



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Impacto del ejercicio físico sobre el riesgo
y el pronóstico del cáncer de mama**

Impact of physical exercise on the risk
and prognosis of breast cancer

Autora: Luz María Gallo Galán

Directora: Dra. Yolanda Jubete Castañeda

Santander, Junio 2018

ÍNDICE

	<i>Pág.</i>
1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN	5
3. OBJETIVOS	9
4. METODOLOGÍA.....	10
5. EJERCICIO FÍSICO Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA	11
5.1. Asociación entre el ejercicio físico y el riesgo de cáncer de mama en diferentes subgrupos de población	11
5.2. Variables del ejercicio físico y riesgo de cáncer de mama	15
5.3. Análisis de los mecanismos fisiopatológicos implicados	17
6. EJERCICIO FÍSICO Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA	22
6.1. Ejercicio físico durante el tratamiento y el post-tratamiento del cáncer de mama	22
6.2. Ejercicio físico y reducción del riesgo de recidivas y de mortalidad en las supervivientes de cáncer de mama	34
6.3. Recomendaciones de ejercicio físico en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama	37
7. CONCLUSIONES.....	47
8. ANEXOS.....	48
9. BIBLIOGRAFÍA.....	52
10. AGRADECIMIENTOS.....	58

1. RESUMEN

Durante estos últimos años numerosos estudios han demostrado la importancia del ejercicio físico en la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama. Sin embargo, el número de estudios que han examinado la influencia del ejercicio físico sobre su relación con la recurrencia y la mortalidad por cáncer de mama es mucho menor. En este trabajo de revisión nos centraremos en el papel que puede desempeñar el ejercicio físico, tanto en la prevención como en el tratamiento de esta enfermedad. Por un lado, revisaremos el papel del ejercicio físico en la prevención del cáncer de mama y los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales el ejercicio físico puede influir para disminuir el riesgo de presentación de esta patología. Y por otro, el rol que desempeña el ejercicio físico como atenuante de los efectos colaterales durante la fase de tratamiento y post-tratamiento, sobre la reducción del riesgo de recidivas y de la mortalidad de las mujeres que sobreviven al cáncer de mama.

Palabras clave: cáncer de mama, ejercicio físico, riesgo de cáncer de mama, recidiva del cáncer de mama, mortalidad por cáncer de mama.

ABSTRACT

In recent years, numerous studies have shown the importance of physical exercise in reducing the risk of breast cancer. However, the number of studies that have examined the influence of physical exercise on its relationship with recurrence and mortality from breast cancer is much lower. In this review we will focus on the role that physical exercise can play, both in the prevention and treatment of this disease. On the one hand, we will review the role of physical exercise in the prevention of breast cancer and the physiopathological mechanisms through which physical exercise can influence to reduce the risk of the presentation of this pathology. And on the other, the role played by physical exercise as an attenuator of side effects during the treatment and post-treatment phase, on reducing the risk of recurrence and the mortality of women who survive breast cancer.

Keywords: breast cancer, physical exercise, risk of breast cancer, breast cancer recurrence, breast cancer mortality.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la enfermedad neoplásica más frecuente entre las mujeres a nivel mundial, representando el 25% de todos los cánceres (1), y es la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres de los países desarrollados, después del cáncer de pulmón (2).

En España, se diagnosticaron 27.747 nuevos cánceres de mama en 2015. Expresándolo de manera gráfica, podemos decir que 1 de cada 8 mujeres españolas tendrá cáncer de mama en algún momento de su vida.

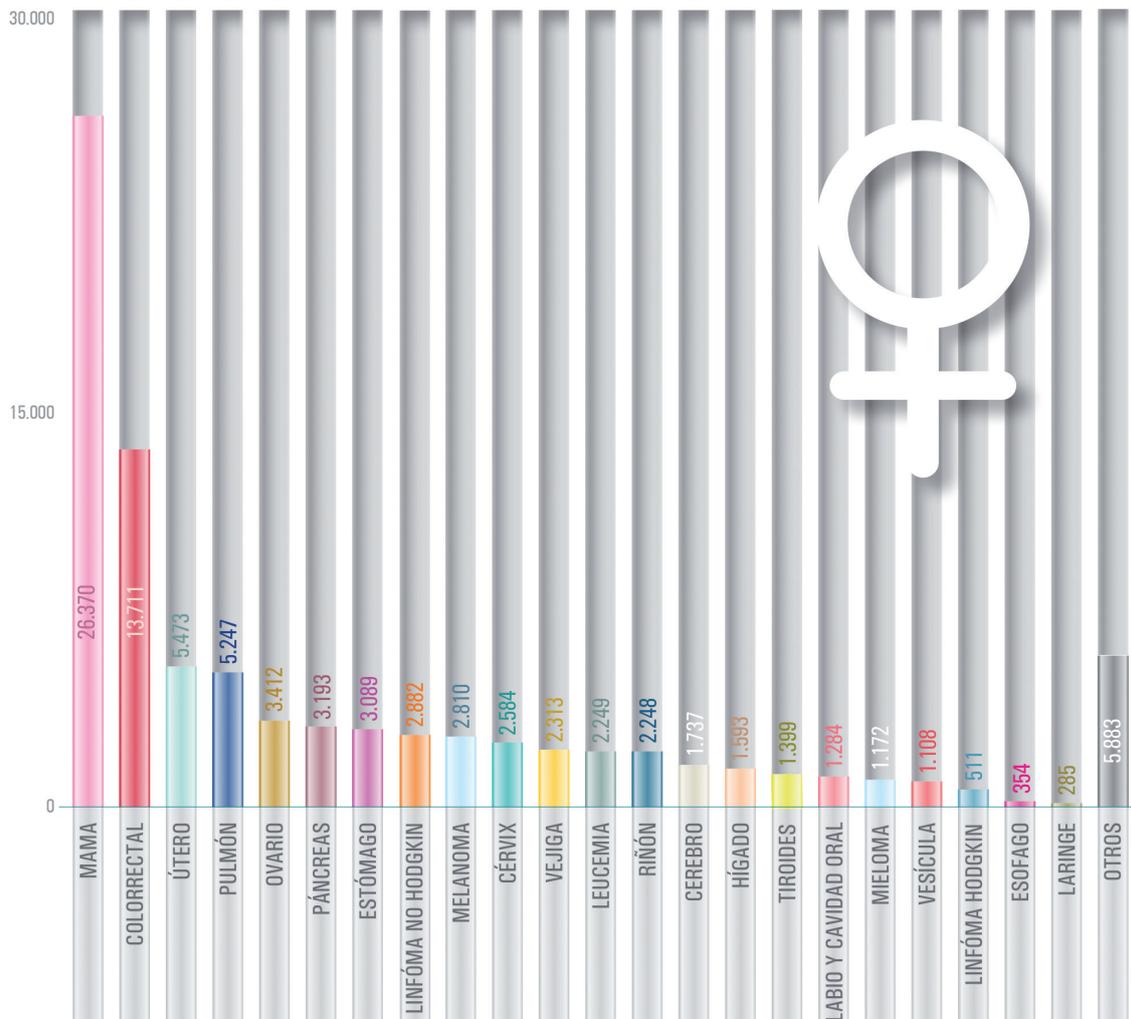


Figura 1. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en mujeres en el año 2017. Datos procedentes de GLOBOCAN 2012, desglosados por edad y sexo y extrapolados a los datos de la población española para el año 2017 proporcionada por el INE. Fuente: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras de cáncer en España 2018¹.

La generalización de los programas de cribado en la población ha contribuido a aumentar las tasas de incidencia y, junto con los avances en el diagnóstico y el tratamiento, ha hecho que se incremente la supervivencia en mujeres con cáncer de mama que se sitúa en España por encima del 80% a los 5 años.

Hoy en día sabemos que el cáncer de mama no es una enfermedad simple, sino una entidad heterogénea que incluye diferentes grupos de procesos en relación a la manera de presentarse, biología, comportamiento clínico y respuesta a la terapia. La complejidad biológica del cáncer de mama no se explica completamente con las principales variables clínicas (edad, tamaño del tumor, afectación ganglionar, grado histológico) y biomarcadores (receptor de estrógeno, receptor de progesterona y HER2) utilizados rutinariamente en la práctica clínica para estratificar a los pacientes por su riesgo de recaída y para seleccionar los tratamientos.

En los últimos 10 años se han identificado 4 subtipos moleculares “intrínsecos” de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple Negativo. Estos grupos presentan diferencias en su incidencia, pronóstico y respuesta a los tratamientos.

El cáncer de mama es una enfermedad que no ha sido posible prevenir hasta ahora. El Código Europeo contra el cáncer ha publicado un conjunto de recomendaciones sobre prevención primaria y secundaria (cribado) que van encaminadas a reducir la morbimortalidad en toda la población de los estados miembros de la Unión Europea.

La *edad* es el principal factor de riesgo para padecer cáncer de mama, ya que el riesgo se incrementa al aumentar ésta, siendo la edad de máxima incidencia por encima de los 50 años. Tan sólo un 10% se diagnostica en mujeres con menos de 40 años.

Aunque aún no están aclaradas las causas que producen el cáncer de mama, sí que se han identificado *numerosos factores de riesgo asociados al cáncer de mama*. Al anteriormente citado de la edad, los factores reproductivos que aumentan la exposición a los estrógenos endógenos, como son la menarquia temprana, la menopausia tardía, o el uso de terapia hormonal sustitutiva después de la menopausia, aumentan el riesgo de cáncer de mama. Otros factores de riesgo son la nuliparidad y los antecedentes familiares de cáncer de mama, siendo mayor aún el riesgo si se trata de un familiar de primer grado (madre, hermana o hija). Datos epidemiológicos globales han llegado al consenso de que un embarazo a término antes de los 20 años de edad, múltiples partos y lactancia, protegen a las mujeres frente al cáncer de mama en la post-menopausia (2).

Es conocido el aumento de riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres que han tenido un carcinoma ductal o lobulillar in situ, un carcinoma invasivo (tienen más riesgo de padecer un cáncer de mama contralateral) y antecedentes de enfermedad proliferativa benigna de la mama. El consumo de alcohol, la obesidad, la densidad mamaria alta, la exposición a radiaciones ionizantes, sobre todo durante la pubertad, y las mutaciones hereditarias (BRCA1 y BRCA2), también aumentan el riesgo de cáncer de mama (2).

Ninguna de las condiciones mencionadas anteriormente son susceptibles de intervención. Sin embargo, *la actividad física es uno de los pocos factores conductuales susceptibles de cambio*, y por eso, la práctica de ejercicio físico representa una oportunidad para reducir el riesgo de padecer cáncer de mama (3,4,5,6).

El primero de los artículos publicados hallados en la base de datos PubMed, data del año 1994. El principal objetivo del estudio de Bernstein y colaboradores (3) fue determinar, si las mujeres de ≤ 40 años y que realizaban regularmente ejercicio físico durante sus años reproductivos, tenían un riesgo menor de padecer cáncer de mama. Encontraron que el promedio de horas semanales dedicadas a realizar ejercicio físico desde la menarquia hasta un año antes del diagnóstico de cáncer de mama, fue un factor predictivo significativo de riesgo reducido de padecer cáncer de mama.

Basándose en la hipótesis de que el ejercicio físico puede reducir el riesgo de la aparición del cáncer de mama, se han realizado numerosos estudios epidemiológicos y experimentales, existiendo en la actualidad suficiente evidencia del *papel que juega el ejercicio físico en la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama*.

Entre los *mecanismos fisiopatológicos que se han propuesto para explicar por qué el ejercicio físico influiría en la prevención del cáncer de mama*, en la reducción del riesgo de recurrencia y en la mejora de la supervivencia tras ser diagnosticado éste, se encuentran la modulación de marcadores inflamatorios, esteroides sexuales, eje insulina/factor de crecimiento insulino-símil (IGF-I), factores relacionados con la obesidad (p.ej., adipocinas) y la función inmune.

En lo que concierne al *tratamiento*, el cáncer de mama precisa en general de tratamientos adyuvantes intensos y, a veces, prolongados, lo cual puede causar efectos secundarios agudos o a largo plazo, psicológicos y fisiológicos, y que disminuyen la calidad de vida de las pacientes y reducen su capacidad física e intelectual (7).

Con el fin de contrarrestar estos efectos secundarios, en el área de la rehabilitación oncológica, ha surgido una línea de investigación muy importante, enfocada en *la disminución o evitación de los efectos secundarios no deseados de la terapia antineoplásica a través de la realización de actividad física* regular y dirigida. Varias ensayos clínicos aleatorios y metaanálisis han demostrado que la realización de actividad física durante y después de los tratamientos quimioterápicos y hormonales puede mejorar la calidad de vida de las pacientes, aumentando su capacidad funcional y disminuyendo los síntomas psicológicos relacionados con la enfermedad y sus tratamientos (7, 8, 9).

Por último, aunque el número de estudios que han examinado la influencia del ejercicio físico sobre su relación con la recurrencia y la mortalidad por cáncer de mama es mucho menor que los realizados sobre la reducción del riesgo, parece que *la práctica regular de actividad física después del diagnóstico de cáncer de mama puede proteger contra la recurrencia y la mortalidad* por esta patología (10).

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es revisar, a través de los estudios publicados en los últimos años, la evidencia científica que existe sobre el efecto del ejercicio físico regular en la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama, así como en la disminución de los efectos secundarios indeseables que se producen durante su tratamiento. De forma colateral, se pretende analizar la evidencia científica que existe sobre la reducción de las recidivas y de la mortalidad en las mujeres con cáncer de mama.

El objetivo final de esta revisión es poder proporcionar unas recomendaciones prácticas basadas en la evidencia científica existente sobre el ejercicio físico a las mujeres, tanto a las sanas como prevención primaria, como a las afectas de cáncer de mama para mejorar su calidad de vida y su supervivencia.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo de revisión se consultó la base de datos PubMed desde el año 2012 hasta el 2018. Al tratarse de una revisión bibliográfica, se incluyeron estudios observacionales epidemiológicos, prospectivos, de cohortes y de intervención, que evaluaron el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres que realizaron ejercicio físico, así como aquellos otros que evaluaron el efecto del ejercicio físico sobre los efectos secundarios de los tratamientos quimioterápicos y hormonales y sobre la reducción del riesgo de recidivas y de la mortalidad de las mujeres que padecen la enfermedad. Además, se incluyeron estudios que trataran de explicar los mecanismos fisiopatológicos por los cuales el ejercicio físico influiría en la reducción del riesgo de cáncer de mama.

La estrategia de búsqueda, combinando el uso de operadores booleanos AND y OR fue la siguiente:

Sobre **RIESGO**:

Palabras clave utilizadas: exercise, physical exercise, breast cancer risk, breast cancer incidence.

Sobre **la RECURRENCIA Y LA MORTALIDAD**:

Palabras clave utilizadas:, exercise, physical exercise, breast cancer recurrence, breast cancer mortality.

Así mismo, se incluyeron otros artículos, no publicados durante ese período de tiempo, pero que tenían una especial relevancia en este trabajo. Finalmente se han revisado 96 artículos, de los que 68 se han utilizado en la redacción de esta revisión.

