

Universidad de Valladolid
Grado en Medicina
Trabajo de Fin de Grado 2024/2025

LA IMPORTANCIA DE LA INTENSIDAD DEL EJERCICIO FÍSICO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO: UNA REVISIÓN NARRATIVA

AUTORA: IRENE MARTÍN DE PRADO

TUTORA: DRA. RAQUEL BLASCO REDONDO

Departamento de Pediatría, Inmunología, Obstetricia y Ginecología,
Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia.



Universidad de Valladolid



FACULTAD
DE MEDICINA

UVa

RESUMEN

Introducción

La intensidad del ejercicio físico es un parámetro fundamental en la repercusión metabólica y en las adaptaciones agudas y crónicas que se dan en respuesta al ejercicio físico. Con la presente revisión narrativa se pretende poner de manifiesto la importancia de la intensidad del ejercicio físico realizado en el paciente oncológico, y se aborda la búsqueda de un mayor grado de evidencia disponible que respalde la seguridad de la aplicación de distintos espectros de intensidad en el paciente oncológico. De igual modo, se exponen las posibles interacciones de este parámetro con factores dependientes del paciente y factores dependientes del tumor que influyen de manera sustancial la respuesta al tratamiento y la supervivencia global de la enfermedad. También se destaca la importancia de la evaluación, tanto de la intensidad del ejercicio físico como de estos factores condicionantes, y se exponen y analizan métodos para llevarla a cabo. Se notifica adicionalmente el cambio en el paradigma en las definiciones de ejercicio físico aeróbico y anaeróbico, y se proponen nuevas definiciones que facilitan la comprensión y aplicación de distintos rangos de intensidad en el diseño de estudios y en la prescripción de ejercicio físico. Por último, se destaca la importancia del médico experto en Medicina Deportiva en estas situaciones clínicas complejas.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *PubMed*® y *The Cochrane Library*® con las palabras clave “EXERCISE”, “INTENSITY” y “CANCER” para la bibliografía principal, priorizando los estudios con mayor grado de evidencia y aplicando filtros de antigüedad no superior a los 5 años. Se utilizaron otras palabras clave y criterios más laxos para la búsqueda de la bibliografía suplementaria.

Discusión y conclusiones

- La intensidad es el parámetro fundamental por el cual se rigen las adaptaciones y cambios metabólicos del ejercicio físico que pueden repercutir en la respuesta al tratamiento y la supervivencia del paciente oncológico.
- En la actualidad no se disponen de métodos fidedignos que evalúen la seguridad del ejercicio físico de alta intensidad en el paciente oncológico y las guías de práctica clínica actuales no hacen referencia al ejercicio físico de alta intensidad en pacientes con este perfil clínico.
- En el paciente oncológico se forma un entramado fisiopatológico entre el estado nutricional, el estado de forma física, el estado inmunitario, y los factores dependientes del tumor y su tratamiento, y hay que tenerlos en consideración en la realización y la adecuación de la intensidad del ejercicio físico.
- Es fundamental disponer de métodos y llevar a cabo la evaluación de la intensidad del ejercicio, el estado de forma física, el estado nutricional, y el estado inmune del paciente.
- Las definiciones de ejercicio físico aeróbico y anaeróbico están quedando relegadas por la evidencia científica emergente y es más acertado hablar de ejercicio físico continuo y discontinuo.
- La figura del médico experto en Medicina Deportiva es fundamental para el diagnóstico y prescripción de ejercicio físico en el paciente oncológico y en otras situaciones clínicas vulnerables.

INTRODUCCIÓN

La intensidad es un parámetro fundamental en la repercusión metabólica y en las adaptaciones agudas y crónicas que se dan en respuesta al ejercicio físico. Con la presente revisión narrativa se pretende poner de manifiesto la importancia de la intensidad del ejercicio físico realizado en el paciente oncológico, así como abordar la búsqueda de un mayor grado de evidencia disponible que respalde la seguridad de la aplicación de distintos espectros de intensidad en el paciente oncológico. De igual modo, se analizan las interacciones de la intensidad con factores dependientes del paciente y factores dependientes del tumor que influyen de manera sustancial la respuesta al tratamiento, la calidad de vida y la supervivencia global de la enfermedad. Asimismo, se destaca la importancia de la evaluación, tanto de la intensidad del ejercicio físico como de estos factores condicionantes, y se exponen y analizan diferentes métodos para llevarla a cabo. Como observación adicional, se notifica el cambio en el paradigma en las definiciones de ejercicio físico aeróbico y anaeróbico, y se proponen nuevas definiciones que facilitan la comprensión y aplicación de distintos rangos de intensidad en el diseño de estudios y en la prescripción de ejercicio físico. Por último, se destaca la necesidad de la figura del médico experto en Medicina Deportiva que realice el diagnóstico, evalúe los factores relacionados y prescriba ejercicio físico en esta y otras situaciones clínicas vulnerables dada la complejidad asociada.

MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda de artículos y recopilación de bibliografía se llevó a cabo en diciembre de 2024 y en enero de 2025, utilizando las bases de datos *PubMed*® y *The Cochrane Library*®. Para la búsqueda y selección de estudios se utilizaron dos estrategias diferentes. Para la búsqueda de **bibliografía principal** se utilizaron las palabras clave “**EXERCISE**”, “**INTENSITY**” y “**CANCER**” utilizando el operador booleano “**AND**”, y se **priorizó la lectura y utilización de publicaciones con mayor grado de evidencia**. No se aceptaron estudios con antigüedad superior a los 5 años (**máxima antigüedad año 2019-2020**) para la inclusión de artículos en la bibliografía principal y solo se aceptaron estudios realizados en la especie humana. Se utilizó el formato de disposición de los artículos “*best match*” en *PubMed*® para ordenar la aparición de los artículos. Únicamente se aceptaron estudios en inglés y en castellano. Para la búsqueda de **bibliografía suplementaria**, utilizada como apoyo para aspectos que no se esclarecían con exactitud con la bibliografía principal, para mayor profundización en temas más específicos, o ante la ausencia de alto grado de evidencia con la bibliografía seleccionada, se utilizaron palabras clave para búsquedas adicionales (**véase Tabla 1.- en anexos**). Para esta búsqueda de bibliografía suplementaria no se utilizaron filtros de antigüedad y se aceptó el acceso a los artículos a través de las fuentes de los propios artículos de la bibliografía principal. Por cuestiones referentes a la extensión disponible, se incluye la bibliografía principal al final de la presente memoria escrita, mientras que la bibliografía suplementaria se adjunta en formato tabla en los anexos (**véase Tabla 4.- en anexos**).

REVISIÓN

INTENSIDAD COMO PIEDRA ANGULAR DE LOS CAMBIOS METABÓLICOS Y ADAPTACIONES AL EJERCICIO FÍSICO. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA INTENSIDAD.

El ejercicio físico es aquella actividad física planificada, estructurada, repetitiva, y con un propósito específico. Las adaptaciones fisiológicas y los cambios bioquímicos que se dan en respuesta a la práctica de ejercicio físico pueden ser crónicos o agudos, y están regidos clásicamente por los principios de **especificidad, sobrecarga progresiva, individualidad y desuso**, entre otros [1].

El principio de especificidad define que las adaptaciones que se dan en respuesta al entrenamiento son altamente específicas del **tipo de actividad** y del **volumen e intensidad** del ejercicio ejecutado, y el principio de sobrecarga progresiva establece que para que se den adaptaciones y beneficios potenciales en respuesta al entrenamiento, se debe incrementar la intensidad y/o volumen del mismo de forma progresiva y proporcional a dichas adaptaciones [1].

El **tipo de actividad** realizada en lo referente al ejercicio físico se ha dividido clásicamente en dos modalidades en la literatura científica: El ejercicio físico **aeróbico** o cardiovascular se caracteriza por el movimiento rítmico y continuo de grandes grupos musculares durante un periodo prolongado y depende energéticamente de la fosforilación oxidativa, mientras que el ejercicio físico **anaeróbico** se caracteriza por una actividad de alta o máxima intensidad y corta duración que depende energéticamente de forma principal del sistema de fosfágenos y la glucólisis anaerobia [2,3].

Entendemos por **volumen** de entrenamiento a la cantidad total de trabajo realizado durante una sesión de entrenamiento o en un periodo específico de tiempo [4]. El volumen se ve influenciado de forma sustancial por la intensidad, de tal manera que la alta intensidad limita la cantidad total de trabajo que se puede realizar sin la aparición de fatiga excesiva. A su vez, la intensidad se ve influenciada por el volumen, de tal manera que a mayor volumen de entrenamiento, menor es la capacidad para mantener una alta intensidad y menor es la capacidad de posponer el momento de aparición de fatiga [5]. A pesar de esta relación volumen-intensidad, hemos de tener en consideración que **las repercusiones metabólicas y las adaptaciones que se dan ante un entrenamiento con una relación volumen alto-baja intensidad no son equivalentes a un volumen bajo-alta intensidad** [5]. Podemos inferir, por lo tanto, que se debe optimizar esta relación de variables a la hora de conseguir la mejor relación riesgo-beneficio al prescribir ejercicio físico en los pacientes oncológicos, con mejores resultados metabólicos y mejores adaptaciones, sin sobrepasar el umbral de esfuerzo deletéreo. En lo relativo a la relación volumen-intensidad, es importante introducir el concepto de **potencia**, término que hace referencia a la capacidad de generar la mayor cantidad de trabajo en el menor tiempo posible, siendo el producto escalar entre la generación de fuerza y la velocidad de movimiento, y que sirve como indicador objetivo de la intensidad [4].

La **intensidad** se define como la tasa de gasto energético durante la actividad, siendo un indicador de la demanda metabólica de la sesión realizada [6]. **La intensidad es el parámetro fundamental** y la piedra angular sobre la que se sostiene la producción de metabolitos posteriores al ejercicio físico, siendo de vital importancia en las adaptaciones que se producen tanto a nivel inmediato como a largo plazo y en la repercusión inmunológica y metabólica del individuo [7,8,9].

La intensidad puede expresarse de forma absoluta o de forma relativa:

- La **intensidad absoluta** se expresa en unidades de equivalentes metabólicos (METs), donde 1 MET equivale a la tasa metabólica en reposo de 3.5mL O₂/kg/min [2], siendo esta medida ampliamente utilizada en la literatura científica independientemente de la modalidad de actividad realizada.
- La **intensidad relativa** se mide en **porcentaje de la capacidad máxima** utilizada durante el ejercicio, y en términos generales, en la evidencia disponible, está influenciada por la modalidad de actividad realizada:
 - Para la realización de ejercicio físico en los que el trabajo clásicamente aeróbico es la actividad predominante, suelen utilizarse métodos como el porcentaje de frecuencia cardíaca máxima (%HR_{max}) o el porcentaje del consumo máximo de oxígeno (%VO_{2max}) [10], o métodos subjetivos como la **prueba del habla o la escala de Borg** [2]. No obstante, algunos autores prefieren el porcentaje de reserva de oxígeno (%VO_{2R}) o el porcentaje de reserva de frecuencia cardíaca (%HRR) porque dichos métodos tienen en consideración el consumo de oxígeno y la frecuencia cardíaca en reposo del sujeto respectivamente, por lo que se consideran métodos más individualizados aunque también menos reproducibles [11,12,13].
 - Para la realización de ejercicio físico clásicamente denominado anaeróbico -siendo el trabajo de fuerza el representante más distintivo en la literatura-, existen métodos de medición de la intensidad relativa ampliamente utilizados como el porcentaje de una repetición máxima (%1RM) [14]. También la intensidad se puede expresar como potencia en forma de **relación carga-velocidad** en kg·m/s, de tal manera que para una misma carga, la potencia será mayor cuanto mayor sea la velocidad a la que se genera la fuerza para movilizar dicha carga, y por tanto mayor será la intensidad [15]. Algunos estudios recientes sugieren el **índice de trabajo** en kg/min como método factible para evaluar la intensidad en el ejercicio de fuerza [16] ;el índice de trabajo tiene la particularidad de incluir tanto la carga de trabajo como los periodos de descanso entre series y tiene una fuerte correlación con otros métodos de evaluación de la intensidad previamente descritos [16]. Otra metodología en auge es la medición de la intensidad a través del **grado de reclutamiento muscular** mediante la electromiografía de alta densidad o el uso de métodos de imagen como la ultrasonografía ultra-rápida [17,18]; estos métodos se fundamentan en que el incremento de la intensidad del ejercicio físico realizado se relaciona con un mayor reclutamiento de unidades motoras y tratan de medir la subconsecuente activación muscular en respuesta al aumento de la intensidad [17].

También se hace uso de métodos subjetivos como puede ser el rango percibido de esfuerzo (**RPE**) [19], que a pesar de tener una menor validez y ser menos reproducibles, pueden utilizarse como herramienta orientativa ante la ausencia de otros métodos más rigurosos.

La **medición de metabolitos** implicados en el metabolismo periférico muscular es otro de los aspectos a tener en cuenta en la evaluación de la intensidad, pues hay sustancias cuya concentración intra y post-ejercicio tiene una relación directa con la misma. El más claro ejemplo es la **concentración de lactato sérico**, ampliamente estudiado en relación con la intensidad del ejercicio, que aumenta de forma considerable cuando su producción supera la capacidad de aclaramiento en el contexto de una mayor demanda metabólica. En el pasado, la literatura científica trataba de establecer una concentración de lactato sérica específica a partir de la cual el individuo a estudio comenzará a pasar de un metabolismo predominantemente aeróbico a un metabolismo anaerobio. Este punto de inflexión fue un término introducido en 1964 por *Wasserman et al.* [20] denominado “umbral anaeróbico”, considerando la anoxia e hipoxia tisular como el mecanismo subyacente del aumento del lactato sérico durante el ejercicio [21]. No obstante, a pesar de que este concepto ha sido utilizado ampliamente en la literatura científica, en los últimos años la investigación en el ámbito de la fisiología deportiva ha demostrado que existen múltiples procesos fisiológicos y fisiopatológicos implicados en el aumento de la concentración de lactato y que es un metabolito sujeto a múltiples variaciones inter e intraindividuales dependiendo del contexto, siendo un **valor dinámico** y que no se debe interpretar exactamente como un reflejo directo de la hipoxia musculoesquelética durante la realización del ejercicio [21]. Podemos inferir, por lo tanto, que establecer una concentración arbitraria como método para medir la intensidad y definir en qué punto concreto comienza a ser predominante el metabolismo anaerobio es un concepto erróneo, y que hablar de “*espectros*” o “*arcos*” de concentración de lactato para medir la intensidad y entender su carácter dinámico es una propuesta más acertada que hablar de este punto de inflexión para un valor de lactato específico.

