de los efectos secundarios derivados del tratamiento, así como disminución de la recurrencia tumoral y aumento de la supervivencia global.
- **Conclusión:** La actividad física aeróbica y de resistencia combinadas aparecen ampliamente recomendadas y justificadas en la literatura científica para la prevención y mejora multidimensional de las pacientes con cáncer de mama y supervivientes, estableciendo una serie de precauciones/contraindicaciones ante situaciones de eventual riesgo. El conocimiento de la heterogeneidad del cáncer de mama y de los diferentes mecanismos biológicos implicados en su desarrollo y perpetuación, permitirán personalizar la indicación y tratamiento farmacológico/físico.
- **Palabras clave:** cáncer de mama, actividad física, terapia, microambiente tumoral, marcadores biológicos.

I. ABSTRACT

- **Introduction:** During the last two decades, a large number of studies have investigated the impact of physical activity in the treatment of cancer. The objective of this review is to obtain recommendations based on the most recently published scientific evidence on the influence of physical activity specifically in breast cancer, both in terms of prevention, as well as during antineoplastic treatment and survival.
- **Material and Methods:** for the development of the bibliographic review, the articles published from January 2015 to May 2018 in the official PubMed database have been consulted, getting a total of 43 publications of interest.
- **Results:** Physical activity is able to interact on different biological mechanisms typically altered in breast cancer, such as: inflammatory markers, sex hormones, insulin/IGF-I axis, suprarenal hormones, vitamin D, immune system, oxidative stress and DNA repair; thus giving positive results in terms of decreased risk of carcinogenesis, increased quality of life and improved side effects from treatment, as well as decreased tumor recurrence and increased overall survival.
- **Conclusion:** The combined aerobic and resistance physical activity are widely recommended and justified in the scientific literature for the prevention and multidimensional improvement of patients with breast cancer and survivors, founding series of precautions/contraindications in situations of eventual risk. The knowledge of breast cancer's heterogeneity and the different biological mechanisms involved in its development and perpetuation will make it possible to personalize the indication and pharmacological/physical treatment.
- **Key words:** breast cancer, physical activity, therapy, tumor microenvironment, biological markers.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer, actualmente, constituye una de las primeras causas de muerte en todo el mundo. La mayoría de los factores de riesgo asociados para su desarrollo son ambientales y/o dependientes del estilo de vida; siendo tan solo un 5-10% de los casos los relacionados con una etiología genético-hereditaria.¹

La detección temprana y avances actuales en los tratamientos oncológicos han ayudado a mejorar el pronóstico y supervivencia de los pacientes. No obstante, la mayoría de ellos, experimentan efectos secundarios derivados de la enfermedad y de los tratamientos dirigidos a su curación, que pueden perdurar en el tiempo, incluso una vez finalizada la terapia antineoplásica. Debido a ello, durante las dos últimas décadas, numerosos estudios han investigado el impacto de la actividad física en el tratamiento del cáncer.¹⁻³

En España, el porcentaje de población que nunca hace ejercicio está aumentando (45% en 2013) y a pesar de que es el segundo país de la Unión Europea donde la caminata regular es más prevalente, la prevalencia de mujeres que no hacen ninguna actividad vigorosa es considerablemente alta. Concretamente, en el cáncer de mama, se ha estimado que entorno al 13,8% de los casos podrían evitarse si las mujeres inactivas se volvieran activas.⁴ Por tanto, el objetivo principal de este trabajo versa en obtener recomendaciones, basadas en la evidencia científica más recientemente publicada, sobre la influencia de la actividad física en el cáncer de mama, tanto en lo que se refiere a prevención, como durante el tratamiento y supervivencia. De este modo, me planteo una serie de cuestiones que trataré de dar explicación a lo largo del trabajo:

- ¿Cómo el estilo de vida influye en el riesgo de padecer cáncer de mama?, ¿La actividad física podría ayudar a prevenir su desarrollo?
- ¿Qué impacto tiene la actividad física en los tratamientos antineoplásicos del cáncer de mama?
- ¿Cuáles son los aspectos moleculares que pueden verse modificados favorablemente por la práctica de actividad física?
- ¿Qué diferencias se encuentran entre las mujeres con cáncer de mama que practican actividad física de las que no? (respuesta al tratamiento, efectos

secundarios derivados del tratamiento, calidad de vida, recurrencia, supervivencia...)

- ¿La actividad física tiene el mismo beneficio en todos los subtipos de cáncer de mama?
- ¿Qué tipos de actividad física están mayormente recomendados? y ¿en qué situaciones debemos evitarla o contraindicarla?

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de la revisión bibliográfica he consultado la base de datos oficial PubMed, obteniendo los siguientes resultados:

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS OBTENIDOS
Breast cancer AND Physical activity	4575 artículos
AND therapy	2810 artículos
+ Filtros:	
- Artículos publicados desde Enero de 2015 hasta Mayo 2018	663 artículos
- Full text y Free full text	288 artículos
	28 artículos de interés

A partir de dichos artículos de interés, he ido obteniendo una gran cantidad de publicaciones relacionadas consultando la bibliografía contenida en ellos. No obstante, en vista de realizar una investigación más exhaustiva en determinados campos, realicé nuevas búsquedas utilizando los mismos filtros anteriormente especificados:

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS OBTENIDOS
Survivors of breast cancer AND Physical activity AND Beneficts	32 artículos
	2 artículos de interés
Natural Killer AND Breast cancer AND Physical activity	20 artículos
	2 artículos de interés
Breast cancer AND Physical activity AND Inflammatory markers	31 artículos
	3 artículos de interés
Vitamin D AND Breast cancer AND Physical activity	11 artículos
	2 artículos de interés

IV. RESULTADOS OBTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye el tumor maligno más frecuente en las mujeres a nivel mundial y supone la segunda causa de mortalidad en países desarrollados. Concretamente en España, se detectaron 26370 nuevos casos en 2017 según la *SEOM*. Durante la última década, las campañas de “screanning”, el diagnóstico temprano y la mejora en los sistemas de tratamiento han supuesto un aumento del número de supervivientes, alcanzando una tasa de supervivencia a los 5 años en Europa del 82%.²

En este contexto, y en vista a mejorar no solo la supervivencia, sino la calidad de vida de las pacientes, se empieza a investigar sobre el impacto de la actividad física en el cáncer de mama. De este modo, y en primer lugar, trataremos de analizar a nivel global cómo el organismo responde ante la actividad física, así como los cambios que se producen en él y en el individuo con cáncer, para posteriormente analizar qué es lo que ocurre con respecto al cáncer de mama.⁴⁻⁶

2. REGULACIÓN SISTÉMICA DEPENDIENTE DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

La integridad y composición del microambiente tumoral es altamente plástica, experimentando una remodelación constante en respuesta a señales instructivas derivadas de alteraciones en la disponibilidad y naturaleza de los factores sistémicos. La exposición a la actividad física regular ha demostrado reducir marcadamente el riesgo del desarrollo de cáncer; sin embargo, los mecanismos moleculares que sustentan los aparentes efectos antitumorales son poco conocidos.^{1,7}

2.1. RESPUESTA EN EL INDIVIDUO SANO

En el organismo de un individuo sano, ante la exposición de actividad física aguda, el sistema nervioso central genera una respuesta que modula la coordinación de los sistemas respiratorio y cardiovascular, entre otros, para mantener la perfusión del mismo, y así, incrementar la entrega de oxígeno y nutrientes al músculo esquelético metabólicamente activo. A su vez, se activan vías aferentes tipo III y tipo IV procedentes del músculo esquelético, así como barorreceptores y quimiorreceptores en

respuesta a cambios en la presión arterial media, pO_2 , pCO_2 , pH y temperatura; regulando en su conjunto la respuesta del organismo.⁷⁻¹⁰

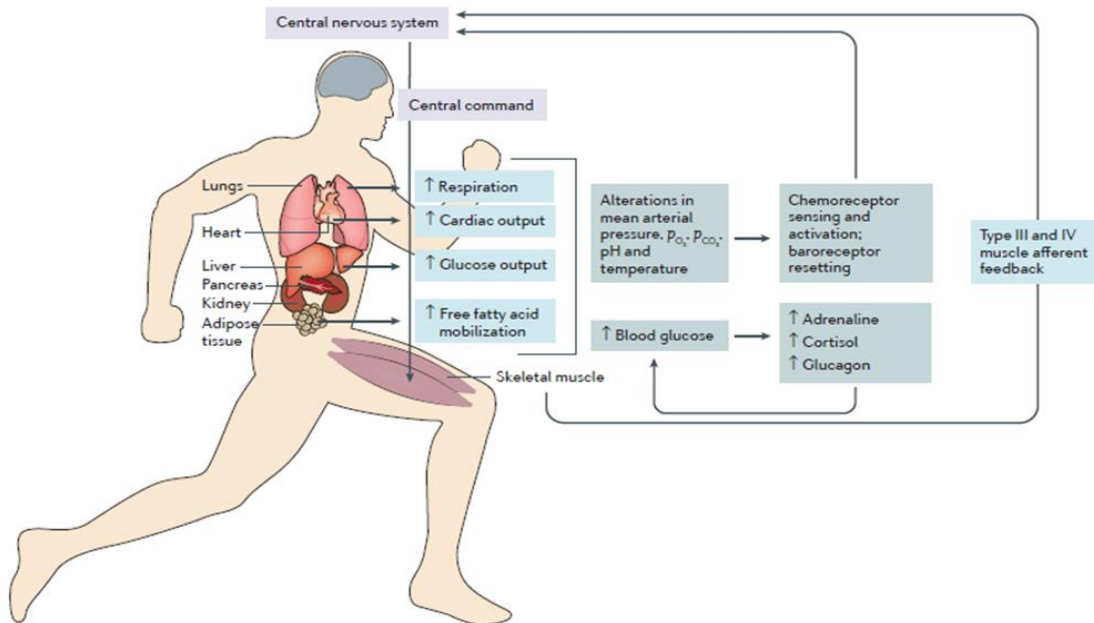


Figura 1. Respuesta fisiológica a la actividad física aguda en individuo sano.⁷

Durante la actividad física, se producen además reducciones en los niveles de glucemia. Esto, promueve la liberación de adrenalina y cortisol por la glándula suprarrenal y de glucagón por el páncreas, que en conjunto, retrasan la hipoglucemia, manteniendo, de este modo, el metabolismo energético de los músculos.^{7, 10, 11}

Por otro lado, la actividad física induce adaptaciones en múltiples procesos celulares en el músculo esquelético. Esto lo podemos observar a diferentes niveles:

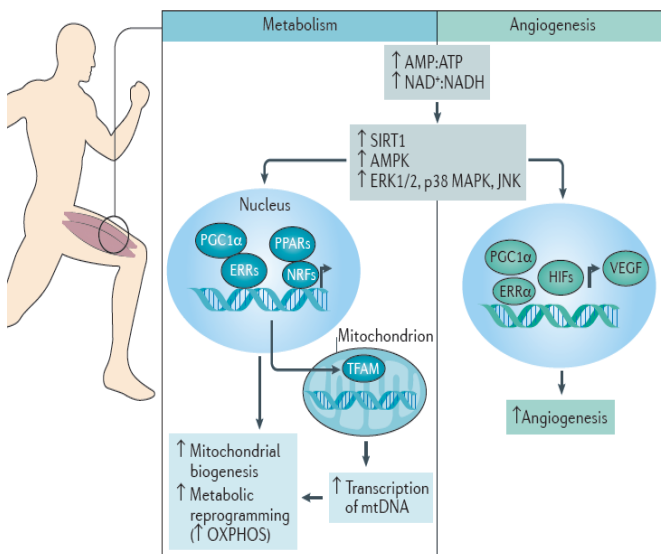


Figura 2. Respuesta metabólica y de angiogénesis en el músculo esquelético ante la actividad física.⁷

– **Metabolismo:** el agotamiento de los niveles de ATP y NADH eleva las proporciones de AMP:ATP y NAD+:NADH, activando una serie de sensores metabólicos, incluida SIRT1, AMPK, ERK1/2, p38 MAPK y JNK. Estos sensores metabólicos activan el PGC1α del receptor-γ activado por el proliferador de peroxisomas, que regula la

expresión de proteínas mitocondriales codificadas en los genomas nuclear y mitocondrial a través de la interacción con múltiples factores de transcripción, como PPAR γ , ERR α , ERR γ , NRF1, NRF2 y TFAM. Acumulativamente, resulta en una biogénesis mitocondrial mejorada, y una reprogramación metabólica, para de este modo, facilitar el aumento de la fosforilación oxidativa en el músculo esquelético.^{7, 11}

