

# Actividad física en pacientes oncológicos de cáncer de mama: ¿Terapia médica deportiva no farmacológica? Revisión sistemática

Diego Fernández-Lázaro<sup>\*1</sup>, Juan Mielgo-Ayuso<sup>2</sup>, Alberto Caballero-García<sup>3</sup>, Alfredo Córdova Martínez<sup>2</sup>,  
María Paz Lázaro Asensio<sup>5,6</sup>, César I. Fernández-Lázaro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Valladolid. Campus de Soria, Soria. <sup>2</sup>Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Valladolid. Campus de Soria, Soria. <sup>3</sup>Departamento de Anatomía y Radiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Valladolid. Campus de Soria, Soria. <sup>4</sup>Departamento de Fisioterapia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Valladolid. Campus de Soria, Soria. <sup>5</sup>Centro de Salud "La Milagrosa" Salud Castilla y León (SACyL), Soria. <sup>6</sup>Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra, IdISNA. Pamplona.

**Recibido:** 24/10/2019  
**Aceptado:** 17/03/2020

## Resumen

**Introducción:** El cáncer de mama (CM) sigue siendo la causa principal de cáncer en las mujeres con casi 1,4 millones de casos nuevos en todo el mundo anualmente y 27.000 en España. Las terapias oncológicas, cada vez más eficaces, sin embargo, tienen numerosos efectos adversos como el desgaste muscular, la fatiga, la disminución de la función física y la capacidad aeróbica, conjuntamente con el deterioro de la calidad de vida. En este sentido la actividad física (AF) parece ser una estrategia no farmacológica interesante para aliviar estas graves complicaciones y con potenciales beneficios para mujeres con CM.

**Objetivo:** Examinar si las intervenciones de AF son efectivas sobre estado físico y psicológico de los pacientes de CM postquirúrgicos en estadios tempranos de enfermedad (I-III) y además identificar el componente de la AF más adecuado.

**Material y método:** Revisión sistemática, basada en las guías PRISMA, realizando una búsqueda estructurada en las bases de datos electrónicas: Medline (PubMed), SciELO y Cochrane Library Plus. Se incluyeron los resultados que relacionaran las AF y CM hasta el 30 de septiembre de 2019, mientras que se aplicó una restricción de búsqueda en las publicaciones para que fueran en los últimos 10 años. La calidad metodológica de los artículos se evaluó mediante el formulario de revisión crítica de McMaster.

**Resultados:** Se encontraron 8 artículos que han descrito los beneficios de la AF en los que destacan las mejoras físicas, psicológicas y en la calidad de vida, así como la disminución de la fatiga y linfedema. Las rutinas de ejercicio empleadas son de trabajo de componente aeróbico y de fuerza muscular.

**Conclusión:** La realización de AF, con rutinas de aeróbicas y de fuerza muscular, estimulan la mejora del estado físico, psicológico y la calidad de vida de los pacientes de CM.

## Palabras clave:

Cáncer de mama. Actividad física.  
Mujeres. Fatiga. Calidad de vida.  
Linfedema.

## Physical activity in oncological breast cancer patients: non-pharmacological sports medical therapy? Systematic review

### Summary

**Introduction:** Breast cancer (BC) remains the leading cause of cancer in women with nearly 1.4 million new cases worldwide annually and 27.000 in Spain. Increasingly effective oncology therapies, however, have numerous adverse effects such as muscle degeneration, fatigue, decreased physical function and aerobic capacity, along with deteriorating quality of life. In this sense physical activity (PA) seems to be an interesting non-pharmacological strategy to alleviate these serious complications and with potential benefits for women with BC.

**Objective:** To examine whether PA interventions are effective on the physical and psychological fitness of patients with post-surgical BC in early stages of disease (I-III) and also to identify the most appropriate component of physical activity.

**Methods:** Systematic review, based on PRISMA guidelines, using a structured search of electronic databases: Medline (PubMed), SciELO and Cochrane Library Plus. Results relating PA and BC were included until 30 september 2019, while a search restriction was applied to publications to be in the last 10 years. The methodological quality of articles evaluated using the McMaster critical review form.

**Results:** We found 8 articles that have described the benefits of PA, highlighting physical, psychological and quality of life improvements, as well as decreased fatigue and lymphedema. The exercise routines used are aerobic component work and muscle strength.

**Conclusion:** The performance of AF, with aerobic and muscular strength routines, stimulate the improvement of the physical, psychological state and the quality of life of the patients of BC patients.

## Key words:

Breast cancer. Physical activity.  
Women. Fatigue. Quality of life.  
Lymphedema.

Premio SEMED-FEMEDE a la investigación del año 2019

**Correspondencia:** Diego Fernández Lázaro  
E-mail: diego.fernandez.lazaro@uva.es

## Introducción

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células que puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo e invadir el tejido circundante provocando metástasis en puntos distantes del organismo<sup>1</sup>. El cáncer supone un problema epidemiológico de primer orden porque es una de las principales causas de muerte en todo el mundo<sup>2</sup>. El cáncer de mama (CM) es el cáncer más común entre las mujeres, con casi 1,4 millones de casos nuevos en todo el mundo anualmente y 27.000 en España. Aproximadamente entre el 6-10% de estos cánceres son de estadio IV (enfermedad metastásica de *novo*) y el número de recidivas metastásicas oscilan entre el 20-30% de todos los casos de tumores de mama existentes<sup>3</sup>.

El CM una enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico, por ello generalmente se administra terapia hormonal, quimioterapia y/o radioterapia para erradicar cualquier posible presencia de micro-metástasis ocultas después de la cirugía radical, reduciendo de esta manera el riesgo de recaída y además mejorando la supervivencia general, tal y como establecen los factores pronósticos clínicamente validados<sup>4</sup>. A pesar del tratamiento local, regional y sistémico implementados, entre 30% y el 50% de los pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos y positivos, respectivamente, recaen después de cinco años de cirugía<sup>4</sup>.

Desafortunadamente, la propia enfermedad del cáncer, la quimioterapia adyuvante y la radioterapia se asocian con complicaciones graves como el desgaste y la debilidad muscular<sup>5</sup>. En CM se desarrolla caquexia neoplásica con una elevada pérdida de masa muscular y peso corporal, también por el CM se instaura la fatiga neoplásica caracterizada por la presencia de cansancio muy extremo que no disminuye con nada, y empeora con el reposo<sup>6</sup>. Estas secuelas adversas son como consecuencia de las terapias (quimioterapia y radioterapia), pero también por la inactividad física de los pacientes de cáncer<sup>7</sup>, lo que exacerba la disminución de la función física, la capacidad aeróbica, y el deterioro de la calidad de vida (CV). Otros efectos secundarios potenciales del tratamiento del CM incluyen linfedema, inflamación crónica, reducción de la densidad mineral ósea, disminución del funcionamiento cognitivo, vómitos, náuseas, pérdida de apetito, insomnio y neuropatía periférica<sup>8,9</sup>.