Recientemente hay estudios que tratan de encontrar una alternativa a la obtención de concentraciones de lactato séricas a través de muestras de sangre periférica [22], pues es una prueba invasiva que dificulta la medición especialmente de forma intra-entrenamiento. El uso de **test salivares** que permitan la medición de lactato [22], junto a otros marcadores que se elevan en saliva durante y posteriormente al ejercicio físico como la metalopeptidasa de matriz 9 (MMP-9), el inhibidor de la proteasa secretora leucocitaria (SLPI) y la creatinquinasa (CK) [23,24] requiere mayor evidencia, reproducibilidad, y validación, pero plantea un nuevo paradigma en la evaluación de metabolitos relacionados con la intensidad, con las adaptaciones agudas y crónicas al ejercicio físico, y con aspectos relevantes de la fisiología deportiva.

Como se ha descrito en el presente apartado, diferentes métodos y modelos tratan de relacionar los valores obtenidos en la evaluación cuantitativa de la intensidad con aspectos cualitativos, de tal manera que el individuo que realiza el ejercicio pueda aproximarse a los rangos de intensidad prescritos, o que pueda ser conocedor y expresar el grado de intensidad al que está realizando el ejercicio mediante métodos subjetivos (**véase Tabla 2.- en anexos**).

No obstante, no existe un consenso establecido en la literatura disponible sobre cuál es el mejor método de evaluación o de prescripción de la intensidad, y los parámetros escogidos dependerán del contexto, del individuo que realice el ejercicio, de las preferencias del facultativo responsable, del diseño y metodología escogidos en el caso de un estudio, y de los medios disponibles.

Planteándonos posibles cuestiones referentes a la evaluación de la intensidad del ejercicio físico, surge un problema de importancia capital: en la actualidad no se disponen de métodos fidedignos que evalúen la **seguridad** de la realización de ejercicio físico de **alta intensidad en pacientes oncológicos** y de sus **potenciales repercusiones**, aunque se disponga de herramientas que permitan medir la intensidad del ejercicio que se realiza. No obstante, existen **factores relacionados con el paciente** y **factores relacionados con el tumor** que repercuten en esta respuesta a los distintos espectros de intensidad del ejercicio realizado, y que son dignos de ser evaluados.

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE ONCOLÓGICO Y LA INTENSIDAD: ESTADO DE FORMA FÍSICA, ESTADO NUTRICIONAL Y ESTADO INMUNOLÓGICO PREVIO.

Según el **principio de individualidad**, existe variabilidad interindividual en las adaptaciones que se dan en respuesta a un mismo entrenamiento estandarizado [1]. Especialmente en pacientes oncológicos, a la hora de determinar cuáles son las posibles repercusiones de la intensidad del ejercicio físico, debemos tener en cuenta algunas consideraciones sobre el **estado previo del individuo**. Estas consideraciones incluyen el **estado de forma física-estado muscular**, el **estado nutricional**, y el **estado inmunológico**, pues estos parámetros están directamente relacionados con la respuesta aguda y crónica al ejercicio físico y se relacionan con la repercusión posterior en los tratamientos oncológicos [25,26,27,28].

Estado de forma física previa del paciente y sus métodos de evaluación.

Los elementos que componen el estado de forma física son la **aptitud cardiorrespiratoria**, la **fuerza muscular**, la **flexibilidad**, y la **aptitud neuromotora** (que incluye a su vez coordinación, agilidad y habilidades motoras) y se relacionan con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas [29,30]. Evaluar los elementos del estado de forma física del individuo tiene una repercusión fundamental en los pacientes oncológicos, puesto que están estrechamente relacionados con la **supervivencia**, la **respuesta al tratamiento** antineoplásico, la aparición de **toxicidad y complicaciones derivadas del tratamiento**, la adherencia y tolerancia al tratamiento sistémico [30, 31,32] y puede ser una herramienta útil para valorar la respuesta posterior a distintas intervenciones terapéuticas. En lo referente a la intensidad y el ejercicio físico, existe una **estrecha relación entre la condición física previa del individuo y la repercusión metabólica y neuroinmunoendocrina en respuesta a la alta intensidad** [33,34]. Los individuos con un **mejor nivel de condición física** previa tienden a experimentar **respuestas metabólicas más eficientes y menos deletéreas** en respuesta a la **alta intensidad**, mayor capacidad de recuperación post-ejercicio y una respuesta antiinflamatoria IL-10 dependiente más pronunciada [34].

Aunque las guías terapéuticas disponibles no proporcionan suficiente evidencia sobre las recomendaciones específicas en lo concerniente a la intensidad del ejercicio físico, sí que se recomienda su realización con el objetivo de mejorar o mantener la condición física previa de los pacientes, mejorar la supervivencia y mejorar su calidad de vida [35,36].

La *American Cancer Society* (ACS) recomienda en sus guías de práctica clínica la **evaluación de la forma física y grado de actividad de los pacientes** [37]. Según la evidencia consultada, no hay una única herramienta de evaluación de la forma física del individuo que se considere la mejor opción para todos los pacientes, ni se dispone de un protocolo específico estandarizado a la hora de evaluar el estado de forma física y estado muscular de los pacientes oncológicos. No obstante, existen ciertas escalas **y herramientas validadas no invasivas** que pueden ser de ayuda para evaluar estos parámetros (**véase Tabla 3.- en anexos**) con sus potenciales ventajas y desventajas en función del contexto.

Estado nutricional previo del paciente y sus métodos de evaluación.

Junto con el estado de forma física, el estado nutricional de los pacientes oncológicos influye de forma significativa en múltiples factores que condicionan la supervivencia. La desnutrición y la caquexia son dos elementos deletéreos que comúnmente aparecen en el paciente oncológico, y se relacionan con peores resultados clínicos, tiempos de hospitalización más prolongados, mayor toxicidad y peor adherencia al tratamiento [38]. En el paciente oncológico, y relacionado con el principio básico de desuso [1], se da un **círculo patológico entre desnutrición-caquexia-pérdida de forma física-inactividad física**, hecho que se perpetúa en el contexto de **un ambiente proinflamatorio y proteolítico sistémico** debido a factores propios del proceso oncológico y **efectos adversos** derivados de los tratamientos antineoplásicos (**véase Figura 1.- en anexos**) [31,39]. Debemos considerar estos entramados fisiopatológicos a la hora de prescribir ejercicio físico, y ajustar la intensidad y el volumen de este en el paciente oncológico, así como aportar soporte nutricional en el caso de que el contexto clínico lo requiera. De no tener en consideración estos aspectos, podrían darse resultados deletéreos debido a un déficit energético no suplido que fomente la caquexia y la fatiga [36] y desbalances metabólicos y neuroinmunoendocrinos en respuesta a una intensidad excesiva en un contexto clínico vulnerable.

La *American Cancer Society* (ACS) recomienda en sus guías de práctica clínica la evaluación del estado nutricional en todos los pacientes oncológicos con el objetivo de prevenir la caquexia y las complicaciones derivadas del tratamiento y de la propia enfermedad y aportar soporte nutricional en el caso de ser necesario [37]. En la literatura y en la práctica clínica actual existen **guías de valoración nutricional** como la propuesta por el consenso **Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)** en 2019, utilizada para diagnosticar la desnutrición en adultos en distintos contextos clínicos [40] (**véase Figura 2.- en anexos**) que incluye el uso de herramientas de cribado validadas como la *Malnutrition Screening Tool* (MST), la *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), el *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS-2002), el *Mini Nutritional Assessment-Short Form* (MNA-SF) y el *Short Nutritional Assessment Questionnaire* (SNAQ).

A pesar de que estos criterios son ampliamente validados por la literatura científica, ampliamente utilizados en la práctica clínica, y tienen un importante valor pronóstico en distintos contextos clínicos (incluidos los procesos oncológicos), **no aluden a las posibles particularidades de la valoración nutricional del paciente oncológico**, sino que son unas guías prácticas generales para el screening, diagnóstico y gravedad de la desnutrición. Estudios más recientes proponen un **algoritmo práctico** de identificación de riesgo nutricional denominado ***Protocol for Nutritional Risk in Oncology (PRONTO)*** como herramienta para la **identificación temprana del riesgo de desnutrición en pacientes oncológicos** que van a iniciar tratamiento [41] (**véase Figura 3.- en anexos**). La importancia de este algoritmo reside en que trata de identificar de forma rápida a los pacientes oncológicos en riesgo de desnutrición en amplios escenarios clínicos y que se pueda implementar de una forma **generalizada y factible** en la consulta habitual de Oncología Clínica **con los medios disponibles**.

La *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)*, la *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)* y la *American Cancer Society (ACS)* recomiendan la **evaluación de la composición corporal en pacientes oncológicos** de forma rutinaria en sus guías de práctica clínica [37,40,42]. Para la evaluación de la composición corporal en el paciente oncológico se han utilizado clásicamente **medidas antropométricas** como la **circunferencia media de la pantorrilla** y circunferencia media de la porción superior del brazo [43], la circunferencia de la cintura y el índice-cintura cadera [44,45] o la evaluación de pliegues cutáneos como el **pliegue tricipital** mediante plicometría [46]. Algunos estudios tratan de evaluar la inclusión de estas medidas objetivas en los criterios GLIM para aumentar su rendimiento diagnóstico y pronóstico en el caso específico de pacientes oncológicos [46].

Las medidas antropométricas son uno de los métodos más estandarizados y accesibles en la evaluación de la composición corporal, y han sido y son comúnmente utilizadas en la práctica clínica para esta finalidad, también en pacientes oncológicos [45]. No obstante, tienen sus limitaciones, como su difícil reproducibilidad, la variabilidad interobservador e intraobservador, la necesidad de experiencia por parte del evaluador, los sesgos en pacientes con descompensación hídrica o con obesidad, y la falta de capacidad para diferenciar entre adiposidad subcutánea y visceral, entre otros muchos inconvenientes [45]. En la actualidad se está dando un **cambio de paradigma en la evaluación de la composición corporal**, teniendo las **técnicas de imagen** cada vez mayor importancia, fiabilidad y validez. Aunque **no existe aún una recomendación formal en las guías de práctica clínica actuales**, la **evaluación de la composición corporal mediante pruebas de imagen** trata de suplir las limitaciones de las medidas antropométricas clásicas y de otras pruebas como la **bioimpedanciometría** -cuyos valores pueden verse intensamente alterados por factores como el grado de hidratación del paciente, la realización de ejercicio previo, la ingesta de alimentos, e incluso la marca comercial del dispositivo [45]- o la **absorbancia dual de rayos X (DEXA)** -que a pesar de ser una de las herramientas más validadas es muy costosa y requiere exposición a radiación [47]-.

La tomografía computarizada (TC) se considera una herramienta precisa y adecuada para la estimación de la masa muscular y puede ser especialmente relevante en el contexto de los pacientes oncológicos, pues es una prueba de imagen que se indica con frecuencia para la estadificación inicial de la enfermedad y la monitorización posterior [45]. Recientes estudios han demostrado que se pueden realizar mediciones en un solo corte axial a nivel de L3 para estimar la composición corporal en pacientes con cáncer, y que estas medidas se correlacionan bien con otros métodos aunque se necesite mayor grado de validación [48], además de estar en estudio el campo de la medición de la composición corporal por **TC asistida por inteligencia artificial** y correlacionarse de forma significativa con los criterios GLIM para el diagnóstico de sarcopenia [49]. La TC, por tanto, puede ser utilizada en el paciente oncológico de forma colateral a la indicación principal de esta prueba para evaluar la composición corporal, aunque no se realice en todos los pacientes. **La resonancia magnética nuclear (RMN)** puede tener mejores resultados y ser más precisa que la TC en la evaluación de la composición corporal [45]; no obstante, su elevado coste y su menor disponibilidad son una desventaja considerable, además de no indicarse con tanta frecuencia como el TC en el contexto de un proceso oncológico. En cuanto a las técnicas de ultrasonido, las guías de *la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)* de 2020 exponen que la evaluación de la composición corporal mediante estas técnicas en pacientes oncológicos tiene un bajo grado de evidencia, y por tanto aún no hay suficiente evidencia ni suficiente grado de estandarización para incluirlo de forma protocolizada en las guías de práctica clínica [47]. No obstante, en estudios recientes la **ecografía** ha demostrado ser coste-efectiva y segura en la evaluación de la composición corporal y la **arquitectura muscular** en pacientes oncológicos, y existe un grado de correlación moderado-fuerte entre la medición del **área transversal del recto femoral** mediante ecografía y otras medidas de masa y funcionalidad muscular utilizadas en la práctica clínica habitual [50,51]. Además, la ecografía presenta la ventaja de no ser ionizante, tener un bajo coste y una gran disponibilidad con respecto a otras técnicas de imagen. Las técnicas de imagen deben ser, por tanto, consideradas como herramientas con gran potencial para la evaluación de la composición corporal en diversas poblaciones clínicas aunque se necesite mayor grado de estandarización para incluirse en las guías de práctica clínica actuales [45,47,49].

Estado y funcionalidad inmunológica previa del paciente y sus métodos de evaluación.

La realización de ejercicio físico induce una serie de repercusiones neuroinmunoendocrinas que pueden ser deletéreas o beneficiosas teniendo en cuenta factores previamente descritos como la forma física y el estado nutricional previo del paciente [27], su contexto clínico [52,53], algunos factores dependientes del tumor y el tratamiento [53], y la intensidad relativa a la que se realice dicho ejercicio [54].