- **Angiogénesis:** la activación inducida por la actividad física de PGC1 α (que regula la expresión de VEGF a través de la coactivación de ERR α) y los HIF aumentan a su vez la angiogénesis y la capilarización.^{7, 11}
- **Respuesta inmune:** Los episodios de actividad física moderados a vigorosos pueden inducir daño estructural a las fibras musculares. Esto desencadena una respuesta inmune inflamatoria intramuscular, que se caracteriza por un aumento de neutrófilos, monocitos, macrófagos y acumulación de células T CD8 +, así como mayores niveles de CCL2, TNF y IL-1 β . Estos inducen la activación de los macrófagos hacia un fenotipo pro-inflamatorio (M1) y mejoran el reclutamiento de células mieloides. La resolución inflamatoria, después del daño muscular, está coordinada por factores anti-inflamatorios tales como IL-10, derivada de células T (Treg) y reguladoras de macrófagos, así como TGF β y IGF-I. El IGF-I producido por los macrófagos también actúa de manera autocrina para activar los macrófagos hacia un fenotipo anti-inflamatorio (M2). Estos procesos finalmente, producen un retorno hacia la normalidad.^{7, 11}

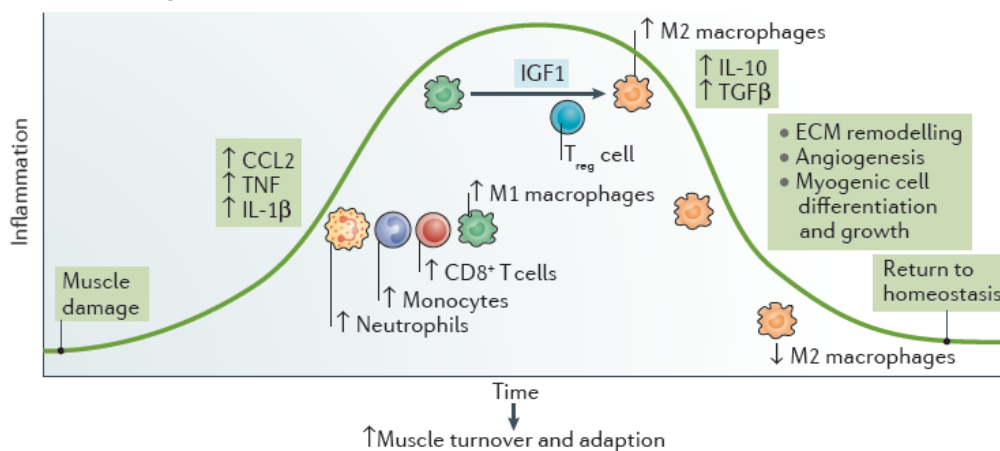


Figura 3. Respuesta inmune del músculo esquelético ante la actividad física.⁷

2.2. RESPUESTA EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL

La exposición prolongada a la inactividad física se asocia con concentraciones elevadas de numerosos factores de crecimiento y hormonas, generando un medio pro-tumorigénico. Por el contrario, la exposición a episodios agudos de actividad física estimula la señalización entre órganos mediante la secreción de hormonas, citoquinas y factores de crecimiento, que posteriormente, actúan en múltiples circuitos de control homeostático altamente integrados a nivel celular. Con el tiempo, la perturbación crónica inducida por la actividad física promueve la adaptación fisiológica estimulando la reprogramación en el medio sistémico y alterando potencialmente la disponibilidad y composición en el MT.⁷

De igual modo, las alteraciones inducidas por la actividad física en el medio sistémico influyen en los mecanismos reguladores clave del MT, como son: angiogénesis, regulación inmune y metabolismo, teniendo así un efecto anti-tumoralítico acumulativo.⁷

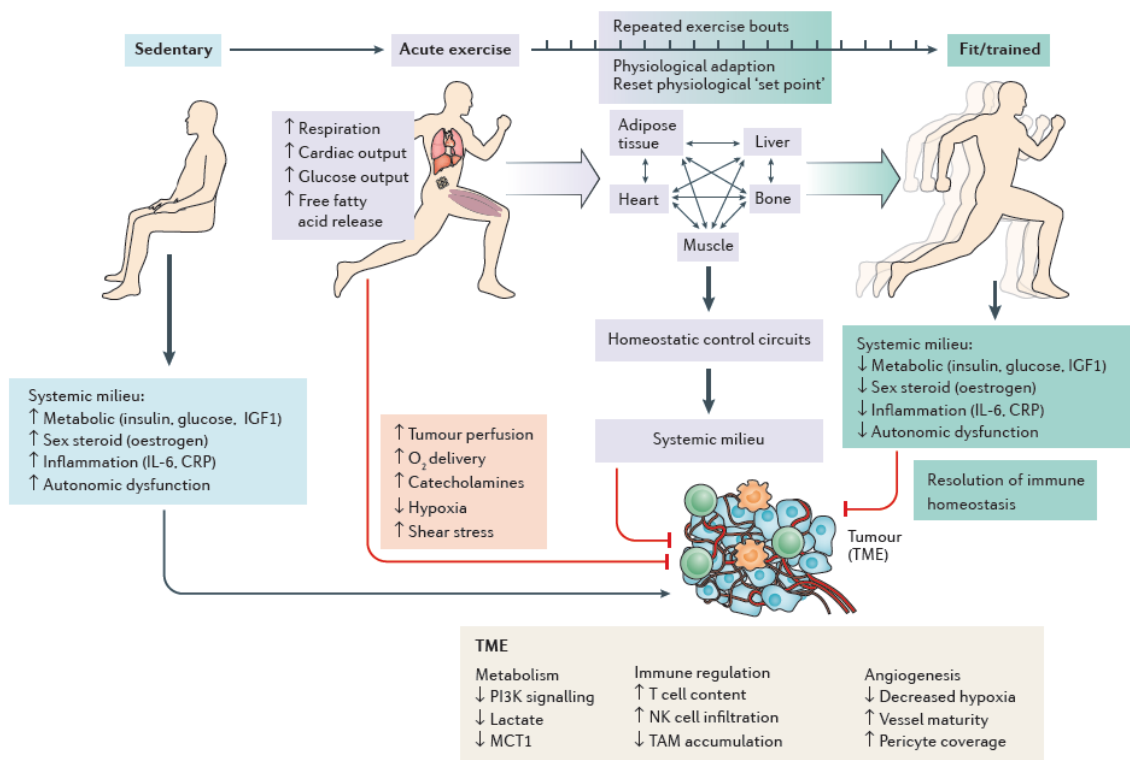


Figura 4. Regulación dependiente de la actividad física en el microambiente tumoral.⁷

3. INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN EL CÁNCER DE MAMA

A continuación, y tras la demostración de la influencia de la actividad física en el MT, expongo una serie de ejemplos publicados en artículos que tratan de dar evidencia al beneficio de la actividad física en el cáncer de mama:

3.1. ACTIVIDAD FÍSICA Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Existen múltiples factores de riesgo que se han asociado con el desarrollo de cáncer de mama, muchos de ellos son endógenos y por ello no modificables (sexo, raza, edad, genética...) y otros, sin embargo, son exógenos, y por ello modificables. Es por tanto, en este punto donde podemos actuar para reducir el riesgo de consecución de la carcinogénesis.^{1, 12-16}

Estudios recientes, han demostrado que uno de los principales factores de riesgo exógenos en el cáncer de mama, tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas (especialmente en este subgrupo), son el sobrepeso-obesidad.^{4, 11-18} El exceso de tejido adiposo genera un aumento del riesgo de cáncer de mama a través de varias vías: aumento de los niveles de hormonas sexuales a través del aumento de la actividad aromatasa y 17-β-HSD, reducción de la absorción de glucosa y por tanto generación de un estado de hiperinsulinemia, y en consecuencia una reducción de los niveles de SHBG, mayor liberación de IL-6, TNF-α y leptina, disminución de adiponectina...^{11, 12, 15-18, Anexo: Fig.1}

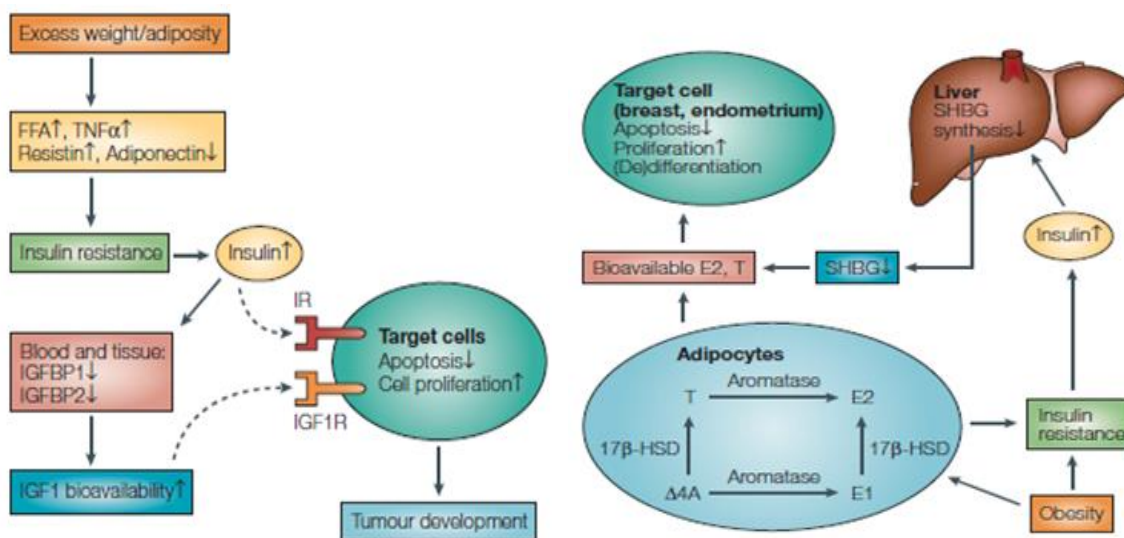


Figura 5. Influencia de la obesidad en el desarrollo del cáncer de mama.¹⁶

La actividad física, en este contexto, ayudaría a prevenir en el desarrollo del cáncer de mama. Así, tal y como se ha evidenciado, *Picon-Ruiz M et al*¹² establecen que la actividad física, en sí misma e incluso asociada a la pérdida de peso, disminuye el microambiente inflamatorio, mejora la inmunidad antitumoral, disminuye los niveles de estrógenos y se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama. De igual modo, *Lopez V et al*⁴ estiman que la inactividad física está detrás del 10% de la carga de cáncer de mama en todo el mundo; estableciendo que la actividad física de intensidad moderada parece ser suficiente para observar beneficios en la reducción de riesgo en mujeres premenopausicas, mientras que las mujeres posmenopáusicas podrían necesitar realizar una actividad física más intensa para obtener el mismo resultado. Asimismo, *McTiernan A et al*¹⁹, *Lynch B et al*²⁰ y *Leitzmann M et al*²¹ respaldan el papel protector de la actividad física, aunque encuentran mayores asociaciones en mujeres de un peso inferior. No obstante, establecen que las mujeres con sobrepeso moderado también se benefician del mismo, especialmente tras la menopausia, tal y como establecen *L. Irwin M et al*¹⁸ y *Neilson H et al*¹⁵.

3.2. ACTIVIDAD FÍSICA DURANTE LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS

Las intervenciones terapéuticas derivadas del tratamiento del cáncer de mama pueden causar efectos secundarios, agudos o a largo plazo, que tienden a disminuir la capacidad funcional y a reducir la calidad de vida de las pacientes. Estos efectos secundarios los podemos clasificar en tres niveles distintos, interrelacionados entre sí:^{1,5, Anexo: Tabla 1}

FÍSICOS	FUNCIONALES	PSICOSOCIALES
Fatiga, dolor, náuseas, vómitos, trastornos del sueño, caquexia, cambios de peso, y alteración de la imagen corporal asociada a la pérdida de pelo, mastectomía y linfedema.	Disminución de la capacidad cardiorrespiratoria, ataxia, pérdida de tono y atrofia muscular, alteraciones en la densidad mineral ósea, neuropatía periférica, infertilidad, menopausia precoz, cambios gastrointestinales, daño en la función inmunológica.	Distrés, ansiedad, depresión, estrés, disminución de la autoestima, pérdida del autocontrol, sensación de aislamiento.

Tabla 1. Efectos secundarios derivados de los tratamientos antineoplásicos en el cáncer de mama.^{1,5}

En este contexto, ha surgido una importante línea de investigación científica en el área de la rehabilitación oncológica, que tratan de paliar dichos efectos a través del uso de la actividad física dirigida. Varias revisiones de ensayos clínicos aleatorios y metaanálisis, han demostrado una asociación positiva entre la actividad física durante y tras los tratamientos antineoplásicos: ¹

Durante la radioterapia adyuvante, *Lipsett A et al* ³ afirman que la actividad física aeróbica y de resistencia combinadas resultan prometedoras en lo que se refiere a síntomas como la fatiga. Por otro lado, *Steindorf K et al* ⁶ encuentran un efecto beneficioso en la calidad del sueño y de vida de las pacientes.