La actividad física (AF) juega un papel importante para aliviar muchos de los efectos adversos de la terapia del CM. Los programas de AF, basados en la clínica, han demostrado que mejora el rendimiento físico y disminuye fatiga en pacientes con CM. La AF requiere de un conjunto de acciones intensas y repetitivas que inducen un nivel elevado de estrés metabólico y mecánico al organismo que conducen a adaptaciones de diferentes sistemas corporales de las personas que lo realizan<sup>10</sup>. La AF estimula una batería de procesos intracelulares que subyacen a estas adaptaciones, incluyendo los sistemas catabólicos, como el autofagolisosoma, la ubiquitina-proteasoma y la inflamación, así como los sistemas anabólicos, como la síntesis de proteínas. La activación y/o represión de cascadas de señalización específicas que regulan estos procesos vinculan el estrés metabólico y mecánico a la regulación de las enzimas celulares que conducen a cambios: miocelulares en las mitocondrias, la función metabólica, la absorción de glucosa estimulada por insulina, la señalización intracelular y la regulación transcripcional/traduccional.

Además, la AF estimula la proliferación y la diferenciación de células madre musculares (células satélite) como parte de la respuesta adaptativa al entrenamiento con ejercicios que permiten recuperar al paciente del desgaste y de la debilidad muscular<sup>11-14</sup>.

Por otra parte, algunas de las consecuencias debidas a la enfermedad del cáncer o de su tratamiento adyuvante, ocasionan estados de inflamación crónica que juegan un papel crucial en el desarrollo, la progresión y el riesgo de recurrencia del cáncer debido a sus efectos sobre la carcinogénesis y el desarrollo del microambiente tumoral<sup>1</sup>. Se conoce que la combinación de entrenamiento aeróbico y de resistencia muscular estimula la producción y la secreción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-6, IL-2, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-12, IFN- $\gamma$ ), que posteriormente ejercen sus efectos localmente dentro del músculo esquelético o en sus órganos diana. Esta respuesta pro-inflamatoria inicial está controlada por moléculas antiinflamatorias como el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra), el factor transformador del crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), las interleucinas 4, 6, 10, 11 y 13, y los receptores específicos para la IL-1, el TNF- $\alpha$  y la interleucina 18. La acción inmunomoduladora de todas estas moléculas limitan el efecto dañino de la reacción inflamatoria de la enfermedad del cáncer<sup>12,15</sup>. Otro mecanismo de control de los procesos inflamatorios neoplásicos, podrían establecerse porque la cascada de citoquinas inducida por el ejercicio difiere de la cascada de citoquinas (TNF- $\alpha$  e IL-1) inducida por la enfermedad de cáncer, lo que se ha asociado a una acción terapéutica de la AF al reducir la probabilidad de reactivación y progresión tumoral. Por lo tanto, la capacidad que tiene la AF de reducir la inflamación crónica y ejercer efectos favorables para la salud, hace que se convierta en un mecanismo crucial para los supervivientes del CM<sup>15,16</sup>. Sin embargo, la exposición aguda al entrenamiento con ejercicios y su efecto sobre el perfil inflamatorio son de corta duración, y es poco probable que un solo ejercicio de ejercicio cause cambios adaptativos. Por lo tanto, la repetición del ejercicio parece ser necesaria por sus beneficios para la salud a largo plazo<sup>15,16</sup>.

Por otra parte, se ha descrito como potencial beneficio de la práctica de la AF en pacientes con cáncer, como intervención no farmacológica, la promoción del bienestar mental y social de los pacientes, que incrementa la adherencia a los programas de AF, lo que redundará en la disminución de los síntomas asociados a la enfermedad o a su tratamiento<sup>9</sup>.

Las recomendaciones de actividad física de intensidad moderada de al menos cinco días de la semana, o 75 minutos de ejercicio más vigoroso, junto con dos a tres sesiones semanales de entrenamiento de fuerza, incluyendo ejercicios para los principales grupos musculares ha sido aprobada tanto por la Sociedad Canadiense del Cáncer y por la Sociedad Americana del Cáncer, para reducción de la recurrencia del cáncer de mama, la disminución de los síntomas asociados a la enfermedad o los derivados del tratamiento<sup>17</sup>. Sin embargo, potencialmente más horas de ejercicio y de intensidad más vigorosa podrían aumentar el beneficio. En este sentido, este trabajo revisó los artículos publicados hasta la fecha para examinar si las intervenciones de AF son efectivas para aumentar la condición física y mejorar otros resultados (físico, psicológico, muscular y biológico) para pacientes con CM postquirúrgicos en estadios tempranos de enfermedad (I-III) y además se trató de identificar el componente de la actividad física más adecuado.

## Material y método

### Estrategia de búsqueda

El presente artículo es una revisión sistemática que se centra en el impacto de la realización de actividad física en pacientes con CM. Se llevó a cabo siguiendo las pautas metodológicas específicas *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) y el modelo de preguntas PICOS para la definición de los criterios de inclusión: P (población): "mujeres con cáncer de mama", I (intervención): "impacto de la actividad física en pacientes con cáncer de mama", C (comparación): "mismas condiciones con / sin actividad física", O (outcomes): "modificaciones físicas, biológicas, psicológicas, musculares y en la calidad de vida inducidas por realización de programas de actividad física", S (diseño de estudio): "diseño randomizado sin placebo"<sup>18</sup>.

Se realizó una búsqueda estructurada en las bases de datos electrónicas: Medline (PubMed), SciELO y Cochrane Library Plus. Se incluyeron los resultados hasta el 30 de agosto de 2019, mientras que se aplicó una restricción de búsqueda en las publicaciones para que fueran en los últimos 10 años, debido a la constante evolución de en campo de la oncología. Los términos de búsqueda incluían una mezcla de títulos de materias médicas (MeSH) y palabras en texto libre para conceptos clave relacionados con el CM y la actividad física: *physical activity* (actividad física), *neoplasms* (cáncer), *breast cancer* (cáncer de mama), *exercise* (ejercicio físico), *benefits* (beneficios), *prescription* (prescripción), *physiotherapy* (fisioterapia) y *rehabilitation* (rehabilitación) (Tabla 1). A través de esta búsqueda, se obtuvieron artículos relevantes en el campo de la actividad física en pacientes con CM aplicando la estrategia de bola de nieve. Todos los títulos y resúmenes de la búsqueda se cruzaron para identificar duplicados y estudios potenciales que faltaban. Los títulos y los resúmenes se examinaron luego para una revisión posterior del texto completo. Dos autores (DFL y CIFL) realizaron de forma independiente la búsqueda de los estudios publicados y los desacuerdos sobre los parámetros físicos se resolvieron mediante discusión.