La **repercusión inmunológica** del ejercicio físico de alta intensidad sigue siendo un tema profundamente **controvertido en la literatura científica**, y múltiples estudios emergentes tratan de esclarecer estas cuestiones [56,57,64,65,66].

Se ha demostrado que el ejercicio físico de **alta intensidad tiene mayor repercusión metabólica e inmunológica** que el ejercicio físico de intensidad moderada en lo relativo a la concentración de ciertas citokinas como la **interleukina 6 (IL-6)**, la **interleukina 15 (IL-15)**, la **interleukina 10 (IL-10)** y el **factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)**, entre otras [53,54]. No obstante, es crucial comprender que un aumento en los niveles séricos de ciertas citokinas ante el ejercicio físico de alta intensidad **no implica en todos los casos una mayor actividad funcional** de las mismas [55] ni que estas citokinas se comporten de igual manera en las rutas metabólicas y **vías de señalización** en las que están implicadas cuando se liberan durante o tras la realización del ejercicio físico [56].

La **paradoja de la interleukina 6 (IL-6)** es uno de los aspectos cruciales que se plantean en la realización de ejercicio físico de alta intensidad y los posibles efectos adversos en el paciente oncológico. La IL-6 se libera por el músculo esquelético durante y posteriormente al ejercicio físico, pero también es liberada por los leucocitos y las células estromales en patología inflamatoria crónica y es una de las citokinas predominantes en **microambientes tumorales** [56]. Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de IL-6 aumentan de forma exponencial durante la realización de ejercicio físico, y que hay una relación directa entre los niveles de IL-6 circulante, el grado de reclutamiento muscular y la intensidad del ejercicio realizado [56]. Sin embargo, las distintas vías de señalización dependientes de la IL-6 dan **resultados muy diferentes** en función de la duración de la exposición a esta citokina, de la regulación *upstream* por otros intermediarios, del origen celular de la síntesis de IL-6 y de las células diana asociadas [56] (*véase Figura 4.- en anexos*).

La **IL-15** es una citokina que se libera de forma primaria en las células dendríticas y monocitos/macrófagos [57] y participa en la proliferación y maduración de células **T CD8+ y células NK**, teniendo un papel fundamental en la inmunovigilancia tumoral [57]. La IL-15 también se libera por el músculo esquelético durante la realización del ejercicio físico, y la literatura disponible hasta la fecha sugiere que los niveles de IL-15 aumentan de forma significativa en respuesta al ejercicio de alta intensidad comparado con el de moderada intensidad en pacientes oncológicos [57,53]. **El lugar de producción celular y el tipo de estímulo que desencadena la producción de la IL-15 influye en la cantidad y en la duración de la acción de esta citokina**, existiendo, de nuevo, acciones considerablemente diferentes en función de si el aumento de la IL-15 se da en respuesta al ejercicio físico o a otros estímulos [57]. Existen modelos teóricos que tratan de explicar las distintas respuestas de IL-15 ante la realización de ejercicio de forma aguda y de forma crónica en función del contexto clínico y la señalización basal de IL-15 de los individuos, **siendo la respuesta de la IL-15 diferente si la exposición al ejercicio se da de forma aguda o crónica y si el sujeto es un individuo sano o un paciente oncológico** [58] (*véase Figura 5.- en anexos*). A pesar de los potenciales efectos antioncogénicos de la IL-15 en respuesta al ejercicio físico de alta intensidad, es necesario esclarecer muchos aspectos para poder establecer la “dosis” óptima de ejercicio físico y obtener la mejor relación riesgo-beneficio en los pacientes oncológicos, pues también se liberan otras miokinas que pueden tener efectos paradójicos en la eficiencia de la inmunovigilancia [57].

Actualmente solo hay evidencia en estudios preclínicos de la relación de los niveles séricos de IL-15 post-ejercicio con otros factores interindividuales previamente mencionados, como la composición corporal y con el estado físico cardiorrespiratorio previo del individuo [58] y del potencial efecto anti oncogénico mediado por IL-15 inducido por el ejercicio [58].

La **IL-10** es otra de las citokinas implicadas en el entramado fisiológico ejercicio físico-sistema inmunológico-cáncer y tiene como papel primordial la reducción de la respuesta proinflamatoria disminuyendo secreción de IL-6, IL-1 α , IL-1 β , IL-18, y el TNF- α , y promueve el crecimiento y diferenciación de células B y T, entre otras acciones [59,60]. Paradójicamente, la IL-10 podría tener efectos inmunosupresores y favorecer la progresión en ciertos tipos celulares como el cáncer colorrectal metastásico [61] o el cáncer de pulmón no microcítico [62] mediante vías de señalización como PD-1/PDL1 y JAK1/STAT1/NF- κ B/Notch1 respectivamente. No obstante, en otros tipos celulares como el carcinoma de mama y el melanoma, la sobreexpresión de IL-10 puede tener un papel antiangiogénico y favorecedor de la acción citotóxica antitumoral dependiente de las células T CD8+ [63,64].

Los niveles plasmáticos de IL-10 aumentan de forma indirecta en respuesta al ejercicio físico tanto de alta intensidad-corta duración como de moderada intensidad-mayor duración en personas sanas y activas [55,65]. En individuos con **patología inflamatoria crónica**, a pesar de que los niveles plasmáticos de IL-10 aumenten en respuesta al ejercicio físico de alta intensidad, **la capacidad funcional de IL-10** para fosforilar STAT3 e inhibir la liberación de TNF- α **se ve disminuida ante este estímulo** [55]. Otros factores que influyen en las variaciones de la respuesta funcional de IL-10 ante la práctica de ejercicio físico son el sexo, la presencia de diabetes mellitus tipo II, la presencia de un exceso de adiposidad visceral [65] y, en especial, la **forma física previa** [34]. Aunque se puede hipotetizar que la capacidad funcional de IL-10 podría estar disminuida en respuesta al ejercicio físico de alta intensidad en pacientes oncológicos por su naturaleza proinflamatoria sistémica, no hay evidencia suficiente para asumir y demostrar este hecho en población oncológica [55]. Esta condición dual proinflamatoria *versus* antiinflamatoria de la IL-10, su disociación analítica/funcional en respuesta a distintos estímulos, y su acción dependiente del contexto clínico y de la intensidad del ejercicio realizado dificultan la interpretación de resultados y los posibles desenlaces de una hipo o hiperfunción de la IL-10 en el paciente oncológico en respuesta al ejercicio físico [55,64].

El **TNF- α** es otra de las citokinas fundamentales relacionadas con el ejercicio físico, y tiene efectos contradictorios en prácticamente todos los tipos de procesos oncológicos (**véase Figura 6.- en anexos**) [66]. Por un lado, a **concentraciones altas**, el TNF- α tiene la capacidad de promover la **capacidad antitumoral** del sistema inmunitario mediante la inducción de la apoptosis de células neoplásicas, conducir a los macrófagos asociados al tumor hacia el fenotipo antitumoral M1, guiar a neutrófilos y monocitos hacia el sitio tumoral, y disminuir la angiogénesis del tumor [66]. Por otra parte, el TNF- α a **concentraciones bajas** puede tener **efectos protumorales**, acciones de proliferación celular, progresión tumoral, favorecer la migración y la angiogénesis tumoral y promover el desarrollo de metástasis [66].

Otros de los factores relacionados con la acción dual pro o antitumoral del TNF- α son la presentación de **distintas isoformas** del mismo (s-TNF α /tm-TNF α), los diferentes niveles de expresión de proteínas de la familia **BCL-2**, la activación de unas u otras vías de las **caspasas** y la variación en la expresión de **diferentes proteínas reguladoras** de sus vías de señalización, entre otros mecanismos [66].

El TNF- α se relaciona con el ejercicio físico, de manera que la intensidad del mismo modifica su concentración, su vía de señalización predominante y sus acciones biológicas, al igual que ocurre con muchas otras citokinas [34,66]. Inmediatamente después de la realización de ejercicio físico de alta intensidad, los niveles de TNF- α en sangre periférica aumentan de forma transitoria [34] y estos niveles pueden mantenerse elevados de forma crónica ante una situación de **sobreentrenamiento**, perpetuándose una condición proinflamatoria que afecta también a las vías de señalización de otras citokinas relacionadas, como la IL-6 [67]. Por el contrario, la exposición a **ejercicio físico de intensidad moderada a largo plazo** induce una disminución de los niveles plasmáticos de TNF- α , IL-6, y proteína C reactiva entre otras citokinas y metabolitos, teniendo efectos antiinflamatorios en sujetos sanos [68]. Para algunas citokinas sí que se han planteado hipótesis y sí que hay estudios que traten de esclarecer las vías de señalización implicadas en respuesta al ejercicio físico de distintas intensidades, las adaptaciones que se dan en estas vías de señalización a corto y largo plazo ante el ejercicio agudo y crónico, y sobre sus posibles efectos biológicos en el cáncer. No obstante, en cuanto al **TNF- α** , aún **no se ha encontrado evidencia** sobre estos aspectos en el caso específico del paciente oncológico y al igual que con otras citokinas, no podemos relacionar directamente un aumento de concentraciones plasmáticas de TNF- α con un aumento de funcionalidad, pues existen otros factores previamente mencionados que influyen en su acción biológica y son particularmente complejos de estudiar en el paciente oncológico.

En el cáncer, además de las alteraciones de las citokinas que se dan en respuesta a la realización de ejercicio físico, se dan alteraciones en la homeostasis inmunitaria de forma basal que favorecen la oncogénesis, que pueden ser **inmunoestimuladoras e inmunosupresoras de forma coexistente** [69], lo que añade dificultad a la interpretación de los posibles resultados.

Por un lado, existe una **situación proinflamatoria** basal, aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y un aumento de citokinas como el TNF- α , la IL-6, la IL-1 β , la IL-4, la IL-10 y el TGF- β en el microambiente tumoral y de forma sistémica, que favorecen la proliferación e invasión celular y la angiogénesis [70]. Sin embargo, **a pesar de esta situación proinflamatoria**, se dan fenómenos de polarización de las respuestas M2 y N2 de macrófagos y neutrófilos asociados al tumor respectivamente, favoreciendo un microambiente de **inmunosupresión y evasión de los sistemas de inmunovigilancia**, entre otras muchas alteraciones [70]. Las células encargadas de la inmunovigilancia tumoral como las **células dendríticas**, las **células NK** y los **linfocitos T CD8+** sufren **disfunciones y señales inmunosupresoras** que impiden su correcta acción citotóxica y su papel antitumoral queda atenuado por múltiples y complejas vías de señalización, entre ellas **PD1/PDL1, JAK-STAT3 y NF- κ B** [70].

En lo relativo al **microambiente tumoral y el ejercicio físico**, estudios preclínicos han demostrado que el ejercicio físico de moderada intensidad a largo plazo podría inducir una repolarización de macrófagos asociados al tumor al **fenotipo antitumoral M1** y mejorar la función citotóxica periférica de **células NK** en individuos sanos e individuos con cáncer [71], y hay evidencia sobre los beneficios del ejercicio físico de moderada intensidad sobre la función inmunológica y la mejora de la vigilancia tumoral [71], pero aún se desconocen cuáles podrían ser los resultados globales de estas respuestas, las diferentes acciones biológicas que pueden darse en otros rangos de intensidades, y no hay evidencia disponible que logre esclarecer estos aspectos. Existen, además, **alteraciones inmunitarias que pueden ser comunes** en los ambientes microtumores de varios tipos celulares de cáncer [70], pero también hay **alteraciones inmunológicas de carácter heterogéneo** a nivel sistémico y a nivel microtumoral cuya naturaleza y/o magnitud son dependientes del **tipo de tumor** [72], del **estadio tumoral** [73], del **tipo del tratamiento** que se recibe [74] y que a su vez están influenciadas por **factores interindividuales**. Estas anomalías inmunitarias en el paciente oncológico, junto con la complejidad que supone la evaluación de las interacciones entre la acción biológica de las citokinas y la respuesta al ejercicio físico en amplios rangos de intensidad, suponen una verdadera limitación en la determinación de conclusiones sólidas sobre la seguridad, la fiabilidad y reproducibilidad de los métodos utilizados y del posible impacto beneficioso o deletéreo en la enfermedad.

En el contexto de pacientes oncológicos, el método que más se aproxima a evaluar de forma integral la funcionalidad del sistema inmunitario es el “**Immunoscore**”, que cuantifica la infiltración del ambiente microtumoral y del margen de invasión por linfocitos T CD3+ y T CD8+ mediante técnicas de inmunohistoquímica y/o inmunofluorescencia [75]. El immunoscore ha sido considerado y recomendado en las guías de práctica clínica de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) como método de clasificación en el cáncer digestivo, especialmente en el cáncer colorrectal, y tiene un alto valor pronóstico y predictivo en esta neoplasia [75]. A pesar de ser un ampliamente validado en el cáncer colorrectal, el immunoscore tiene algunas limitaciones, como puede ser la variabilidad entre los cortes histológicos obtenidos y su menor grado de evidencia y estandarización en cuanto a aplicabilidad en otros tipos celulares, pero se están obteniendo resultados similares al colorrectal en otros cánceres digestivos como el esofágico y el gástrico, y en el melanoma, carcinoma de mama y carcinoma de pulmón [76], por lo que es una herramienta con gran potencial pronóstico y con una posible repercusión considerable en la toma de decisiones terapéuticas en un futuro no muy lejano.

FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR Y LA INTENSIDAD: TIPO DE TUMOR, ESTADIO, TRATAMIENTO Y SUS COMPLICACIONES.

Además de los factores relacionados con el paciente, existen factores relacionados con el propio tumor que condicionan la respuesta a los distintos espectros de intensidad del ejercicio físico realizado, y que a su vez están interrelacionados entre sí. Entre estos factores, se encuentran el **tipo de tumor** [77], el

estadio en el que se encuentre, y el **tratamiento** seleccionado, así como las posibles **complicaciones** derivadas del tratamiento.