Durante la quimioterapia adyuvante *Schmidt et al* ²² afirman que existen beneficios significativos y clínicamente relevantes sobre la fatiga y la calidad de vida si asociamos de forma concomitante actividad física dirigida de resistencia progresiva, sugiriendo comenzar de forma precoz para prevenir el círculo vicioso de deterioro de fuerza muscular-baja actividad física-fatiga. Del mismo modo, *Van Waart et al* ²³ comparan un programa de actividad física de dos intensidades diferentes en combinación con quimioterapia, estableciendo que el programa de mayor intensidad fue más efectivo para minimizar la disminución de la capacidad cardiorrespiratoria y fuerza muscular, limitando así la fatiga y la carga de síntomas, y evitando en consecuencia la necesidad de reducir dosis de quimioterapia y facilitando, de este modo, la reincorporación laboral precoz; y por otro lado, el de menor intensidad, resultó ser una alternativa viable para aquellas incapacitadas para realizar actividad de mayor intensidad.

De igual modo, el *Colegio Americano de Medicina Deportiva* ²⁴ establece una guía para la actividad física durante el cáncer, estableciendo diferentes categorías de evidencia para la recomendación de realización de actividad física durante la quimioterapia y radioterapia en el cáncer de mama, encontrando evidencia “categoría A” en el ejercicio aeróbico y de resistencia, y en la ganancia de fuerza muscular; “categoría B” con respecto al tamaño y composición corporal, calidad de vida, fatiga, y ansiedad; y tras quimioterapia y radioterapia añade evidencia “categoría A” en aumento de flexibilidad, seguridad con respecto al linfedema, y función física, “categoría B” para la depresión e imagen corporal, y “categoría C” para efectos adversos y dolor.

3.3. ACTIVIDAD FÍSICA EN SUPERVIVIENTES AL CÁNCER DE MAMA

Para las supervivientes al cáncer de mama, la actividad física también está ampliamente recomendada, y se ha vinculado no solo con mejorías en la calidad de vida y de síntomas asociados tras los tratamientos antineoplásicos, sino también con una disminución en la recurrencia y mortalidad:

*Galiano-Castillo N et al*²⁵ proponen un programa de tele-rehabilitación vía online (e-CUIDATE) en pacientes supervivientes de cáncer de mama, realizando un seguimiento de 81 voluntarias, concluyendo que la aplicación de dicho programa ayuda a mejorar y mantener la calidad de vida, el dolor, la fuerza muscular y la fatiga relativa al cáncer. De igual modo, *Derry H et al*²⁶ concluyen en su ensayo controlado aleatorizado que aquellas supervivientes que practicaron yoga tuvieron menor fatiga e inflamación, y un mejor estado emocional. En este contexto, *Kim T et al*²⁷ en su revisión bibliográfica establecen que la actividad física aeróbica y de resistencia combinadas parece ser la intervención más efectiva, no solo mejorando la composición corporal y el estado inflamatorio crónico, sino aumentando la resistencia musculoesquelética y los niveles de biomarcadores asociados con la densidad mineral ósea.

Por otro lado, *Schmidt T et al*²⁸ en su metaanálisis afirman que la mayoría de los estudios analizados informaron de una disminución del 30-40% en el riesgo de mortalidad general entre las supervivientes de cáncer de mama que realizaron actividad de intensidad moderada de al menos 1 h/semana. Mientras que *Ramirez K et al*¹ en su revisión bibliográfica, encuentran una disminución en la recurrencia y mortalidad en aquellas que caminan entre 3-5h/semana y *De Boer M et al*¹¹ en aquellas que realizan actividad física de más de 3 MET-hora a la semana, con una correlación positiva dosis-respuesta. Resultados similares son expuestos en la publicación de *Haykowsky M et al*²⁹.

Queda demostrado por tanto, a través de todos estos estudios, que la actividad física juega un papel importante en el cáncer de mama, pero ¿Cuáles son los mecanismos biológicos sobre los que la actividad física ejerce su acción? Veámoslo en el siguiente epígrafe.

4. MARCADORES BIOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL CÁNCER DE MAMA

Marcadores inflamatorios	<p>La inflamación crónica es un factor de riesgo para la recurrencia y mortalidad por cáncer de mama ^{1, 12, 17, 18, 20, 34, 35}</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de citoquinas pro-inflamatorias: TNF-α , IL-6, leptina, y PCR - Disminución de citoquinas anti-inflamatorias: adiponectina
Hormonas sexuales	<p>La exposición prolongada a concentraciones elevadas de estrógenos exógenos y/o endógenos se ha relacionado con un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama, especialmente en aquellos subtipos con RH+. ^{12, 13, 17, 18, 20}</p>
Resistencia insulínica	<p>El aumento de la resistencia a la insulina puede promover el desarrollo de cáncer de mama por varias vías: ^{1, 12, 17}</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la hiperinsulinemia, que a su vez provoca: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los niveles disponibles de IGF-I, estimulando así la diferenciación, proliferación celular y supresión de la apoptosis. • Aumento de la disponibilidad de estrógenos y andrógenos al inhibir SHBG. - Aumento de la glucosa disponible para células neoplásicas
Hormonas de la glándula suprarrenal	<p>Resultan especialmente importantes en la respuesta inmune antitumoral, así como con respecto al metabolismo energético, y efectos fisiológicos generalizados. ⁸⁻¹⁰</p>
Vitamina D	<p>Retrasa e incluso impide la formación de cáncer a través de su actividad anti-proliferativa, apoptótica, antiangiogénica y de diferenciación celular. Niveles bajos se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer de mama. ^{5, 32}</p>
Sistema inmune	<p>Una disminución de las células inmunes incrementa el riesgo de desarrollo de procesos tumorales, así como una mayor susceptibilidad a infecciones. ^{11, 28, 31}</p>
Estrés oxidativo y reparación del ADN	<p>La producción de ROS en unos niveles modestos resultan útiles como moléculas de señalización celular en varios procesos fisiológicos celulares (proliferación, apoptosis, diferenciación, migración, invasión y angiogénesis). Niveles altos causan daño oxidativo severo a los componentes celulares, como lípidos, proteínas y ADN, provocando mayor riesgo de desarrollo de cáncer, entre ellos de mama. ^{30, 33}</p>

Tabla 2. Biomarcadores implicados en el cáncer de mama.

5. INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LOS MARCADORES BIOLÓGICOS DEL CÁNCER DE MAMA

5.1. MARCADORES INFLAMATORIOS

El tejido adiposo produce citoquinas y mediadores inflamatorios, creando un ambiente de inflamación crónica que promueve la invasión y metástasis, así como tasas más altas de recurrencia y muerte por varios tipos de cánceres, incluyendo entre ellos el cáncer de mama. La actividad física, en este sentido, ha demostrado reducir la inflamación crónica por sí sola y/o a través de la reducción del peso corporal.^{12, 15-17} Veamos cómo influye en cada uno de estos parámetros:

- **Citoquinas pro-inflamatorias:** aumento de TNF- α , IL-6, leptina, y PCR. Estas han sido vinculados con un mayor riesgo de cáncer a través de sus efectos sobre la apoptosis, la proliferación celular, la angiogénesis, y la metástasis:^{1, 11, 13, 15, 16, 18, 34, 35}
 - **TNF- α :** producido por macrófagos que infiltran el tejido adiposo, y por una variedad de células tumorales. Está implicado en la defensa del huésped, la inflamación y la organogénesis. Por otro lado, puede inducir apoptosis y necrosis. Niveles crónicamente elevados parecen promover casi todos los pasos que conducen al cáncer.^{11, 15, 18}
 - **IL-6:** se produce predominantemente en forma circulante por fibroblastos, macrófagos, linfocitos, músculo esquelético y tejido adiposo, por lo que la obesidad está fuertemente asociada con el aumento de IL-6, aunque se estima que solo representa el 10% del total. Por otro lado, TNF- α estimula su liberación, lo que sugiere que aumentos moderados en IL-6 puede reflejar la producción crónica de TNF- α . IL-6 tiene una amplia gama de funciones reguladoras que implican inflamación y respuestas inmunitarias.^{11, 15, 18}
 - **Leptina:** es una neurohormona y un miembro de la superfamilia de citoquinas. El tejido adiposo es cuantitativamente la fuente más importante de leptina y el principal determinante de sus niveles. La leptina está implicada en los mecanismos de la saciedad, contrarrestando

así la ingesta calórica. No obstante, la obesidad se asocia con niveles más altos de leptina, lo que sugiere resistencia a su acción.^{11, 12, 15, 16, 18, 34}

- **PCR:** es una proteína de fase aguda derivada de los hepatocitos. Supone el marcador prototípico de la inflamación. Está inducida por TNF- α e IL-6, y sus niveles se correlacionan positivamente con el exceso de tejido adiposo.^{36, 38, 40}

A continuación expongo una tabla donde especificaremos las acciones de estas citocinas en el cáncer de mama y cómo la actividad física influye en cada una de ellas:

Citoquina pro-inflamatoria	Acciones con respecto al cáncer de mama	Efecto de la actividad física
TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> - Estimula la producción de IL-6, PCR y estrógenos (induce la actividad aromatasa)^{1,11, 13, 15} - Induce resistencia insulínica^{1, 11, 13, 15, 16, 18} - Causa daño directo del ADN^{15, 18} - Inhibe la proliferación de células tumorales, aunque también actúa como promotor tumoral^{11, 15, 18} - Promueve la invasión, angiogénesis y metástasis^{11, 15, 18} 	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de tejido adiposo que disminuye los niveles de TNF-α e IL-6^{12, 15, 18, 35} - De forma crónica disminuye el nº de células mononucleares, agotando así una fuente de TNF-α e IL-6^{12, 15}
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> - Ejerce efectos inhibitorios sobre TNF-α^{11, 15} - Estimula la producción de PCR y estrógenos (induce la actividad de aromatasa)^{1, 11, 13, 15} - Induce resistencia insulínica^{1, 11, 13, 15, 16, 18} - Regula las proteínas antiapoptóticas y angiogénicas^{11, 15, 18} - Promueve la metástasis^{11, 15, 18} 	
Leptina	<ul style="list-style-type: none"> - Induce la actividad aromatasa y estabiliza el receptor de estrógenos-α^{11, 15} - Induce resistencia insulínica^{1, 11, 13, 15, 16, 18} - Su expresión es a su vez estimulada por altos niveles de estrógenos e insulina^{11, 15, 16, 18} - Mitógeno, antiapoptótico y angiogénico^{11, 15, 18} 	Reducción del tejido adiposo que produce disminución de la leptina ^{12, 15, 18, 34, 35}
PCR	<ul style="list-style-type: none"> - Producción inducida por TNF-α e IL-6^{1, 11, 15, 13} - Fuertemente relacionado con el aumento de la resistencia insulínica, modificándose los niveles de insulina independientemente de los cambios con respecto a la obesidad^{11, 15, 16, 18} 	Reducción del tejido adiposo, TNF- α e IL-6 en el músculo, y células mononucleares provocan disminución de PCR ^{12, 15, 18}

Tabla 3. Marcadores inflamatorios implicados en el cáncer de mama y la influencia de la actividad física.