5. EJERCICIO FÍSICO Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

5.1. Asociación entre el ejercicio físico y el riesgo de cáncer de mama en diferentes subgrupos de población

En las últimas tres décadas el progreso en la lucha contra el cáncer de mama ha sido considerable. La mayoría de los factores de riesgo establecidos para el cáncer de mama, entre los cuales se incluyen la edad, antecedentes familiares de cáncer de mama, menarquia temprana, edad avanzada en la menopausia, susceptibilidad genética, raza y nuliparidad, no son fácilmente modificables. La inactividad física es uno de los pocos factores de riesgo conductuales que son susceptibles de cambio, y por tanto, la práctica de ejercicio físico representa una oportunidad para reducir el riesgo de padecer cáncer de mama (3, 4, 5).

Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos y experimentales, basándose en la hipótesis de que el ejercicio físico puede reducir el riesgo de la aparición del cáncer de mama. En la actualidad existe suficiente evidencia sobre el papel que desempeña el ejercicio físico en la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama.

La evaluación de diferentes revisiones e informes sobre la actividad física y la prevención del cáncer de mama permitieron llegar a un consenso científico en 2002 que consideró que la evidencia que respalda esta asociación era “*convinciente*”. El World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research en 2007 calificaron la asociación entre ejercicio físico y cáncer de mama como “*probable*” (4).

La asociación entre ejercicio físico regular y reducción del riesgo de cáncer de mama en la mayoría de los estudios epidemiológicos se ha evidenciado de forma científicamente “convinciente” en mujeres postmenopáusicas, pero la evidencia es más débil cuando se analiza en el subgrupo de mujeres premenopáusicas (11).

La disminución del riesgo de cáncer de mama en las mujeres físicamente activas en comparación con las mujeres menos activas físicamente, es muy variable en diferentes estudios: 25% (4), 13% (12) y 12% (13).

Kyu y colaboradores (14) realizaron una revisión de 174 artículos publicados hasta el año 2016, en la que se estudiaba la relación entre la actividad física y el riesgo de cáncer de mama, cáncer de colon, diabetes, cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares. Estos autores señalaron una reducción del riesgo de cáncer de mama de un 3% en las mujeres más sedentarias, un 6% en las mo-

deradamente activas y de un 14% en las más activas físicamente, tras la revisión de 35 artículos sobre el cáncer de mama y el ejercicio físico.

También se debe considerar cómo la asociación entre la actividad física y el riesgo de cáncer de mama puede variar entre diferentes subgrupos de población. Hay suficientes estudios que se centran en examinar la modificación del riesgo según el período de la vida, estado menopáusico, la raza, la historia familiar de cáncer de mama, la existencia o no de hijos y el índice de masa corporal (I.M.C.) (4).

En cuanto a la *actividad física realizada durante los diferentes períodos de la vida*, parece ser que el riesgo de padecer cáncer de mama cuando la actividad física se realiza en la edad adulta, después de los 50 años, disminuye menos que cuando el ejercicio físico se realiza en los períodos anteriores, fundamentalmente adolescencia y edad adulta temprana (sobre todo hasta los 40 años) (4).

El tejido mamario es particularmente susceptible a las exposiciones hormonales y ambientales que se producen entre la *menarquia y el primer embarazo*, de forma que *un intervalo más prolongado entre estos eventos reproductivos se ha asociado con un riesgo más elevado de cáncer de mama*. La actividad física realizada durante este intervalo de tiempo puede disminuir el riesgo de cáncer de mama, especialmente en aquellas mujeres de mayor riesgo, es decir, con intervalos más largos desde la menarquia hasta el primer embarazo.

Liu y colaboradores (15) analizaron los datos de 65576 mujeres con hijos en el Nurses Health Study II, NHS-II, que no tenían cáncer de mama en 1989 (fecha establecida como referencia) y recabaron información en 1997 sobre la actividad física que habían realizado entre los 12 y los 34 años. La actividad corriente se registró al inicio del estudio y durante el periodo de seguimiento. Entre 1989 y el año 2011, se identificaron 2069 casos de cáncer de mama invasivos. La actividad total recreativa entre la menarquia (12,4 años de media) y el primer embarazo (26,7 años de media) no se asoció significativamente con el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la actividad física realizada entre la menarquia y el primer embarazo y un menor riesgo de cáncer de mama en las mujeres en las cuales había un intervalo de tiempo ≥ 20 años entre la menarquia y el primer embarazo. Esta relación significativa no se observó en las mujeres en el cual el citado intervalo fue más corto.

Por tanto, *la actividad física puede ser un factor modificable, ya que puede influir en la reducción del riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres en las cuales transcurren 20 años o más desde la menarquia al primer embarazo*. De hecho,

este periodo de tiempo de desarrollo mamario se ha ido alargando en estas últimas décadas, al disminuir la edad de la menarquia y existir un aumento simultáneo de 4.6 años en la edad a la que se produce el primer parto.

Basándose en los estudios epidemiológicos, Irwin y colaboradores (16) recomiendan la realización de una hora diaria de actividad aeróbica moderada o, al menos, tres horas semanales de actividad aeróbica intensa, junto con tres días a la semana de ejercicios de fortalecimiento muscular, en las niñas y adolescentes de 6 a 17 años para prevenir el cáncer de mama (Tabla 1). Para las mujeres de ≥ 18 años recomiendan 150 minutos semanales de actividad aeróbica moderada o 75 minutos semanales de actividad aeróbica vigorosa, junto con dos días semanales de ejercicios de fortalecimiento muscular.

Age or Health Status	Aerobic Activity		Muscle & Bone Strengthening
<i>For Breast Cancer Prevention</i>	<i>Moderate</i>	<i>Vigorous</i>	
Children and Adolescents (6-17 yrs)	1 hr./day	At least 3 days/week	3 days/week of each
Adults (18+ yrs)	150 min./week	75 min./week	2 days/week muscle strengthening
	<i>Equivalent combinations of moderate or vigorous activity are permissible. Additional health benefits, and better weight maintenance, may be obtained by doing twice the recommended levels.</i>		

Tabla 1. Niveles de actividad física recomendados para la prevención del cáncer de mama en las diferentes edades (extraído de Irwin y colaboradores)¹⁶.

Boeke y colaboradores (17) concluyeron que la actividad física realizada entre los 14 y los 22 años parecía proteger ligeramente contra la aparición de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, pero no encontraron asociación entre la actividad física y el riesgo de cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas.

Borch y colaboradores (18), en un estudio de cohortes en mujeres noruegas, tampoco encontraron asociación entre la actividad física realizada en diferentes periodos de la vida y el riesgo de cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas.

Sin embargo, las conclusiones en cuanto a la magnitud de la protección en las mujeres premenopáusicas, son diferentes en distintos estudios. En un estudio

recientemente publicado (19), se demuestra que la actividad física moderada realizada entre los 12 y los 17 años se asoció con un 38% menos de riesgo de cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas, lo que sugiere que la actividad física en la adolescencia y en la edad adulta temprana se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas.

El World Cancer Research Fund International y el American Institute for Cancer Research (20), señalan que *la actividad física vigorosa probablemente protege contra el cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas*. En lo que concierne al cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas, también señalan que la actividad física total, incluida la actividad física vigorosa, probablemente protege contra el cáncer de mama.

Lynch y colaboradores (4), en su trabajo de revisión de 73 estudios publicados, encontraron, una disminución en el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, siendo *la reducción del riesgo promedio algo mayor entre las mujeres postmenopáusicas (31%) que entre las mujeres premenopáusicas (27%)*.

En lo que concierne a la *raza*, en los diferentes estudios analizados por Lynch y colaboradores (4), la actividad física estuvo relacionada con una reducción del riesgo de cáncer de mama en un 41 % en las mujeres negras y asiáticas, un 38% en las mujeres indias, un 28% en las mujeres hispanas y un 20 % en las mujeres blancas. En esa misma línea, Pronk y colaboradores (21) concluyen que las mujeres chinas que tenían trabajos en los cuales realizaban actividad física, el riesgo de desarrollar cáncer de mama era menor que en las mujeres de países occidentales.

Lo que sí es evidente, es que el riesgo de padecer cáncer de mama es mucho menor en las mujeres que realizan actividad física y sin *antecedentes familiares de cáncer de mama* (21% menos de riesgo), que en aquellas otras, con antecedentes familiares, aunque tuvieran niveles muy altos de actividad física (menos de 1% de riesgo). También, la reducción del riesgo es mucho mayor en las mujeres que realizan actividad física y que *han tenido hijos* (disminución del riesgo medio de padecer cáncer de mama de un 38%) que en las nulíparas (18%) (4).

Por último, en cuanto al Índice de Masa Corporal (I.M.C.), 22 estudios de los analizados por Lynch y colaboradores (4) en los que examinaron este índice, encontraron una reducción mayor del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que realizaban más actividad física y tenían un I.M.C. bajo (27%), comparado con las que tenían un I.M.C. muy alto y eran físicamente más inactivas (menor

de 1 %). Otro estudio (22) también encontró que los valores más altos del I.M.C. estaban asociados a un incremento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas.

5.2. Variables del ejercicio físico y riesgo de cáncer de mama

Antes de analizar las diferentes variables del ejercicio físico y su relación con el riesgo de mama, conviene hacer la *diferenciación entre “actividad física” y “ejercicio físico”*. La O.M.S. (23) define la actividad física como cualquier movimiento producido por los músculos esqueléticos que requiere un gasto de energía, incluidas las actividades realizadas durante el trabajo, el juego, las tareas domésticas, los viajes y las tareas recreativas.

El término “actividad física” no debe confundirse con el de “ejercicio”, que es una subcategoría de la actividad física, que es *planificada, estructurada, repetida y que tiene como objetivo mejorar o mantener uno o más componentes de la aptitud física*. Más allá del ejercicio, cualquier otra actividad física que se realice durante el tiempo de ocio, para transportarse hacia lugares, o como parte del trabajo de una persona, tiene beneficios para la salud. Además, tanto la actividad física de intensidad moderada como la de intensidad vigorosa o enérgica, mejoran la salud.

Una de las dificultades inherentes a la revisión de la literatura sobre actividad física y cáncer de mama es la heterogeneidad de los métodos utilizados para evaluar la actividad física (4). La extensa evidencia científica muestra la asociación inversa entre el cáncer de mama y el ejercicio físico, pero en la actualidad no existe un consenso respecto a diferentes variables que podrían estar implicadas en esta relación, como son: el *tipo de ejercicio* que se debe realizar para obtener un efecto protector; sobre si existen *períodos críticos para obtener un efecto protector*; cuál es el tiempo de exposición adecuado; intensidad, frecuencia y duración de la actividad física.

La *dosis* de ejercicio se refiere a la combinación de frecuencia, intensidad y duración de la actividad física realizada:

- La *frecuencia* describe cuántas veces se realiza una actividad física.
- La *duración* analiza la cantidad de tiempo en la cual se realiza la actividad física (responde a la pregunta ¿cuánto tiempo?).
- La *intensidad* es, posiblemente la característica de la actividad física que presenta mayores controversias entre los expertos, debido a que se pueden utilizar diferentes instrumentos para medirla, que pueden ser objetivos,

subjetivos e, incluso, mixtos. Cuando se mide subjetivamente, expresa el nivel de dureza que percibe la persona cuando realiza la actividad física. Describe el nivel de esfuerzo requerido para realizar una actividad física, y a menudo, es categorizada como *ligera*, *moderada* o *vigorosa*, de acuerdo con el gasto energético, la reserva de frecuencia cardiaca (Heart Rate Reserve, HRR), que es la diferencia entre la frecuencia cardiaca máxima y la frecuencia cardiaca en reposo, y la escala de percepción de esfuerzo de Borg (Tabla 2). Un ejercicio de *intensidad ligera* correspondería a una intensidad de percepción del esfuerzo de 1 a 3 en la Escala de Borg (percepción de esfuerzo muy ligera a ligera); el de *intensidad moderada* correspondería a una intensidad de percepción del esfuerzo de 4 a 6 (percepción de esfuerzo de moderado a duro) y por último, un ejercicio de *intensidad vigorosa* correspondería a una intensidad de percepción del esfuerzo de 7 a 8 (percepción de esfuerzo de muy duro)(24).

Intensity of Exercise	MET Level	Heart Rate Reserve (HRR)	Rating of Perceived Exertion	Exercise Examples
Light	1.1–3.0	35%–50%	1–3	Standing, light walking, washing dishes, doing laundry, cooking, light calisthenics
Moderate	3.0–6.0	50%–70%	4–6	Walking at a moderate pace, bicycling 8–14.5 kph, water aerobics, weight training, dancing, recreational swimming, gardening and yard work, moderate home repair or housework
Vigorous	6.0+	70%–85% *	7–8	Walking briskly (>8 kph), Jogging, running, bicycling, backpacking, aerobic dancing, vigorous calisthenics, circuit weight training, tennis, most competitive sports, lap swimming for fitness, heavy gardening and housework, occupational work with heavy loads

*: It is suggested for cancer patients not to exceed 85% HRR; MET = Metabolic Equivalent; MET-minutes = MET level × exercise duration in minutes; Goal: 500–1000 MET-minutes per week.

Tabla 2. Intensidad del ejercicio aeróbico basada en el nivel de MET, la reserva de la frecuencia cardiaca (HRR) y la tasa de percepción de esfuerzo (RPE) (extraído de Stefani y colaboradores)²⁴.

Lynch y colaboradores (4), tras revisar 73 estudios realizados en todo el mundo, señalaron que la realización de actividad física de moderada intensidad estuvo asociada a un promedio de disminución del riesgo de cáncer de mama de un 15% y la actividad física vigorosa, de un 18%. Así mismo, observaron *mayores disminuciones en el riesgo de cáncer de mama cuando la actividad física, tanto de intensidad moderada a vigorosa, o actividad recreativa, tenía una mayor duración*, siendo este de un 9% con la realización de 2-3 horas semanales de actividad física y de un 30% en las mujeres que realizaron ≥ 6.5 horas semanales de actividad física.

Algunos estudios recomiendan una *actividad física vigorosa* (25,26), *moderada-intensa* (27), y sin embargo otros proponen una actividad física *de baja intensidad* para reducir el riesgo, cuando realmente los grandes cambios hormonales tienen lugar durante el ejercicio físico realizado a una alta intensidad. (28,29). En cuanto al *tipo de actividad*, Lynch y colaboradores (4), concluyeron que las mayores reducciones del riesgo de padecer cáncer de mama se encontraron en las mujeres que realizaban actividades físicas recreativas (realizadas en el tiempo libre) y en el hogar (promedio del 21%), seguido de caminar y montar en bicicleta (18%) y de la actividad física ocupacional (13%).

En otro estudio realizado, Ma y colaboradores (30), evaluaron los efectos de la *actividad física recreativa* sobre el riesgo de cáncer de mama invasivo y encontraron una reducción del riesgo del citado cáncer.

5.3. Análisis de los Mecanismos Fisiopatológicos Implicados

Se han propuesto varios *mecanismos fisiopatológicos para explicar por qué el ejercicio físico influiría en la prevención del cáncer de mama* y en la reducción del riesgo de recurrencia y en la mejora de la supervivencia tras el diagnóstico. Principalmente se basan en la modulación de marcadores inflamatorios, esteroides sexuales, eje insulina/factor de crecimiento insulino-símil (IGF-I), factores relacionados con la obesidad (p.ej, adipocinas) y la función inmune (Figura 2 y Tabla 3) (4,7,16,17,20,31).