En ciertos **tipos tumorales**, como los **relacionados con la adiposidad y el exceso de estrógenos** como son el **cáncer de mama** y de **endometrio** [37], el ejercicio físico podría tener una mayor repercusión que en otros, puesto que influye en la mejora de la composición corporal, disminuye la adiposidad, y mejora la resistencia a la insulina, que a su vez puede tener un efecto atenuador de la actividad aromatasa, y por tanto una menor producción y exposición tumoral a estrógenos, entre otros muchos factores condicionantes [77] (**véase Figura 7.- en anexos**). En el cáncer de mama y el cáncer de endometrio, la obesidad en el momento del diagnóstico se ha relacionado con mayores tasas de mortalidad por todas las causas en ambos procesos oncológicos, y con mayores tasas de recurrencia en el cáncer de mama [37]. El **ejercicio físico de alta intensidad** en mujeres tiene una repercusión significativa en los niveles circulantes de estradiol y marcadores indicadores de un exceso de adiposidad, disminuyendo ambos de forma más marcada en respuesta al ejercicio de alta intensidad [78] y es más efectivo en la mejora de la composición corporal que el ejercicio de moderada intensidad a igualdad de volumen de entrenamiento en mujeres postmenopáusicas [79], lo que podría contribuir de forma positiva en el cáncer de mama y endometrio de forma más consistente que en otros tipos de tumores por estar relacionado con estos parámetros cruciales en su fisiopatología.

En otros tumores como los **tumores gastrointestinales**, los **tumores de cabeza y cuello**, y en el **cáncer de pulmón microcítico** aparecen **caquexia y sarcopenia** con mayor frecuencia, y una mayor **susceptibilidad a efectos adversos** derivados de la terapia sistémica, que a su vez contribuyen a esta situación [80]. En estas neoplasias en los que estos riesgos están aumentados, es especialmente relevante **adaptar la intensidad** del ejercicio físico y tener en consideración el aporte energético, pues de lo contrario podría darse una situación que perpetúe la caquexia y la sarcopenia [36].

En cuanto al **estadio tumoral**, no existe evidencia sólida en cuanto a cómo el ejercicio físico de distintos espectros de intensidad podría afectar a tumores en distintos estadios. No obstante, las guías de la *American College of Sports Medicine* (ACSM) especifican que se debe de tener precaución con los ejercicios de carga y ejercicios de alto impacto en pacientes con metástasis óseas [36] y las guías de práctica clínica de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) indican que aunque el ejercicio es seguro en pacientes con enfermedad metastásica en términos generales, es necesario un mayor grado de evidencia que permita realizar recomendaciones más concretas en esta población [35].

Los **tratamientos en estadios avanzados**, por norma general suelen ser sistémicos y más agresivos que en estadios localizados [80], lo que puede contribuir de forma sustancial a la presencia de efectos deletéreos derivados del tratamiento que puedan propiciar una situación clínica desfavorable para la realización de ejercicio físico de alta intensidad, o la presencia de sarcopenia y caquexia [80].

El **tipo de tratamiento** que el paciente recibe es otro aspecto crucial que debemos tener en cuenta para adaptar la intensidad del ejercicio físico realizado. Un buen estado de forma física **al momento del diagnóstico** mejora la adherencia y el perfil de toxicidad del futuro tratamiento antineoplásico [38], pero también la realización de ejercicio físico **durante el tratamiento** mejora la calidad de vida, la forma física, la aparición de caquexia y fatiga, y la aparición de algunos efectos adversos derivados del tratamiento [35,37,81]. Aunque la realización de ejercicio físico **generalmente es seguro** en pacientes oncológicos [35,36], es necesario **adaptar la intensidad** y otros parámetros del ejercicio realizado a la **fase del tratamiento** en la que se encuentra el paciente, y a las **fluctuaciones en la forma física** que se dan en respuesta a la **toxicidad** del mismo, pues afecta al rendimiento, a la tolerancia y a la **capacidad de recuperación** postejercicio, y se relaciona con el **círculo patológico desnutrición-caquexia-pérdida de forma física-inactividad física** [31,35,36,39] (*véase Figura 1.- en anexos*).

El tipo de tratamiento que más evidencia presenta en relación con la **afectación de la forma física y la recuperación postejercicio** es la **quimioterapia** [36]. Entre los regímenes administrados, la quimioterapia con **antraciclinas** por sus efectos **cardiotóxicos** puede influir significativamente en la forma física del paciente [80,82]. En términos de pérdida de masa muscular y aparición de sarcopenia y caquexia, la **doxorubicina**, el **cisplatino** y el esquema con ácido folínico, fluorouracilo e irinotecán (**FOLFIRI**) han demostrado una **mayor toxicidad muscular** [80]. Aunque aún se desconocen las vías concretas por las cuales los diferentes agentes quimioterápicos pueden afectar a la recuperación postejercicio, existen ciertos mecanismos que se consideran contribuyentes [36,83] (*véase Figura 1.- en anexos*).

La **radioterapia** en general afecta a la regeneración y recuperación muscular por la disminución de células satélite musculoesqueléticas [83] (*véase Figura 1.- en anexos*). Además, la **radioterapia torácica** en el contexto de cáncer de mama, pulmón y linfoma mediastínico también se asocia a una mayor afectación de la forma física, así como con una mayor aparición de fatiga y disnea, principalmente en relación con la **cardiotoxicidad** derivada del tratamiento [84]. Otros mecanismos asociados a la fatiga por radioterapia torácica son la **fibrosis** pulmonar y cardíaca, aunque en ciertos casos aparecen los síntomas pero no se constatan estas alteraciones, lo que sugiere que hay otros procesos implicados [85].

La **inmunoterapia** también pueden dar lugar a fatiga, artralgias, neuropatía periférica y miopatía, que a su vez pueden afectar a la realización, tolerancia y recuperación del ejercicio físico, aunque estos son efectos comunes en las **terapias sistémicas** en su conjunto [35,36]. Las interacciones inmunológicas específicas que se dan entre los tratamientos de inmunoterapia en el cáncer, el microambiente tumoral, y el ejercicio físico de alta intensidad son complejos y aun relativamente desconocidas. No obstante, sí se conoce y se ha demostrado en estudios preclínicos el papel del ejercicio físico en la mejora de la respuesta ante agentes inmunoterápicos, aunque sin discernir en la intensidad del ejercicio realizado [86].

A pesar de que existe cierta evidencia sobre cómo estos mecanismos dependientes del tumor pueden interaccionar con los otros factores descritos, **no existen recomendaciones específicas ni evidencia disponible sobre cómo la intensidad de la realización de ejercicio físico** afecta a distintos grupos de pacientes clasificados por tipo tumoral, estadio y tratamiento prescrito.

DISCUSIÓN

La **intensidad** es el parámetro *princeps* en la producción de **metabolitos posteriores al ejercicio físico**, siendo de vital importancia en las adaptaciones que se producen tanto a nivel inmediato como a largo plazo y en la repercusión metabólica e inmunológica del individuo [7,8,9]. Las guías de práctica clínica actuales desarrolladas por la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y la *American College of Sports Medicine* (ACSM) recomiendan la realización de ejercicio físico “*aeróbico y de fuerza*” a los pacientes oncológicos, incluso durante el tratamiento activo [35,36]. No obstante, **no se ha determinado la dosis óptima de ejercicio que se debe realizar**, y solo se ha respaldado la seguridad de la realización de ejercicio físico de moderada intensidad, **sin hacerse mención del ejercicio de alta intensidad**. El problema que se plantea ante esta cuestión es **que existe un espectro de intensidad del ejercicio físico aún inexplorada**, y es necesario disponer de evidencia actualizada que evalúe el riesgo-beneficio de estos espectros de intensidad en pacientes oncológicos con distintos perfiles clínicos.

Conociendo la importancia de la intensidad y su interacción con distintos factores pronósticos de relevancia en el cáncer, debemos ser cautos a la hora de evaluar este parámetro. Algunos métodos de evaluación son únicamente aplicables si se disponen de ciertos medios disponibles, pero con alto grado de correlación con la realidad. Otros métodos son aplicables de forma sencilla, pero a la vez son poco reproducibles y de dudosa fiabilidad, como son los métodos subjetivos. La tendencia de la investigación actual en fisiología deportiva es encontrar métodos de evaluación más fiables, pero a la vez menos costosos, más disponibles, y que permitan una valoración menos invasiva. Es de utilidad conocer los diferentes métodos de los que disponemos para evaluar y prescribir la intensidad del ejercicio físico, tanto para tener una comprensión profunda de la literatura científica disponible, como para su posterior aplicación en la práctica clínica.

El paciente oncológico tiene un **perfil clínico singular**, en el que múltiples factores pueden dar lugar a un sinfín de resultados y complejos entramados fisiopatológicos. Un ejemplo de ello es el círculo patológico que se da entre la **desnutrición-caquexia-pérdida de forma física-inactividad física**, cuyos factores implicados se relacionan de forma directa con el ejercicio físico y con la intensidad de éste, así como con la toxicidad y tolerancia al tratamiento. A pesar de que no dispongamos de evidencia sólida que evalúe el ejercicio de alta intensidad en el paciente oncológico, sí que disponemos de métodos que evalúen los factores en los que podría repercutir la misma.

El **estado de forma física** es uno de estos factores, cuyos métodos de evaluación se describen y se discuten en el presente trabajo (**véase Tabla 3.- en anexos**). La forma física del paciente se relaciona con la supervivencia, la respuesta al tratamiento antineoplásico, la aparición de toxicidad y complicaciones derivadas del tratamiento [30,31,32], y a su vez existe una estrecha relación entre la condición física previa del individuo y la repercusión metabólica y neuroinmunoendocrina en respuesta a la alta intensidad [33,34]. Por ello, es de crucial relevancia evaluarlo de forma inicial en el paciente oncológico con al menos uno de los métodos disponibles (**véase Tabla 3.- en anexos**) y monitorizarlo en ulteriores consultas para tratar de tomar medidas que eviten o minimicen la pérdida de forma física.

No se ha demostrado que exista un método específico superior a los demás, ni existe un método estandarizado para todos los casos, pero sí es **recomendable realizar una evaluación de la forma física** con al menos uno de los métodos disponibles, presentando además la ventaja de ser no invasivos [37].

El estado nutricional es otro de los factores incluidos en esta respuesta al ejercicio, y existen herramientas validadas para realizar el diagnóstico de desnutrición de manera estandarizada como los criterios propuestos por la *Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)* [40] (**véase Figura 2.- en anexos**). A pesar de que estos métodos son ampliamente utilizados, no hacen alusión específica a la valoración del paciente oncológico, sino que se aplican a pacientes en distintos contextos clínicos incluido el cáncer. Requieren, además, de una valoración exhaustiva con distintos métodos validados, por lo que muchas veces son de **difícil realización** en la consulta habitual de Oncología Médica. En respuesta a la necesidad de la evaluación de un parámetro tan crucial como es el estado nutricional, surgen métodos como el *Protocol for Nutritional Risk in Oncology (PRONTO)* para la identificación temprana del riesgo de desnutrición en pacientes oncológicos que van a iniciar tratamiento, **más aplicable** en consulta dadas sus características (**véase Figura 3.- en anexos**) como método de cribado y selección de pacientes que podrían requerir intervención nutricional, aunque no como método diagnóstico [41].

El estado inmunológico del paciente es otro de los aspectos cruciales que forma parte del entramado fisiopatológico entre ejercicio y cáncer. Sin embargo, el estado inmunológico es probablemente el **parámetro más difícil de evaluar** y muchas veces se recurre a métodos invasivos. **La elevación de citokinas** que se da en respuesta al ejercicio físico de distintas **intensidades no implica un aumento de funcionalidad** de dichas citokinas y puede repercutir en las distintas vías de señalización en las que están implicadas y tener respuestas biológicas muy dispares [56,57,66]. Debido a esta condición dual de la respuesta inmune ante el ejercicio, aún no existe evidencia sustancial que responda sólidamente a cómo se comportan las distintas miokinas liberadas en función de la intensidad del ejercicio físico realizado, y las posibles repercusiones nocivas que dicha liberación de citokinas podría tener en los procesos oncológicos y en el microambiente tumoral. No obstante, existen algunos estudios que tratan de esclarecer estos aspectos, aún sin conclusiones fehacientes [56,57,64,65,66].

Además de estos factores dependientes del propio paciente, también deben de tenerse en cuenta **factores dependientes del tumor**, como son el **tipo de tumor**, el **estadio tumoral**, el **tratamiento** indicado, y sus **complicaciones**. Estos factores, siendo la **terapia sistémica** el factor que más repercute, se comportan de forma diferente y tienen resultados dispares en función del estado físico, el estado nutricional, y el estado inmunológico del individuo, así como con la intensidad del ejercicio físico que se realiza [35,36].

A pesar de existir evidencia entre la relación entre estos factores, **no hay un amplio abanico de estudios que trate de solucionar estos aspectos desde un punto de vista global**. Una de las causas probables por las cuales no hay evidencia disponible sobre los posibles resultados del ejercicio de distintos espectros de intensidad, es porque probablemente **los propios factores pueden actuar como variables de confusión entre sí**, pero a su vez **es necesario tener una perspectiva global de cómo se repercuten y se relacionan mutuamente**.

En relación con el **diseño de estos estudios**, se ha notificado, realizando la presente revisión, un **cambio en el paradigma** de las modalidades de ejercicio descritas en los modelos experimentales. La evidencia más emergente trata de **sustituir los conceptos de ejercicio físico “aeróbico” y “anaeróbico”** por ejercicio físico “continuo” y “discontinuo”. El **ejercicio físico continuo** sería aquella actividad física planificada que se realiza sin pausas o mantiene de forma constante el grado de intensidad. El **ejercicio físico discontinuo** sería aquella actividad física planificada que se realiza alternando periodos de descanso y de actividad, o periodos de menor y mayor intensidad. Los antiguos conceptos “aeróbico” y “anaeróbico” llevaban implícitos ciertas connotaciones sobre la intensidad y sobre las modalidades deportivas asociadas, por lo que, a partir de cierto grado de intensidad, el ejercicio aeróbico se consideraría anaeróbico y viceversa, además de asociarse a ciertas metodologías de entrenamiento. No obstante, estas definiciones, ciertamente obsoletas, están transitando hacia el nuevo modelo expuesto para tratar de **facilitar la prescripción de ejercicio físico y el diseño de estudios** y la utilización de diferentes medios para realizar ejercicio físico en distintos espectros de intensidad. Tanto el ejercicio físico continuo como el discontinuo **podrían prescribirse a cualquier rango de intensidad**, independientemente de la modalidad deportiva realizada, y tendrán **un impacto metabólico diferente**.