- **Citoquinas anti-inflamatorias:** se ven disminuidas a favor del estado inflamatorio. Dentro de ellas, la adiponectina juega un papel muy importante. En contraste con lo que ocurre con la leptina, la adiponectina tiene una fuerte correlación inversa con la cantidad de tejido adiposo. Además, niveles elevados de TNF- α , IL-6 y leptina, resultan ser unos potentes inhibidores de su expresión y secreción. Un aumento de adiponectina produce la inhibición de angiogénesis, proliferación y de la producción de TNF- α e IL-6, así como un aumento de la sensibilidad a la insulina.^{12, 15, 18}

Entre las mujeres posmenopáusicas, se ha observado una relación inversa entre los niveles circulantes de adiponectina y el riesgo de padecer cáncer de mama, siendo las mujeres con tumores más agresivos las que presentan niveles de adiponectina más bajos. La actividad física ha mostrado ser un promotor de la producción de adiponectina a través de la reducción del tejido adiposo, TNF- α e IL-6, favoreciendo de este modo una disminución del estado inflamatorio en el cáncer de mama. La actividad física a largo plazo, puede reducir la inflamación independientemente de la pérdida de tejido adiposo.^{11, 12, 15, 18, 34}

5.2. HORMONAS SEXUALES

Las hormonas sexuales son quizás el mecanismo potencial más consistentemente citado en la asociación actividad física-cáncer de mama:

- **Estrógenos:** varios metabolitos pueden influir en el riesgo de cáncer de mama, incluyendo estrona (más frecuente en mujeres posmenopáusicas), sulfato de estrona y estradiol (estrógeno endógeno más activo biológicamente). Los estrógenos son mitógenos en la mama a través de la actividad transcripcional mediada por el receptor de estrógenos, y por la activación de las vías de señalización intracelular.^{11, 15}
- **Andrógenos:** la testosterona y la androstenediona pueden aumentar el riesgo de conversión a estradiol y estrona, respectivamente, en el tejido adiposo. Por otro lado, pueden actuar directamente sobre las células mamarias al unirse al receptor de andrógenos, un factor de transcripción dependiente de ligandos expresado en la mayoría de los cánceres de mama. Algunos datos clínicos respaldan un papel protector de los mismos.^{11, 15}

En este contexto, diferenciamos dos etapas en el ciclo hormonal de la mujer y como la actividad física actúa en cada una de ellas:

- **Mujeres premenopáusicas:** es el periodo en el cual la mujer se ve expuesta de forma muy importante al papel de las hormonas sexuales, siendo la fase lútea de cada ciclo menstrual la de mayor auge. Cabe destacar, el periodo comprendido entre la menarquia y el nacimiento del primer hijo, ya que es el tiempo durante el cual el tejido mamario experimenta una mayor proliferación celular inducida por el estímulo de los estrógenos.^{4,18}

Se ha demostrado que mayores niveles de actividad física acortan la duración de la fase lútea, disminuyendo los niveles de progesterona, y aumentando la cantidad de ciclos anovulatorios, evitando así el efecto perjudicial de una exposición prolongada a hormonas sexuales.^{4,11,18}

- **Mujeres posmenopáusicas:** la principal fuente de hormonas sexuales proviene de la conversión de andrógenos adrenales a estrógenos por la enzima aromatasa, que se encuentra en abundancia en el tejido adiposo.^{11,36,38,40,42}

Un aumento en la actividad física ayuda a mantener/reducir el exceso de grasa corporal (especialmente abdominal), disminuyendo la actividad aromatasa y de 17- β -HSD; siendo este precisamente el grupo en el cual se encuentran unos mayores beneficios.^{12,14,15,17}

Por otro lado, niveles bajos de actividad física y/o exceso de adiposidad en ambos grupos de edad provocan un estado de hiperinsulinemia, que inhibe de forma directa la SHBG, obteniendo, de este modo, un aumento en la biodisponibilidad de hormonas sexuales, además de un aumento del estado inflamatorio, que mediante TNF- α e IL-6 estimulan aún más la expresión de aromatasa en fibroblastos y adipocitos, regulando positivamente la producción de estrógenos tanto por el estroma mamario, como por la masa tumoral.^{1,4,11,13,15,16,18}

Finalmente, debemos tener en cuenta que los efectos de la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama difieren entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas según el estado de los RE:

- **En mujeres premenopáusicas:** la obesidad se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama del tipo RE + y un mayor riesgo de tumores RE -, TN e inflamatorios.^{4,12,38}

- **En mujeres posmenopáusicas:** la obesidad se asocia con un riesgo marcadamente más alto de cáncer de mama RE +, particularmente en las que no usan terapia hormonal, e inflamatorio, y con un efecto moderado o nulo sobre el riesgo de cáncer de mama RE - y TN. ^{12, 36, 37}

5.3. RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina promueve el desarrollo/perpetuación del cáncer de mama por varias vías:

- La insulina en sí misma, es una hormona anabólica capaz a su vez de aumentar la síntesis y la actividad de IGF-I. Niveles altos de insulina e IGF-I impulsan el crecimiento del cáncer de mama mediante: ^{1, 5, 11, 13, 15- 18,}
 - La inhibición de la apoptosis y la estimulación de la proliferación celular.
 - La estimulación de la angiogénesis.
 - La disminución de SHBG, aumentando así la biodisponibilidad de hormonas sexuales.
- El alto índice glucémico generados provoca:
 - Obtención de un ambiente adecuado para el crecimiento de las células cancerosas, ya que son ávidas consumidoras de glucosa, debido a su metabolismo alterado caracterizado por la fosforilación oxidativa insuficiente y la fermentación compensatoria de la glucosa; aumentando en consecuencia el ácido láctico y protones que acidifican el microambiente celular externo alcanzando un pH de 6.5-6.9. Esto, proporciona una supervivencia competitiva y una ventaja metastásica para las células cancerosas, e induce de forma concomitante resistencia a los fármacos antineoplásicos de base débil. ^{5, 11}
 - Aumento del estrés oxidativo, implicado en el daño del ADN dependiente de ROS, conocido como un contribuyente a la carcinogénesis, aumentando así el riesgo en mujeres previamente sanas y tasas de recurrencia más altas en aquellas con cáncer de mama. ^{5, 11, 30}

- Finalmente, el estado de resistencia insulínica se ve favorecido por otras vías, como anteriormente hemos mencionado, a través de mediadores inflamatorios como la $TNF-\alpha$, IL-6 y leptina.^{1, 11, 13, 15, 16, 18}

En este contexto, la actividad física aguda ayuda a aumentar la sensibilidad a la insulina y la absorción de glucosa principalmente a causa de la actividad de los músculos esqueléticos, y la actividad crónica ayuda a reducir los niveles de glucemia, IGF-I e insulina, así como la resistencia a la misma inducida por los marcadores inflamatorios.^{11, 13, 15, 16, 18, 34, 35}

Como hemos podido comprobar, los marcadores inflamatorios, las hormonas sexuales y la resistencia insulínica, aparecen ampliamente relacionados en la literatura científica en lo que se refiere al aumento de riesgo y desarrollo del cáncer de mama. En el siguiente esquema propuesto por *Neilson H et al*¹⁵ observamos la interrelación de todos estos marcadores (un esquema similar expone *Ramirez K et al*^{Anexo: Fig.2}):

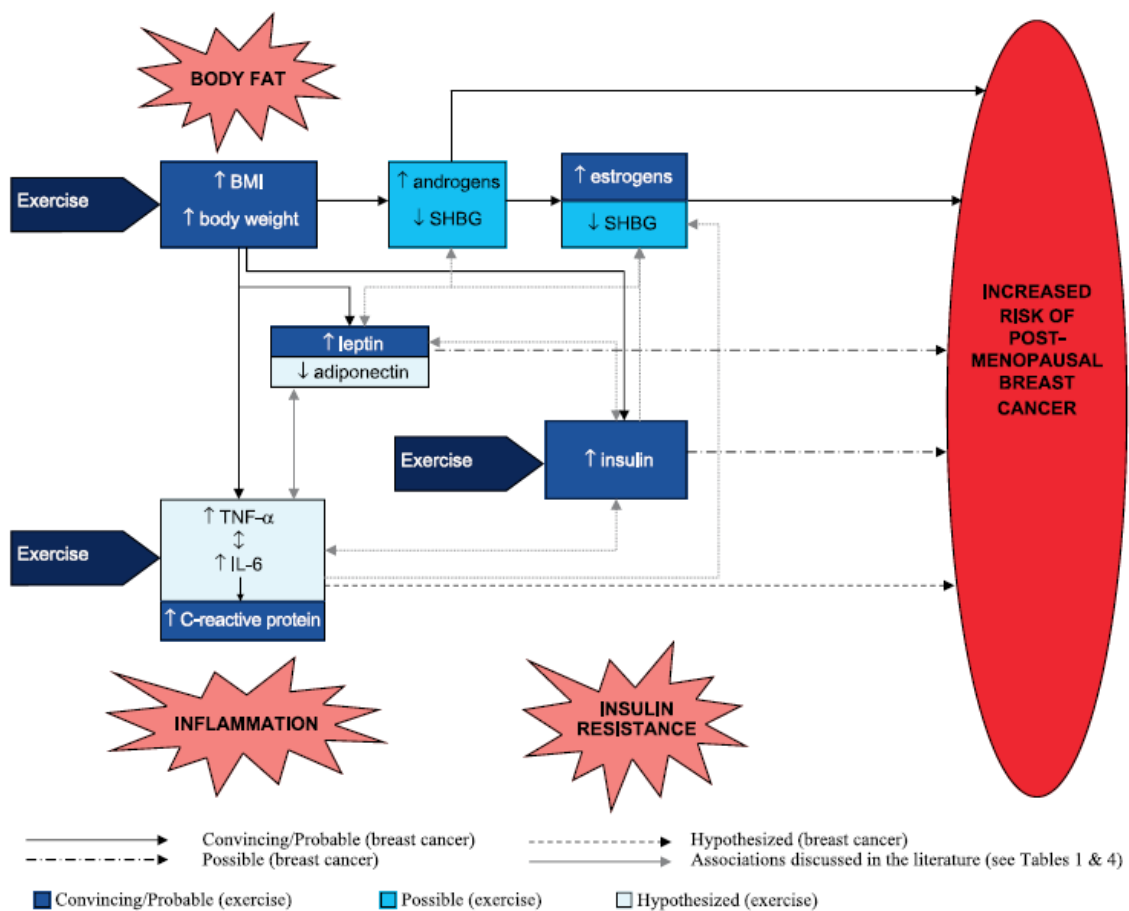
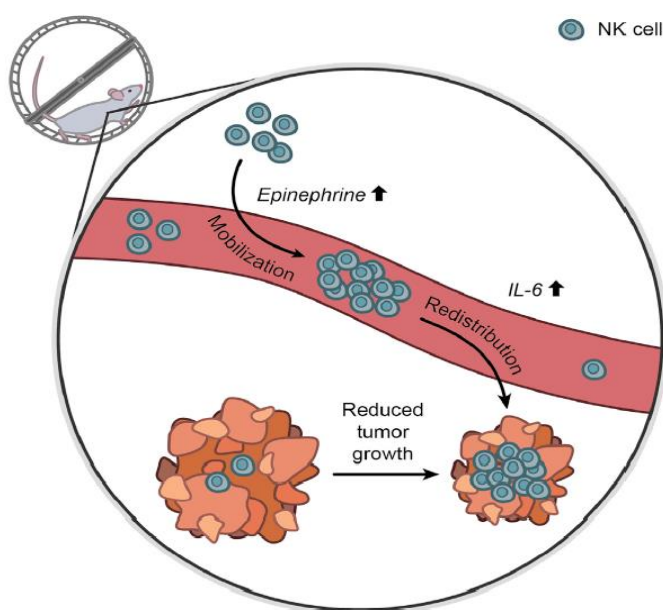


Figura 6. Modelo biológico que relaciona los biomarcadores propuestos con la actividad física a largo plazo (sombreado) y el riesgo posmenopáusico de cáncer de mama (flechas).¹⁵

5.4. HORMONAS DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

Las hormonas de la glándula suprarrenal contribuyen al riesgo de cáncer de mama, ya que suponen una fuente secundaria de andrógenos, que en sí mismos estimulan el crecimiento celular, y por otro lado, aumentan los niveles de estrógenos a través de su conversión periférica. Adicionalmente, el cortisol actúa como antagonista de la insulina e incluso inhibe su liberación, incrementando así la resistencia insulínica y el estado de hiperglucemia perjudicial en el cáncer de mama. En contra de ello, el cortisol tiene, además, propiedades antiinflamatorias por sus efectos en las citoquinas proinflamatorias, lo cual ayuda a disminuir la inflamación crónica asociada al cáncer de mama.^{8-11, 15, 16, 18}

En los últimos años, han surgido estudios que examinan el impacto de la actividad física en los parámetros endocrinos en pacientes con cáncer y supervivientes. Estos sugieren cambios beneficiosos en la mediación de respuestas inmunes asociadas con la defensa antitumoral, así como en la disminución del estrés y condiciones comórbidas.^{11, 31} Sin embargo, en el estudio realizado por *Schmidt T et al*³¹ no se encuentran cambios significativos entre el aumento de catecolaminas y cortisol tras actividad física con cambios en el recuento total de células NK. Esto es debido, probablemente, a que el tamaño de la muestra no fue el suficiente, y a la discontinuidad en la sesión de actividad física, que pudo no haber provocado un impacto en la estimulación β -adrenérgica de las



células NK. Por el contrario, *Pedersen L et al*³⁹ en su ensayo clínico reveló una regulación positiva inducida por la actividad física en las vías asociadas con la función inmune. En este contexto, establecen la regulación positiva inducida por el aumento de epinefrina. Aquellos modelos animales a los que se les aplicó un programa de actividad física tuvieron niveles más altos de

Figura 6. Influencia de la actividad física en la liberación de epinefrina e IL-6 en la movilización y redistribución de células NK para la reducción del crecimiento del tumor.³⁹

epinefrina, lo que indujo una mayor movilización de células NK a través de la estimulación de los receptores β -adrenérgicos, resultando en una reducción del 61% en el volumen tumoral en comparación con aquellos que no realizaron actividad física. La administración de propanolol durante la actividad física atenuó por completo el efecto de la epinefrina en el volumen tumoral y en la infiltración de células NK al bloquear la señalización β -adrenérgica. Asimismo, la epinefrina indujo una movilización selectiva de células NK sensibles a IL-6 inducido por las células musculares durante la actividad física aguda, disminuyendo la frecuencia de células NK inmaduras y aumentando la de células NK citotóxicas.