El aumento de la actividad física puede *disminuir la grasa corporal* en general y, en áreas específicas, incluida la grasa subcutánea, visceral y hepática, alterando así una multitud de factores endocrinos y de crecimiento que pueden afectar la susceptibilidad al cáncer. Por ejemplo, la actividad física mejora la sensibilidad a la insulina y reduce los niveles de insulina en ayunas y de péptido C, un patrón asociado con un riesgo reducido de cáncer (20,32).

La hipótesis por la cual la actividad física reduce el riesgo de cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas, se basa en la reducción de la grasa corporal, y, en particular, en la cavidad abdominal (34). La *hiperlipidemia* es una enfermedad inflamatoria, y de hecho, la inflamación crónica, tiene un efecto protumoral. Por tanto, la hiperlipidemia puede promover el cáncer de mama a través de la inducción de una inflamación crónica y de la acción mitógena del colesterol sobre las células tumorales. El ejercicio físico puede actuar contra el efecto pro-tumoral de la hiperlipidemia reduciendo la inflamación crónica, disminuyendo los niveles de lípidos séricos, aumentando la capacidad del sistema inmunitario para reconocer y destruir las células tumorales y normalizando la red vascular del tumor, y por tanto, reduciendo la hipoxia (Figura 3) (6).

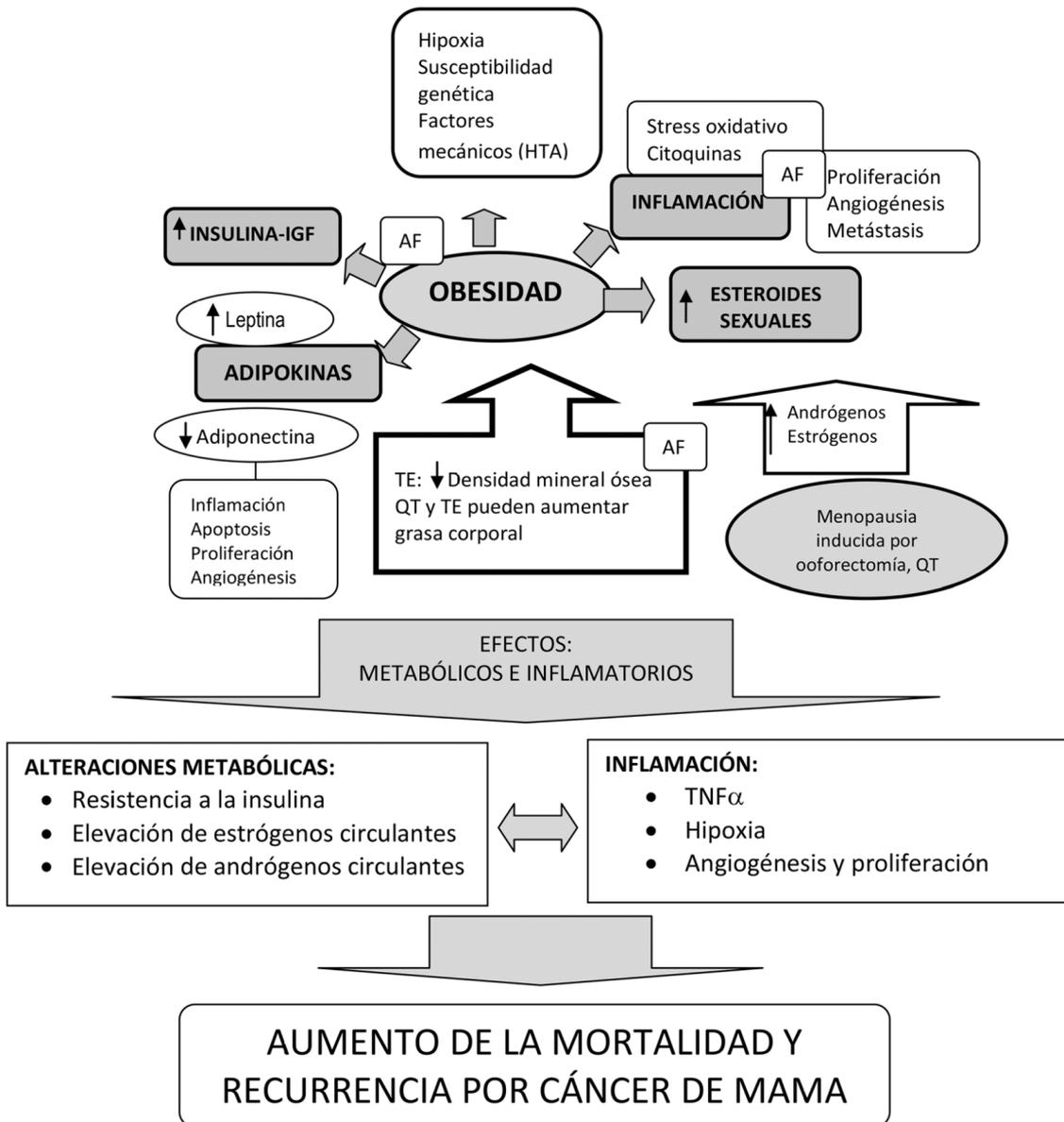


Figura 2. Mecanismos por los cuales la actividad física puede disminuir la mortalidad y la recurrencia por cáncer de mama (extraído de Ramírez y colaboradores)⁷.

Abreviaturas en la figura 1 : IGF: Factor de crecimiento insulino-símil. TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa. HTA: Hipertensión arterial. QT: Quimioterapia. TE: Terapia endocrina. AF: Actividad física.

Biomarcadores*	Relación con el cáncer de mama	Evidencia sobre el efecto del ejercicio
 Hormonas sexuales (estrógenos y progesterona)	<p>En algunos casos, las hormonas sexuales inciden en el crecimiento de las células tumorales</p> <p>Niveles bajos de hormonas sexuales se relacionan con mayor supervivencia</p>	<p>En mujeres premenopaúsicas se ha observado que el ejercicio físico de alta intensidad reduce los niveles en suero de estrógenos</p> <p>En mujeres posmenopaúsicas, el ejercicio de resistencia disminuye los niveles de hormonas sexuales en sangre, debido a la pérdida de grasa, fuente de producción de estrógenos en esta etapa</p>
 Hormonas metabólicas: la insulina	<p>La insulina y algunos de sus factores de crecimiento pueden incidir en el crecimiento de las células tumorales</p> <p>Niveles bajos de insulina se relacionan con mayor supervivencia</p>	<p>El ejercicio aeróbico con cambios de intensidad produce mejor adaptación del músculo, consiguiendo reducir los niveles de insulina en sangre</p>
 Factores de inflamación	<p>Ligeros niveles de inflamación crónica están relacionados con diferentes enfermedades como los problemas cardiacos</p>	<p>El ejercicio aeróbico disminuye los niveles de inflamación en el organismo</p>
 Función inmune	<p>Una adecuada función inmune puede relacionarse con mejor supervivencia y calidad de vida</p>	<p>El ejercicio aeróbico de intensidad media mejora la función del sistema inmune</p>

Tabla 3. Efectos del ejercicio físico en las hormonas sexuales, insulina, factores de inflamación y función inmune (extraído de Casla)³³.

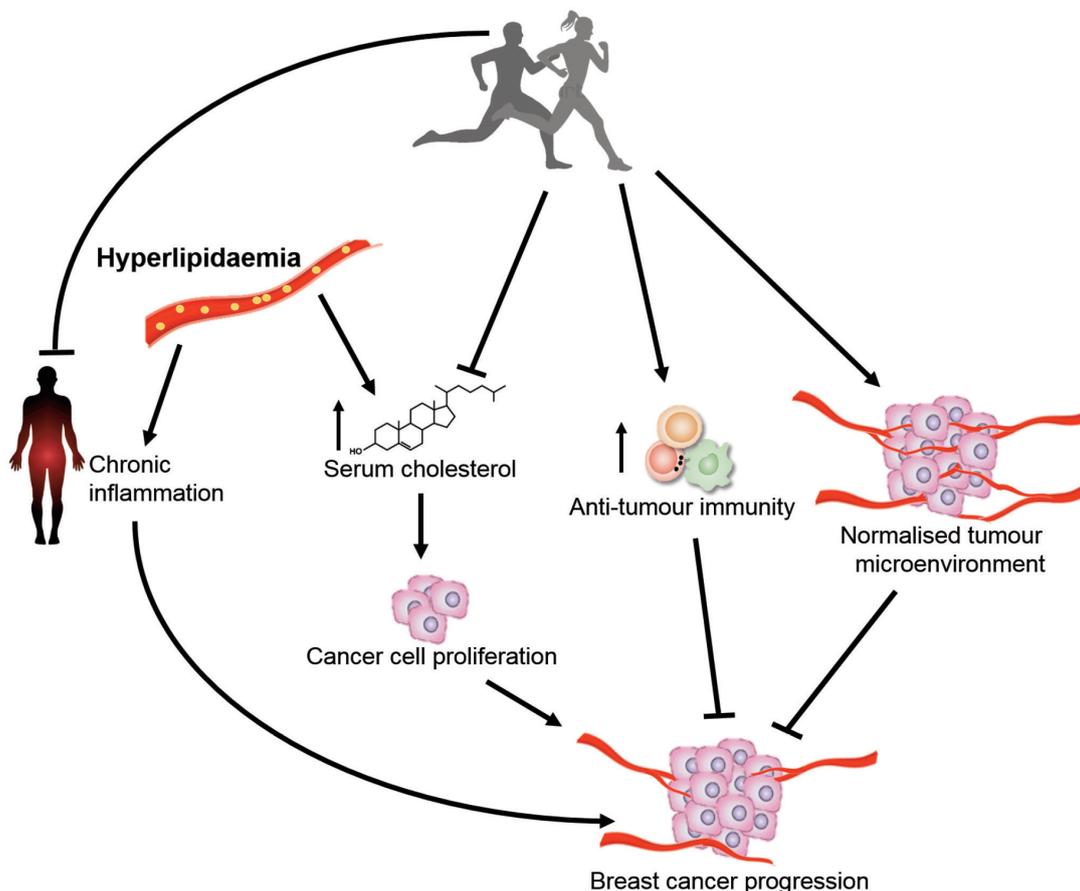


Figura 3. Hipótesis de la interrelación del ejercicio y la hiperlipidemia en la progresión del cáncer de mama (extraído de Buss y Dachs)⁶.

Se han demostrado los efectos del *factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)* en la estimulación de la proliferación celular, la mitosis y la apoptosis, pudiendo inducir a la transformación de células normales en células cancerosas y promover el desarrollo de tumores.

Diferentes estudios han revelado una asociación directa entre los niveles plasmáticos de IGF-I y el riesgo de cáncer de mama, sugiriendo que las mujeres con altos niveles de IGF-I tienen un riesgo más elevado de desarrollar cáncer de mama, en comparación con aquellas otras mujeres con niveles más bajos (29,35).

El aumento de la exposición durante toda la vida a los estrógenos (por ejemplo, menarquia temprana, edad avanzada en la menopausia, primer parto después de los 30 años) o a través de la variación individual en los niveles de

estrógenos, se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. Se ha demostrado que *la actividad física disminuye los niveles de estrógenos y andrógenos en mujeres postmenopáusicas*, y algunos ensayos también han mostrado disminuciones en los estrógenos circulantes, aumento de la duración del ciclo menstrual y disminución de la ovulación en mujeres premenopáusicas con un nivel alto de actividad física (20).

La *inflamación crónica* es un factor de riesgo en la recurrencia y mortalidad por cáncer de mama. La inflamación se refleja en un aumento de citoquinas proinflamatorias, incluyendo interleukina 6 (IL6), leptina, adipoquinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y proteína C reactiva, junto con una disminución de citoquinas antiinflamatorias, como la adiponectina. Más de la mitad de las mujeres con cáncer de mama en tratamiento y también las que sobreviven a éste, tienen sobrepeso u obesidad, asociado frecuentemente a un bajo nivel de actividad física, condiciones ambas unidas a un nivel crónico de inflamación. (7).

Se ha demostrado también que *la actividad física tiene efectos inmunomoduladores*, y algunos estudios muestran mejoras en los biomarcadores de la respuesta inmune innata y adquirida, lo que puede tener implicaciones para promover la vigilancia y la eliminación de las células cancerosas (20).

Los inmunólogos han mostrado un interés considerable en el desarrollo de inmunoterapias basadas en sesgar el comportamiento de los macrófagos asociados a tumores (TAMs), para convertirse en supresores del cáncer, demostrando algunos estudios la capacidad del entrenamiento físico para inducir un efecto antitumoral de los macrófagos y la posibilidad de que *el ejercicio físico pueda ejercer un efecto inmune protector innato contra el cáncer de mama* (36).

Además, las personas físicamente activas que hacen ejercicio al aire libre también tienen una mayor exposición a la luz solar y, en consecuencia, un *aumento de la vitamina D*, que puede influir en el riesgo de cáncer (7,20), ya que unos niveles menores de vitamina D en personas con una menor actividad física al aire libre, debido a un menor estímulo de la luz ultravioleta sobre la piel, y a un mayor depósito de vitamina D en el tejido graso, y consecuentemente con una menor biodisponibilidad de la citada vitamina, se han señalado como relevantes en la relación entre la actividad física y el riesgo de cáncer (7).

6. EJERCICIO FÍSICO Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

6.1. Ejercicio físico durante el tratamiento y el post-tratamiento del cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama (2,7), de forma resumida, se basa en:

- **Cirugía:** su objetivo es extirpar el tumor y analizar los ganglios de la axila.
En la mama, la cirugía puede ser **conservadora** (extirpación del tumor con una pequeña cantidad de tejido sano alrededor) o realizarse una **mastectomía** (extirpación de la mama). En la axila, si clínica y/o radiológicamente los ganglios axilares son negativos (libres de enfermedad) debe realizarse una **biopsia del ganglio centinela**, que es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor y el primero en donde es posible que el tumor se disemine. La gran ventaja de esta técnica es que evita los efectos secundarios de la linfadenectomía, sobre todo el linfedema. En el caso de que existan ≥ 3 ganglios axilares con metástasis por el carcinoma de mama, está indicado realizar una linfadenectomía.
- **Radioterapia:** basada en el uso de rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para destruir las células tumorales o impedir que estas crezcan. Puede ser utilizada como **tratamiento adyuvante** (como complemento a la terapia local para eliminar las posibles células tumorales que hayan podido quedar tras la cirugía) o como **tratamiento paliativo** (para aliviar los síntomas como el dolor, debido a la afectación ósea o ganglionar, o, en caso de metástasis óseas a nivel cerebral, aliviar la presión en el cráneo).
- **Quimioterapia:** basada en la utilización de fármacos citotóxicos que intentan dañar el material genético de las células tumorales e impedir que estas se repliquen. La quimioterapia no es selectiva, ya que además de afectar a las células tumorales, afecta a células normales, especialmente a aquellas de un crecimiento rápido, como son las de la piel, cabello, mucosas, uñas y glóbulos blancos. Entre los efectos adversos destacados de algunos fármacos citotóxicos, cabe reseñar la infertilidad, cardiotoxicidad y la menopausia precoz.
- **Tratamiento hormonal:** indicado cuando el tumor expresa receptores hormonales de estrógenos y/o de progesterona (su expresión confiere un mejor pronóstico). Se suele administrar tras finalizar la quimioterapia y puede durar entre 5 y 10 años. El fármaco utilizado para las mujeres premenopáusicas es el tamoxifeno y para las postmenopáusicas, se suele

utilizar un inhibidor de la aromatasa. Cuando las mujeres premenopáusicas son muy jóvenes o siguen teniendo la menstruación, puede estar indicada suprimir la función ovárica durante cierto periodo de tiempo con análogos de la GnRH.