La profunda complejidad inherente a estos procesos declara la necesidad de la figura de un médico experto en Medicina Deportiva responsable del diseño de estudios, del diagnóstico, de la evaluación de los factores asociados y de la prescripción de ejercicio físico, no solo en el ámbito experimental, sino también en la práctica clínica diaria.

CONCLUSIONES

- La intensidad es el parámetro fundamental por el cual se rigen las adaptaciones y cambios metabólicos del ejercicio físico que pueden repercutir en la respuesta al tratamiento y la supervivencia del paciente oncológico.
- En la actualidad no se disponen de métodos fidedignos que evalúen la seguridad del ejercicio físico de alta intensidad en el paciente oncológico y las guías de práctica clínica actuales no hacen referencia al ejercicio físico de alta intensidad en pacientes con este perfil clínico.
- En el paciente oncológico se forma un entramado fisiopatológico entre el estado nutricional, el estado de forma física, el estado inmunitario, y los factores dependientes del tumor y su tratamiento, y hay que tenerlos en consideración en la realización y la adecuación de la intensidad del ejercicio físico.
- Es fundamental disponer de métodos y llevar a cabo la evaluación de la intensidad del ejercicio, el estado de forma física, el estado nutricional, y el estado inmune del paciente.
- Las definiciones de ejercicio físico aeróbico y anaeróbico están quedando relegadas por la evidencia científica más emergente y es más acertado hablar de ejercicio físico continuo y discontinuo para aplicar distintos rangos de intensidad en el diseño de los estudios y en la prescripción de ejercicio físico.
- La figura del médico experto en Medicina Deportiva es fundamental para el diagnóstico y prescripción de ejercicio físico en el paciente oncológico y en otras situaciones clínicas vulnerables.

BIBLIOGRAFÍA

2. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA* 2019;320:2020-8.
5. Matomäki P, Heinonen OJ, Nummela A, Kyröläinen H. Endurance training volume cannot entirely substitute for the lack of intensity. *PLoS One* 2024;19:e0307275.
9. Islam H, Tsai SH, Figueiredo C, Jackson GS, Marcotte-Chénard A, Bosak J, et al. Direct assessment of leukocyte signalling and cytokine secretion reveals exercise intensity-dependent reductions in anti-inflammatory cytokine action. *J Physiol* 2024;602:2717-36.
19. Suchomel TJ, Nimphius S, Bellon CR, Hornsby WG, Stone MH. Training for Muscular Strength: Methods for Monitoring and Adjusting Training Intensity. *Sports Med* 2021;51:2051-66.
21. Poole DC, Rossiter HB, Brooks GA, Gladden LB. The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *J Physiol* 2021;599:737-67.
27. Jain R, Handorf E, Khare V, Blau M, Chertock Y, Hall MJ. Impact of Baseline Nutrition and Exercise Status on Toxicity and Outcomes in Phase I and II Oncology Clinical Trial Participants. *Oncologist* 2020;25:161-9.
31. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol* 2019;28:2107-18.
34. Antunes BM, Campos EZ, Dos Santos RVT, Rosa-Neto JC, Franchini E, Bishop NC, et al. Anti-inflammatory response to acute exercise is related with intensity and physical fitness. *J Cell Biochem* 2019;120:5333-42.
35. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. *JCO* 2022;40:2491-507.
36. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:2375-90.
37. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, Howe CL, Kushi LH, Caan BJ, et al. American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2022;72:230-62.
38. Jain R, Handorf E, Khare V, Blau M, Chertock Y, Hall MJ. Impact of Baseline Nutrition and Exercise Status on Toxicity and Outcomes in Phase I and II Oncology Clinical Trial Participants. *Oncologist* 2020;25:161-9.
39. Lavalley S, Valerio MR, Masiello E, Gebbia V, Scandurra G. Unveiling the Intricate Dance: How Cancer Orchestrates Muscle Wasting and Sarcopenia. *In Vivo* 2024;38:1520-9.
40. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:207-17.
41. Muscaritoli M, Bar-Sela G, Battisti NML, Belev B, Contreras-Martínez J, Cortesi E, et al. Oncology-Led Early Identification of Nutritional Risk: A Pragmatic, Evidence-Based Protocol (PRONTO). *Cancers (Basel)* 2023;15:380.
42. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40:2898-913.
45. Shah UA, Ballinger TJ, Bhandari R, Dieli-Cornwright CM, et al. Imaging modalities for measuring body composition in patients with cancer: opportunities and challenges. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2023;2023:56-67.
46. Yin L, Fan Y, Lin X, Zhang L, Li N, Liu J, et al. Fat mass assessment using the triceps skinfold thickness enhances the prognostic value of the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria in patients with lung cancer. *Br J Nutr* 2022;127:1506-16.

47. Sheean P, Gonzalez MC, Prado CM, McKeever L, Hall AM, Braunschweig CA. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Guidelines: The Validity of Body Composition Assessment in Clinical Populations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44:12-43.
53. Kim JS, Taaffe DR, Galvão DA, Clay TD, Redfern AD, Hart NH, et al. Acute effect of high-intensity interval aerobic exercise on serum myokine levels and resulting tumour-suppressive effect in trained patients with advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;26:795-801.
54. Cerqueira É, Marinho DA, Neiva HP, Lourenço O. Inflammatory Effects of High and Moderate Intensity Exercise- A Systematic Review. *Front Physiol* 2019;10:1550.
55. Islam H, Tsai SH, Figueiredo C, Jackson GS, Marcotte-Chénard A, Bosak J, et al. Direct assessment of leukocyte signalling and cytokine secretion reveals exercise intensity-dependent reductions in anti-inflammatory cytokine action. *The Journal of Physiology* 2024;602:2717-36.
56. Orange ST, Leslie J, Ross M, Mann DA, Wackerhage H. The exercise IL-6 enigma in cancer. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2023;34:749-63.
57. Farley MJ, Bartlett DB, Skinner TL, Schaumberg MA, Jenkins DG. Immunomodulatory Function of Interleukin-15 and Its Role in Exercise, Immunotherapy, and Cancer Outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2023;55:558-68.
58. Farley MJ, Boytar AN, Adlard KN, Salisbury CE, Hart NH, et al. Interleukin-15 and high-intensity exercise: relationship with inflammation, body composition and fitness in cancer survivors. *J Physiol* 2024;602:5203-15.
64. Salkeni MA, Naing A. Interleukin-10 in cancer immunotherapy: from bench to bedside. *Trends Cancer* 2023;9:716-25.
65. Proschinger S, Schenk A, Weßels I, Donath L, Rappelt L, Metcalfe AJ, et al. Intensity- and time-matched acute interval and continuous endurance exercise similarly induce an anti-inflammatory environment in recreationally active runners: focus on PD-1 expression in Tregs and the IL-6/IL-10 axis. *Eur J Appl Physiol* 2023;123:2575-84.
66. Mercogliano MF, Bruni S, Mauro F, Elizalde PV, Schillaci R. Harnessing Tumor Necrosis Factor Alpha to Achieve Effective Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)* 2021;13:564.
70. Li L, Yu R, Cai T, Chen Z, Lan M, Zou T, et al. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment. *Int Immunopharmacol* 2020;88:106939.
71. Buss LA, Dachs GU. Effects of Exercise on the Tumour Microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2020;1225:31-51.
75. Marliot F, Lafontaine L, Galon J. Immunoscore assay for the immune classification of solid tumors: Technical aspects, improvements and clinical perspectives. *Methods Enzymol* 2020;636:109-28.
77. Larson EA, Dalamaga M, et al. The role of exercise in obesity-related cancers: Current evidence and biological mechanisms. *Semin Cancer Biol* 2023;91:16-26.
80. Novinger LJ, Weinzierl NM, et al. Diversity in chemotherapy-induced cachexia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2025;328:C139-47.
83. León-Reyes LI, Canto P, Coral-Vázquez RM. El músculo y el cáncer: una relación bidireccional. *Fisiopatología y consecuencias. Investigación en Discapacidad* 2023;9:136-46.

LA IMPORTANCIA DE LA INTENSIDAD DEL EJERCICIO FÍSICO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO: UNA REVISIÓN NARRATIVA

AUTORA: IRENE MARTÍN DE PRADO; TUTORA: DRA. RAQUEL BLASCO REDONDO

UVa



ABSTRACT

La intensidad es un parámetro fundamental en la repercusión metabólica y en las adaptaciones agudas y crónicas que se dan en respuesta al ejercicio físico. Con la presente revisión narrativa se pretende poner de manifiesto la importancia de la intensidad del ejercicio físico realizado en el paciente oncológico, así como abordar la búsqueda de un mayor grado de evidencia disponible que respalde la seguridad de la aplicación de distintos espectros de intensidad en el paciente oncológico. De igual modo, se analizan las interacciones de la intensidad con factores dependientes del paciente y factores dependientes del tumor que influyen de manera sustancial la respuesta al tratamiento, la calidad de vida y la supervivencia global de la enfermedad. Asimismo, se destaca la importancia de la evaluación, tanto de la intensidad del ejercicio físico como de estos factores condicionantes, y se exponen y analizan diferentes métodos para llevarla a cabo. Como observación adicional, se notifica el cambio en el paradigma en las definiciones de ejercicio físico aeróbico y anaeróbico, y se proponen nuevas definiciones que facilitan la comprensión y aplicación de distintos rangos de intensidad en el diseño de estudios y en la prescripción de ejercicio físico. Por último, se destaca la necesidad de la figura del médico experto en Medicina Deportiva que realice el diagnóstico, evalúe los factores relacionados y prescriba ejercicio físico en esta y otras situaciones clínicas vulnerables dada la complejidad asociada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed® y The Cochrane Library® con las palabras clave "EXERCISE", "INTENSITY" y "CANCER" para la bibliografía principal, priorizando los estudios con mayor grado de evidencia y aplicando filtros de antigüedad no superior a los 5 años. Se utilizaron otras palabras clave y criterios más laxos para la búsqueda de la bibliografía suplementaria.



REVISIÓN

- La **intensidad es el parámetro fundamental** por el cual se rigen las adaptaciones y cambios metabólicos del ejercicio físico que pueden repercutir en la respuesta al tratamiento y la supervivencia del paciente oncológico.
- En el paciente oncológico, y relacionado con el principio básico de desuso, se da un **círculo patológico entre desnutrición-caquexia-pérdida de forma física-inactividad física**, hecho que se perpetúa en el contexto de un ambiente proinflamatorio y proteolítico sistémico debido a factores propios del proceso oncológico y efectos adversos derivados de los tratamientos antineoplásicos.
- Existen **factores relacionados con el paciente y factores relacionados con el tumor** que repercuten en la respuesta a los distintos espectros de intensidad del ejercicio realizado, y que deben ser evaluados.
- Los factores relacionados con el paciente incluyen el **estado de forma física**, el **estado nutricional** y el **estado inmunológico** previo. Para el estudio de la forma física existen múltiples métodos validados y no invasivos, aunque aún no existe un método estándar de evaluación que pueda ser considerado superior a los demás. Para la valoración del estado nutricional existen el método PRONTO para el cribado de desnutrición, y el método GLIM para su diagnóstico. La evaluación del estado inmunitario del paciente y su respuesta al ejercicio es dificultoso y en muchos casos invasivo, debido a factores complejos relacionados con ciertas citocinas como la IL-6, la IL-15, la IL-10 y el TNF- α , que tienen una acción dual en función de múltiples condicionantes.
- Los factores relacionados con el tumor incluyen el **tipo de tumor**, el **estadio tumoral**, el **tratamiento recibido** y las **complicaciones** derivadas del mismo. La **terapia sistémica**, especialmente la **quimioterapia** es el factor relacionado con el tumor que más se relaciona con la repercusión del ejercicio físico y que más interacciona con otros factores relacionados.

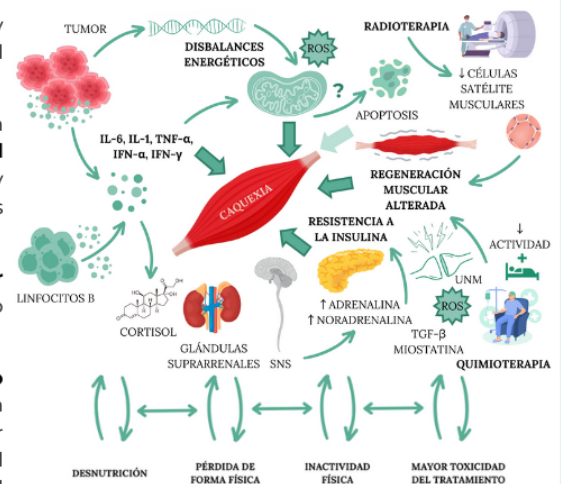


FIGURA 1.- CÍRCULO PATOLÓGICO DESNUTRICIÓN-CAQUEXIA-PÉRDIDA DE FORMA FÍSICA-INACTIVIDAD FÍSICA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

Fuente: Elaboración propia.

Adaptación de: Leon-Reyes, L et al. [83]

FIGURA 3.- PROTOCOL FOR NUTRITIONAL RISK IN ONCOLOGY (PRONTO) PARA EL CRIBADO Y LA IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DEL RIESGO DE DESNUTRICIÓN EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.

Fuente: Elaboración propia.

Adaptación de: Muscaritoli, M et al.[41]

PRONTO: Protocol for Nutritional Risk in Oncology

PREGUNTA 1 – EVALÚA EL PESO CORPORAL

¿Ha perdido peso de forma no intencionada (5-10% o más) en los últimos 3-6 meses o desde nuestra última consulta?