Por otro lado, en los estudios realizados por *Evans ES et al*^{8,9} y *Tosti KP et al*¹⁰ concluyen que existe un mayor grado de reactividad crónica al estrés suprarrenal entre las supervivientes a cáncer de mama. Esto, queda demostrado a través de las alteraciones significativas encontradas en los patrones de secreción de cortisol, incluyendo alteraciones en el ritmo circadiano del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal, así como en la inhibición de retroalimentación del mismo, todo ello consecuencia de la angustia relacionada con el cáncer y los tratamientos antineoplásicos.

5.5. VITAMINA D

La vitamina D es una vitamina liposoluble capaz de alterar los genes implicados en el crecimiento celular a través de la regulación positiva de E-cadherina, afectando así a la proliferación, apoptosis, diferenciación, angiogénesis, invasión y metástasis de células neoplásicas.^{5, 32} *Augustin L et al*⁵ en su estudio, establece que niveles séricos de vitamina D más altos (> 30 ng / ml) en pacientes con cáncer de mama se han asociado con un 50% menos de mortalidad en comparación con los niveles más bajos (<20 ng / ml).⁶

En el estudio transversal de *Yang L et al*³² estipula la relación de la actividad física y su influencia con la vitamina D en mujeres supervivientes al cáncer de mama, estableciendo que el ser físicamente activo se asocia con niveles circulantes más altos de 25-OHD. El origen de esta relación no está del todo clara. Por un lado, de forma directa, la actividad física puede tener un impacto directo en el metabolismo del 25-OHD, ya que produce mayores tasas de absorción de calcio y niveles de calcitriol en el plasma de personas sanas. Sin embargo, no está demostrado si este mecanismo opera en supervivientes de cáncer, debido a las alteraciones fisiológicas, biológicas y de

comportamiento asociadas a la enfermedad y su tratamiento. Por otro lado, de forma indirecta, la actividad física al aire libre puede haber asociado una mayor exposición solar, resultando ser este el principal determinante de los niveles circulantes de 25-OHD.

Además, se observó que aquellas supervivientes de cáncer con obesidad que estaban más activas, tenían niveles circulantes más altos de 25-OHD. Esto hizo postular, que el tejido adiposo excesivo induce una dilución volumétrica de vitamina D, lo que sugiere que practicar actividad física es particularmente importante para mantener, o aumentar los niveles circulantes de 25-OHD en este tipo de población.^{5,32}

Finalmente, aunque la relación causal de 25-OHD con la supervivencia del cáncer aún no está clara, una fuerte evidencia respalda los beneficios de la actividad física en la mejora de la supervivencia del cáncer de mama, así como en la calidad de vida de las pacientes. Actualmente, se sugiere que la combinación actividad física-vitamina D puede modificar el MT y conducir a modificaciones epigenéticas. En este contexto, los microARN, pequeñas moléculas de ARN no codificantes, pueden desempeñar un papel fundamental en la modulación de la expresión génica y la progresión del cáncer de mama.^{5,7}

5.6. SISTEMA INMUNE

La evidencia científica demuestra que aquellas personas con un deterioro del sistema inmune ^{Anexo: Tabla 2-3} son más susceptibles a desarrollar cáncer e infecciones. La actividad física mantiene y respalda la función inmune celular estableciendo una influencia positiva en términos de desarrollo tumoral.^{11,28,31} La intensidad y la duración de la misma son importantes en este contexto, ya que exposiciones intensas y prolongadas conducen a una activación mejorada de diferentes partes del sistema inmunitario, al igual que la actividad física regular y moderada, que mejora la función inmune provocando una baja susceptibilidad al cáncer. En contra de ello, el sedentarismo y la actividad física exhaustiva pueden tener efectos perjudiciales.^{11, 28, 31}

Numerosos estudios se han publicado acerca del papel que juega la actividad física en el sistema inmune de pacientes con cáncer. Estos estudios postulan sobre la relación de la actividad física en el aumento del número y función efectora de monocitos, macrófagos,

TAM, células NK, linfocitos y liberación creciente de citoquinas y TNF. En concreto, en el metaanálisis publicado por *Schmidt T et al*²⁸, tratan de analizar dicha relación en el cáncer de mama, estableciendo que se reduce el riesgo de su desarrollo por la mejora producida en la función inmune. Varios estudios experimentales en ratas son incluidos, demostrando que aquellas que son entrenadas físicamente tienen una mayor población de linfocitos y células dendríticas, así como una función mejorada de los macrófagos.⁴⁰

Un importante papel a destacar es el que juega las células NK, las cuales mediante la práctica de actividad física regular moderada se ha observado una mejora en su número y función, pudiendo así atacar a la mayoría de los tipos de cáncer, así como participar en procesos de supresión tumoral.^{4, 11, 12, 28, 31, 40}

No obstante, debemos tener en cuenta que la función efectora del sistema inmune humano se reduce con la edad avanzada⁴⁰ y con agentes exógenos (especialmente con los tratamientos antineoplásicos), el aumento en la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias participan, a su vez, en la regulación del sistema inmune^{Anexo: Fig.1}, y que resulta difícil establecer los puntos de corte relevantes de la respuesta inmune inducida por la actividad física.^{28, 31}

5.7. ESTRÉS OXIDATIVO Y REPARACIÓN DEL ADN

Cada vez hay más evidencia de que el estrés oxidativo juega un papel importante en la progresión de diversos cánceres, entre ellos el cáncer de mama.^{4, 11, 30, 33}

El estrés oxidativo consiste en un desequilibrio producido como consecuencia del aumento de ROS, en ausencia de mecanismos de defensa antioxidantes suficientes, produciendo de este modo modificaciones genómicas perjudiciales, que incluyen: inestabilidad cromosómica, daño permanente del ADN, estimulación de oncogenes y mutación de genes supresores de tumores (p53); contribuyendo así a la carcinogénesis. Además, a su vez, las células tumorales producen mayor cantidad de ROS potenciando aún más este mecanismo.^{11, 30, 33} Por otro lado, el aumento de ROS produce un estímulo de la angiogénesis, a través de la estimulación de IL-8, VEGF, y MMP (colagenasa que ayuda al crecimiento del vaso dentro del MT) e inhibe antiproteasas.³⁶ Además, aumentan el suministro de sangre mediante vasodilatación y la migración de células tumorales, lo que facilita el riesgo de invasión y metástasis.

El papel que juega en este contexto la actividad física se ha atribuido al aumento de la capacidad antioxidante y la disminución de los biomarcadores de estrés oxidativo, en lo que se ha descrito como: "la paradoja del estrés oxidativo". Este término hace referencia a que cuando se realiza actividad física aguda aumentan contradictoriamente las concentraciones de ROS; sin embargo, con el tiempo, este aumento se produce en el mecanismo de compensación, mediante la regulación positiva de la cantidad y la eficacia de las enzimas antioxidantes.^{11, 30, 33}

Los antioxidantes contrarrestan los aumentos en la producción de ROS, protegen el cuerpo del daño oxidativo al mantener el equilibrio redox, y son fundamentales para preservar una salud y un bienestar óptimos. Los mecanismos de defensa antioxidantes pueden ser enzimáticos (SOD, catalasa, GPx,...) y no enzimáticos (vitaminas y/o ciertas moléculas de polifenol introducidas a través de la dieta como GSH).^{11, 30}

En el estudio publicado por *Tomasello et al*³⁰, tratan de explicar la influencia de la actividad física en el mecanismo del estrés oxidativo en mujeres supervivientes a cáncer de mama; concluyendo que a pesar de la alta producción de ROS, los niveles totales de grupos tiol plasmáticos, que comprenden principalmente GSH, no se agotaron, pero se mantuvieron dentro del rango normal de referencia, siendo más altos en el grupo de mujeres que hicieron ejercicio de mayor intensidad. Estos datos demuestran los beneficios de actividad física, ya que un alto nivel de GSH, así como de GPx y SOD, pueden contrarrestar los efectos del aumento del estrés oxidativo y la lipoperoxidación, como respuesta adaptativa al aumento de ROS circulantes.

En contra de ello, *Friedenreich C et al*³³ en su estudio tratan de demostrar el efecto de la actividad física aeróbica en los marcadores de estrés oxidativo, así como en las enzimas antioxidantes en mujeres posmenopáusicas, concluyendo resultados no significativos. Sin embargo, en los estudios realizados por *De Boer M et al*¹¹, al igual que *Tomasello et al*³⁰, demuestran la disminución de estos parámetros asociados a la actividad física, y establecen además, que la actividad física aumenta la cantidad de mitocondrias en los músculos, lo que refuerza la resistencia corporal al estrés oxidativo.

Por otro lado, ciertos estudios previos informan sobre la presencia de un mayor daño al ADN basal en pacientes con cáncer de mama sin entrenamiento físico. No obstante, resultados similares se exponen en el grupo control sano. Es bien sabido que la mayoría de los daños son eliminados por las enzimas de reparación del ADN antes de que sean

capaces de interferir en la replicación e introducir mutaciones. Por tanto, es probable que la variabilidad interindividual en la capacidad de reparación enzimática sea un factor importante para determinar la susceptibilidad individual al desarrollo de cáncer.^{4,}

³⁰ En este contexto, es posible que la actividad física, induciendo la producción de ROS, pueda estimular un aumento en la capacidad de reparación del ADN a lo largo del tiempo.^{16, 36}

Finalmente, los datos actuales indican que la medición de diferentes biomarcadores redox sanguíneos y de capacidad de reparación del ADN puede ser un enfoque útil en la definición de una terapia antioxidante individual para apoyar y/o reforzar la eficacia de los tratamientos antineoplásicos; y que la actividad física resulta de interés por sus efectos antioxidantes a largo plazo.^{11, 30, 33}

6. LA INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA POR SUBTIPO DE CÁNCER DE MAMA

Debido a la heterogeneidad clínica-molecular del cáncer mama, es posible que diferentes biomarcadores expliquen el riesgo de determinados subtipos de cáncer de mama y que la actividad física interfiera de forma distinta en cada uno de ellos:^{1, 4, 38}

- **RE y RP:** la información sobre la asociación entre la actividad física y el cáncer de mama según el RE y RP combinados es escasa, y los resultados son inconsistentes. La reducción del riesgo de cáncer de mama parece ser más pronunciada para los tumores RE-/RP- (reducciones de riesgo entre 20-27%) en comparación con los RE+/PR+ (reducciones de riesgo entre 8-14%).^{4, 36, 37}
- **HER2:** se encuentra sobre-expresado en aproximadamente el 20% de las pacientes españolas con cáncer de mama. Actualmente, muy pocos estudios han analizado la asociación entre la actividad física y el cáncer de mama teniendo en cuenta el estado de HER2, y los resultados de estos estudios también han sido inconsistentes. No obstante, en el estudio realizado por *Lope V et al*⁴ ha permitido demostrar los beneficios de la actividad física en pacientes premenopáusicas, encontrado un efecto protector para todos los fenotipos (RH-/HER2-, RH+/HER2-, RH+/HER2+ y RH-/HER2+), así como en mujeres

posmenopáusicas, especialmente en tumores HR+/HER2+, aunque se requiere una actividad física de mayor intensidad.^{4,42}

- **TN:** las mujeres premenopáusicas con obesidad tienen un mayor riesgo de tumores TN. No obstante, los estudios son inconsistentes en establecer resultados significativos en la relación actividad física en este subtipo de tumor.
4, 12, 38

7. GUÍAS Y RECOMENDACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE ACTIVIDAD FÍSICA EN EL CÁNCER DE MAMA

La prescripción de actividad física en pacientes con cáncer de mama debe ser individualizada, teniendo en cuenta los efectos secundarios derivados del cáncer y de los tratamientos antineoplásicos en la capacidad funcional de cada paciente. De este modo, podremos establecer el tipo, intensidad, duración, frecuencia y progresión de la actividad física de forma más segura y efectiva. ^{Anexo: Tabla 4-7}

7.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Debemos de tener en cuenta que la actividad física no está exenta de riesgos inherentes. La evidencia ha reportado escasas complicaciones en pacientes oncológicos sometidos a programas de actividad física dirigida, aunque esto es debido a que los criterios de exclusión descartan a aquellos susceptibles de desarrollarlas. Por ello, es necesaria la evaluación previa por un profesional del área de la rehabilitación, con experiencia y formación en el área oncológica, para de esta manera regular y ajustar el programa según el estado físico o emocional de cada paciente. A continuación, expongo aquellas precauciones que debemos tomar en caso de aparición de complicaciones: ^{1, 2, 24}