- **Tratamiento con terapias dirigidas:** para evitar muchos de los efectos secundarios del tratamiento con quimioterapia que antes mencionábamos, las terapias dirigidas intentan ser mucho más selectivas, más eficaces y menos tóxicas. Dentro de las terapias con diana molecular que se están utilizando en la clínica y que han mostrado ser eficaces, destacan:
 - **Terapias anti-HER 2** (HER 2 es un receptor que se encuentra en la superficie de las células de algunos tipos de cáncer de mama, y que estimula la proliferación de las células tumorales). Entre las moléculas que actúan contra el receptor HER2 se encuentran el trastuzumab (fue el primer tratamiento anti-HER2 combinado con quimioterapia), lapatinib, pertuzumab y TDM-1.
 - **Tratamientos antiangiogénicos** (son fármacos que impiden que el tumor desarrolle vasos sanguíneos para nutrirse y crecer). Un ejemplo es el bevacizumab.
- **Tratamiento con fármacos antiresortivos:** entre los más utilizados se encuentran el zolendronato y el denosumab. Tratan de disminuir las complicaciones óseas, como las fracturas y la elevación de los niveles de calcio en la sangre, cuando el tumor afecta a los huesos, así como disminuir los efectos secundarios negativos del uso de inhibidores de aromatasa sobre el hueso.

El tratamiento del cáncer de mama debe individualizarse. Clásicamente, en los estadios iniciales, el tratamiento inicial era la cirugía, administrándose posteriormente el tratamiento sistémico y la radioterapia (tratamiento adyuvante). Actualmente, puede iniciarse con el tratamiento sistémico (tratamiento neoadyuvante) y posteriormente cirugía y radioterapia, con el fin de facilitar una cirugía conservadora, cuando en algunos casos ésta no es posible inicialmente.

El tratamiento del cáncer de mama puede causar *efectos secundarios* agudos o a largo plazo, psicológicos y fisiológicos (Tablas 4, 5 y 6), y que pueden tender a disminuir la capacidad funcional y reducir la calidad de vida de las pacientes con cáncer (7).

La severidad y la duración de los síntomas dependen del tipo de tratamiento recibido.

Efecto secundario	Definición	Interacción con el ejercicio
 Neuropatías periféricas	<p>Es un efecto secundario que se presenta como hormigueos en los pies o en los dedos. También puede ser una sensación de pies o manos dormidas, con menor sensibilidad de la habitual</p>	<p>Al presentar menor sensibilidad, sobre todo en los pies, es más fácil tropezarse y caerse, por lo que hay que estar atento cuando se camine o se realicen desplazamientos durante el ejercicio y levantar bien los pies del suelo</p>
 Dificultad respiratoria o capacidad ventilatoria reducida	<p>En este caso nos referimos a la sensación de falta de aire o dificultad para meter aire en los pulmones, de forma habitual y sin realizar ejercicio</p>	<p>La capacidad ventilatoria reducida afecta a la cantidad de aire que introducimos en nuestros pulmones, por lo que es imprescindible adaptar la intensidad del ejercicio realizado a las necesidades que se planteen en este caso, reduciendo, la intensidad hasta el nivel necesario</p>
 Osteoporosis aguda/metástasis óseas	<p>Pérdida de masa ósea que provoca altos niveles de osteoporosis, o afectación del hueso por metástasis, lo que lo debilita, con alto nivel de riesgo de fractura, sobre todo en columna, cadera, fémur y/o brazos (huesos largos) en ambos casos</p>	<p>Con este tipo de efecto secundario hay que prevenir caídas (elevar pies del suelo e ir atentas al camino para no tropezarnos) y los ejercicios de alta intensidad como correr o saltar. Mejor realizar bicicleta estática o caminar</p>

Tabla 4. Efectos secundarios que pueden interaccionar con la realización o la adaptación al ejercicio físico (I) (extraído de Casla)³³.

Efecto secundario	Definición	Interacción con el ejercicio
 Niveles bajos de estrógenos	<p>Algunos tratamientos reducen la cantidad de estrógenos circulantes. Se puede presentar con efectos similares a la menopausia</p>	<p>Cuando los niveles de estrógenos están bajos, pueden afectar a la recuperación muscular, por lo que hay que dejar, al menos, un día de recuperación entre sesiones de media intensidad</p>
 Mareos o pérdida del equilibrio	<p>Nos referimos a la sensación de inestabilidad al caminar, pérdida del conocimiento o caídas. Pueden existir por diferentes motivos, como la falta de equilibrio que algunas mujeres sienten después de la quimioterapia. Es importante comentárselo a tu oncólogo</p>	<p>Puede aumentar el riesgo de caídas durante el ejercicio físico y haber un mayor problema a la hora de realizar desplazamientos, por lo que se propone actividades seguras como la bicicleta estática, elíptica, el trabajo de tonificación estático o en máquinas</p>
 Dolor	<p>Este efecto secundario está ligado al dolor que pueden presentarse en los puntos donde hay metástasis óseas</p>	<p>Evitar actividades que aumenten el dolor o que hagan que aparezca, por ejemplo, actividades de alto impacto en el caso de la cadera o movimientos bruscos en el caso de los brazos. Es muy importante trabajar la musculatura estabilizadora* de las articulaciones donde existe dolor</p>

Tabla 5. Efectos secundarios que pueden interaccionar con la realización o la adaptación al ejercicio físico (II) (extraído de Casla)³³.

Entre los efectos secundarios, debemos de destacar los siguientes (7,24):

a) Ocasionados por la cirugía

Dolor, limitación del rango de movimiento del brazo y, potencialmente, otras complicaciones agudas como la infección o la trombosis. Además, después de la cirugía, a menudo las pacientes se vuelven más sedentarias debido a las complicaciones post-quirúrgicas.

El *linfedema secundario al cáncer de mama* se desarrolla generalmente después del daño producido en los ganglios linfáticos axilares debido a las terapias contra el cáncer de mama. La extirpación quirúrgica de los ganglios linfáticos causa un daño permanente al sistema linfático. Además, muchas pacientes son tratadas con radioterapia y esto puede ocasionar una constricción de los vasos linfáticos debido a la fibrosis, y al retraso del crecimiento de nuevos vasos linfáticos después de la excisión del ganglio linfático. Por tanto, el drenaje linfático en general puede reducirse significativamente y aparecer el linfedema secundario al cáncer de mama (Figura 4). Esta complicación se asocia con sensación de incomodidad, dolor, pesadez en el brazo, desfiguración, trastornos psicosociales y riesgo elevado de infección. Es una de las complicaciones más temidas del cáncer de mama.

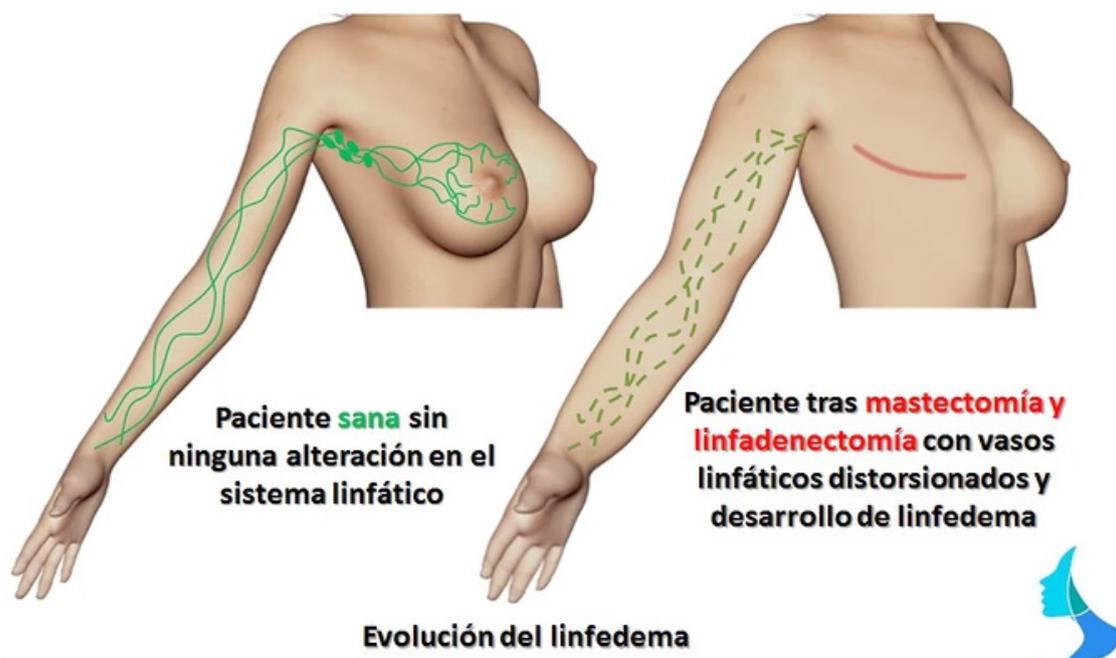


Figura 4. Linfedema secundario al cáncer de mama. En <https://www.cirugiasdelamama.com/linfedema>

Estudios publicados indican que la prevalencia del linfedema secundario al cáncer de mama puede estar entre el 2 y el 83%, aunque esta variación tan amplia se debe en parte a las discrepancias en su definición, el umbral de diagnóstico y los métodos de medición utilizados. La aparición del linfedema secundario al cáncer de mama es impredecible e incluso puede ocurrir muchos años después de la cirugía. (37).

b) Patología inducida por la radioterapia

La radioterapia puede inducir la aparición de miocardiopatía, principalmente afectación pericárdica. Esta miocardiopatía se denomina enfermedad cardíaca inducida por la radiación (en inglés, RIHD: radiation induced heart disease), y se caracteriza por varias anomalías en los vasos coronarios, pericardio y válvulas, pudiendo inducir la aparición de defectos de conducción del corazón. La radioterapia provoca fibrosis del miocardio, y en última instancia puede conducir a una disminución de la elasticidad y de la distensibilidad del músculo cardíaco, y por tanto conllevar a una disminución de la función diastólica con fracciones de eyección significativamente más reducidas. Este mecanismo puede incrementar la incidencia de arritmias. Además, parece existir una aceleración del proceso aterosclerótico debido a la fibrosis subendotelial, a la fibrosis de los vasos linfáticos y al daño microvascular. Es importante reseñar que la enfermedad cardíaca inducida por la radiación, generalmente ocurre después de un periodo latente de 10-15 años, y es un motivo de preocupación en las supervivientes de cáncer de mama más jóvenes (7,24).

c) Patología inducida por la quimioterapia

Puede aparecer *mielosupresión*, *inmunosupresión*, *mucositis* y *alopecia*. El riesgo de que la quimioterapia pueda provocar *cardiotoxicidad* en mujeres con cáncer de mama es potencialmente alto. La *disfunción del ventrículo izquierdo* (definida como una reducción del 5% en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) también es relativamente frecuente. Otros efectos adversos de la quimioterapia son la *insuficiencia cardíaca*, *tromboembolismo*, *hipertensión arterial severa* y *arritmias letales* que pueden interrumpir el tratamiento y disminuir la calidad de vida de las pacientes. La doxorubicina, el tamoxifeno y el trastuzumab (terapia anti-HER 2) pueden provocar *insuficiencia cardíaca*. El trastuzumab puede inducir *disfunción miocárdica*.

Dado que la incidencia de cardiotoxicidad es potencialmente alta en las mujeres con cáncer de mama que han recibido quimioterapia, *es fundamental evaluar, tan pronto como sea posible, la función cardíaca después de que el tratamiento potencialmente cardiotóxico haya finalizado y antes del inicio del programa de ejercicio físico* (24).

d) *Fatiga asociada al cáncer*

La *fatiga asociada al cáncer* (en inglés, CRF, Cancer Related Fatigue) es uno de los síntomas más comunes experimentados por las mujeres tratadas de un cáncer de mama. Algunos autores señalan que afecta hasta el 80 -90 % de las pacientes. Se caracteriza por cansancio, debilidad y falta de energía, como consecuencia de una compleja secuencia de eventos que afectan al metabolismo, a la función inmune y al bienestar mental. Se diferencia de la fatiga general por su gravedad y por el hecho de que, a menudo, la fatiga asociada al cáncer no se alivia con el descanso o el sueño.

Como resultado, las pacientes con fatiga asociada al cáncer también presentan *depresión* y menor una *calidad de vida*. El mecanismo potencial en el desarrollo de la fatiga puede estar relacionado con un metabolismo alterado debido a la disminución de la circulación periférica, alteración en la utilización de los sustratos energéticos y a un aumento de la inflamación. Además, se han sugerido otras causas como factores relacionados con el tumor (anormalidades electrolíticas, deshidratación, trombosis, embolismo pulmonar, caquexia, insuficiencia renal, hipoxia, insuficiencia hepática y déficit neurológico)(24).

La ansiedad, somnolencia y el estrés emocional son algunos otros efectos secundarios. Síntomas de ansiedad y de depresión también están presen-

	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		✓		✓	✓

Tabla 6. Signos y síntomas asociados a los tratamientos antineoplásicos utilizados en el cáncer de mama localizado (extraído de Ramírez y colaboradores)⁷.

tes en un 48% de las pacientes que reciben tratamiento para el cáncer de mama. (29).

e) *Neuropatía periférica inducida por el cáncer*

La neuropatía periférica inducida por el cáncer (en inglés, CIPN, Cancer Induced Peripheral Neuropathy) es progresiva, a menudo debilitante y ocasionalmente irreversible. Afecta al 30-40 % de los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. Se caracteriza por dolor, hormigueo, entumecimiento y sensibilidad a la temperatura. La *degeneración axonal producida por la quimioterapia* conduce a la acinesia, discinesia, alodinia (percepción anormal del dolor), debilidad de la musculatura esquelética periférica e indirectamente, efectos sobre el equilibrio y aumento del riesgo de caídas (24).

Una vez descritos los principales efectos secundarios ocasionados por el tratamiento recibido para el cáncer de mama, conviene destacar la línea de investigación tan importante que ha surgido en el área de la rehabilitación oncológica. Su objetivo es intentar disminuir o evitar los efectos secundarios no deseados de la terapia contra el cáncer de mama, a través de la realización de ejercicio físico dirigido y supervisado. Diferentes revisiones de ensayos clínicos aleatorios y metaanálisis han demostrado que la realización de ejercicio físico, tanto durante como después del tratamiento del cáncer de mama, puede mejorar la calidad de vida y la funcionalidad en las pacientes, disminuir la fatiga asociada al cáncer y los síntomas psicológicos relacionados con el mismo (7, 8,38,39).

En lo que concierne al *linfedema secundario al cáncer de mama*, el ejercicio físico realizado en el medio acuático ha demostrado ser muy útil *para reducirlo*. (40) Baumann y colaboradores (41), en un análisis de once ensayos controlados aleatorios, que incluyeron 458 mujeres con cáncer de mama que habían finalizado el tratamiento, llegaron a la conclusión de que el ejercicio físico mejora los parámetros objetivos (reducción del volumen del brazo) y subjetivos del linfedema en estas pacientes, siendo los ejercicios dinámicos, de intensidad moderada y realizados frecuentemente, los que proporcionan los efectos más positivos.