### Criterios de inclusión y exclusión

Para los artículos obtenidos en la búsqueda, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión para seleccionar los estudios: 1) Representar un experimento bien diseñado que incluía actividad física en pacientes con CM postquirúrgicos en estadios tempranos (I-III); 2) No estar recibiendo tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia; 3) Una situación idéntica de los pacientes de CM sin realización de actividad física; 4) Documentos cuya fecha de publicación fuera en los últimos 10 años; 5) Publicaciones cuyos sujetos de estudio fueran humanos mujeres mayores de 18 años; 6) Se restringieron las lenguas al inglés, alemán, francés, italiano, español y portugués. Con respecto a los criterios de exclusión aplicados fueron: 1) Publicaciones no relacionadas con CM y la actividad física; 2) Documentos duplicados; 3) Estudios con más de 10 años de antigüedad; 4) No realizados en humanos, mujeres; 5) No se han aplicado ningún filtro al nivel previo de condición física, o de capacidad realización de actividad física; 6) Se excluyeron los artículos de calidad metodológica pobre  $\leq 8$  puntos según el formulario de revisión crítica de McMaster<sup>19</sup> para estudios cuantitativos; 7) Que los estudios fueran revisiones narrativas o sistemáticas.

Tabla 1. Bases de datos, términos de búsqueda, artículos seleccionados.

| Número de búsqueda | Base de datos empleadas | Término de búsqueda                                   | Número de artículos tras la eliminación de duplicados | Número de artículos evaluados a texto completo |
|--------------------|-------------------------|---|---|--|
| 1                  | Medline (PubMed)        | Physical activity AND cancer                          | 77  | 8  |
| 2                  | Medline (PubMed)        | Physical activity AND breast cancer                   | 63  | 10   |
| 3                  | Medline (PubMed)        | Physical activity AND breast cancer AND benefits      | 57  | 4  |
| 4                  | Medline (PubMed)        | Physical activity AND breast cancer AND physiotherapy | 20  | 4  |
| 5                  | Medline (PubMed)        | Physical activity AND breast cancer AND prescription  | 23  | 4  |
| 6                  | Cochrane library plus   | Cancer and physical activity                          | 11  | 3  |
| 7                  | Cochrane library plus   | Breast cancer AND physical activity                   | 25  | 4  |
| 8                  | Cochrane library plus   | Breast cancer AND physiotherapy                       | 30  | 2  |
| 9                  | SciELO                  | Cáncer AND actividad física                           | 6   | 1  |
| 10                 | SciELO                  | Cáncer de mama AND actividad física                   | 27  | 0  |

### Extracción y síntesis de datos

Una vez aplicados los criterios de inclusión/exclusión a cada estudio, los datos sobre la fuente del estudio (incluyendo autores y año de publicación), situación del paciente con CM, diseño del estudio, características de los participantes, protocolo de AF realizado sobre los pacientes, además los resultados y conclusiones finales de las intervenciones fueron extraídos de forma independiente por dos autores (DFL y CFL) mediante una hoja de cálculo (Microsoft Inc, Seattle, WA, EE.UU.). Posteriormente, los desacuerdos se resolvieron mediante discusión hasta que se llegó a un consenso alcanzado.

### Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los artículos evaluados mediante el formulario de revisión crítica de McMaster<sup>19</sup> obtuvo puntuaciones que variaron entre 11 y 15 puntos, representando una calidad metodológica mínima del 68,8% y máxima del 93,8% (Tabla 2). De los 8 estudios, 3 alcanzaron una calidad "muy buena", 4 una calidad "buena" y 1 estudio una calidad "excelente". Ningún estudio fue excluido por no alcanzar el

**Tabla 2. Evaluación de la calidad metodológica.**

| Referencia                                       | Ítems     |           |           |           |          |          |           |           |           |          |          |          |          |           |          |          | T  | %    | CM |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|----|------|----|
|  | 1         | 2         | 3         | 4         | 5        | 6        | 7         | 8         | 9         | 10       | 11       | 12       | 13       | 14        | 15       | 16       |    |      |    |
| Moros <i>et al.</i> <sup>28</sup> 2010           | 1         | 1         | 1         | 1         | 1        | 1        | 1         | 1         | 1         | 1        | 0        | 0        | 1        | 1         | 1        | 1        | 14 | 87,5 | MB |
| Patsou <i>et al.</i> <sup>24</sup> 2018          | 1         | 1         | 1         | 1         | 1        | 0        | 1         | 1         | 1         | 1        | 1        | 1        | 0        | 1         | 1        | 1        | 14 | 87,5 | MB |
| Dieli-Conwright <i>et al.</i> <sup>20</sup> 2018 | 1         | 1         | 1         | 1         | 0        | 1        | 1         | 1         | 1         | 1        | 1        | 0        | 1        | 1         | 1        | 1        | 15 | 93,8 | E  |
| Di Blasio <i>et al.</i> <sup>22</sup> 2016       | 1         | 1         | 1         | 1         | 0        | 1        | 1         | 1         | 1         | 1        | 1        | 1        | 0        | 1         | 1        | 0        | 13 | 81,3 | MB |
| Musanti <i>et al.</i> <sup>23</sup> 2012         | 1         | 1         | 1         | 1         | 0        | 1        | 1         | 1         | 1         | 1        | 0        | 0        | 0        | 1         | 0        | 1        | 11 | 68,8 | B  |
| Speck, Gross, <i>et al.</i> <sup>27</sup> 2010   | 1         | 1         | 1         | 1         | 0        | 1        | 1         | 1         | 1         | 1        | 1        | 0        | 0        | 1         | 1        | 0        | 12 | 75   | B  |
| Rogers <i>et al.</i> <sup>25</sup> 2014          | 1         | 1         | 1         | 1         | 1        | 0        | 1         | 1         | 1         | 1        | 0        | 0        | 0        | 1         | 0        | 1        | 11 | 68,8 | B  |
| Saarto <i>et al.</i> <sup>26</sup> 2012          | 1         | 1         | 1         | 1         | 0        | 1        | 1         | 1         | 1         | 1        | 0        | 0        | 0        | 1         | 1        | 0        | 11 | 68,8 | B  |
| <b>T</b>   | <b>10</b> | <b>10</b> | <b>10</b> | <b>10</b> | <b>4</b> | <b>7</b> | <b>10</b> | <b>10</b> | <b>10</b> | <b>9</b> | <b>6</b> | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>10</b> | <b>8</b> | <b>6</b> |    |      |    |

T: total de ítems cumplidos; CM: Calidad metodológica (pobre ≤8 puntos; aceptable 9-10 puntos; buena 11-12 puntos; muy buena 13-14 puntos; excelente ≥15. (1) Criterio cumplido; (0) Criterio no cumplido.

umbral de calidad mínimo. En la Tabla 2 se detallan los resultados de los criterios evaluados, donde las principales deficiencias encontradas en la calidad metodológica se asocian a los ítems 5, 12 y 13 del cuestionario, que comprenden una justificación detallada del tamaño de la muestra, una discusión de relevancia de los resultados para la práctica clínica respectivamente y el informe de los abandonos.

## Resultados

### Selección de estudios

La búsqueda proporcionó 389 artículos, de los cuales 339 fueron publicados después del 2010. Luego de la eliminación de los artículos duplicados (n = 32), se seleccionaron 307 artículos para ser examinados por título y resumen, de los cuales se excluyeron 183 por ser estudios sin intervención y 84 por no estar relacionados al tema de búsqueda. Los textos completos de las 40 publicaciones restantes fueron evaluados según los criterios de inclusión, a partir de los cuales se eliminaron 9 estudios por realizarse en animales, 15 por utilizar sujetos con comorbilidades asociadas, y 8 por no medir ninguna de las variables incluidas en este estudio. De este modo se obtuvieron los 8 artículos incluidos en esta revisión sistemática (Figura 1).