Hemoglobina <8 g/dl	Evitar actividades que requieran transporte de O ₂ elevado. ²	Disnea	Ejercicio según la tolerancia, y buscar la causa de la misma. ²
Neutrófilos ≤ 0,5 x 10⁹ μ/l	Evitar actividades que pudieran aumentar el riesgo de infección. ²	Metástasis ósea o dolor	Evitar ejercicios de alta intensidad y contacto. ^{1,2}
Plaquetas < 50 x 10⁹/l	Evitar deportes de alta intensidad/ impacto. ^{1,2}	Náusea severa	Ejercicio según la tolerancia y buscar la causa de la misma. ²
Fiebre >38°C (axilar)	Contraindicación parcial y temporal del ejercicio. ^{1,2}	Fatiga extrema o debilitamiento muscular	Ejercicio según la tolerancia y evaluar la causa. ^{1,2}
Ataxia, mareo, neuropatía sensorial periférica	Evitar actividades de equilibrio y coordinación. ^{1,2}	Linfoedema severo	Evitar cargas en la extremidad afectada. ²
Caquexia severa	Ejercicio de intensidades moderadas. ²	Deshidratación	Consumo adecuado de fluidos durante la sesión. ²

Tabla 4. Complicaciones asociadas al cáncer de mama y precauciones a tener en cuenta durante los programas de actividad física dirigida.^{1,2}

7.2. CONSIDERACIONES ESPECIALES

7.2.1. Fatiga relativa al cáncer

La FRC es un síntoma inespecífico, generador de distrés, que no cede con el reposo y que permanece durante meses e incluso años tras el tratamiento, suponiendo una merma en la calidad de vida de las pacientes. En la revisión bibliográfica realizada por *Ramírez K et al*¹ afirma que hasta el 80-96% de las pacientes con cáncer de mama presentan fatiga durante la quimioterapia, y alrededor de un tercio reporta que persiste una vez finalizado el tratamiento. A pesar del incremento del número de estudios en este tema, los mecanismos pato-fisiológicos concretos que la causan son aún un paradigma. La actividad física y la intervención psicosocial son una forma de tratamiento eficaz para combatirla. Generalmente, un aumento de la dosis de actividad física se corresponde con una disminución de la fatiga, hasta alcanzar un umbral a partir del cual la relación se vuelve directamente proporcional.^{1-3, 5, 23, 24, 27, 41} A continuación expongo una guía de adaptaciones específicas para estas situaciones:

Tipo	Ejercicio aeróbico o programa de condicionamiento muscular de tipo fuerza-resistencia evitando la natación. ²
Frecuencia	3 sesiones/semana de intensidad moderada intercalando un día de descanso entre sesiones, o 5 sesiones/semana de intensidad. ²
Intensidad	Se recomienda ejercicio de moderada-baja intensidad , y se desaconseja el trabajo de alta intensidad debido a la posibilidad de fatiga tardía. ^{1,2}
Duración	15 a 60 min de forma continuada o espaciada con acumulación de periodos cortos. ²
Progresión	En función a la relación carga/fatiga durante y después de la actividad. ²

Tabla 5. Adaptaciones específicas ante la existencia de FRC.^{1,2}

7.2.2. Linfedema

En las pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía, especialmente con disección y/o radioterapia axilar, existe el temor de que la actividad física sea un desencadenante de linfedema en el brazo ipsilateral. Varios estudios han reportado que la actividad física de resistencia resulta segura en estas pacientes, ya que no desarrollaron ni empeoraron el linfedema de la extremidad, incluso demostrando beneficios significativos con respecto a la fuerza muscular, fatiga y varios dominios de la calidad de vida.^{1, 24, 41, 43}

7.2.3. Aspectos psicológicos y de adherencia a la actividad física

La práctica de actividad física regular supone también una mejora psicológica. Sin embargo, el paso de una conducta inactiva a activa no se toma de forma instintiva y automática, y resulta incluso más complicado en aquellas que se encuentran en tratamiento o en etapas avanzadas de la enfermedad.²

En el estudio realizado por *Schmidt et al*⁴¹ establece que sólo un tercio de las pacientes potencialmente elegibles para participar en ensayos clínicos que tratan de demostrar el beneficio de actividad física-cáncer de mama acepta participar, basadas principalmente en la creencia de que el manejo contra el cáncer requiere reposo físico.

El establecimiento de programas informativos que traten sobre las estrategias cognitivo-conductuales para la adherencia a la actividad física es un elemento a considerar. De esta manera, se crea una actitud positiva ante la actividad física, y aumenta el nivel de seguridad de las pacientes. Por otro lado, debemos considerar factores igualmente relacionados como son: el ocio, el hábito, la iniciación, la fuerza de voluntad...^{1, 2, 26, 41}

V. DISCUSIÓN

El cáncer de mama está influenciado por múltiples factores de riesgo, uno de los principales resulta ser el exceso de tejido adiposo. Este riesgo difiere entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, siendo este último grupo el más perjudicado, y que por tanto, más se beneficia de la actividad física en la disminución del riesgo de carcinogénesis.⁴ No obstante, aunque *McTiernan A et al*¹⁹, *Lynch B et al*²⁰ y *Leitzmann M et al*²¹ respaldan este papel protector de la actividad física en mujeres posmenopáusicas, encuentran mayores asociaciones en mujeres de un peso inferior, sugiriendo otra serie de mecanismos que influyen en la consecución del cáncer de mama.

En este contexto, existe una robusta evidencia acerca de los mecanismos que operan en humanos para el desarrollo del cáncer de mama y sobre los cuales la actividad física tiene efecto. Estos se basan principalmente en: marcadores inflamatorios (aumento de citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-6, leptina y PCR, y disminución de citoquinas anti-inflamatorias como adiponectina), hormonas sexuales (aumento de hormonas sexuales y disminución de SHBG), resistencia insulínica (eje insulina/IGF-I), hormonas de la glándula suprarrenal (cortisol y catecolaminas), vitamina D (niveles bajos se han relacionado con una mayor mortalidad), sistema inmune (disminución de la inmunidad antitumoral), y estrés oxidativo y reparación del ADN (aumento de ROS y disminución de los sistemas de reparación del ADN).^{1, 12-18, 31-40}

En cuanto a la actividad física recomendada, la evidencia reporta que la actividad aeróbica y de resistencia en combinación resultan una terapia efectiva y segura tanto en la prevención como en la mejora multidimensional de las pacientes con cáncer de mama y supervivientes. Sin embargo, existe poca evidencia acerca de la frecuencia, duración o intensidad de la actividad física, ya que los estudios son heterogéneos en sus programas de intervención. Es por ello, que deben ser evaluados por un profesional del área de la rehabilitación, con experiencia y formación en el área oncológica, de forma individualizada, estableciendo una serie de contraindicaciones/precauciones durante la misma para evitar aquellos aspectos de eventual riesgo.^{1, 8, 38}

Finalmente, existen una serie de limitaciones a la hora de realizar esta revisión bibliográfica que debemos tener en cuenta, como son: el pequeño tamaño muestral de la

mayoría de los estudios, la variación en la duración de las intervenciones, la heterogeneidad de las participantes, la falta de evaluación exhaustiva de parámetros que definen la actividad física realizada, la falta de seguimiento y adherencia a los programas de intervención, y la carencia de parámetros reales de actividad en la vida diaria.

Una nueva generación de estudios, debería interesarse en abordar toda esta serie de defectos hallados para poder individualizar de forma más segura y efectiva la actividad física en las pacientes con cáncer de mama; así como establecer una mayor investigación en la beneficencia de la actividad física por subtipo de cáncer de mama, ya que es un campo en el que todavía existe poca información, y en la mayoría de los casos resulta inconclusa, especialmente en los tumores TN.¹¹

VI. CONCLUSIONES

1. La actividad física, indicada de manera dirigida y supervisada, es una terapia efectiva para la mayoría de las pacientes que padecen cáncer de mama. Hoy en día, los estudios que examinan la relación actividad física-cáncer de mama se encuentran bien determinados y apoyados científicamente para justificar la promoción de la actividad física en la mejora multidimensional de las pacientes.
2. El conocimiento de la heterogeneidad del cáncer de mama y de los mecanismos biológicos relacionados en la interacción actividad física-cáncer de mama permitirán personalizar la indicación de una forma más efectiva y segura.
3. Resulta fundamental desarrollar políticas públicas en salud, para de esta forma, aumentar la participación de los pacientes oncológicos en programas de actividad física dirigida, a través de la entrega de información adecuada y oportuna, analizando además las necesidades y las barreras en cada población. Asimismo, es igualmente importante educar a otros profesionales sanitarios, para que motiven y estimulen en la participación de estos programas, ya que la adherencia resulta fundamental para mantener los efectos beneficiosos a largo plazo.

VII. ANEXOS

FIGURA 1: La obesidad y la carcinogénesis.¹²

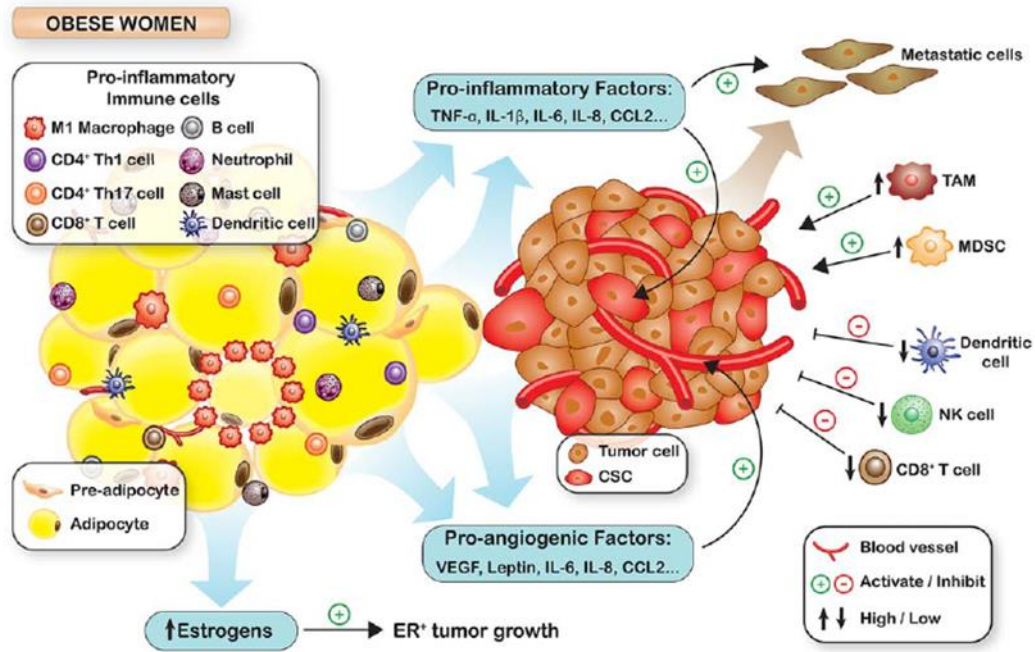


TABLA 1: Signos y síntomas asociados a los tratamientos antineoplásicos utilizados en el cáncer de mama localizado.¹

	Cirugía	Quimioterapia	Radioterapia	Terapia hormonal	Terapia biológica
Fatiga	✓	✓	✓	✓	✓
Dolor	✓	✓	✓	✓	
Cardiotoxicidad		✓	✓	✓	✓
Toxicidad pulmonar		✓	✓		
Neuropatía periférica	✓	✓	✓		
Cambios cognitivos	✓	✓		✓	
Infertilidad/menopausia precoz		✓		✓	
Cambios de peso corporal		✓		✓	
Alteración densidad mineral ósea		✓		✓	
Cambios músculo-esqueléticos	✓		✓	✓	
Daño función inmunológica		✓	✓		✓
Linfedema	✓		✓		
Cambios gastrointestinales		✓		✓	✓

FIGURA 2: Interrelación de los mecanismos biológicos implicados en el aumento de la mortalidad y recurrencia en el cáncer de mama, y la influencia de la actividad física en ellos.¹