La prevención de la *cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia* es uno de los aspectos más importantes de la cardio-oncología. A pesar de que hay algunos medicamentos cardioprotectores para reducir el estrés oxidativo, mejorar los perfiles lipídicos, disminuir la presión arterial, mejorar el flujo sanguíneo vascular y potencialmente reducir la mortalidad y la morbilidad, se ha demostrado que e/

ejercicio físico puede considerarse como el mejor “fármaco” por sus múltiples efectos protectores sobre el corazón, y con menos efectos secundarios adversos. El mecanismo de acción del ejercicio físico, con una gran potencia terapéutica para disminuir las enfermedades cardiovasculares, se basa en la mejora de la función endotelial a través de la disminución de la fibrosis, en el aumento de la vasodilatación y la mejora en los perfiles de formación de coágulos lipídicos (24).

La *fatiga* afecta a un gran porcentaje de las pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia (96%) y al 78-100% de las que han sido tratadas con radioterapia, persistiendo a veces meses e incluso años después de haber finalizado el tratamiento (29). La incidencia de fatiga en las pacientes con cáncer de mama tiene una incidencia variable (40-80%), independientemente del tratamiento realizado (42).

La fatiga genera una disminución de los niveles de actividad física de las pacientes con cáncer de mama durante el período de tratamiento, e incluso, una vez finalizado su tratamiento, se ha demostrado que persisten niveles de actividad física disminuidos, a veces menores a los previos al diagnóstico (7).

En diversos estudios realizados que analizan la *fatiga*, los resultados obtenidos son contradictorios. Meneses-Echávez y colaboradores (42) tras analizar nueve estudios que incluían 1156 mujeres supervivientes de cáncer de mama, destacaron que un programa de ejercicio físico aeróbico supervisado redujo significativamente la fatiga asociada al cáncer en estas pacientes. Sin embargo, un estudio reciente (Jiménez- Morgan y Hernández-Elizondo) (43) llega a la conclusión de que el ejercicio físico no reduce de forma significativa la fatiga en mujeres con cáncer de mama.

Bus y colaboradores (6) señalan que el ejercicio físico, además de los beneficios que tiene sobre la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, puede mejorar su calidad de vida, bien atenuando o inhibiendo la caquexia, la fatiga, la cardiotoxicidad de la quimioterapia, el aumento de peso, la pérdida de masa ósea y mejorando la salud mental.

En cuanto a la *neuropatía periférica inducida por el cáncer*, el efecto positivo del ejercicio físico se basa en la reducción del dolor y la mejora de la forma física. La evidencia sugiere que el ejercicio físico y la estimulación muscular periférica pueden disminuir la degeneración axonal y mejorar la función neuronal periférica, posiblemente a través de un flujo mejor en la zona. Por ello, es muy importante promover estrategias que aumenten la actividad física general y la rehabilitación específica en las extremidades de las pacientes que presenten neuropatía periférica inducida por el cáncer, para intentar aumentar la fuerza, mejorar el

equilibrio y la calidad de vida de estas pacientes, presumiblemente al disminuir la gravedad del dolor. (24)

Aunque el *ejercicio físico* es efectivo en las pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento, es importante destacar que pueden existir diferentes *contraindicaciones para la práctica* de éste, que vienen reflejadas detalladamente en la Tabla 7 (24) y, entre las cuales, se encuentran:

- *Complicaciones relacionadas con el tratamiento del cáncer*: no realizar ejercicio físico los días de quimioterapia intravenosa y antes de una extracción de sangre. Tampoco se debe realizar cuando hay una reacción severa en la piel por la radioterapia.
- *Hematológicas*: bajo nivel de plaquetas ($<50.000/\text{mm}^3$), de hemoglobina ($<10.0 \text{ g/dL}$) y de recuento de neutrófilos ($>0.5 \times 10^9 /\text{L}$).
- *Músculo-esqueléticas*: fatiga extrema, debilidad muscular inusual, caquexia severa (pérdida de peso $>35\%$) y dolor de espalda, de cuello u óseo.
- *Sistémicas*: infecciones agudas, enfermedad febril y malestar general.
- *Gastrointestinales*: *náusea severa, deshidratación, vómitos o diarrea intensos, mal estado nutricional e ingesta inadecuada de líquidos.*
- *Cardiovasculares*: dolor en el pecho, frecuencia cardíaca en reposo elevada o muy baja ($>100 \text{ lpm}$ o $< 50 \text{ lpm}$), presión arterial sistólica en reposo mayor de 145 mmHg y/o presión arterial diastólica mayor de 95 mmHg; presión arterial sistólica en reposo menor de 85 mmHg, frecuencia cardíaca irregular e inflamación en los tobillos.
- *Pulmonares*: disnea, tos, sibilancias y dolor en el pecho que aumenta con la respiración profunda.
- *Neurológicas*: desorientación, visión borrosa, mareos, ataxia, neuropatía sensorial periférica y disminución significativa en el rendimiento cognitivo.

Hay una *contraindicación específica asociada al tratamiento de la radioterapia*, por el cual la práctica de la natación en la piscina está contraindicada durante el tiempo que determine el oncólogo, debido a un mayor riesgo de posibles infecciones e irritación de la zona de la quemadura.

En todas estas circunstancias, el médico deberá extremar y modificar las precauciones y aprobar su práctica.

Otros autores (7), en la misma línea de los anteriores, enumeran una relación de complicaciones, no tan exhaustiva como la antes descrita, de complicaciones en las cuales, debe considerarse la interrupción temporal o definitivamente de la actividad física (Tabla 8).

Clinical Cancer Complications and Acute Conditions	Contraindications to Exercise Testing and Training	Precautions Requiring Modification and/or Physician Approval
Factors Related to Cancer Treatment	No exercise on days of intravenous chemotherapy (recommendation changing) No exercise before blood draw Severe tissue reaction to radiation therapy	Caution if on treatments that affect the lung and/or heart: recommend medically supervised exercise testing and training Mouth sores/ulcerations: avoid mouthpiece for maximal testing; use face mask Lymphedema: wear appropriate compression garments
Hematologic	Platelet Count < 50,000 Hemoglobin level < 10.0 g/dL Absolute Neutrophil Count < 0.5×10^9 /L	Platelets > 50,000–150,000: avoid tests or exercise (contact sports) that increase risk of bleeding White blood cells > 3000–4000: ensure proper sterilization of equipment Hemoglobin > 10 g/dL (11.5–13.5 g/dL): caution with maximal tests Avoid activities that may increase the risk of bacterial infection (swimming)
Musculoskeletal	Extreme fatigue/muscle weakness Bone, back or neck pain Severe cachexia (loss of >35% premorbid weight) Karnofsky performance status score <60%; Poor functional status: avoid exercise testing	Any pain or cramping: investigate Osteopenia: avoid high-impact exercise if risk of fracture Loss of muscle mass limits exercise to mild intensity Cachexia: multidisciplinary approach to exercise
Systemic	Acute infections Febrile illness: fever > 100 F General Malaise	May indicate systemic infection and should be investigated. Avoid high intensity exercise Avoid exercise until asymptomatic for >48 h
Gastrointestinal	Severe Nausea Dehydration Vomiting or diarrhea within 24–36 h Poor nutrition: inadequate fluid and/or intake	Compromised fluid and/or food intake: recommend multidisciplinary approach/consultation with nutritionist Ensure adequate nutrition with electrolyte drinks and water (avoid hyponatremia) Avoid exercise
Cardiovascular	Chest pain Resting HR > 100 bpm or < 50 bpm Resting SBP > 145 mmHg and/or DBP > 95 mmHg Resting SBP < 85 mmHg Irregular HR Swelling of ankles	Exercise is contraindicated (refer to physician) Caution: recommend medically supervised exercise testing and training Caution with exercise Caution with exercise Exercise is contraindicated (refer to physician) Lymphedema: wear appropriate compression garments
Pulmonary	Dyspnea Cough, wheezing Chest pain increased by deep breath	Mild to moderate dyspnea: avoid maximal tests Avoid activities that require significant oxygen transport (high intensity X) Avoid exercise
Neurologic	Ataxia/Dizziness/peripheral Sensory Neuropathy Significant decline in cognitive performance Disorientation Blurred vision	Avoid activities that require significant balance and coordination (treadmill) Ensure patient is able to understand and follow instructions Use well supported positions for exercise Avoid activities that require significant balance and coordination

Tabla 7. Contraindicaciones y precauciones en la prescripción de ejercicio para el cáncer (extraído de Stefani y colaboradores)²⁴.

Complicación	Consideración
Plaquetas < 50.000/mm ³ , Hemoglobina < 8 g/dl	Evitar actividad física de alta intensidad o impacto
Leucocitos < 1.500/mm ³	Evitar actividad física que aumenten riesgo de infección (natación)
Neurotoxicidad mayor a grado 2	Evitar actividad física que requiera equilibrio y coordinación (<i>treadmill</i>)
Metástasis ósea sintomática o asintomática	Evitar actividad física de alto impacto
Fatiga severa	Iniciar actividad física de baja intensidad
Fiebre (T° corporal mayor a 38 °C axilar)	No realizar actividad física

Tabla 8. Consideraciones para interrumpir temporal o definitivamente programas de actividad física (extraído de Ramírez y colaboradores)⁷.

En cuanto a los niveles de actividad física aconsejada en relación al tratamiento del cáncer de mama, Irwin y colaboradores (16) realizan una serie de recomendaciones estructuradas (Tabla 9) en:

- *Después de la cirugía*: intentar realizar ejercicio físico lo antes posible, siguiendo los consejos del cirujano.
- *Durante el tratamiento de quimioterapia o radioterapia*: continuar realizando las actividades normales de diario y practicar ejercicio físico lo máximo posible, ajustando la rutina de ejercicio a los efectos del tratamiento.
- *Después de la finalización del tratamiento*: esforzarse por alcanzar los niveles de actividad física recomendados, pero si no es posible debido al nivel de condición física o por el estado de salud, intentar estar físicamente activa según le permitan sus capacidades.

After a Breast Cancer Diagnosis	
After Surgery	Resume normal daily activities and exercise as quickly as possible, following your surgeon's recommended timeline.
During Chemotherapy and/or Radiation	Continue normal daily activities and exercise as much as possible during treatment, but adjust your routine as effects of treatment dictate. Consult with your physician as needed.
After Initial Treatment Has Ended	Strive to meet recommended levels of activity, but if not possible due to your fitness level or a health condition, try to be as physically active as your abilities allow. Consult with your physician as needed.
Special Considerations	Surgery and radiation treatment may adversely affect flexibility in the upper body. Adjustments to exercise routine may be required. Also, women with metastatic breast cancer may be at increased risk for bone fractures, so gradual progression of exercise amounts may be required. Women with metastatic disease should discuss their exercise program with their oncologist.

Tabla 9. Niveles de actividad física recomendada en relación al tratamiento del cáncer de mama (extraído de Irwin y colaboradores)¹⁶.

- *Consideraciones especiales:* el tratamiento quirúrgico y la radioterapia pueden afectar adversamente la flexibilidad del tren superior y por tanto requiere realizar ajustes en la rutina de ejercicio. Las mujeres con metástasis óseas pueden tener un riesgo mayor de fracturas óseas, y por tanto, la cantidad de ejercicio físico debe realizarse con una progresión gradual. Las mujeres con enfermedad metastásica deben consultar su programa de ejercicio con el oncólogo.

6.2. Ejercicio físico y reducción del riesgo de recidivas y de mortalidad en las supervivientes de cáncer de mama

Como hemos expuesto, existe suficiente evidencia epidemiológica y experimental del papel que juega la actividad física como mecanismo de prevención primaria en la reducción del riesgo de cáncer de mama y como atenuante de los efectos colaterales durante la fase de tratamiento y pos-tratamiento. Sin embargo, el número de estudios que han examinado la *influencia del ejercicio físico sobre su relación con la recurrencia y la mortalidad por cáncer de mama* es mucho menor y han sido poco concluyentes (38).

Diversos estudios han intentado determinar si la actividad física entre las mujeres con cáncer de mama disminuye su riesgo de muerte por cáncer de mama en comparación con las mujeres más sedentarias. Un estudio prospectivo observacional, realizado por Holmes y colaboradores (44), *sugiere que la actividad física realizada después del diagnóstico de cáncer de mama, puede reducir el riesgo de recurrencia y de muerte por esta enfermedad*. El mayor beneficio se produjo en mujeres que realizaron el equivalente a caminar de 3 a 5 horas por semana a un ritmo medio, con poca evidencia de una correlación entre un mayor beneficio y un mayor gasto de energía.

Loprinzi y colaboradores (45) señalan, tras efectuar una revisión bibliográfica, que la práctica regular de actividad física después del diagnóstico de cáncer de mama puede proteger contra la recurrencia y la mortalidad por esta patología, pero el número de estudios utilizados en la revisión es reducido.

Williams (46) evaluó de forma prospectiva si, una vez que las mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de mama, el correr o caminar, estaban asociados con una disminución de la mortalidad por esta patología, llegando a la conclusión que la mortalidad era menor en las que practicaban la carrera.

Lahart y colaboradores (38), en un metaanálisis con veintidós estudios prospectivos de cohortes, llegaron a la conclusión de que existe una relación inversa

entre la actividad física y la mortalidad por cualquier causa relacionada con el cáncer de mama, y que una actividad física apropiada puede ser una importante intervención para reducir la muerte entre las supervivientes de cáncer de mama, aunque son necesarios más estudios para dilucidar los mecanismos que expliquen por qué la actividad física puede aumentar la supervivencia entre las mujeres con cáncer de mama.

La ganancia de peso después del diagnóstico de cáncer de mama es uno de los efectos adversos en los tratamientos antineoplásicos, que se acentúa en las mujeres cuyos niveles de actividad física son bajos. Las pacientes con sobrepeso u obesidad cuando son diagnosticadas de cáncer de mama o con importantes ganancias de peso durante el tratamiento, presentan unas menores tasas de supervivencia (7).

En esta misma línea, Rodríguez y colaboradores (47) señalan que *el sobrepeso y la obesidad en el momento del diagnóstico del cáncer de mama se asocian con un peor pronóstico*, mostrando un aumento del 33% de la mortalidad entre las supervivientes obesas en comparación con las no obesas. El aumento de peso tras el diagnóstico de cáncer de mama es común, siendo mayor aún en las que reciben quimioterapia, llegando a observarse ganancias de peso entre 2 y 8 kg en el 68% de las pacientes a los tres años del diagnóstico. Se ha estimado que cada 5 kg de aumento de peso, se relaciona con un aumento del 13% en la mortalidad por cáncer de mama.

Dado que la obesidad es un factor de riesgo importante, no sólo para la recurrencia del cáncer de mama, sino también para la mortalidad en las mujeres pre y postmenopáusicas (48), es fundamental prevenir un exceso de peso en estas pacientes, y el ejercicio físico, junto con una dieta saludable, juegan un papel clave en esta prevención. El exceso de tejido adiposo actúa como promotor indirecto de la proliferación celular tumoral y del aumento de los estrógenos circulantes.

¿Se puede cuantificar la disminución de la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama que realizan ejercicio físico? La revisión de estudios epidemiológicos realizada por Patterson y colaboradores (49), evidenció que *la actividad física se asociaba a una disminución de un 30% de la mortalidad* y que, la presencia de obesidad era otro factor que contribuía a una mayor mortalidad después de finalizar el tratamiento.