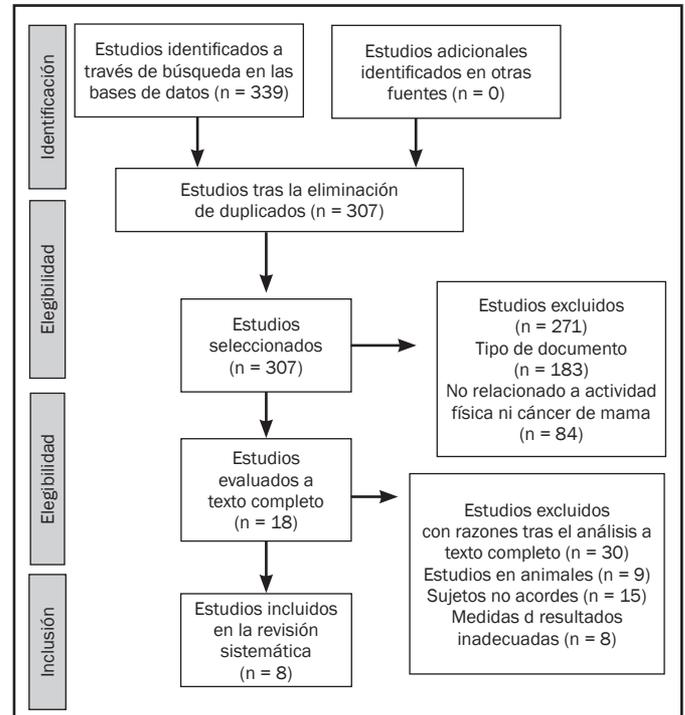
### Resultados medidos

La Tabla 3 incluyen información sobre los datos sobre la fuente del estudio (incluyendo autores y año de publicación), situación del paciente con CM, diseño del estudio, características de los participantes, protocolo de intervención de AF realizado sobre los pacientes de CM, además los resultados y conclusiones finales.

## Discusión

Los problemas de salud inducidos por el CM, son como consecuencia de la propia enfermedad y de las actuaciones para combatirlo como son: la resección quirúrgica y los tratamientos (terapia hormonal,

**Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de literatura y selección de estudios.**



quimioterapia adyuvante y radioterapia). Adicionalmente, estos efectos se agravan cuando el estilo de vida del paciente de CM es inadecuado por ser físicamente inactivo, presentar obesidad, alteraciones en los patrones alimenticios (malnutrición o sobrealimentación) y pérdida de masa muscular. Por estas razones, la prescripción y realización de AF podría ser una estrategia no farmacológica eficaz para mitigar todos los efectos derivados del CM que permita modificar el estilo de vida del paciente, estimulando las potenciales modificaciones físicas, biológicas, psicológicas y musculares que redunden en la mejora de la calidad de vida de paciente<sup>9,20</sup>.

Tabla 3. Resumen de los estudios incluidos en la revisión que investigan el impacto de la actividad física en pacientes con cáncer de mama.

| Autores   | Situación del paciente   | Estudio   | Intervención  | Resultados  | Conclusiones   |
|---|--|---|---|---|--|
| Moros <i>et al.</i> <sup>28</sup><br>2010           | 22 ♀, 49±7 años<br>(40,9% estaba laboralmente activa antes de recibir diagnóstico)<br>CM Post-IQ<br>Antes tratamiento de Quimioterapia                           | Controlado Aleatorio<br>Exclusión: patología que impidan realizar actividad física (afección cardíaca, hipertensión, anemia, riesgo fracturas, diabetes).<br>Inclusión: NO realizar ejercicio, ♀ > 65 años  | 18-22 semanas de tratamiento, 3 sesiones *semana → 60 minutos*sesión.<br>Calentamiento (10')<br>Parte principal (45')<br>– Bicicleta estática<br>– Ejercicios respiratorios<br>– Trabajo de fuerza de MMSS brazo no intervenido.<br>– Marcha pista rodante<br>– Trabajo cintura pélvica y abdominal.<br>Estiramientos / Relajación (5')   | ↑* Calidad de vida (EORTC QLQ-C30).<br>↑ fatiga<br>↓ Capacidad funcional (Karnofsky permonface status)<br>↓ bienestar psicológico global (General Health Questionnaire)<br>↓* Somático/psicológico<br>↓* valoración global  | Un programa de entrenamiento con ejercicios mejora la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama que reciben quimioterapia.   |
| Patsou <i>et al.</i> <sup>24</sup><br>2018          | 171 ♀, 51,74±7,26 años<br>CM Post-IQ<br>Estadio I-III:<br>I: 31,5%<br>II: 50,4%<br>III: 28,1%<br>12-18 meses post quimioterapia y/o radioterapia<br>♀ 18-65 años | Controlado Aleatorio<br>G1 grupo físico activo (n=82)<br>G2 grupo físico inactivo (n=89)<br>Los grupos se establecieron en base a los criterios IPAQ: tipos de AF, intensidad, frecuencia y duración.<br>Criterio de exclusión tener comorbilidades o procesos oncológicos que inhiban efectos de la actividad física | Ejercicio Vigoroso: Ejercicios aeróbicos alta intensidad, (correr o ciclismo), levantar objetos pesados<br>Moderado: nadar, bicicleta a velocidad normal y andar rápido<br>Leve: caminatas suaves<br>Datos sobre la frecuencia (medidos en días/semana) y duración (tiempo/día) se recogieron por separado para cada tipo específico de actividad según IPAQ<br>La salud global se evalúa mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30. | ↑ Estado de ánimo<br>↓* Ansiedad<br>↑* Autoestima<br>↑ Perfil psicológico.<br>↑* Salud<br>↑* Estado físico<br>↑* Calidad vida<br>G1 correlaciones positivas significativas con autoestima, salud global y calidad de vida (aspectos físicos, de roles, emocionales, cognitivos y sociales).                                     | Comenzar tan pronto como sea posible con la realización de actividad física después del diagnóstico, del tratamiento para lograr una mayor autoestima, mejor Calidad de vida, disminución de la ansiedad, los síntomas depresivos y mejor estado físico que logre una mayor supervivencia de los pacientes de CM   |
| Dieli-Conwright <i>et al.</i> <sup>20</sup><br>2018 | CM Post-IQ<br>Estadio I-III:<br>Estadio I (40%)<br>Estadio II (38%).<br><br>< 6 meses post Quimioterapia y/o Radioterapia  | 418 ♀ 56,3±10,4 años.<br>Controlado Randomizado<br><br>La evaluación se hizo al inicio del estudio, después de la intervención (mes 4) y 3 meses de seguimiento (solo grupo de ejercicios).   | Intervención: 16 semanas, (3* semana)<br>Aeróbico 150 minutos<br>Días 1-3: ejercicio aeróbico + resistencia (~ 80 minutos).<br>Día 2 ejercicios aeróbicos (~ 50 minutos).<br>Fuerza: 2-3* semana circuito sin periodos de descanso entre ejercicios:<br>Seguimiento: 12 semanas para el grupo de ejercicio consistió en realizar ejercicio por su cuenta sin intervención   | Intervención<br>↑* Calidad Vida (FACT; SF-36)<br>↑* Fuerza Muscular<br>↑* VO <sub>2</sub> max<br>↑* formación ósea (fosfatasa y osteocalcina)<br>↓* fatiga<br>↓* depresión<br>Seguimiento<br>↑* Condición física vs. Inicio estudio   | La intervención basada en el ejercicio aeróbico y de resistencia diseñada para mejorar el síndrome metabólico condujo a mejoras en la calidad de vida, la depresión, la fatiga y la condición física que se mantuvieron a los 3 meses de seguimiento. Siendo el primer estudio que mejora estas condiciones de manera significativa.<br>Actividad física combinada debe incorporarse al tratamiento y planes de cuidado en CM. |
| Di Blasio <i>et al.</i> <sup>22</sup><br>2016       | CM Post-IQ con linfedema tipo II<br>Con tratamiento hormonal actualmente<br>Sin tratamiento previo de quimioterapia y/o radioterapia                             | 20 ♀, 50,6±3,6<br>Randomizado<br>Inclusión: >40 ≤55 años, No dieta específica, no ejercicio < 6 meses al inicio de estudio<br>Randomizado en 4 grupos   | 10 semanas, tres sesiones de 70 minutos a intensidad moderada.<br>Calentamiento 15'<br>Parte central 45'<br>G1: Nordic walking (NW)<br>G2: Walking (W)<br>G3: ISA method (específico para cáncer de mama) +NW<br>G4: ISA +W<br>Vuelta a la calma 10'  | Grupo: 1, 3 y 4<br>↓* diámetro brazo/antebrazo homolateral IQ<br>↑ Fuerza MMSS<br>↑ Prevención del linfedema<br>Grupo: 1 y 4<br>↓* H <sub>2</sub> O extracelular; ratio H <sub>2</sub> O extracelular/H <sub>2</sub> O total; diámetro muñeca homolateral IQ<br>Grupo: 2 = diámetro en extremidades y H <sub>2</sub> O corporal | El NW, NW + ISA; W+ISA son beneficiosos para la disminución del perímetro del brazo y antebrazo del lado operado, además del aumento de la fuerza muscular del MMSS, sin embargo, W por sí solo no produce ninguna modificación en el MMSS.  |