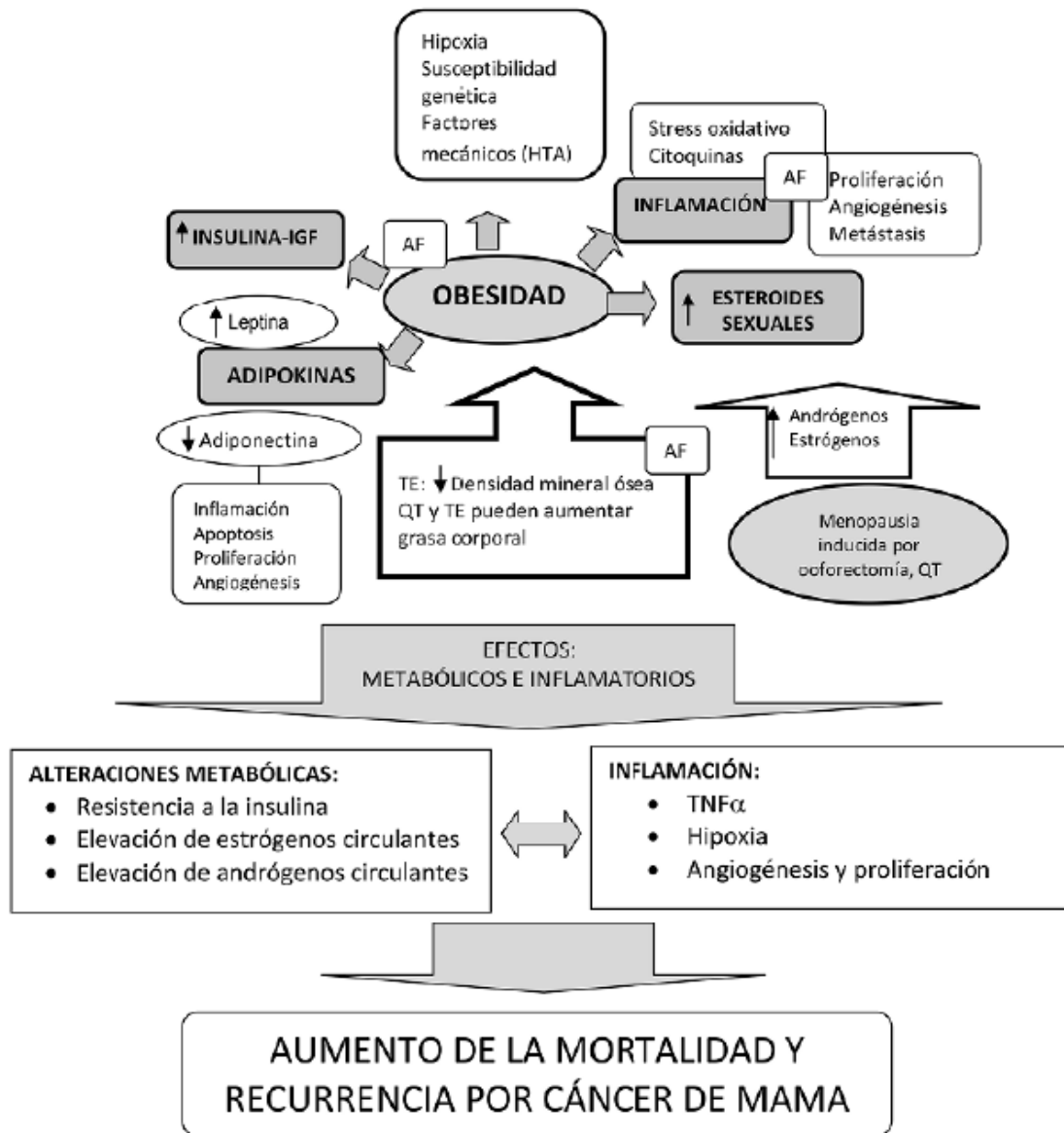


TABLA 2: Componentes celulares del sistema inmune implicados en la defensa contra el cáncer.⁴³

Component	Anticancer function	Mechanism(s) of action
Cytotoxic T lymphocytes	Destroy tumor cells by apoptosis	Granule-mediated exocytosis; Fas-Fas ligand interactions
Natural killer cells	Destroy tumor cells in absence of MHC I and II antigen expression on target cells by apoptosis	Opposing-signals model
Macrophages	Destroy tumor cells Involved in antigen-presenting Source of IL-1 and TNF	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
Neutrophils	Destroy tumor cells through the production of peroxides and free radicals	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

TABLA 3: Factores solubles del sistema inmune involucrados en la defensa contra el cáncer.⁴³

Component	Source	Target cells	Anticancer function
Acute phase proteins			
C-reactive protein	Liver	Tumor cells	Render tumor cells more susceptible to phagocytosis by monocytes
Cytokines			
Interleukin-1	Monocytes, macrophages, B cells	T cells B cells NK cells Macrophages/neutrophils	Co-stimulates activation Promotes maturation and clonal expansion Enhances cytotoxic activity Chemotactically attracts
Tumor necrosis factor- α	Macrophages	Tumor cells	Cytotoxic effects
Tumor necrosis factor- β	T cells	Tumor cells Macrophages/neutrophils	Cytotoxic effects Enhances phagocytotic activity
Interferon- α	Leukocytes	Tumor cells NK cells Macrophages	Inhibits tumor cell growth Activates Activates
Interferon- γ	T cells, NK cells	Macrophages	Enhances cytotoxic activity
Oncostatin M	Macrophages, T cells	Tumor cells	Inhibits tumor cell growth

TABLA 4: Guía y recomendaciones para un programa de actividad física aeróbica.^{1, 2, 24}

Tipo	<p>Actividades que impliquen grandes cadenas musculares: caminar, carrera, ciclismo, elíptica, natación, tenis...</p> <p><u>Observaciones</u>: el tipo de ejercicio queda condicionado a los posibles efectos secundarios agudos/crónicos relacionados con el tratamiento de la paciente y a las preferencias de la misma.</p>
Frecuencia	<p>3-5 sesiones/semana</p> <p><u>Observaciones</u>: aquellas incapacitadas es preferible un trabajo diario de baja intensidad y corta duración (+/- 3 veces/día y +/- 10 min/sesión).</p>
Intensidad	<p>Ejercicios de moderada intensidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50% al 75% del VO2 máx o frecuencia cardiaca de reserva (FCreserva) - 60-80% de la frecuencia cardiaca máxima (FCmáx). <p><u>Observaciones</u>: es preferible utilizar la FCreserva (1), y a estimaciones la FCmáx (2). El valor de la intensidad queda condicionado al nivel de ejercicio actual de la paciente y a los efectos secundarios de los tratamientos recibidos.</p> <p><u>Forma de calcularlo</u>:</p> <p>(1) FC reserva = FCmáx – FC reposo. Posteriormente multiplicar la FC reserva por 0,60 (umbral mínimo) y 0,80 (umbral máximo) y añadir la FC reposo para encontrar el rango de la FC de trabajo.</p> <p>(2) FCmáx = 220- edad en años.</p>
Duración	<p>15 a 60 min</p> <p><u>Observaciones</u>: es preferible una ejecución continuada, aunque también puede ser espaciada, realizando series más cortas alternadas con períodos de vuelta a la calma.</p>
Progresión	<p>No aumentaremos la intensidad del ejercicio hasta que la paciente no se adapte al aumento de la duración y secundariamente a la frecuencia del mismo. El ritmo de progresión dependerá de la adaptación cardiovascular.</p>

TABLA 5: Guía y recomendaciones para un programa de actividad física de resistencia muscular.^{1, 2, 24}

Tipo	<p>Fuerza-Resistencia. A cada grupo muscular le asociamos el estiramiento correspondiente para calentar, mantener y mejorar la flexibilidad de los músculos y tendones (unos 10-30 segundos por cada grupo muscular). Se trabajarán principalmente: piernas, pecho, dorso, brazos y abdomen.</p> <p><u>Observaciones:</u> iniciaremos el trabajo en los músculos más grandes continuando hacia los de menor calibre; e intercalaremos la musculatura de las piernas con la musculatura del tronco.</p>
Frecuencia	3 sesiones/semana con un día de descanso entre sesiones.
Intensidad	<p>Evaluada según cálculo indirecto de la repetición máxima. El incremento semanal no superará el 10% del peso inicial calculado. En las fases iniciales la supervisión es imprescindible, incidiendo en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Postura:</u> definición y demostración de cómo colocar globalmente el cuerpo de forma higiénica. Implicación analítica del segmento a trabajar. - <u>La biomecánica de la contracción:</u> descripción y demostración de cómo iniciar, progresar y finalizar el arco de movimiento, sin sobrepasar los límites articulares de trabajo y sin causar bloqueos articulares. - <u>La función respiratoria:</u> implicación de la función respiratoria de una forma natural e higiénica sincronizando la inspiración con la contracción concéntrica y la expiración con la recuperación excéntrica.
Duración	2 a 3 series de 15 repeticiones cada una con 1 min de descanso entre serie y serie.
Progresión	<p>Aumentaremos en este orden: 1º repeticiones, 2º series y 3º peso. Una vez conseguido el aumento de repeticiones y series, aumentaremos el peso disminuyendo una serie.</p> <p><u>Observaciones:</u> siempre se deberá realizar con supervisión e iniciaremos con cargas bajas. No hay límite superior de carga para las supervivientes; sin embargo, se deben controlar los síntomas, incluyendo el linfodema para evitar su aparición.</p>

TABLA 6: Recomendaciones de actividad física en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama y supervivientes.¹

	Aeróbico	Resistencia	Flexibilidad
Dosis	150 min/semana de intensidad moderada o 75 min/semana de intensidad vigorosa	2 sets de 8 a 12 repeticiones para cada ejercicio con 1 min de reposo entre cada set	Elongar grandes grupos musculares y tendones
Intensidad	60 a 80% frecuencia cardiaca máxima teórica	50-70% de una repetición máxima	10-30 segundos por grupos musculares
Frecuencia	3 veces a la semana o a diario con ejercicio intermitente en pacientes desacondicionados	2 veces a la semana	
Tipo	Marcha, bicicleta, elíptica, natación, tenis	Ejercicios de grandes grupos musculares	
Consideraciones especiales	En pacientes desacondicionados se sugiere entrenamiento diario con ejercicio intermitente (3 veces al día por 10 min)	Siempre con supervisión. Iniciar con cargas bajas. No hay límite superior en la carga de peso para las sobrevivientes; sin embargo, se deben controlar los síntomas, incluyendo el linfedema	
Contraindicaciones para iniciar un programa de ejercicio	Mujeres con molestias en el brazo u hombro post cirugía (dificultad para levantar el brazo, disminución del rango de movimiento, aumento de volumen) deben buscar resolver la condición antes de iniciar ejercicio.		

TABLA 7: Ejemplo de indicación de actividad física aeróbica para pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterápico.¹

	Semana 1 a 6	Semana 6 a 12
Intensidad	$FCent = (FCMt - FCrep) \times (60\%) + FCrep$ Borg 11	$FCent = (FCMt - FCrep) \times (80\%) + FCrep$ Borg 13
Frecuencia	3 veces a la semana (50 mins)	3 veces a la semana (60 mins)
Tipo	Bicicleta estática o marcha	Bicicleta estática o marcha
Evaluar progresión de la capacidad física*	Antes de iniciar programa y en semana 6	Semana 12

FCent: frecuencia cardiaca de entrenamiento. FCMT: frecuencia cardiaca máxima teórica. FCrep: frecuencia cardiaca de reposo. Borg: Escala Borg de esfuerzo percibido (Borg. G. Las bases psicofísicas del esfuerzo percibido. J. Med. Sci. Sports Exercise, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982). *Utilizar una prueba de capacidad física (ejemplos: test de marcha 6 min, timed up and go).