En esta misma línea, Schmid y Leitzmann (50) realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis sobre la actividad física realizada antes y después del

diagnóstico de cáncer de mama, en relación con la mortalidad total y por cáncer de mama en las mujeres supervivientes de cáncer de mama, llegando a la conclusión que *la actividad física realizada antes o después del diagnóstico de cáncer de mama estuvo asociada a una reducción de la mortalidad en las mujeres con cáncer de mama.*

Borch y colaboradores (51) encontraron una asociación inversa entre el aumento de actividad física después del diagnóstico de cáncer de mama y la mortalidad por todas las causas y específica por cáncer de mama, así como un *mayor riesgo de mortalidad entre las mujeres que redujeron sus niveles de actividad física después del diagnóstico.*

Esta conclusión deberían de tenerla en cuenta los profesionales de la salud para considerar la actividad física como parte del tratamiento primario del cáncer de mama.

Cleveland y colaboradores (52) también evaluaron si la actividad física recreacional realizada antes del diagnóstico de cáncer de mama influía en la supervivencia después de éste. Observaron un riesgo más bajo de muerte en las mujeres que habían realizado ejercicio desde la menarquia hasta el momento de diagnosticarles el cáncer de mama, que en las que no habían realizado ejercicio físico. Concluyeron que *la actividad física recreacional realizada antes del diagnóstico de cáncer de mama, mejora la supervivencia.*

Con respecto a la “*dosis de ejercicio físico*” para mejorar la supervivencia en las mujeres con cáncer de mama, la OMS recomienda al menos 2.5 horas a la semana de ejercicio físico de intensidad moderada o 1.25 horas de ejercicio físico de intensidad vigorosa. Estas horas semanales de ejercicio físico son suficientes para *incrementar hasta un 24 % la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama.*

Tanto el ejercicio físico realizado antes, como el realizado después del diagnóstico, son beneficiosos para la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, aunque parece que *el ejercicio físico realizado después del diagnóstico tiene un efecto mayor sobre la supervivencia* (mejora de la supervivencia entre un 20% y un 67%) que el realizado antes del diagnóstico (mejora de la supervivencia entre un 12% y un 39%). Pero es muy importante mantener los niveles de ejercicio físico realizado antes del diagnóstico de cáncer de mama, ya que una disminución de la actividad física después del diagnóstico se asoció con un incremento de cuatro veces el riesgo de muerte por este motivo (6).

6.3. Recomendaciones de ejercicio físico en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama

La Sociedad Americana del Cáncer (American Cancer Society Guidelines) y el Colegio Americano de Medicina Deportiva (American College of Sports Medicine) recomiendan a las supervivientes de cáncer de mama que realicen a la semana, aproximadamente, 150 minutos de actividad física de intensidad moderada o 75 minutos de ejercicio físico vigoroso (10, 53, 54).

Ramírez y colaboradores (7) realizan las recomendaciones sobre actividad física para las mujeres con cáncer de mama y supervivientes (Tabla 10), indicando la dosis, intensidad, frecuencia y tipo. Aconsejan 150 minutos semanales de intensidad moderada o 75 minutos de intensidad vigorosa, a un 60-80% de la frecuencia cardíaca máxima teórica, unas tres veces por semana o a diario. Destacan como contraindicaciones para iniciar un programa de ejercicio físico, el que existan molestias en el brazo o en el hombro después de la cirugía.

En cuanto a las modalidades de ejercicio, son diferentes las propuestas en distintos estudios:

	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 cardíaca 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 descondicionados	2 veces a la semana	
Tipo	Marcha, bicicleta, elíptica, natación, tenis	Ejercicios de grandes grupos musculares	
Consideraciones especiales	En pacientes descondicionados 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 supervivientes; 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 10. Recomendaciones de actividad física en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama y supervivientes (extraído de Ramírez y colaboradores)⁷.

González (55) propone el *nordic walking* o *caminata nórdica* (Figura 5) como una actividad física para mejorar la calidad de vida en las pacientes supervivientes de cáncer de mama afectadas de *linfedema secundario*, desarrollado como consecuencia de la cirugía y/o la radioterapia como tratamientos contra el cáncer de mama. El linfedema les causa molestias físicas, desfiguración, incapacidad funcional, provocándoles un mayor índice de estrés, sufrimiento emocional y depresión que en las supervivientes que no padecen linfedema. Propone que el *nordic walking* o *caminata nórdica* sea integrado en un programa asistencial multidisciplinar.

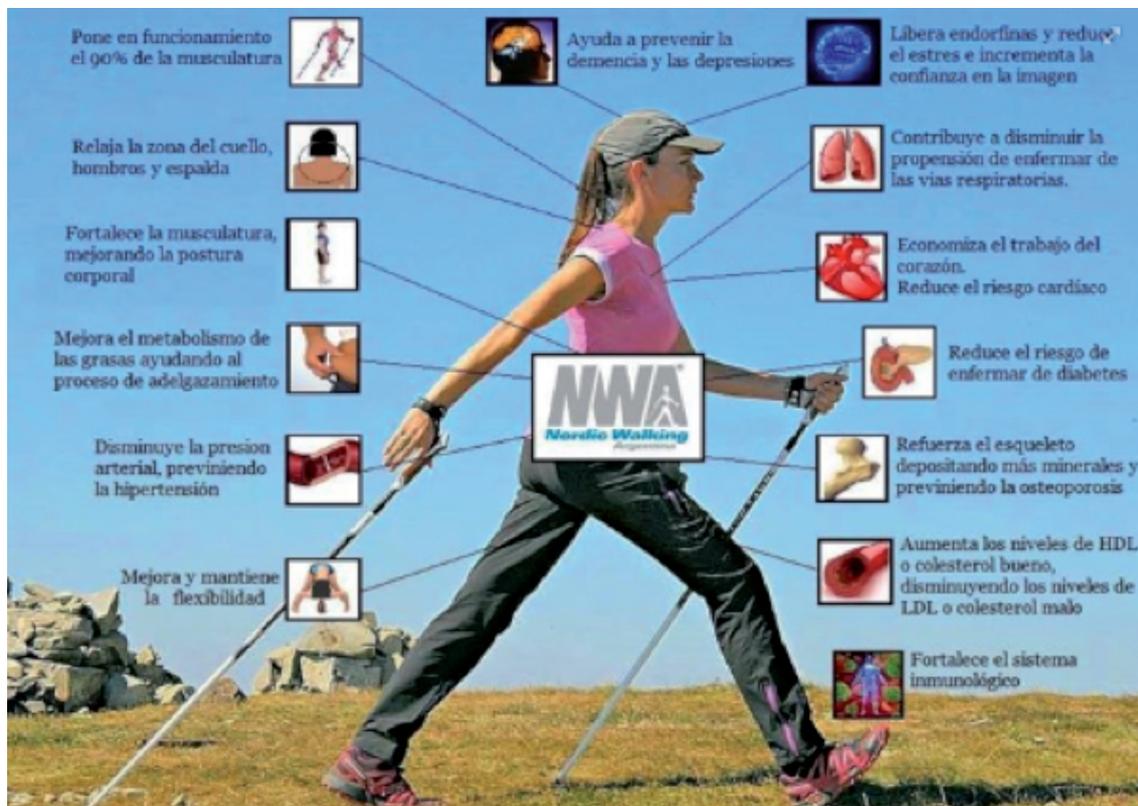


Figura 5. El *nordic walking* o *caminata nórdica* puede ser beneficioso para el linfedema secundario al cáncer de mama. En: <https://www.pinterest.es/pin>

Cramer y colaboradores (56) concluyen, tras realizar una revisión de 24 estudios con un total de 2166 pacientes, que las *técnicas de yoga* (Figura 6), que incorporen el control de la respiración y/o la meditación, más allá de las posturas o asanas, pueden considerarse como una intervención de apoyo para mejorar la calidad de vida a corto plazo relacionada con la salud, la depresión, ansiedad, fatiga y trastornos del sueño en mujeres a las cuales se les ha diagnosticado recientemente un cáncer de mama sin metástasis, y que se someten a quimio-



Figura 6. Las técnicas de yoga pueden mejorar la calidad de vida de las mujeres a las que se les ha diagnosticado cáncer de mama. En: <http://www.yogazaragoza.com/tag/mujer/>

terapia o radioterapia o que han completado un tratamiento curativo del cáncer de mama. Sin embargo, no pudieron llegar a ninguna conclusión con respecto a las técnicas de yoga en las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama con metástasis o en mujeres supervivientes de cáncer de mama desde hacía un largo periodo de tiempo.

El *Tai chi chuan* (Figura 7) es una forma de ejercicio aeróbico que se ha propuesto como terapia eficaz para mejorar la capacidad psicosomática, aliviar los efectos secundarios y mejorar la calidad de vida relacionados con el tratamiento de las mujeres supervivientes de cáncer de mama.

En una revisión sistemática y metaanálisis analizando nueve ensayos aleatorios controlados que incluían 322 pacientes con cáncer de mama, Pan y colaboradores (57), encontraron que el *Tai chi chuan* mostró efectos significativos en la mejora de la fuerza de la mano valorada con una dinamometría manual y en la flexión de los codos. En definitiva, *mejoras sobre la movilidad funcional de las extremidades superiores*. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en el dolor, interleukina-6, factor de crecimiento insulino-símil, índice de masa



Figura 7. El Tai chi chuan alivia los efectos secundarios y la calidad de vida relacionados con el tratamiento de las mujeres supervivientes de cáncer de mama.. En: <https://holadoctor.com/es/álbum-de-fotos/armo-niza-tu-vida-con-el-tai-chi>

corporal y sobre el bienestar físico, el bienestar social o emocional o la calidad de vida relacionada con la salud en general.

En cuanto a los *ejercicios con pesas*, históricamente han sido desaconsejados para las mujeres con linfedema secundario al cáncer de mama o a aquellas de riesgo para el desarrollo del mismo. Se les aconsejaba no realizar ejercicios enérgicos y extenuantes con el brazo de la mama intervenida quirúrgicamente para reducir el riesgo de su aparición o que éste aumentara. Las recomendaciones aconsejaban no coger ni levantar pesos excesivos, incluidos los niños, y evitar realizar actividades repetitivas con el citado brazo.

Sin embargo, Paramanandam y Roberts (37) en una revisión sistemática sobre este tema, aluden a algunos estudios en los cuales el *entrenamiento con pesas* (Figura 8) no indujo la aparición ni la exacerbación de linfedema secundario al cáncer de mama, cuando se realizó bajo supervisión de un profesional, con una



Figura 8. Algunos estudios señalan que el entrenamiento con pesas no indujo la aparición ni la exacerbación de linfedema secundario al cáncer de mama, cuando se realizó bajo supervisión de un profesional, con una progresión lenta y un período de reposo adecuado después de la sesión de entrenamiento. En: <https://www.lavidalucida.com/ejercicios-con-mancuernas-para-tonificar-los-brazos.html>

progresión lenta y un período de reposo entre 48 y 72 horas después de la sesión de entrenamiento, que permiten una adaptación fisiológica. Este tipo de ejercicio reporta beneficios funcionales, fisiológicos, psicológicos y clínicos, entre los que destacan una disminución de la fatiga asociada al cáncer y mejoras de la fuerza muscular, peso corporal y en la densidad ósea (37).

El papel de la fuerza muscular durante el tratamiento del cáncer de mama no ha sido suficientemente investigado. Un estudio prospectivo de cohortes (Health, Eating, Activity and Lifestyle, HEAL) en el cual participaron 471 pacientes con cáncer de mama, reveló una alta prevalencia de *sarcopenia*, estando ésta asociada con un incremento del riesgo de mortalidad en las supervivientes de cáncer de mama (58).

Por eso han surgido *intervenciones para mantener o incrementar la masa muscular esquelética* que mejoren el pronóstico en las pacientes. Una disminución

de la fuerza muscular y la inactividad física pueden ser predictores a largo plazo de la fatiga persistente en mujeres mayores supervivientes de cáncer de mama. Las pacientes, cuando reciben tratamiento quimioterápico adyuvante, reducen su gasto de energía diario durante la terapia, el cual está asociado a una pérdida de masa muscular. Además, se ha demostrado que el estado musculoesquelético tiene relevancia clínica, porque está relacionado con las complicaciones del tratamiento y la progresión del cáncer en el tiempo y, que una masa muscular adecuada puede disminuir la toxicidad de los tratamientos del cáncer de mama y mejorar la calidad de vida de las supervivientes de cáncer de mama (59).

La realización de *ejercicios en el agua* (Figura 9) *después de la cirugía por cáncer de mama* ha sido estudiada en numerosos trabajos.

Cantarero - Villanueva y colaboradores (60) concluyeron, tras realizar un estudio con 68 mujeres supervivientes de cáncer de mama, que un programa acuático de ejercicio de ocho semanas en una piscina climatizada, fue eficaz para *mejo-*



Figura 9. Diferentes estudios muestran que la realización de ejercicio en el agua mejora la fatiga asociada al cáncer, la fuerza de la musculatura abdominal y de las piernas y reduce el linfedema en las mujeres supervivientes de cáncer de mama. En: <https://www.nuevamujer.com/salud/2015/12/09/aprovecha-la-piscina-y-ejercitate-de-forma-entretenida.html>

rar la fatiga asociada al cáncer y la fuerza de la musculatura abdominal y de las piernas.

Basándose en la hipótesis de que *el ejercicio físico realizado en el medio acuático sería más efectivo* que el realizado en seco o en tierra *para reducir el linfedema*, los resultados de Lindquist y colaboradores (40) así lo corroboraron. En cambio, para mejorar la función diaria del hombro, era preferible realizar ejercicios fuera del agua.

Uno de los estudios más recientes (61) tenía el objetivo de intentar descubrir los factores que valoran de manera muy importante las mujeres, tras cirugía por cáncer de mama, para continuar realizando ejercicio físico en el agua. Estos fueron el hecho de no notar prácticamente el peso dentro del agua, la interacción social y el poder acceder a un vestuario privado.

En nuestro país, conviene destacar la publicación de la *“Guía de ejercicio físico para pacientes con cáncer de mama localizado y avanzado”* (Figura 10) (33), avalada entre otras, por la Sociedad Española de Oncología Médica, la Federación Española de Cáncer de Mama y el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM).



Figura 10. Portada de la *“Guía de ejercicio físico para pacientes con cáncer de mama localizado y avanzado”* (extraído de Casla)³³.

En esta guía se realizan recomendaciones sobre el ejercicio físico más adecuado, durante y después del tratamiento del cáncer de mama localizado y avanzado. Además de aportar información sobre los tipos de ejercicio que existen, muestra a las mujeres cómo deben controlar la intensidad del ejercicio, aconseja qué tipo de ejercicio físico es más eficaz para cada uno de los efectos secundarios que provoca el tratamiento del cáncer de mama y el tipo de ejercicios que pueden realizar y cómo ejecutarlos de forma adecuada. Aborda también esta guía los ejercicios más aconsejables en caso de la existencia de linfedema o la presencia de metástasis.



El Grupo Español de Investigación en Cáncer de mama (GEICAM), grupo líder en investigación sobre el cáncer de mama en España, que cuenta con un reconocido prestigio a nivel internacional, y constituido por casi 800 expertos, que trabajan en 184 hospitales de nuestro país (uno

de los cuales es el HUMV de Santander), está inmerso en el proyecto EFIK, un estudio de investigación que busca determinar los beneficios terapéuticos del ejercicio físico en el cáncer de mama.