♀: Mujer; CM: Cáncer de mama; IQ: Intervención quirúrgica; ↑: Aumento; ↑\*: Aumento estadísticamente significativo; ↓: Descenso; ↓\*: Descenso estadísticamente significativo; ': Minutos; VO<sub>2</sub>max: Volumen máximo de oxígeno.

(continúa)

| Autores                                     | Situación del paciente  | Estudio  | Intervención  | Resultados  | Conclusiones  |
|---|---|--|---|---|---|
| Musanti <i>et al.</i> <sup>23</sup><br>2012 | CM Post-IQ<br>Estadio I-III<br>♀ 18 > años<br>Recibiendo terapia hormonal<br>Post-quimioterapia +<br>3 meses o Post-radioterapia + 6 semanas antes del inicio del estudio y que no habían pasado más de 24 meses desde su último tratamiento. | 42 ♀ en tres grupos<br>Randomizados:<br>– Grupo aeróbico (GA): 13 mujeres<br>– Grupo de flexibilidad (GF): 12 mujeres<br>– Grupo de resistencia (GR): 17 mujeres<br>– Grupo aeróbico y resistencia (G A-R): 18 mujeres<br>Criterio de exclusión tener comorbilidades o procesos oncológicos que inhiban efectos de la actividad física | Programa individualizado de ejercicios en el hogar<br><i>Ejercicio aeróbico</i><br>Frecuencia: 3/5 *semana.<br>15–30 min *sesión. Intensidad progresiva: 40–85%<br><i>Ejercicio de resistencia.</i><br>Frecuencia: 2/3 *semana<br>Repeticiones *sesión: 10-12.<br>Conjuntos de ejercicios grandes grupos musculares uno con bandas elásticas resistencia<br>Intensidad: calificación escala esfuerzo percibido 3-8 en una escala de 1 a 10.<br><i>Ejercicio aeróbico + resistencia</i><br>Combinación de los 2 protocolos | GR<br>↑ fuerza<br>GA<br>↑* VO <sub>2</sub> max<br>A-R<br>↑ autoestima física y global.<br>G F<br>↑ grasa corporal<br>G A-R<br>↑ autoestima global<br>Mejoras a largo plazo<br>↑ capacidades físicas                           | El modelo de ejercicios basado en la mejora de autoestima física y autoestima global fue beneficioso para las mujeres supervivientes de cáncer de mama, especialmente las que llevaron a cabo un protocolo basado en los ejercicios de flexibilidad y resistencia seguido de ejercicios aeróbicos, ya que obtuvieron mayor adherencia y mantenimiento a largo plazo. Además, todas ellas mejoraron las capacidades físicas al igual que la autoestima global. |
| Speck <i>et al.</i> <sup>27</sup><br>2010   | CM Post-IQ<br>Estadio I-II<br>♀ 18 > años<br>Con o sin linfedema  | 234 (112 Linfedema)<br>Dos grupos randomizados:<br>Grupo Intervención (GI): actividad física 56±9 años.<br>Grupo Control (GC): sin actividad física 58±9 años<br>Inclusión: 12 Meses de intervención de actividad física<br>Exclusión tener comorbilidades o procesos oncológicos que inhiban efectos de la actividad física           | GI: Entrenamiento de fuerza miembros superiores e inferiores y Core. 2 sesiones por semana de 90 minutos de duración.<br>GC: Entrenamiento sin carga o con pesos ligeros.<br>Calentamiento y estiramientos añadidos.  | GI:<br>↓ incidencia,<br>↓ gravedad<br>↓ exacerbaciones de linfedema en miembros superiores.<br>↑* fuerza muscular<br>↑ calidad de vida (SF-36)<br>↑ autopercepción imagen   | Las intervenciones con potencial para aumentar la fuerza pueden mejorar la imagen corporal en sobrevivientes de CM<br>El entrenamiento de fuerza influyó positivamente en la autopercepción de la imagen personal, salud, fuerza física, sexualidad, relaciones, y la relación social.  |
| Rogers <i>et al.</i> <sup>25</sup><br>2014  | CM ductal <i>in situ</i><br>Post-IQ<br>Estadio I-III<br>♀ 18-70 años<br>No recibir quimioterapia y/o radioterapia 8 semanas ≥ post IQ   | 222 mujeres randomizadas dos grupos:<br>Grupo Intervención (GI): actividad física 54 años.<br>Grupo Control (GC): sin actividad física 55 años<br>Inclusión: 6 Meses de intervención de actividad física<br>Exclusión tener comorbilidades que impidan la realizar actividad física o su evaluación                                    | GI: 3 meses 12 sesiones de entrenamiento supervisado aeróbico que + ejercicio individual en casa y actividades físicas grupales.<br>GC: recibieron información escrita de la actividad física   | GI tuvieron una adhesión al tratamiento del 98% y<br>↑* que GC<br>↑ Aptitud aeróbica<br>↑ 6 minutos marcha Post- intervención.<br>↑* Actividad física en tiempo e intensidad<br>↑* Estado físico<br>↑* Calidad de vida (FACT) | La respuesta a la intervención fue la mejora de la actividad física y la capacidad aeróbica.<br>A corto plazo pudo mejorar significativamente la calidad de vida varios meses después de completar la intervención siendo un hallazgo importante y valioso.   |
| Saarto <i>et al.</i> <sup>26</sup><br>2012  | CM Post-IQ<br>Estadio I-II<br>♀ 35-68 años<br>Tratada quimioterapia y/o radioterapia ≥ 4 meses<br>Tratamiento hormonal no menos de 4 meses antes.   | 500 mujeres, edad media randomizadas 52,3 divididas en dos grupos:<br><i>Grupo Intervención (GI):</i> actividad n= 237<br><i>Grupo Control (GC):</i> sin actividad física n=263<br>Exclusión tener comorbilidades que impidan la realizar actividad física o su evaluación   | 12 meses de intervención.<br><br>GI: Ejercicio aeróbico<br>Tiempo = 48 semanas<br>Duración = 60 min/sesión<br>Frecuencia = 1 sesión/semana<br>Intensidad= 86%-92%.<br><br>GC: Estimular a mantener su nivel previo de actividad física y los hábitos de ejercicio   | Grupo de entrenamiento<br>↑ rendimiento neuromuscular<br>↑ tiempo de marcha<br>↑ estado físico<br>↑*calidad de vida (EORTC QLQ-C30)<br>↑* tiempo de realización de la actividad física<br>↑ aptitud física                    | Cualquier aumento en la actividad física, ya sea desencadenada por la intervención o de manera espontánea, se relaciona con la mejora de la calidad de vida en pacientes con CM. Por lo tanto, incluso una motivación de los pacientes de CM para hacer ejercicio después del tratamiento podría ser suficiente para mejorar su actividad física y la calidad de vida, al menos entre los que tienden a ser físicamente activos.                              |