PREGUNTA 2- EVALÚA EL APETITO Y LA INGESTA DE ALIMENTOS

¿Está comiendo menos de lo habitual en la última semana o desde nuestra última consulta?

PREGUNTA 3 – EVALÚA LA FUERZA Y MOVILIDAD

¿Ha perdido fuerza o se siente más débil de lo habitual o desde nuestra última consulta?

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- La **intensidad es el parámetro fundamental** por el cual se rigen las adaptaciones y cambios metabólicos del ejercicio físico que pueden repercutir en la respuesta al tratamiento y la supervivencia del paciente oncológico.
- En la actualidad **no se disponen de métodos fidedignos que evalúen la seguridad** del ejercicio físico de **alta intensidad** en el paciente oncológico y las **guías de práctica clínica** actuales **no hacen referencia** al ejercicio físico de alta intensidad en pacientes con este perfil clínico.
- En el paciente oncológico se forma un **entramado fisiopatológico entre el estado nutricional, el estado de forma física, el estado inmunitario, y los factores dependientes del tumor y su tratamiento**, y hay que tenerlos en consideración en la realización y la adecuación de la intensidad del ejercicio físico.
- Es fundamental disponer de **métodos** y llevar a cabo la **evaluación** de la intensidad del ejercicio, el estado de forma física, el estado nutricional, y el estado inmune del paciente.
- Las definiciones de ejercicio físico aeróbico y anaeróbico están quedando relegadas por la evidencia científica más emergente y es más acertado hablar de **ejercicio físico continuo y discontinuo** para aplicar distintos rangos de intensidad en el diseño de los estudios y en la prescripción de ejercicio físico.
- La figura del **médico experto en Medicina Deportiva es fundamental** para el diagnóstico y **prescripción de ejercicio físico en el paciente oncológico** y en otras **situaciones clínicas vulnerables**.

BIBLIOGRAFÍA



ANEXOS

EXERCISE	INTENSITY	
VO2max	INTENSITY	
LACTATE	THRESHOLD	INTENSITY
EXERCISE	CANCER	CACHEXIA
PHYSICAL STATUS	CANCER	
STRENGTH	EVALUATION	CANCER
HANDGRIP TEST	CANCER	
SIX MINUTE WALK TEST	CANCER	
EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP	PHYSICAL STATUS	
MALNUTRITION	CANCER	
NUTRITIONAL ASSESSMENT	CANCER	
BODY COMPOSITION	CANCER	
TUMORAL MICROENVIRONMENT	EXERCISE	
MYOKINES	EXERCISE	
EXERCISE	CYTOKINES	
TUMORAL MICROENVIRONMENT	MYOKINES	
IMMUNOSCORE		
EXERCISE	CANCER	TREATMENT
EXERCISE	CHEMOTHERAPY	
EXERCISE	RADIOTHERAPY	

TABLA 1.- PALABRAS CLAVE PARA LA BÚSQUEDA DE BIBLIOGRAFÍA SUPLEMENTARIA.

Fuente: Elaboración propia.

En esta tabla se presentan las distintas palabras clave utilizadas y sus combinaciones para la búsqueda de artículos de la bibliografía suplementaria de la revisión narrativa realizada.

Modelo 6 categorías de intensidad	Ejercicio clásicamente denominado aeróbico o de resistencia			Ejercicio clásicamente denominado anaeróbico*		Modelo de las 3 zonas de intensidad	Ejercicio clásicamente denominado aeróbico o de resistencia		
	% VO ₂ R % HRR	%HR _{max}	Escala de Borg (6-20)	%1RM	RPE (1-10)		%VO _{2max}	%HR _{max}	Escala de Borg (6-20)
Muy ligera	<20	<35	6-8	<30	<5	Z1 – Ligera	<60	57-63	6-12
Ligera	20-39	35-54	9-11	30-49	5-6				
Moderada	40-59	55-69	12-14	50-69	6-7	Z2 – Moderada	69-84	64-76	13-16
Intensa	60-84	70-89	15-16	70-84	7-8				
Muy intensa	≥85	>90	17-19	≥85	8-9	Z3 – Alta	>85%	77-95	17-20
Máxima/extenuante	100	100	20	100	10				

%VO₂R = porcentaje de reserva de oxígeno; %HR_{max}= porcentaje de frecuencia cardíaca máxima; %1RM= porcentaje de una repetición máxima; RPE = Rango Percibido de Esfuerzo.

* Presuponiendo el levantamiento de pesas como modalidad más representativa del ejercicio anaeróbico según la evidencia consultada.

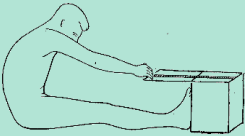
TABLA 2.- CATEGORIZACIÓN DE LA INTENSIDAD EN FUNCIÓN DE DISTINTOS PARÁMETROS Y TIPO DE ACTIVIDAD REALIZADA.

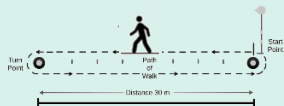
Fuente: Elaboración propia.

Adaptación de *American College of Sports Medicine Position Stand 2007* [29], Marwick TH, et al. [87], Watts SP, et al. [88], Casado A, et al. [89].

En esta tabla se presentan distintas formas de categorizar la intensidad de forma cualitativa en función de distintos parámetros cuantitativos y distintos tipos de actividad. Se presentan dos tipos de modelos (modelo de las 6 categorías de intensidad y modelo de las 3 zonas de intensidad), aunque existen más ejemplos.

Se incluyen también escalas de valoración de la intensidad subjetivas como son la escala de Borg y el rango percibido de esfuerzo.

PRUEBA	PROCEDIMIENTO	ALGUNAS POTENCIALES VENTAJAS DE SU APLICACIÓN	ALGUNAS POTENCIALES DESVENTAJAS DE SU APLICACIÓN
Handgrip Strength (HGS) 	Se mide en tres ocasiones la fuerza máxima de agarre en kg al apretar un dinamómetro con el codo en 90° de flexión y el antebrazo en posición neutral.	Junto con el VO_{2max}, es un predictor fuerte e independiente de mortalidad. Escasa necesidad de material, alta rentabilidad, fácil realización y método reproducible.	Únicamente mide la fuerza muscular de extremidad superior y aunque se correlacione con la fuerza muscular general, por distintos factores y complicaciones en pacientes oncológicos pueden producirse sesgos en la valoración (E.g. disociación considerable entre EESS y EEII en situación postquirúrgica, dolor postquirúrgico, etc.)
Sit and Reach Test (SRT) 	El sujeto se sienta en el suelo en extensión de rodilla y los pies apoyados contra una superficie como un cajón. Se trata de alcanzar la mayor distancia en cm con la punta de los dedos flexionando el tronco e inclinándose hacia delante, tratando de no realizar flexión de rodilla.	Útil como medida individual y específica de la flexibilidad, que se relaciona con algunas complicaciones post cirugía oncológica.	Necesidad de medición de otros parámetros para obtener conclusiones, pues no es un factor de mortalidad independiente per se. El paciente debe de ser capaz de adoptar la posición anatómica que la prueba requiere.
Test de los 10 segundos en posición monopodal de la British Journal of Sports Medicine 	Consiste en medir la capacidad de completar 10 segundos de posición monopodal (capaz/incapaz).	Ha demostrado ser un factor independiente de mortalidad por cualquier causa. Prueba muy sencilla y realizable en cualquier consulta sin necesidad de ningún tipo de material ni personal especializado.	Menos estudiado que el VO_{2max} y la fuerza de agarre como factor independiente de mortalidad y no se ha estudiado específicamente en pacientes oncológicos. Necesidad de mayor grado de validación. Se traduce en un aspecto cualitativo: capaz/incapaz de aguantar 10 segundos, pero aún no se ha encontrado una correlación cuantitativa con la mortalidad.
Consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) mediante ergoespirometría 	Existen distintas formas de medir el VO_{2max} y distintos protocolos, siendo el protocolo incremental de Bruce en cinta ergométrica uno de los más utilizados y validados. Se realiza una medición de gases respiratorios de forma continua en respuesta a una intensidad creciente de la actividad realizada en una cinta ergométrica/cicloergómetro mediante un aumento de la velocidad de la carrera/pedalada, y/o un aumento de la pendiente/resistencia respectivamente.	Junto con la fuerza de agarre mediante dinamometría, es un predictor fuerte e independiente de mortalidad. Parámetro muy estudiado, validado y ampliamente utilizado en la literatura científica. Parámetro fácilmente correlacionable con la intensidad del ejercicio físico prescrito en forma de $\%VO_{2max}$.	Carga inicial de trabajo relativamente alta y cambios incrementales sustanciales. Necesidad de cierto nivel de forma física para poder llevar a cabo la prueba. Limitaciones funcionales importantes. Necesidad de un espacio y material específico, tiempo considerable para hacer la prueba, y un profesional especializado que realice la prueba.

Six Minute Walk Test (6MWT)

Se mide la distancia total recorrida en metros en un pasillo generalmente de 30 metros durante un periodo de 6 minutos.

Reproducible, ampliamente utilizada, se correlaciona con otras medidas como el *Handgrip Strength* y el 30-STS.

Buen predictor de la capacidad funcional general, capacidad cardiorrespiratoria y función física percibida en pacientes oncológicos. No requiere material específico ni personal especializado, tan solo de un espacio adecuado.

Puede subestimar el VO_{2max} en algunos pacientes oncológicos. Requiere 6 minutos para su realización, tiempo que en algunos sistemas sanitarios podría suponer un problema. Requiere de un pasillo de al menos 30 metros sin obstáculos para seguir el protocolo estándar. Su validez predictiva es limitada si el paciente presenta ciertas limitaciones anatómicas o si presenta factores limitantes como el dolor en EEII.

30 Second Sit-to-Stand (30-STS)

Se mide el máximo número de repeticiones de la secuencia levantarse-sentarse en un periodo de 30 segundos, con los brazos cruzados sobre el pecho.

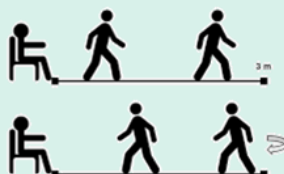
La silla debe tener una altura normativa de 43cm.

Medida válida de la fuerza/estado muscular de extremidades inferiores y de la capacidad funcional en pacientes oncológicos.

No requiere material específico ni personal especializado.

Puede ser una prueba complementaria a la HGS para evaluar la fuerza muscular de EESS y EEII.

Únicamente mide la fuerza muscular inferior y al igual que la HGS, aunque se correlacione con la fuerza muscular general, por distintos factores y complicaciones en pacientes oncológicos pueden producirse sesgos en la valoración (E.g. disociación considerable entre EESS y EEII en situación postquirúrgica, dolor postquirúrgico, etc.). La altura de la silla influye en los parámetros obtenidos. No es una herramienta tan validada como la HGS.

Timed Up and Go (TUG)

Se mide el tiempo en segundos que tarda el paciente en levantarse de una silla, caminar 3 metros, girar 180°, caminar de nuevo hacia la silla y sentarse de nuevo.

Particularmente útil en el paciente oncológico de edad avanzada. Factor independiente de mortalidad en pacientes oncológicos.

Al evaluar una secuencia motora con mayor complejidad relativa que otras herramientas, aporta más información y evalúa más componentes de la forma física.

Su validez predictiva es limitada si el paciente presenta ciertas limitaciones anatómicas o si presenta factores limitantes como el dolor en EEII.

Más compleja que otras herramientas similares, mayor complejidad relativa de la secuencia motora empleada, por lo que algunos pacientes pueden tener limitaciones al realizarla.

Short Physical Performance Battery (SPPB)

Consiste en tres pruebas:

- Prueba de equilibrio en la que se mantiene la posición de pies juntos, semitándem y tándem durante 10 segundos.
- Prueba de la velocidad en la que se mide el tiempo que tarda el paciente en caminar 4 metros.
- Prueba de levantarse de la silla en la que se cronometra el tiempo que tarda el paciente en levantarse y sentarse en una silla cinco veces.

Evalúa varios componentes de la forma física del individuo.

El valor obtenido es un factor independiente de mortalidad por todas las causas y se correlaciona con la supervivencia y tolerancia al tratamiento.

No requiere material específico.

Útil en la evaluación inicial y posterior valoración tras un programa de rehabilitación y ejercicio físico.

Al evaluarse las mismas capacidades, pero con procedimientos diferentes a las pruebas habituales (prueba de levantarse de la silla ≠ 30-STS, prueba de la velocidad de la marcha ≠ 6MWT) existe menor grado de estandarización y de correlación.

Bellarmine Norton Assessment Tool (BNAT)



Consiste en cuatro pruebas objetivas: 30-STS, TUG, *Two minutes walking test* (2MWT) - que mide la distancia recorrida en 2 minutos- y el *Timed Arm Curl Test* -que mide la capacidad de realizar repeticiones de curl de bíceps con un peso determinado para la edad y sexo durante 30 segundos-

y una pregunta relacionada con la actividad física del paciente: “¿Cuántos días a la semana realiza actividad física superior a 30 minutos que haga que su corazón lata más rápido y en la que respirar sea más complicado de lo normal?”

Además de las distintas pruebas objetivas utilizadas, incluye una pregunta relacionada con la actividad física del paciente que se puede cuantificar.

A diferencia del SPPB, sí que se utilizan los mismos procedimientos que las pruebas habituales para evaluar las capacidades físicas a estudio.

Herramienta completa que incluye múltiples pruebas validadas de forma independiente.

Ha demostrado fiabilidad y viabilidad en pacientes oncológicos para evaluar los cambios evolutivos en la función física.

Al incluir múltiples pruebas, requiere un tiempo considerablemente mayor que otros métodos para realizarse. No existe evidencia del BNAT como factor independiente de mortalidad en los pacientes oncológicos, aunque sí que incluya pruebas que se consideren como tal.

Las pruebas que se integran en el BNAT han sido ampliamente validadas por separado, pero hay pocos estudios que incluyan la valoración estandarizada y de forma integral de la BNAT en su conjunto.

Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)

Grado	ECOG
0	Actividad normal sin restricción ni ayuda
1	Actividad restringida. Deambula
2	Incapacidad para cualquier actividad laboral. Menos del 50% del tiempo encamado
3	Capacidad restringida para los cuidados y el aseo personal. Más del 50% del tiempo encamado
4	Incapacidad total. No puede cuidar de sí mismo. El 100% del tiempo encamado
5	Fuente

Escala subjetiva y unidimensional que comprende un rango de puntuaciones del 0 al 5.

Evalúa la capacidad funcional general y el grado de dependencia mediante la referencia a las actividades que el paciente es capaz de realizar: 0 representa un paciente sin limitaciones de las actividades previas al diagnóstico y 5 representa un paciente fallecido.

Ampliamente utilizada para predecir la morbilidad y complicaciones relacionadas con el tratamiento oncológico y utilizada en la práctica clínica para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas y establecer criterios de inclusión en ensayos clínicos.

Ampliamente estudiada y validada en el ámbito de la Oncología Médica, repercusión terapéutica y pronóstica considerable.

No es una herramienta óptima ni específica para evaluar el estado físico y el estado muscular, sino que evalúa la capacidad funcional general y el grado de dependencia del paciente.

Herramienta subjetiva y sujeta a gran variación interobservador.

Gran rango de funcionalidad recogido en un limitado rango de grupos pronósticos.

En comparación con herramientas como el TUG y la HGS, ha demostrado menor correlación con parámetros referentes a la composición corporal y funcionalidad muscular.

PROMIS Physical Function y otros cuestionarios autorreferidos de la misma índole.



Cuestionario autoadministrado y subjetivo que evalúa la capacidad física de los pacientes basándose en distintos aspectos:

- Actividades básicas de la vida diaria
- Función de EESS.
- Función de EEII.
- Actividades físicas vigorosas.
- Movilidad.

Buena cobertura, es completo en cuanto a aspectos relevantes en la forma física de los pacientes.

No solo evalúa actividades básicas de la vida diaria, sino también actividades físicas vigorosas.

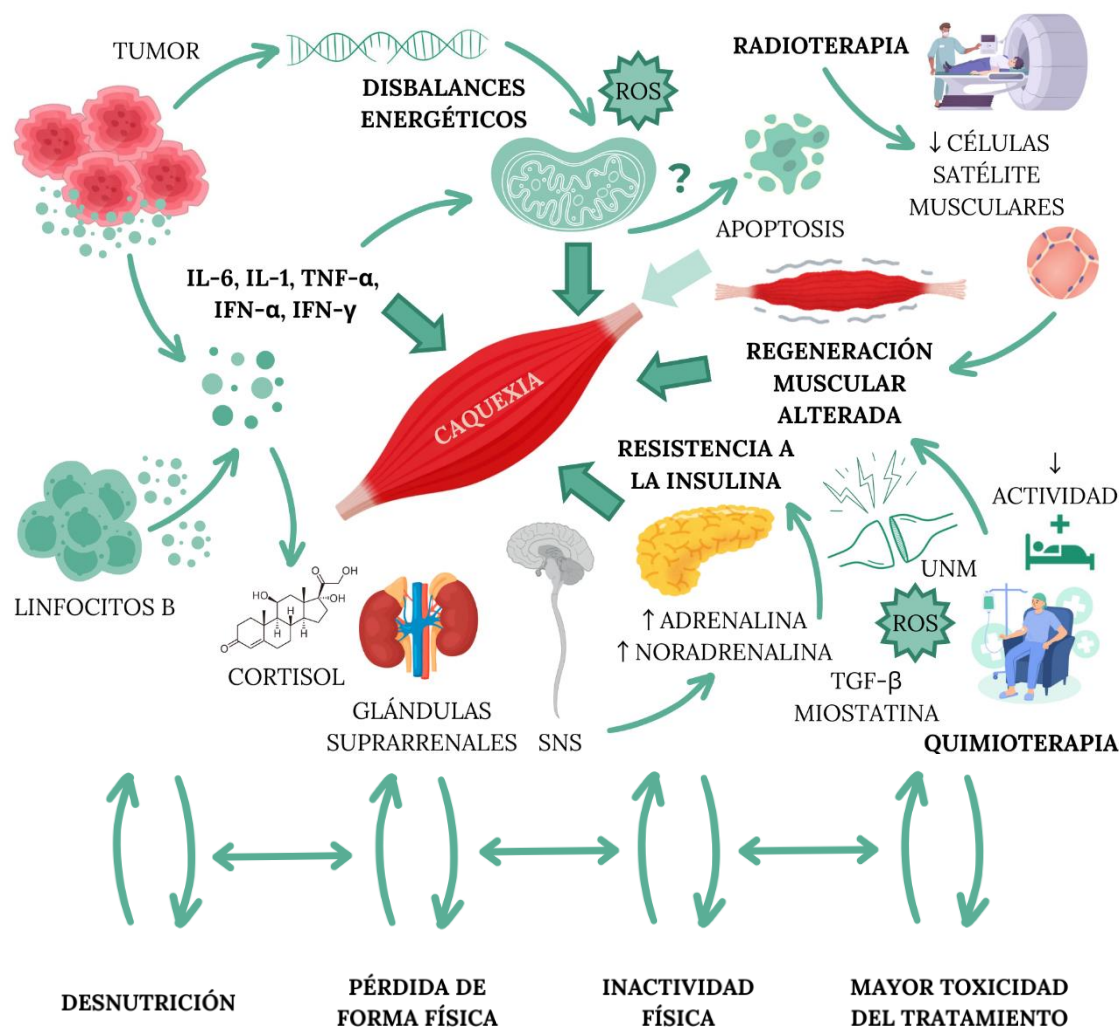
Al ser un cuestionario, no requiere material adicional.

Al ser un método subjetivo y autorreferido está sujeto a gran variabilidad interobservador y pueden surgir resultados sesgados por una autopercepción discordante con la forma física real del paciente. Al ser un método subjetivo son menos reproducibles y tienen menor validez.

TABLA 3.- MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CONDICIÓN FÍSICA Y ESTADO MUSCULAR DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS Y LAS POTENCIALES VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE SU APLICACIÓN EN DISTINTOS CONTEXTOS.

Fuente: Elaboración propia.

Adaptación de Gilchrist, SC et al. [90], Schmidt, K et al. [91], Tribolet, P et al. [92], Diaz-Balboa, E et al. [93], Hurria, A et al. [94], Spyckha, R et al. [95], Verweij, N et al. [96], Jackson, K et al. [97], Ligibel, J et al. [35], Dolan, R et al. [98], Janssen, S et al. [99].



IL = Interleukina; TNF- α = Factor de Necrosis Tumoral Alfa; IFN- α = Interferón Alfa; IFN- γ = Interferón Gamma; ROS= Especies reactivas de oxígeno; SNS= Sistema Nervioso Simpático; TGF- β = Factor de Crecimiento Transformante Beta; UNM = Unión neuromuscular.

FIGURA 1.- CÍRCULO PATOLÓGICO DESNUTRICIÓN-CAQUEXIA-PÉRDIDA DE FORMA FÍSICA-INACTIVIDAD FÍSICA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.

Fuente: Elaboración propia.

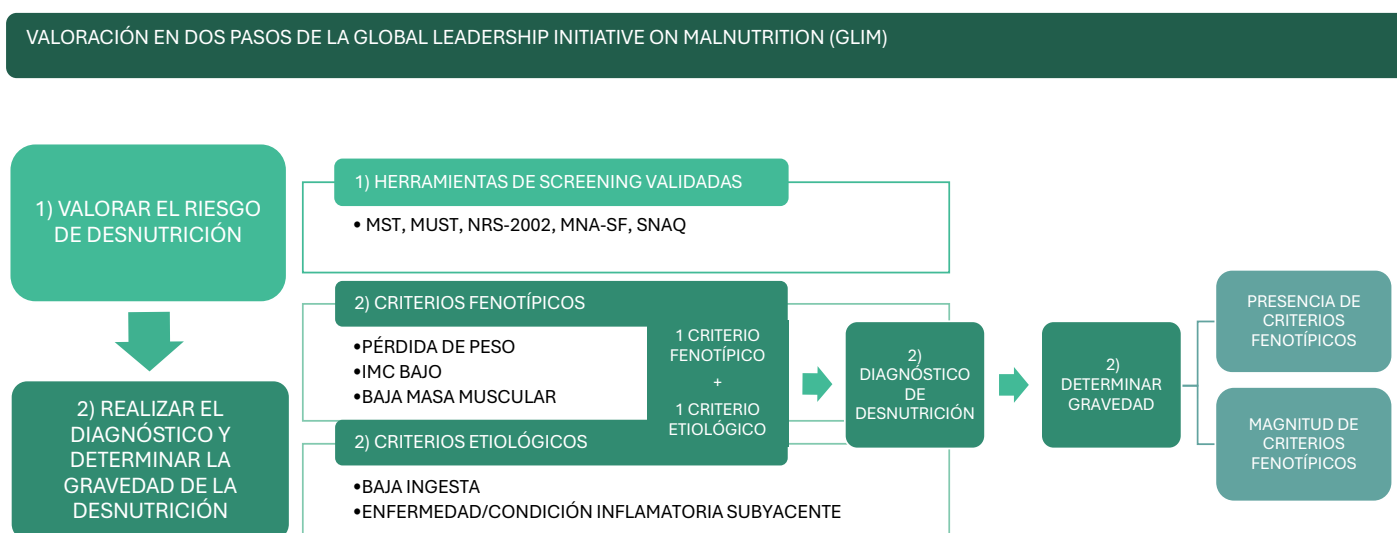
Adaptación de: Leon-Reyes, L et al. [83].

En esta figura se presentan los mecanismos principales y algunos factores asociados a la caquexia oncológica.

Las células tumorales y las células inmunitarias del huésped liberan citocinas proinflamatorias que tienen una repercusión catabólica y proteolítica, que contribuyen de forma directa en la aparición y mantenimiento de la caquexia. La liberación de estas citocinas también repercute en la liberación de cortisol y de catecolaminas por las glándulas suprarrenales y por el sistema nervioso simpático, lo que a su vez fomenta la resistencia a la insulina y contribuye en la aparición de caquexia.

Los tratamientos antineoplásicos repercuten en los mecanismos de regeneración y reparación muscular. La radioterapia disminuye la capacidad de proliferación de las células satélite musculares. La quimioterapia induce una serie de alteraciones como la elevación del TGF- β , la miostatina, y las especies reactivas de oxígeno (ROS) y afecta a la integridad de la unión neuromuscular y a la capacidad de realización de actividad física del individuo, derivando en una capacidad disminuida de regeneración muscular [16].

Las lesiones del DNA y las citocinas proinflamatorias derivadas del tumor ocasionan un aumento de ROS en las mitocondrias, alterándose la homeostasis energética musculoesquelética. Algunos autores plantean el papel de las mitocondrias como iniciadoras de la apoptosis a nivel musculoesquelético, aunque aún es necesaria mayor evidencia [16].



MST= *Malnutrition Screening Tool*; MUST= *Malnutrition Universal Screening Tool*; NRS-2002= *Nutritional Risk Screening 2002*; MNA-SF= *Mini Nutritional Assessment-Short Form*; SNAQ= *Short Nutritional Assessment Questionnaire*; IMC= *Índice de masa corporal*.

FIGURA 2.- VALORACIÓN DE LA DESNUTRICIÓN EN DOS PASOS DE LA GLOBAL LEADERSHIP INITIATIVE ON MALNUTRITION (GLIM).

Fuente: Elaboración propia.
Adaptación de: Cederholm, T et al. [40].

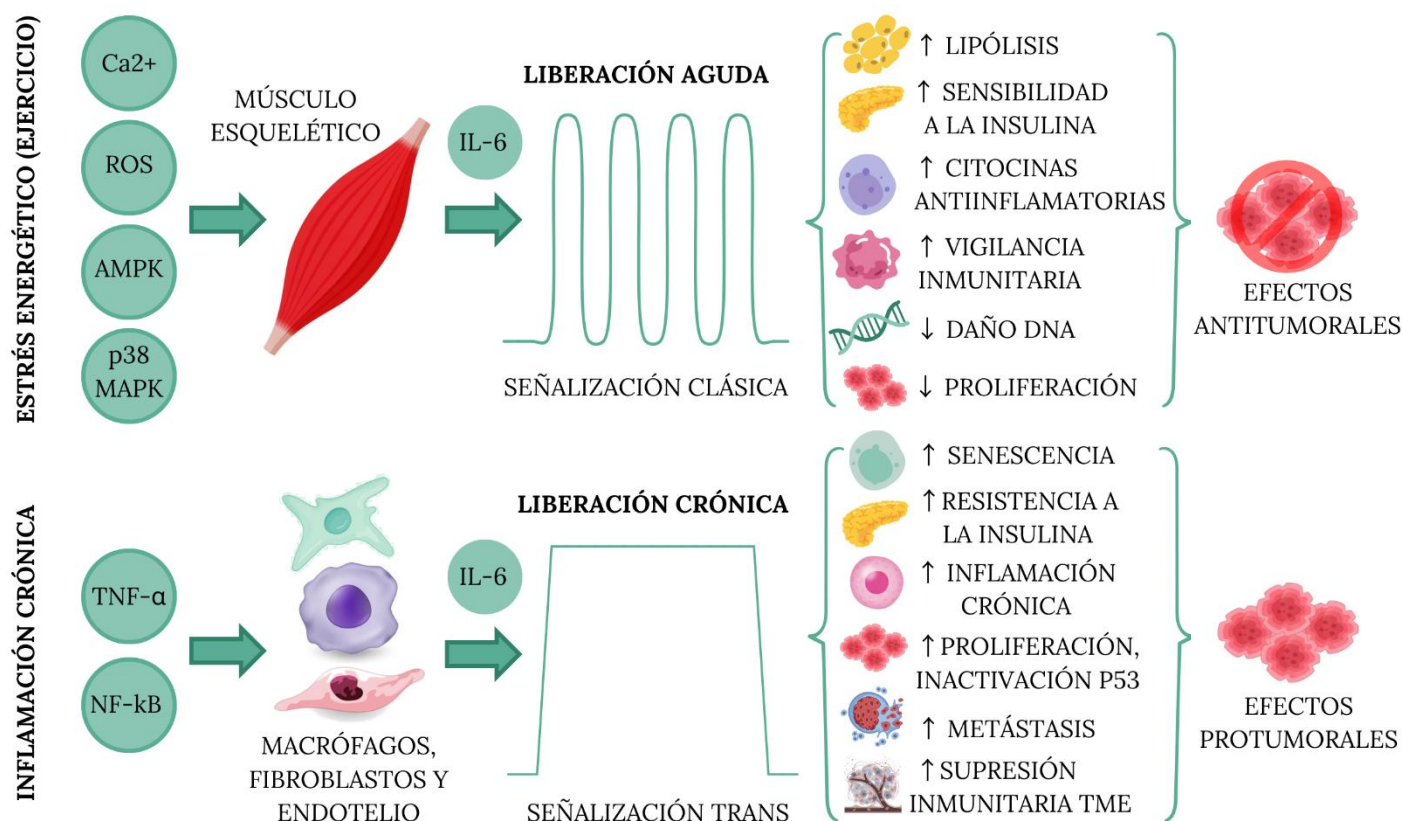
La presente figura expone el procedimiento para la valoración de la desnutrición en dos pasos de la *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM). Esta guía práctica de valoración incluye un primer paso que consiste identificar los pacientes en riesgo de desnutrición utilizando una de las herramientas validadas como pueden ser la *Malnutrition Screening Tool* (MST), la *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), el *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS-2002), el *Mini Nutritional Assessment-Short Form* (MNA-SF) y el *Short Nutritional Assessment Questionnaire* (SNAQ). En un segundo paso se trata de diagnosticar y determinar la gravedad del paciente desnutrido mediante la presencia de un criterio fenotípico (pérdida de peso y/o índice de masa corporal (IMC) bajo y/o una masa muscular reducida) y un criterio etiológico (baja ingesta y/o enfermedad o condición proinflamatoria) para el diagnóstico, y determinar la presencia y magnitud de dichos criterios para establecer la gravedad de la desnutrición una vez realizado el diagnóstico.