Los expertos consideran que *realizar una actividad física de forma intensa, podría mejorar la eficacia de los tratamientos, reducir los efectos secundarios y conseguir disminuir la tasa de recaída de las mujeres con cáncer de mama*. El ejercicio físico actuaría como un modificador del pronóstico de las pacientes con cáncer de mama.

Una pregunta que nos formulamos después de revisar la influencia del ejercicio físico sobre su relación con la recurrencia y la mortalidad por cáncer de mama, sería: *¿qué porcentaje de mujeres que sobreviven al cáncer de mama siguen las recomendaciones de ejercicio físico realizadas por las autoridades sanitarias?*

El estudio de cohortes realizado por Mason y colaboradores (62) en Estados Unidos, con 631 mujeres de diferentes razas, con cáncer de mama en estadios iniciales y edades comprendidas entre los 18 y los 64 años, con un seguimiento durante diez años, mostró que *una amplia mayoría (79.6%) no seguía las recomendaciones de las autoridades sanitarias en materia de ejercicio a los 10 años después de ser diagnosticadas de cáncer de mama*.

Para intentar aumentar la actividad física en las mujeres que sobreviven al cáncer de mama, algunos autores han propuesto estrategias innovadoras para au-

mentar la motivación de las mujeres, utilizando *aplicaciones en el teléfono móvil* que combinan la narrativa persuasiva con los videojuegos (63).

Dado que un gran porcentaje de mujeres supervivientes de cáncer de mama permanecen inactivas físicamente después del tratamiento (10), y que sólo una minoría realizan la actividad física recomendada por las autoridades sanitarias (62,64), es necesario que se *promuevan programas de actividad física en este grupo de población*, pero teniendo en cuenta las condiciones y capacidades de cada mujer (65). El objetivo de reducir el riesgo de recidivas y la mortalidad por cáncer de mama debería ser suficiente para incluir la formación de los profesionales sanitarios de forma que puedan influir de manera positiva en la participación de las mujeres supervivientes con cáncer de mama en programas de ejercicio físico.

Nos gustaría finalizar este trabajo de revisión destacando los resultados del estudio epidemiológico español sobre *actividad física y riesgo de cáncer de mama por subtipo patológico*, realizado por Lope y colaboradores (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama, GEICAM) (66), y publicado en 2017, en el cual participaron 23 hospitales de nuestro país. El objetivo de esta investigación fue determinar el impacto del ejercicio físico en el riesgo de cáncer de mama y evaluar en qué medida cumplir las recomendaciones internacionales sobre ejercicio físico se asocia con menos posibilidad de desarrollar esta enfermedad.

Para llevar a cabo este estudio multicéntrico de casos y controles emparejados, los servicios de oncología médica de nueve comunidades autónomas de nuestro país recogieron información entre los años 2006 y 2011 de 1.017 pacientes de entre 18 y 70 años con cáncer de mama recientemente diagnosticado. Por cada una de estas pacientes, el estudio incluyó a otra mujer sana de su misma edad, que vivía en su misma área y con la que no tuviese vínculo familiar alguno. El análisis se efectuó, por tanto, por parejas. Dada la complejidad del cuestionario que debían realizar sobre actividad física, sólo completaron los cuestionarios necesarios un total de 698 parejas.

Las preguntas que se le realizaban a las pacientes estaban orientadas a extraer información sobre su práctica de ejercicio físico en el tiempo libre en el año justamente anterior al diagnóstico de cáncer de mama, el número de veces que lo realizaban a la semana y durante cuánto tiempo. A través de los datos aportados, los investigadores calcularon las horas de gasto metabólico (MET) a la semana, para clasificar la intensidad del ejercicio físico que realizaron. La actividad se categorizó en intensidad moderada (3.0-5.9 MET) y de tipo más enérgico (>6 MET). Además, el cuestionario incluía preguntas como antecedentes personales, historia ginecológica, obstétrica y ocupacional, tabaquismo y tipo de dieta.

Para determinar si la actividad física realizada por estas mujeres cumplía con las recomendaciones internacionales del Instituto Americano para la Investigación del Cáncer y el Fondo de Investigación Mundial del Cáncer (practicar una actividad moderada durante 150 minutos a la semana), se elaboró un nuevo indicador, traduciendo la recomendación de caminar enérgicamente durante al menos 30 minutos cada día en METs (12,25 MET-h/semana).

Teniendo en cuenta ese indicador, las mujeres se dividieron en tres grupos:

- Las que cumplían con esta recomendación.
- Las que hacían ejercicio físico, pero no llegaban a practicar los 150 minutos semanales de actividad moderada.
- Las que no realizaron ningún tipo de ejercicio físico.

Se observó que *las mujeres físicamente inactivas tenían un 71% más de riesgo de desarrollar cáncer de mama*, en comparación con las que cumplieron las recomendaciones internacionales de actividad física. El estudio también mostró que el 45 % de los casos de cáncer de mama y el 51% de las parejas, cumplían con la recomendación internacional sobre actividad física antes mencionada.

A diferencia de la mayoría de los estudios realizados de este tipo, en los cuales las mujeres participantes eran postmenopáusicas, uno de los hechos más relevantes de este estudio fue que prácticamente el 50% de las mujeres incluidas eran premenopáusicas. Ello permitía estudiar bien el efecto del ejercicio físico, tanto en mujeres pre como postmenopáusicas. Los resultados obtenidos sugieren que *el ejercicio físico tiene un mayor efecto protector en las mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas*, y que éstas últimas *necesitan realizar un ejercicio físico más intenso para obtener el mismo nivel de protección*.

Las mujeres con menos riesgo fueron aquellas que siempre estuvieron activas o realizaron, durante toda su vida, algún deporte. En cambio, las mujeres que estuvieron inactivas físicamente durante el año anterior al diagnóstico, independientemente de la actividad física que realizaron en periodos anteriores de su vida, mostraron un incremento mayor riesgo de cáncer de mama.

Esta investigación sugiere además, que el efecto beneficioso del ejercicio físico parece más marcado en mujeres nulíparas, aunque su práctica también es positiva para las mujeres que han tenido hijos.

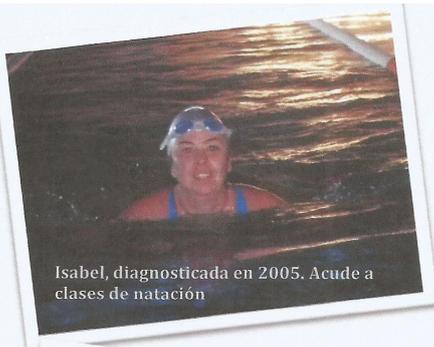
Otra de las conclusiones a la que llegó dicho estudio fue que *el efecto protector de la actividad física*, teniendo en cuenta las recomendaciones internacionales mencionadas, quedó *especialmente patente en los subgrupos HER2 + y en las mujeres que presentaban receptores hormonales positivos*, mientras que parecía menos evidente en las mujeres con un tumor triple negativo.

7. CONCLUSIONES

- La actividad física vigorosa probablemente protege contra el cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas.
- La actividad física total, incluida la actividad física vigorosa, probablemente protege contra el cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas.
- La realización de actividad física, durante y después de los tratamientos antineoplásicos, puede mejorar la calidad de vida, los síntomas psicológicos relacionados con la enfermedad y sus tratamientos, y la funcionalidad de las mujeres con cáncer de mama.
- Dado que existen evidencias suficientes que demuestran que el ejercicio físico reduce el riesgo de recidivas y la mortalidad por cáncer de mama, y que un gran porcentaje de mujeres con cáncer de mama no hacen ejercicio físico después del tratamiento, las autoridades sanitarias deberían de fomentar e impulsar el desarrollo de políticas públicas de salud fomentando programas de ejercicio físico.
- Sería necesario implementar la formación de los profesionales sanitarios implicados con el objetivo de reclutar el mayor número de mujeres participantes con cáncer de mama en programas de ejercicio físico dirigido y supervisado.

8. ANEXOS

ANEXO I: Recomendaciones sobre actividad física y peso saludable para las pacientes con cáncer de mama (HU Virgen de la Arrixaca, Murcia).⁶⁷



Isabel, diagnosticada en 2005. Acude a clases de natación



Actividad física

La actividad física programada después del diagnóstico disminuye las recidivas y mejora la supervivencia en los pacientes con cáncer de mama, próstata, ovario y colorrectal

Ayuda a prevenirlo...

De forma global, la actividad física disminuye el riesgo de cáncer mama en un 20%. En las mujeres postmenopáusicas el efecto protector es mayor.

Ayuda a las pacientes a vivir más y mejor

En estudios con más de 12000 supervivientes de cáncer de mama, se observa que la actividad física después del diagnóstico disminuía el 24% y 34% las recaídas tumorales y la mortalidad, respectivamente. Las pacientes con actividad física regular vivían mucho más.

Muchos otros beneficios en las pacientes

Los estudios científicos realizados en las y los pacientes con cáncer de mama muestran que las pacientes que participan de programas de actividad física mejoran de forma significativa la calidad de vida, el rendimiento físico, el consumo de oxígeno y tienen menos fatiga. Disminuye el riesgo de enfermedades crónicas : obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular y osteoporosis.

El ejercicio físico aeróbico o entrenamiento de resistencia (correr, paseo a paso ligero,...) disminuye los síntomas y mejora la evolución del linfedema axilar. Además ayuda a perder peso, principal factor de riesgo del linfedema.

¿Cómo y cuánto tiempo?

No pierdas el tiempo. Adopta un estilo de vida físicamente activo. Utiliza la escalera, camina, usa la bicicleta... Un mínimo de 30 minutos al día durante 5 días.





Mantener un peso saludable es prioritario para las pacientes con cáncer de mama

El sobrepeso u obesidad incrementa el riesgo de recurrencia o segundos cánceres en otras localizaciones. La mayoría de los estudios científicos conducen a que tener sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico del cáncer de mama tiene un peor pronóstico y se asocia a peores resultados de extensión a ganglios linfáticos.

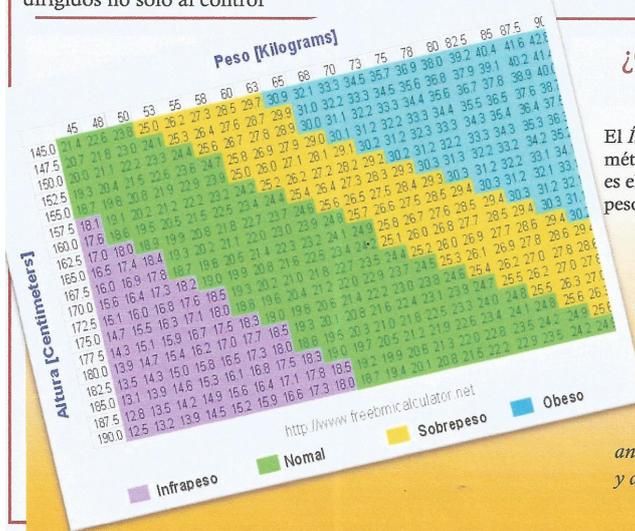
El control del peso es un asunto de gran importancia en las supervivientes, considerando el sobrepeso que habitualmente cogen después del diagnóstico muchas de las pacientes.

Con frecuencia, la ganancia de peso que experimentan después del tratamiento de quimioterapia u hormonal es resultado del incremento del tejido adiposo o graso, sin cambios o incluso descenso en el índice de masa corporal. Este cambio desfavorable en la composición corporal, hace que los esfuerzos deban ir dirigidos no solo al control

de peso sino también a recuperar o preservar la masa muscular. Por lo tanto, **realizar actividad física moderada durante y después del tratamiento, ayuda a recuperar la masa muscular y eliminar el sobrante de grasa corporal.**

Una pérdida del 5%-10% del peso entre 6 -12 meses, es suficiente para reducir los niveles de los lípidos plasmáticos (triglicéridos y colesterol) y mejorar el control de los niveles de insulina.

El incluir a las y los pacientes con cáncer de mama en programas de control de peso y adelgazamiento promueve cambios favorables en los niveles en sangre de biomarcadores relevantes del cáncer de mama como los niveles de estrógenos, globulina fijadora de hormonas sexuales y los marcadores inflamatorios.



¿Conoces tu índice de masa corporal?

El **Índice de Masa Corporal (I.M.C.)** es uno de los métodos más fiables y sencillos para saber si su peso es el adecuado. Se calcula a partir de la fórmula: $\text{peso}(\text{kg})/\text{talla}(\text{m}^2)$.

EL IMC ideal para reducir el riesgo de cáncer es situarlo entre 18,5 y 24,9 kg/m², siendo óptimo y preferible en la mitad inferior de este rango.

Los mecanismos implicados en la reducción de riesgo de cáncer de mama: disminución de los niveles de insulina, glucosa, estrógenos y andrógenos bioactivos, disminución de carcinógenos y disruptores hormonales acumulados en la grasa.

ANEXO 2. Recomendaciones sobre ejercicios tras la cirugía de cáncer de mama (Fundación Hospital de Jove)⁶⁸.

OBJETIVOS

Conseguir nuevamente la elasticidad de la piel para el correcto movimiento del brazo y hombro.

Ayudar a conseguir una postura correcta del cuerpo y sentirse mejor.

REGLAS BÁSICAS

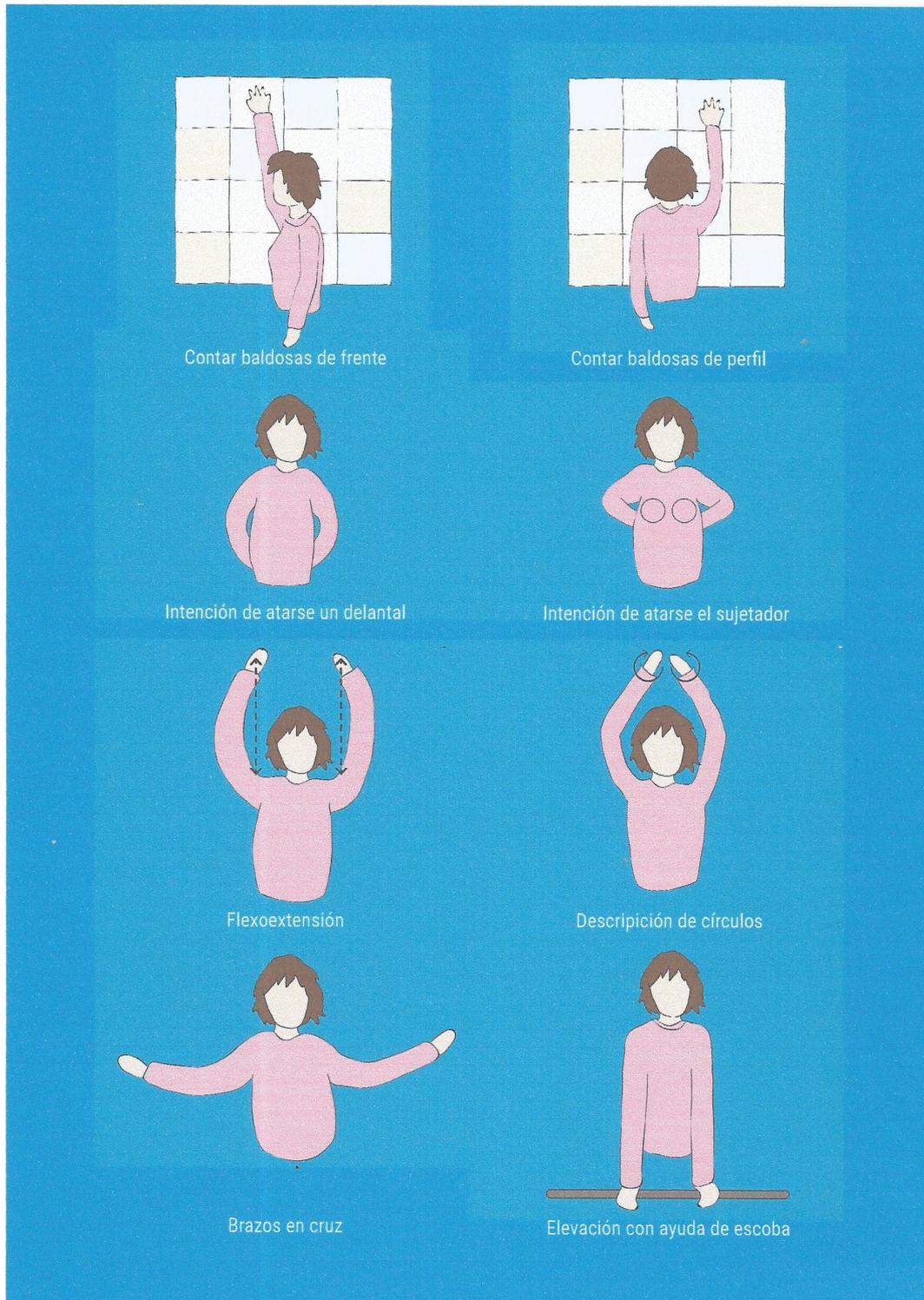
Al principio haga solamente los ejercicios que pueda, comenzando por 3 ó 5 veces, hasta conseguir 10 veces seguidas.