♀: Mujer; CM: Cáncer de mama; IQ: Intervención quirúrgica; ↑: Aumento; ↑\*: Aumento estadísticamente significativo; ↓: Descenso; ↓\*: Descenso estadísticamente significativo; †: Minutos; VO<sub>2</sub>max: Volumen máximo de oxígeno.

El presente estudio tiene por objeto revisar de forma sistemática las intervenciones de AF para las mujeres con CM en estadios tempranos que no están bajo tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia, con el fin de determinar su eficacia como una estrategia de recuperación de los pacientes y también proporcionar directrices básicas para una correcta prescripción de ejercicio en esta población. Los resultados proporcionados podrían ser considerados de interés por los profesionales responsables de la prescripción de ejercicio físico como parte del proceso de tratamiento o la rehabilitación de esta población. Los estudios incluidos en este trabajo son ensayos controlados aleatorios que se consideran los *gold standards* para examinar si existe una relación de causa-efecto entre la realización de AF y los posibles beneficios en pacientes de CM<sup>21</sup>.

Los resultados más relevantes de esta revisión sistemática indican que las mujeres que han recibido quimioterapia y/o radioterapia para el CM, y realizan varias formas de la actividad física y ejercicio que han mejorado la salud física<sup>20,22-27</sup>, la salud psicológica<sup>20,23,24,27</sup>, la CV<sup>20,24-28</sup> y que han conseguido la disminución de la fatiga<sup>20</sup>. Algunos estudios han mostrado mejorías en las funciones específicas de capacidad física como el consumo máximo de oxígeno ( $VO_2\max$ )<sup>20,23</sup>, la fuerza muscular<sup>20,22,23,27</sup> y el rendimiento muscular<sup>26</sup>. Otros hallazgos de tipo metabólico incluyen posibles efectos positivos sobre la densidad mineral ósea<sup>20</sup>. Además, dos estudios reportaron mejoras en la disminución del linfedema en los miembros superiores<sup>22,27</sup>.

La prescripción de AF tras la etapa post-quirúrgica y los tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia, se realizó teniendo en cuenta en las limitaciones que sufren estas mujeres. Sin embargo, fueron excluidas aquellas mujeres que tenían comorbilidades asociadas al CM (problemas cardiovasculares, problemas respiratorios, hipertensión, anemia, riesgo de fracturas, diabetes), que se encontraban en estadio IV metastásico y tenían algún tipo de impedimento intrínseco en la realización de AF. Los tumores primarios del seno típicamente no matan; esto ocurre como resultado de la diseminación/metástasis del cáncer a sitios secundarios en el cuerpo. De hecho, las tasas de supervivencia a 5 años son del 99% para el cáncer de mama localizado, 84% para el estadio regional (ganglios linfáticos cercanos) y 23% para las metástasis (órganos distantes) y ganglios linfáticos<sup>35</sup>. Por esta razón se justifica la realización de AF, posterior a intervención quirúrgica y a la aplicación de quimioterapia y/o radioterapia, al reducir los niveles de estrógenos circulantes<sup>29</sup>, que potencialmente enlentece o detiene el crecimiento de tumores sensibles a las hormonas al bloquear la habilidad del cuerpo para producir hormonas o al interferir con efectos de hormonas en las células cancerosas de seno, lo que supondría disminuir el riesgo de desarrollar metástasis<sup>30</sup>. Aunque se sugiere<sup>31</sup> que la realización de AF de manera continuada para que las mujeres alcancen un estado físicamente óptimo que permita mantener los estrógenos suficientemente bajos como para no interactuar con los receptores localizados en las células cancerosas de seno sensibles a las hormonas y así evitar cambios en la expresión de genes específicos, los cuales pueden estimular el crecimiento celular.

## Actividad física

Con respecto a la prescripción de la AF en el CM existen varias formas de planificación del tipo de entrenamiento buscando el que sea

potencialmente más beneficioso para el paciente y siempre adaptándolo a su estado<sup>31</sup>. En esta revisión, siete estudios incluían entrenamientos aeróbicos (EA)<sup>20,22-26,28</sup>, algunos de ellos<sup>22,24-26</sup> era el único tipo de AF. La realización de AF con EA en monoterapia<sup>22,24-26</sup> podrían deberse a la posibilidad de complicaciones asociadas a la aparición del linfedema secundario por la incorporación del entrenamiento de fuerza (EF) en los miembros superiores (MMSS) de estos pacientes. Sin embargo, Speck et al.<sup>27</sup> aplicaban solamente EF observando la desaparición de los síntomas y las exacerbaciones del linfedema. Otros estudios realizaban un trabajo concurrente donde combinaban el EF conjuntamente con el de EA<sup>20,23,28</sup>. Además, Musanti et al.<sup>23</sup> y Moros et al.<sup>28</sup> incorporan un trabajo de flexibilidad al final de la sesión de entrenamiento.