FIGURA 3: La influencia del envejecimiento en el cáncer.⁴⁰

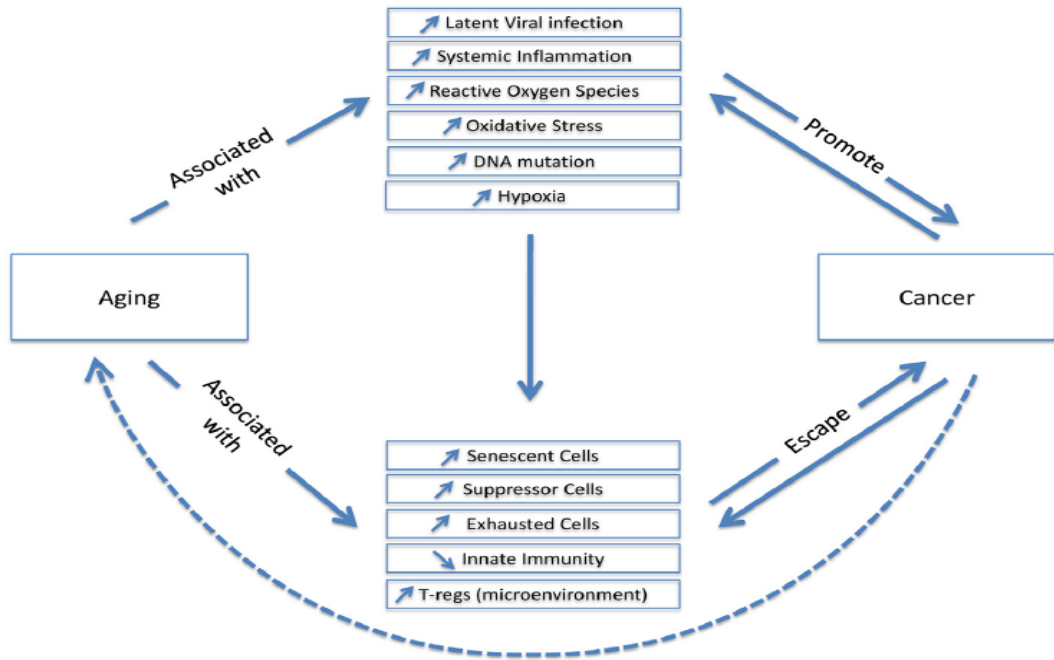
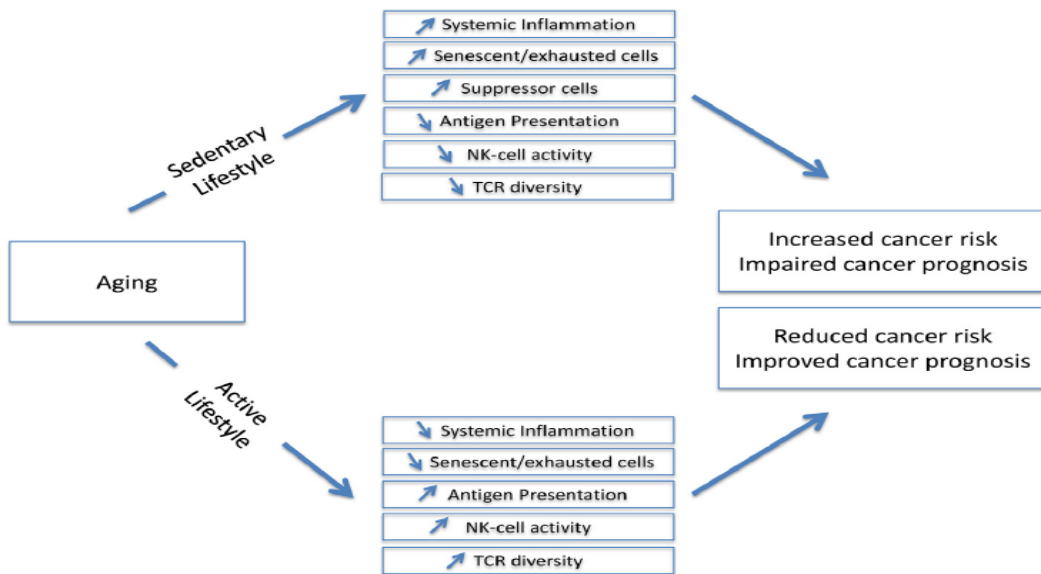


FIGURA 4: Influencia de la actividad física en comparación con el sedentarismo en las personas mayores.⁴⁰



VIII. GLOSARIO

MT: Microambiente tumoral

SIRT1: Sirtuína-1 deacetilasa dependiente de NAD

AMPK: Proteína quinasa activada por AMP

ERK1/2: Quinasas de la vía MAPK/ERK

MAPK: Proteína cinasa activada por mitógenos

JNK: JUN N-terminal quinasa

PGC1 α : Proteína 1 α coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas

PPAR γ : Peroxisome proliferator-activated receptor- γ

EER α : Estrogen-related receptor- α

ERR γ : Estrogen-related receptor- γ

NRF1/ NRF2: Nuclear respiratory factor 1/2

TFAM: Factor A de transcripción mitocondrial

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

HIF: Factores inducibles por la hipoxia

CCL2: CC-quimioquina ligando 2

TNF: Factor de necrosis tumoral

IL: Interleuquina

TGF β : Factor de crecimiento transformante β

IGF-I: Factor de crecimiento insulínico tipo I

SHBG: Hormona transportadora de hormonas sexuales

CSC: Células madre del cáncer

TAM: Macrófagos asociados al tumor

MDSC: Células supresoras derivadas de células mieloides

FFA: Free fatty acids

IGFBP1: Insulin-like growth factor binding protein 1

IGFBP2: Insulin-like growth factor binding protein 2

IR: Receptor de insulina

IGF1R: Receptor de IGF-I

17- β -HSD: 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

E1: Estrona

E2: Estradiol

T: Testosterona

Δ 4A: Δ 4-androstenediona

PCR: Proteína C reactiva

RH: Receptor hormonal

ROS: Especies reactivas de oxígeno

RE: Receptor de estrógenos

TN: triple negativo

NK: natural killer

25-OHD: 25 hidroxicoлекаliferol

MMP: Metaloproteinasas de la matriz

SOD: Superoxido dismutasa

GPx: Glutacion peroxidasa

GSH: Glutacion reducido

RP: Receptor de progesterona

HER2: Factor de crecimiento epidérmico humano

FRC: Fatiga relativa al cáncer

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez K, Acevedo F, Herrera M, Ibáñez C, Sánchez C. Actividad física y cáncer de mama: un tratamiento dirigido. *Revista médica de Chile*. 2017; 145(1):75-84.
2. Serdá Ferrer, B-C. Cáncer de Mama y ejercicio físico. [tesis doctoral en Internet]. [Girona]: Universidad de Girona; [citado 4 de Enero de 2018]. Recuperado a partir de: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitación-adulto/c_mama_y_ej_físico.-pdf
3. Lipsett A, Barrett S, Haruna F, Mustian K, O'Donovan A. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *The Breast*. 2018; 32:144-155.
4. Lope V, Martín M, Castelló A, Casla S, Ruiz A, Baena-Cañada J et al. Physical activity and breast cancer risk by pathological subtype. *Gynecologic Oncology*. 2017; 144(3):577-585.
5. Augustin L, Libra M, Crispo A, Grimaldi M, De Laurentiis M, Rinaldo M et al. Low glycemic index diet, exercise and vitamin D to reduce breast cancer recurrence (DEDiCa): design of a clinical trial. *BMC Cancer*. 2017; 17(1):1-13.
6. Steindorf K, Wiskemann J, Ulrich C, Schmidt M. Effects of exercise on sleep problems in breast cancer patients receiving radiotherapy: a randomized clinical trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017; 162(3):489-499.
7. Koelwyn G, Quail D, Zhang X, White R, Jones L. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer*. 2017; 17(10):620-632.
8. Evans ES, Hackney A, Pebole M, McMurray R, Muss H, Deal A et al. Adrenal Hormone and Metabolic Biomarker Responses to 30 min of Intermittent Cycling Exercise in Breast Cancer Survivors. *International Journal of Sports Medicine*. 2016; 37(12):921-929.
9. Evans ES, Battaglini CL, Groff DG, Hackney AC. Aerobic exercise intensity in breast cancer patients: a preliminary investigation. *Integr Cancer Ther*. 2009; 8:139-147.
10. Tosti KP, Hackney AC, Battaglini CL, Evans ES, Groff D. Exercise in patients with breast cancer and healthy controls: energy substrate oxidation and blood lactate responses. *Integr Cancer Ther*. 2011; 10:6-15.
11. De Boer M, Wörner E, Verlaan D, van Leeuwen P. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2017; 17(4):272-278.

12. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin J, Friedman E, Slingerland J. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017; 67(5):378-397.
13. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013; 137(3):869-882.
14. WCRF/AICR, Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; [Citado el 7 de Febrero de 2018]. Recuperado a partir de: http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf2007
15. Neilson H, Friedenreich C, Brockton N, Millican R. Physical Activity and Postmenopausal. *Breast Cancer: Proposed Biologic Mechanisms and Areas for Future Research. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18:11-27.
16. Calle E, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*. 2004; 4:579-591.
17. Van Gemert W, Monninkhof E, May A, Elias S, van der Palen J, Veldhuis W et al. Association between changes in fat distribution and biomarkers for breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2017; 24(6):297-305.
18. L. Irwin M, M. George S, E. Matthews C. Physical activity and Breast Cancer: Prevention, Survival, and Mechanisms. *President's Council on Physical Fitness and Sports Research Digest*. 2010; 11(3):1-9.
19. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell L et al. Recreational Physical Activity and the Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *JAMA*. 2003; 290(10):1331-1336.
20. Lynch B, Neilson H, Friedenreich C. Physical Activity and Breast Cancer Prevention. *Physical Activity and Cancer*. 2010; 13-42.
21. Leitzmann M, Moore S, Peters T, Lacey J, Schatzkin A, Schairer C et al. Prospective study of physical activity and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2008; 10(4):579-591
22. Schmidt M, Wiskemann J, Armbrust P, Schneeweiss A, Ulrich C, Steindorf K. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *International Journal of Cancer*. 2015; 137(2):471-80.

23. Van Waart H, Stuiver M, van Harten W, Geleijn E, Kieffer J, Buffart L, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(17):1918-1927.
24. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42(7):1409-1426.
25. Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Ariza-García A, Díaz-Rodríguez L, Del-Moral-Ávila R et al. Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. *Cancer*. 2016; 122(20):3166-3174.
26. Derry H, Jaremka L, Bennett J, Peng J, Andridge R, Shapiro C et al. Yoga and self-reported cognitive problems in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Psycho-Oncology*. 2014; 24(8):958-966.
27. Kim T, Chang J, and Kong I. Effects of Exercise Training on Physical Fitness and Biomarker Levels in Breast Cancer Survivors. *Journal of Lifestyle Medicine*. 2017; 7(2):55-62.
28. Schmidt T, Hermes A, Weisser B. Physical Training Influences the Immune System of Breast Cancer Patients. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2017; 2017(03):53-60.
29. Haykowsky M, Scott J, Hudson K, Denduluri N. Lifestyle Interventions to Improve Cardiorespiratory Fitness and Reduce Breast Cancer Recurrence. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2017; 37:57-64.
30. Tomasello B, Malfa G, Strazzanti A, Gangi S, Di Giacomo C, Basile F et al. Effects of physical activity on systemic oxidative/DNA status in breast cancer survivors. *Oncology Letters*. 2016; 13(1):441-448.
31. Evans E, Hackney A, McMurray R, Randell S, Muss H, Deal A et al. Impact of Acute Intermittent Exercise on Natural Killer Cells in Breast Cancer Survivors. *Integrative Cancer Therapies*. 2015; 14(5):436-445.
32. Yang L, Toriola A. Leisure-time physical activity and circulating 25-hydroxyvitamin D levels in cancer survivors: a cross-sectional analysis using data

- from the US National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open*. 2017; 7(7):e016064.
33. Friedenreich C, Pialoux V, Wang Q, Shaw E, Brenner D, Waltz X et al. Effects of exercise on markers of oxidative stress: an Ancillary analysis of the Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention Trial. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2016; 2(1):e000171.
 34. Van Gemert W, May A, Schuit A, Oosterhof B, Peeters P, Monninkhof E. Effect of Weight Loss with or without Exercise on Inflammatory Markers and Adipokines in Postmenopausal Women: The SHAPE-2 Trial, A Randomized Controlled Trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2016; 25(5):799-806.
 35. Kang D, Lee J, Suh S, Ligibel J, Courneya K, Jeon J. Effects of Exercise on Insulin, IGF Axis, Adipocytokines, and Inflammatory Markers in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2016; 26(3):355-365.
 36. Phipps A, Chlebowski R, Prentice R, McTiernan A, Stefanick M, Wactawski-Wende J et al. Body Size, Physical Activity, and Risk of Triple-Negative and Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2011; 20(3):454-463.
 37. Schmidt M, Steindorf K, Mutschelknauss E, Slanger T, Kropp S, Obi N et al. Physical Activity and Postmenopausal Breast Cancer: Effect Modification by Breast Cancer Subtypes and Effective Periods in Life. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008; 17(12):3402-3410.
 38. Trivers K, Lund M, Porter P, Liff J, Flagg E, Coates R et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes & Control*. 2009; 20(7):1071-1082.
 39. Pedersen L, Idorn M, Olofsson G, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen R et al. Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metab* 2016; 23(3):554-562.
 40. Bigley A, Spielmann G, LaVoy E, Simpson R. Can exercise-related improvements in immunity influence cancer prevention and prognosis in the elderly?. *Maturitas*. 2013; 76(1):51-56.
 41. Schmidt M, Wiskemann J, Ulrich C, Schneeweiss A, Steindorf K. Self-reported physical activity behavior of breast cancer survivors during and after adjuvant

therapy: 12 months follow-up of two randomized exercise intervention trials. *Acta Oncologica*. 2017; 56(4):618-627.

42. Ma H, Xu X, Ursin G, Simon M, Marchbanks P, Malone K et al. Reduced risk of breast cancer associated with recreational physical activity varies by HER2 status. *Cancer Medicine*. 2015; 4(7):1122-1135.
43. Kilbreath S, Refshauge K, Beith J, Ward L, Ung O, Dylke E et al. Risk factors for lymphoedema in women with breast cancer: A large prospective cohort. *The Breast*. 2016; 28:29-36.