No realice movimientos bruscos.

La repetición y constancia en realizar estos ejercicios es importante para su recuperación.

Es importante acompañar todos los ejercicios y el descanso entre uno y otro con una respiración suave, tomando aire por la nariz y expulsándolo por la boca.





9. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (Sede web). Las cifras del cáncer en España 2018. [Consultado 5 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/> tomado de GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>
2. Santaballa A. Sociedad Española de Oncología Médica (Sede web). Cáncer de mama. 2017. [Consultado 3 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/>
3. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86 (18): 1403 -8.
4. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. En: Courneya KS, Friedenreich CM (eds.), *Physical activity and cancer*. Heidelberg: Springer - Verlag; 2011. p. 13 - 42.
5. López - Kostner F, Zárata AJ. El deporte y la actividad física en la prevención del cáncer. *Rev. Med. Clin. Condes* 2012; 23 (3): 262 - 265.
6. Buss LA, Dachs GU. The role of exercise and hyperlipidaemia in breast cancer progression. *Exerc Immunol Rev.* 2018; 24: 10-25.
7. Ramírez K, Acevedo F, Herrera ME, Ibáñez C, Sánchez C. Actividad física y cáncer de mama: un tratamiento dirigido. *Rev Med Chile* 2017; 145: 75 - 84.
8. Furmaniak AC, Menig M, Markes MH. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD005001. DOI: 10.1002/14651858.CD005001.pub3.
9. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 29; 1: CD011292. doi: 10.1002 / 14651858.CD011292.pub2.
10. Lucas AR, Levine BJ, Avis NE. Posttreatment trajectories of physical activity in breast cancer survivors. *Cancer* 2017; 123: 2773 -80.
11. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ *et al.* Physical Activity and Breast Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (1): 36-42.
12. Steindorf K, Ritte R, Eomois PP, Annekatrin L, Tjonneland A, Johnsen NF *et al.* Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer* 2013; 132: 1667–1678.
13. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:869–882.

14. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K *et al.* Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;354:i3857.
15. Liu Y, Tobias DK, Sturgeon KM, Rosner B, Malik V, Cespedes E *et al.* Physical activity from menarche to first pregnancy and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2016; 139 (6): 1223–1230.
16. Irwin ML, George SM, Matthews CE. Physical Activity and Breast Cancer: Prevention, Survival, and Mechanisms. *Research Digest* 2010; 11 (3): 1-9.
17. Boeke CE, Eliassen AH, Oh H, Spiegelman D, Willett WC, Tamini RM. Adolescent physical activity in relation to breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145 (3): 715–724.
18. Borch KB, Lund E, Braaten T, Weiderpass E. Physical activity and the risk of postmenopausal breast cancer - the Norwegian Women and Cancer Study. *Journal of Negative Results in BioMedicine* 2014, 13:3.
19. Lammert J, Lubinski J, Gronwald J, Huzarski T, Armel S, Eisen A *et al.* Physical activity during adolescence and young adulthood and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; doi: 10.1007/s10549-018-4694-1.
20. World Cancer Research Fund International / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer. 2017. wcrf.org/breast-cancer-2017.
21. Pronk A, Ji BT, Shu XO, Chow WH, Xue S, Yang G *et al.* Physical activity and breast cancer risk in Chinese women. *British Journal of Cancer* 2011; 105 (9): 1443 – 1450.
22. Zhang X, Eliassen AH, Tamimi RM, Hazra A, Beck AH, Brown M *et al.* Adult Body Size and Physical Activity in Relation to Risk of Breast Cancer According to Tumor Androgen Receptor Status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24 (6): 962 - 968.
23. World Health Organization. Physical activity (fact sheet / updated February 2018). [Consultado 12 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/>
24. Stefani L, Galanti G, Klika R. Clinical Implementation of Exercise Guidelines for Cancer Patients: Adaptation of ACSM's Guidelines to the Italian Model. *J. Funct. Morphol. Kinesiol*. 2017, 2, 4; doi:10.3390/jfmk2010004
25. Gong Z, Hong CC, Bandera EV, Adams-Campbell LL, Troester MA, Park SY *et al.* Vigorous physical activity and risk of breast cancer in the African American breast cancer epidemiology and risk consortium. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 159 (2): 347 - 356.

26. Rosenberg L, Palmer JR, Bethea TN, Ban Y, Kipping-Ruane K, Adams-Campbell LL. A Prospective Study of Physical Activity and Breast Cancer Incidence in African-American Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23 (11): 2522–31.
27. Torres - Mejía G, Ángeles - Llerenas A, Ortega - Olvera C, Lazcano -Ponce E, Ziz E., Pulido - Rodríguez J *et al.* Moderate-Intensity Physical Activity Ameliorates the Breast Cancer Risk in Diabetic Women. *Diabetes Care* 2012; 35:2500–2502.
28. Fernández JA. Efectos de un entrenamiento combinado, de fuerza de intensidad moderada y aeróbico intenso, sobre la calidad de vida, IGF-I, fuerza y consumo de oxígeno, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama. Tesis doctoral. León: Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de León; 2014.
29. Fernández JA, de Paz JA. Efectos de un programa combinado de ejercicios de fuerza y aeróbicos de alta intensidad en pacientes supervivientes al cáncer de mama: estudio piloto. *Apunts Med Esport.* 2015;51 (189):3-12.
30. Ma H, Xu X, Ursin G, Simon MS, Marchbanks PA, Malones KE *et al.* Reduced risk of breast cancer associated with recreational physical activity varies by HER2 status. *Cancer Medicine* 2015; 4 (7):1122–1135.
31. Schmidt S, Monk JM, Robinson LE, Mourtzakis M. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. *Obesity Reviews* 2015; 16, 473–487.
32. Alegre MM, Knowles MH, Robison RA, O'Neill KL. Mechanics behind Breast Cancer Prevention - Focus on Obesity, Exercise and Dietary Fat. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013; 14 (4): 2207-2212.
33. Casla S. Guía de ejercicio físico para pacientes con cáncer de mama localizado y avanzado. Novartis Oncology, 2015
34. Brown JC, Kontos D, Schnall MD, Wu S, Schmitz KH. The Dose–Response Effects of Aerobic Exercise on Body Composition and Breast Tissue among Women at High Risk for Breast Cancer: A Randomized Trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016; 9 (7): 581–588.
35. Coughlin SS, Smith SA. The Insulin-like Growth Factor Axis, Adipokines, Physical Activity, and Obesity in Relation to Breast Cancer Incidence and Recurrence. *Cancer Clin Oncol.* 2015; 4 (2): 24–31.
36. Goh J, Kirk EA, Lee SX, Ladiges WC. Exercise, Physical Activity and Breast Cancer: The Role of Tumor Associated Macrophages. *Exerc Immunol Rev.* 2012;18:158-76.
37. Paramanandam VS, Roberts D. Weight training is not harmful for women with breast cancer-related lymphoedema: a systematic review. *Journal of Physiotherapy* 2014; 60:136–143.

38. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Razzaq A. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncologica* 2015; 54 (5): 635 – 654.
39. Zaidi S, Hussain S, Verma S, Vegar Z, Khan A, Un Nazir S *et al.* Efficacy of complementary therapies in the quality of life of breast cancer survivors. *Front. Oncol.* 2018; 7:326. doi: 10.3389/fonc.2017.00326.
40. Lindquist H, Enblom A, Dunberger G, Nyberg T, Bergmark K. Water exercise compared to land exercise or standard care in female cancer survivors with secondary lymphedema. *Lymphology.* 2015; 48 (2): 64 -79.
41. Baumann FT, Reinke A, Reimer V, Schumann M, Hallek M, Taaffe DR *et al.* Effects of physical exercise on breast cancer-related secondary lymphedema: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2018; Feb 22. doi: 10.1007/s10549-018-4725-y.
42. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015; 15:77.
43. Jiménez-Morgan S, Hernández-Elizondo, J. Efecto del ejercicio sobre la fatiga asociada al cáncer de mama en mujeres: meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados. *Journal of Sport and Health Research.* 2017; 9(3):285-290.
44. Holmes M, Chen W, Feskanich D, Kroenke C, Colditz G. Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *JAMA* 2005; 293 (20): 2479-86.
45. Loprinzi PD, Cardinal BJ, Winters-Stone K, Smit E, Loprinzi CL. Physical Activity and the Risk of Breast Cancer Recurrence: A Literature Review. *Oncology Nursing Forum* 2012; 39 (3): 269-74.
46. Williams PT. Significantly greater reduction in breast cancer mortality from post-diagnosis running than walking. *Int. J. Cancer* 2014; 135: 1195–1202.
47. Rodríguez MJ, Aguilar A, Keenoy BM. Influencia del peso corporal en el pronóstico de las supervivientes de cáncer de mama; abordaje nutricional tras el diagnóstico. *Nutr Hosp.* 2013; 28 (6): 1829 - 1841.
48. Rock CL, Byers TE, Colditz GA, Demark-Wahnefried W, Ganz PA, Wolin KY *et al.* Reducing Breast Cancer Recurrence with Weight Loss, a Vanguard Trial: The Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) Trial. *Contemp Clin Trials.* 2013 March ; 34(2): 282–295.
49. Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. *Maturitas.* 2010; 66 (1): 5-15.
50. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* 2014; 25: 1293–1311.

51. Borch KB, Breaten T, Lund E, Weiderpass E. Physical activity before and after breast cancer diagnosis and survival - the Norwegian women and cancer cohort study. *BMC Cancer* 2015; 15: 967.
52. Cleveland RJ, Eng SM, Stevens J, Bradshaw PT, Teitelbaum SL, Neugut AI *et al.* Influence of Prediagnostic Recreational Physical Activity on Survival from Breast Cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2012; 21 (1): 46–54.
53. Dieli-Conwright CM, Orozco BZ. Exercise after breast cancer treatment: current perspectives. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2015;7: 353-362.
54. Haykowsky MJ, Scott JM, Hudson K, Denduluri N. Lifestyle Interventions to Improve Cardiorespiratory Fitness and Reduce Breast Cancer Recurrence. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017; 37: 57-64.
55. González C. El Nordic Walking como ejercicio físico a prescribir en pacientes afectados de linfedema secundario al cáncer de mama. *Apunts Med Esport.* 2013;48 (179):97-101.
56. Cramer H, Lauche R, Klose P, Lange S, Langhorst J, Dobos GJ. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD010802. DOI: 10.1002/14651858.CD010802.pub2.
57. Pan Y, Yang K, Shi X, Liang H, Zhang F, Lv Q. Tai chi chuan exercise for patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015:535237. doi: 10.1155/2015/535237.
58. Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner R, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, Neuhaus ML. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv.* 2012; 6(4): 398–406.
59. Klassen O, Schmidt ME, Ulrich CM, Schneeweiss A, Potthoff K, Steindorf K, Wiskemann J. Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2017; 8: 305–316.
60. Cantarero - Villanueva I, Fernández - Lao C, Cuesta - Vargas AI, Del Moral -Ávila R, Fernández -de las Peñas C, Arroyo-Morales M. The effectiveness of a deep water aquatic exercise program in cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94 (2): 221 - 30.
61. Enblom A, Lindquist H, Bergmark K. Participation in water-exercising long-term after breast cancer surgery: Experiences of significant factors for continuing exercising as a part of cancer rehabilitation. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018; 27 (1). doi: 10.1111/ecc.12736.
62. Mason C, Alfano CM, Smith AW, Wang CY, Neuhaus ML, Duggan C *et al.* Long-term physical activity trends in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(6): 1153–1161.

63. Lyons EJ, Baranowski T, Basen-Engquist KM, Lewis ZH, Swartz MC, Jennings K, Volpi E. Testing the effects of narrative and play on physical activity among breast cancer survivors using mobile apps: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2016; 16:202.
64. Parma DL, Hughes DC, Ghosh S, Li R, Treviño - Whitaker RA, Ogden SM, Ramírez AG. Effects of six months of Yoga on inflammatory serum markers prognostic of recurrence risk in breast cancer survivors. *SpringerPlus*. 2015; 4: 143- 152.
65. Bourke L, Homer KE, Thaha MA, Steed L, Rosario DJ, Robb KA *et al*. Interventions to improve exercise behaviour in sedentary people living with and beyond cancer: a systematic review. *British Journal of Cancer* 2014; 110, 831–841.
66. Lope V, Martín M, Castelló A, Casla S, Ruíz A, Baena - Cañada JM *et al*. Physical activity and breast cancer risk by pathological subtype. *Gynecol Oncol*. 2017; 144 (3): 577 - 585.
67. Ortega JA, Cánovas CA. Recomendaciones dietéticas, ejercicio físico y medio ambiente para las y los supervivientes de cáncer de mama. 1ª edición. PEHSU-Murcia, Murcia, 2012. [disponible en [http://www. pehsu.org/wp](http://www.pehsu.org/wp)]
68. Álvarez B, García - Bustelo P, del Campo RM, Cifuentes JL, Corte JJ, González JA *et al*. Ejercicios tras cirugía de la mama. En: Guía para pacientes con cáncer de mama. Un reto para todos. Gijón: Fundación Hospital de Jove; 2017. p. 48-49.



**Impacto del ejercicio físico sobre el riesgo
y el pronóstico del cáncer de mama**
Trabajo Fin de Grado. Grado en Medicina
Luz María Gallo Galán



10. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría darle las gracias a mi directora, la Dra. Jubete Castañeda, por haberme orientado, por su interés, comprensión, disposición y valiosos consejos durante la ejecución de este trabajo.