## Entrenamiento aeróbico

Existen muchas variedades de EA, que establecen algunas rutinas específicas: a) Actividades de impacto: las cuales además de servir como calentamiento previo a los entrenamientos, son muy utilizadas por que favorecen la regeneración ósea y previenen la osteoporosis<sup>28</sup>. La realización de este tipo de ejercicio se incrementará de forma progresiva la intensidad durante la sesión<sup>20,22-24,28</sup>; b) Bicicleta estática permite combinar con ejercicios respiratorios e incluso con ejercicios de fortalecimiento de MMSS<sup>28</sup>; c) Marcha nórdica "nordic walk" (NW): forma de caminata que utiliza bastones para ayudarse al caminar, involucrando el tronco y las MMSS durante la caminata<sup>22</sup>; d) Correr o caminar: es el EA básico en los pacientes de los estudios<sup>20,23-26</sup>.

Los EA, se prescriben con el objetivo de aumentar la capacidad aeróbica y funcional que está disminuida en los pacientes con CM, generalmente tras recibir tratamiento oncológico<sup>31</sup>. El estado físico evalúa el nivel de aptitud fisiológica o capacidad de ejercicio, desde esta perspectiva la evaluación directa mediante el  $VO_2\max$ <sup>20,23</sup> y el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)<sup>24</sup> o indirectas con la medición del tiempo e intensidad de la AF<sup>25,26</sup> realizadas, han mostrado mejorías significativas en las funciones específicas de capacidad física en los pacientes de CM tras la realización de los protocolos de AF.

## Entrenamiento de fuerza

El objetivo de los EF es evitar la pérdida de masa y fuerza muscular producida por el CM y los tratamientos médicos oncológicos. Además, las terapias más agresivas llevan asociadas problemas de desnutrición, lo que da lugar a anorexia o caquexia, que incrementa la degeneración muscular<sup>31</sup>. Se observaron incrementos<sup>22,23</sup> de la fuerza muscular algunos significativos<sup>20,27</sup> que además reflejaron una mejor imagen corporal, que implica el aspecto psicológico de especial relevancia en la lucha de superación de la enfermedad del CM. Estas mejoras asociadas al EF en el músculo esquelético podrían derivarse de la desregulación transcripcional de las proteínas MURF-1, ATROGIN-1, las cuales se ven aumentadas durante el CM y los tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia<sup>12</sup>. MURF-1, ATROGIN-1 se han identificado como enzimas ligasas participantes en la proteólisis muscular mediada por ubiquitina E3 que es una de las principales vías que regulan la degradación de las proteínas musculares, y este sistema desempeña un papel central en el control del tamaño muscular<sup>32</sup>.

Además, la práctica de AF produce recuperación de fibras tipo II, perdidas tras la quimioterapia y/o radioterapia o por los procesos de caquexia neoplásica<sup>31</sup>, proporcionando una mejora en la actividad y velocidad contráctil del músculo esquelético que proporcionarían mejoras de la fuerza<sup>20,22,23,27</sup>.

## Entrenamientos de flexibilidad

Los entrenamientos de flexibilidad (EFx) son prescritos conjuntamente con otro tipo de entrenamientos<sup>23,27,28</sup> para aumentar la movilidad articular, sobre todo en aquellas pacientes que han sido intervenidas y la zona está bastante retraída por la musculatura mejorando la movilidad y la capacidad funcional de la zona afectada.

## Control del linfedema

Los pacientes CM que se involucraron en un programa exclusivo EF de MMSS y miembros inferiores (MMII)<sup>27</sup> no sólo aumentaron significativamente la fuerza, sino que también tuvo una menor incidencia y gravedad del linfedema. El estudio de Di Blasio *et al.*<sup>22</sup> reporta que NW es eficaz para la reducción del linfedema, disminuyendo significativamente el diámetro del brazo y antebrazo homolateral además de establecer como mecanismo de prevención frente a las exacerbaciones. Probablemente el mecanismo de ejecución de la NW que implica un ciclo de apertura y cierre de manos creando un efecto de bombeo, que favorece la circulación sanguínea y linfática mediante la contracción de las extremidades superiores. La NW es acompañado del método *ISA method* (específico para sobrevivientes de cáncer de mama) usado con el objetivo de calentar las articulaciones de manera suave, disminuir la tensión y además ayuda a disminuir el linfedema. Por tanto, la reducción del linfedema proporciona un aumento del espacio efectivo contráctil que aumenta la fuerza del MMSS y también, mejora la imagen corporal.

## Mejora de la fatiga

La interleucina 6 (IL-6) se ha asociado con los síntomas de fatiga, que son los más comunes y su acción es devastadora entre los pacientes de CM por estar asociados a procesos de inflamación crónica. Además de estar asociado con la fatiga, el IL-6 es un biomarcador predictivo de supervivencia en personas con CM metastásico<sup>12</sup>, porque la IL-6 desempeña un papel clave en el desarrollo, la progresión, el riesgo del CM. Lahart *et al.*<sup>31</sup> ha descrito que la AF disminuye la fatiga en personas con CM específicamente, esta mejora podría estar asociada a la reducción de IL-6 y de otras citoquinas (IL-2, IL-8 y TNF $\alpha$ )<sup>12,15</sup>. Por lo tanto, este hallazgo podría ayudar a incorporar las rutinas de AF que se han asociado con una tendencia favorable en la supervivencia debido al ejercicio en varias poblaciones de cáncer<sup>15</sup>. En este sentido la medición directa de la fatiga por Dieli-Conwright *et al.*<sup>20</sup> observaron una disminución significativa que permitió la mejora significativa de la condición física de los pacientes de CM con respecto al inicio del estudio. Esta disminución de la fatiga se pone de manifiesto de manera indirecta<sup>25,26</sup> porque estos pacientes son capaces de incrementar significativamente el tiempo y la intensidad en la práctica de AF que suponen una mejora en el estado físico sin aparición de la fatiga.

## Aspectos psicológicos

El impacto que la enfermedad del CM tiene en la mayoría de las supervivientes, en algún momento del transcurso de la enfermedad, tendrá efectos secundarios a nivel psicológico relacionados con la propia enfermedad o los tratamientos de oncología médica que el paciente recibe. La depresión y la baja autoestima están asociados por una parte a los cambios físicos por los que la mujer pasa durante la enfermedad y por otra se relacionan con la soledad<sup>31</sup>. Para tratar de combatir estas secuelas psicológicas, los estudios de AF en pacientes con CM<sup>20,23,24,27</sup> han reportado mejoras de estos factores psicológicos como: aumento del estado de ánimo, disminución de la ansiedad y depresión, incremento de la autoestima y de la autopercepción de la imagen. Además del propio beneficio para el paciente también lo es para sus familias. Estas mejoras del perfil psicológico afectan de manera muy beneficiosa sobre la CV.

## Calidad de vida de los pacientes

La CV se puede relacionar con todos los aspectos de la vida de una persona, pero en el campo de la oncología este término se centra en la salud del paciente<sup>33</sup>. En la actualidad, la atención se ha centrado en la calidad y no sólo en la cantidad de vida. La terapia no farmacológica de la AF, debería ser evaluada en función de si es más probable conseguir una vida digna de ser vivida, tanto en términos sociales y psicológicos, como en términos físicos. Evaluando el estado de salud de un individuo y los posibles beneficios y riesgos que pueden derivarse de la AF<sup>34</sup>.

La evaluación de la calidad de vida se realizó por cuestionarios validados, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire* (EORTC QLQC30)<sup>24,26,28</sup>, *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)*<sup>20,25</sup>, *Short Form-36 Health Survey (SF-36)*<sup>20,27</sup>. En los todos los estudios<sup>20,24-28</sup> se produce una mejora significativa de la CV con respecto al grupo control, estos resultados son consistentes con otros publicados<sup>9,16,31,34</sup>. De manera general de la CV está influenciada por la evolución beneficiosa que se obtiene en las percepciones de la imagen corporal, la autoestima, el estado de ánimo tras la realización de los programas de AF. Además, la adherencia a la terapia de AF, se ve favorecida por las mejoras de la CV, lo que fomentaría la introducción de la AF como un hábito continuo en los pacientes de CM y redundaría en todos los beneficios para la salud descritos a largo plazo<sup>15,16</sup>.

## Conclusión

La realización de AF, con rutinas de EA y EF, estimulan la mejora del estado físico y psicológico de los pacientes de CM. La realización de AF da lugar a incrementos de la fuerza muscular y el VO<sub>2</sub>max, la reducción de la fatiga y de linfedema, mejoras en la autoestima y en la autopercepción de la imagen que producen un efecto beneficioso directo sobre la CV de los pacientes de CM.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario de Salamanca y al Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (ICSCYL) por su apoyo y colaboración a lo largo del proceso de realización de este estudio.

## Conflicto de interés

Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

## Bibliografía

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-74.
- Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1151-210.
- O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2005;10:20-9.
- Wang J, Chang S, Li G, Sun Y. Application of liquid biopsy in precision medicine: opportunities and challenges. *Front Med*. 2017;11:522-7.
- Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v8-30.
- Berger AM, Gerber LH, Mayer DK. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. *Cancer*. 2012;118:2261-9.
- Gilliam LA, St. Clair DK. Chemotherapy-induced weakness and fatigue in skeletal muscle: the role of oxidative stress. *Antioxid Redox Signaling*. 2011;15:2543-63.
- Coughlin SS, Caplan LS, Williams V. Home-based physical activity interventions for breast cancer patients receiving primary therapy: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178:513-22.
- Gebruers N, Camberlin M, Theunissen F, Tjalma W, Verbelen H, Van Soom T, et al. The effect of training interventions on physical performance, quality of life, and fatigue in patients receiving breast cancer treatment: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27:109-22.
- Coffey VG, Hawley JA. The molecular bases of training adaptation. *Sports Med*. 2007;37:737-63.
- Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*. 2013;17:162-84.
- Møller AB, Lønbro S, Farup J, Voss TS, Rittig N, Wang J, et al. Molecular and cellular adaptations to exercise training in skeletal muscle from cancer patients treated with chemotherapy. *J Cancer Res Clinical Oncol*. 2019;145:1449-60.
- Møller AB, Voss TS, Vendelbo MH, Pedersen SB, Møller N, Jessen N. Insulin inhibits autophagy signaling independent of counterregulatory hormone levels but does not affect the effects of exercise. *J Applied Physiol*. 2018;125:1204-9.
- Stefanetti RJ, Lamon S, Wallace M, Vendelbo MH, Russell AP, Vissing K. Regulation of ubiquitin proteasome pathway molecular markers in response to endurance and resistance exercise and training. *Pflügers Arch*. 2015;467:1523-37.
- Meneses-Echávez JF, Correa-Bautista JE, González-Jiménez E, Río-Valle JS, Elkins MR, Lobelo F, et al. The effect of exercise training on mediators of inflammation in breast cancer survivors: a systematic review with meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25:1009-17.
- Buffart L, Galvão DA, Brug J, Chinapaw M, Newton RU. Evidence-based physical activity guidelines for cancer survivors: current guidelines, knowledge gaps and future research directions. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:327-40.
- Hamer J, Warner E. Lifestyle modifications for patients with breast cancer to improve prognosis and optimize overall health. *CMJA*. 2017;189:E268-E274.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100.
- Law M, Stewart C, Pollock N, Letts L, Bosch J, Westmorland M. *McMaster Critical Review Form-Quantitative Studies*. Hamilton, Ontario: McMaster University Occupational Therapy Evidence-Based Practice Research Group. 1998.
- Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Sweeney FC, et al. Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res*. 2018;20:124.
- Barton S. Which clinical studies provide the best evidence?: The best RCT still trumps the best observational study. *BMJ*. 2019;321:255-6.
- Di Blasio A, Morano T, Bucchi I, Di Santo S, D'Arielli A, Castro CG, et al. Physical exercises for breast cancer survivors: effects of 10 weeks of training on upper limb circumferences. *Journal Phys Ther Sci*. 2016;28:2778-84.
- Musanti R. A study of exercise modality and physical self-esteem in breast cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44:352-61.
- Patsou ED, Alexias GT, Anagnostopoulos FG, Karamouzis MV. Physical activity and sociodemographic variables related to global health, quality of life, and psychological factors in breast cancer survivors. *Psychol Res Manag*. 2018;11:371-81.
- Rogers LQ, Courneya KS, Anton PM, Hopkins-Price P, Verhulst S, Vicari SK, et al. Effects of the BEAT Cancer physical activity behavior change intervention on physical activity, aerobic fitness, and quality of life in breast cancer survivors: a multicenter randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149:109-19.
- Saarto T, Penttinen HM, Sievänen H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Hakamies-Blomqvist L, Nikander R, et al. Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of breast cancer survivors. *Anticancer Res*. 2012;32:3875-84.
- Speck RM, Gross CR, Hormes JM, Ahmed RL, Lytle LA, Hwang W-T, et al. Changes in the body image and relationship scale following a one-year strength training trial for breast cancer survivors with or at risk for lymphedema. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121:421-30.
- Moros MT, Ruidiaz M, Caballero A, Serrano E, Martínez V, Tres A. Ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama. *Rev Med Chil*. 2010;138:715-22.
- Sokoloff NC, Misra M, Ackerman KE. Exercise, training, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men and women. *Front Horm Res*. 2016;47:27-43.
- Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016;52:138-54.
- Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD011292
- Gumucio JP, Mendias CL. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. *Endocrine*. 2013;43:12-21.
- Recalde M, Samudio M. Calidad de vida en pacientes con cáncer de mama en tratamiento oncológico ambulatorio en el Instituto de Previsión Social en el año 2010. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2012;10:13-29.
- Arraras JL, Martínez M, Manterota A, Laínez N. La evaluación de la calidad de vida del paciente oncológico. El grupo de calidad de vida de la EORTC. *Psicooncología*. 2004;1:87-98.