PRONTO: Protocol for Nutritional Risk in Oncology
PREGUNTA 1 – EVALÚA EL PESO CORPORAL
¿Ha perdido peso de forma no intencionada (5-10% o más) en los últimos 3-6 meses o desde nuestra última consulta?
PREGUNTA 2- EVALÚA EL APETITO Y LA INGESTA DE ALIMENTOS
¿Está comiendo menos de lo habitual en la última semana o desde nuestra última consulta?
PREGUNTA 3 – EVALÚA LA FUERZA Y MOVILIDAD
¿Ha perdido fuerza o se siente más débil de lo habitual o desde nuestra última consulta?

FIGURA 3.- PREGUNTAS INCLUIDAS EN EL PROTOCOLO “*PROTOCOL FOR NUTRITIONAL RISK IN ONCOLOGY*” (PRONTO) PARA EL CRIBADO Y LA IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DEL RIESGO DE DESNUTRICIÓN EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.

Fuente: Elaboración propia.
Adaptación de Muscaritoli, M et al. [41].

En la presente figura aparece una tabla con las preguntas incluidas en el protocolo PRONTO para la identificación del riesgo nutricional en pacientes oncológicos. Estas preguntas deben realizarse durante la consulta para comprobar el riesgo nutricional cuando se vaya a comenzar un tratamiento, o en las consultas posteriores al inicio del tratamiento. Preguntar estas cuestiones es relevante para detectar el riesgo nutricional y preparar al paciente en consecuencia para una mejor tolerancia al tratamiento. En el caso de que alguna o todas las preguntas tengan una respuesta afirmativa, se deberá derivar al paciente a un experto en Nutrición Clínica. En el caso de que alguna o todas las preguntas tengan una respuesta negativa, deberán en cualquier caso monitorizarse los parámetros correspondientes a dicha o dichas preguntas en posteriores consultas.



Ca²⁺= Calcio iónico; ROS= Especies reactivas de oxígeno; AMPK= proteína quinasa activada por AMP; p38 MAPK= proteínas quinasas activadas por mitógenos p38; TNF-α = Factor de Necrosis Tumoral Alfa; NF-κB= factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; IL-6 = Interleukina 6; TME= Microambiente tumoral.

FIGURA 4.- MODELO SOBRE LA ACCIÓN BIOLÓGICA DE LA IL-6 EN FUNCIÓN DEL ESTÍMULO DESENCADENANTE, DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN ACTIVADAS Y DEL TIEMPO DE EXPOSICIÓN.

Fuente: Elaboración propia.
Adaptación de: Orange, S et al. [56].

En la presente figura se muestran las distintas acciones biológicas y el papel de la IL-6 en el cáncer, en función el estímulo desencadenante de su ascenso, las vías de señalización activadas y del tiempo de exposición a la misma.

La IL-6 liberada por el músculo esquelético de forma aguda tras el ejercicio físico de alta intensidad da lugar a la activación de vías de señalización implicadas en la sensibilización a la insulina, producción de citocinas antiinflamatorias, movilización de células citotóxicas, y reducción del daño en el DNA de células tumorales. La IL-6 liberada por el músculo esquelético tiene una vida media de 5 minutos y tiene un rápido aclaramiento hepático después del ejercicio. No obstante, esta IL-6 liberada durante el ejercicio induce respuestas biológicas a largo plazo que ayudan a reducir la aparición de procesos neoplásicos [19].

La IL-6 liberada de forma continua por los leucocitos y células estromales en zonas de inflamación, promueve la producción de especies reactivas de oxígeno y activación de vías de señalización implicadas en la desarrollo y dediferenciación tumoral en microambientes tumorales [19].

La vía de señalización de la IL-6 que se activa en respuesta al ejercicio físico es la señalización clásica, mientras que la que se activa en respuesta a un proceso inflamatorio o patología proinflamatoria crónica es la señalización trans [19].

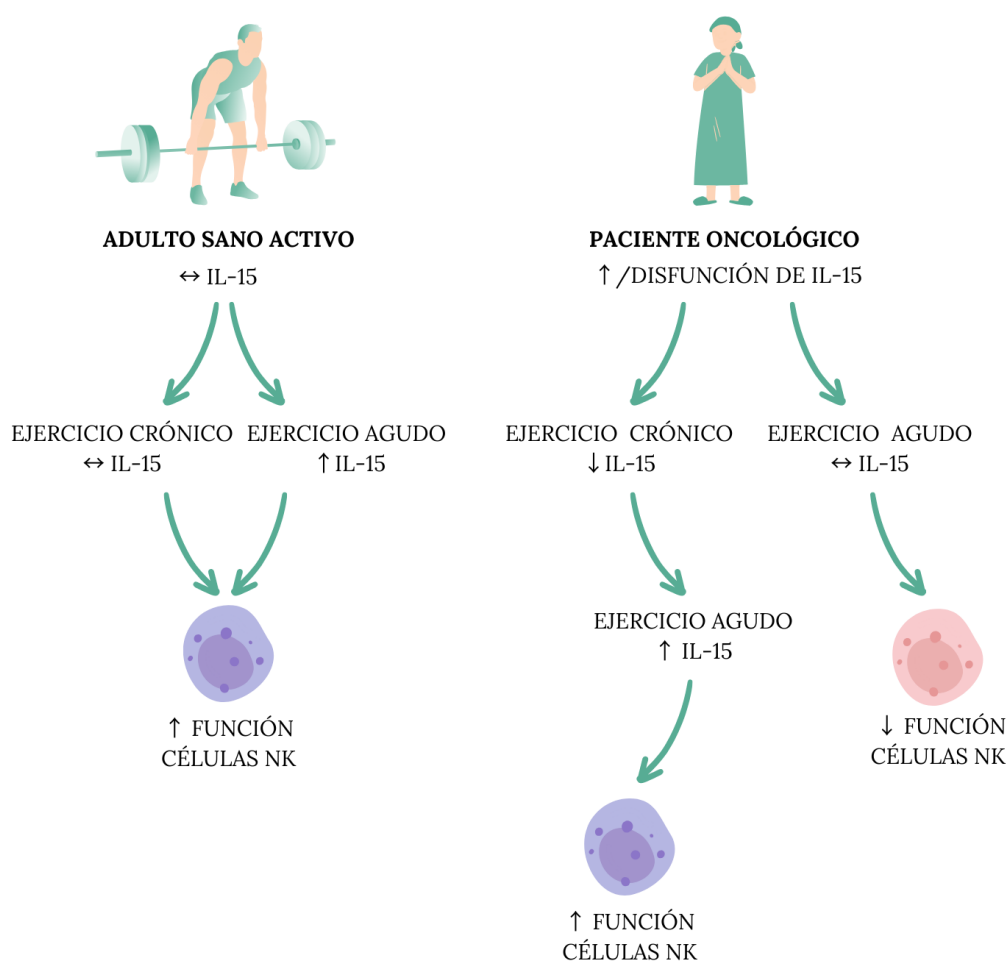
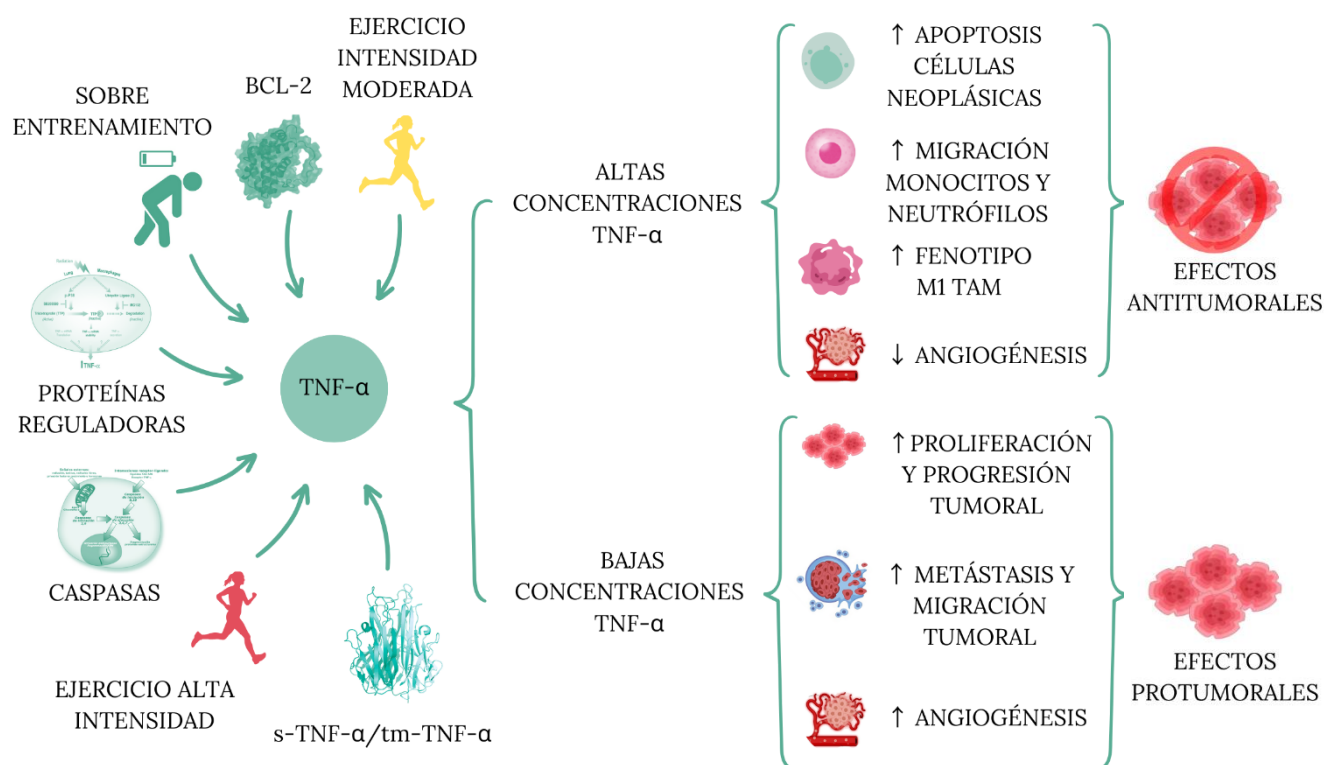


FIGURA 5.- MODELO TEÓRICO SOBRE LAS POSIBLES ACCIONES DE LA IL-15 EN FUNCIÓN DEL CONTEXTO CLÍNICO DEL PACIENTE Y LA REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO AGUDO O CRÓNICO.

Fuente: Elaboración propia.
Adaptación de Farley, M et al. [57].

En la siguiente figura se presenta un modelo hipotético sobre la respuesta de la IL-15 ante el estímulo del ejercicio crónico y agudo en el contexto de un paciente oncológico y un adulto sano activo. Los niveles plasmáticos de IL-15 suelen ser bajos en adultos jóvenes activos, pero estos niveles aumentan en presencia de varias comorbilidades. La IL-15 aumenta en respuesta al ejercicio agudo en pacientes jóvenes sanos, y estos incrementos probablemente se relacionen con una mejor función de las células NK en adultos sanos [20].

En pacientes con cáncer, la IL-15 está elevada de forma basal. Existe poca evidencia sobre el papel de la IL-15 en respuesta al ejercicio físico crónico y agudo en pacientes oncológicos, pero la evidencia hasta la fecha sugiere que el ejercicio agudo en pacientes con cáncer que entrenan de manera habitual puede incrementar los niveles de IL-15 y por tanto mejorar la función de las células NK. En aquellas enfermedades proinflamatorias y que generan ciertas disrupciones metabólicas, entre ellas el cáncer, los niveles de IL-15 circulantes pueden experimentar un descenso en respuesta al ejercicio físico en diferentes contextos, pero su mecanismo aún es desconocido [20].



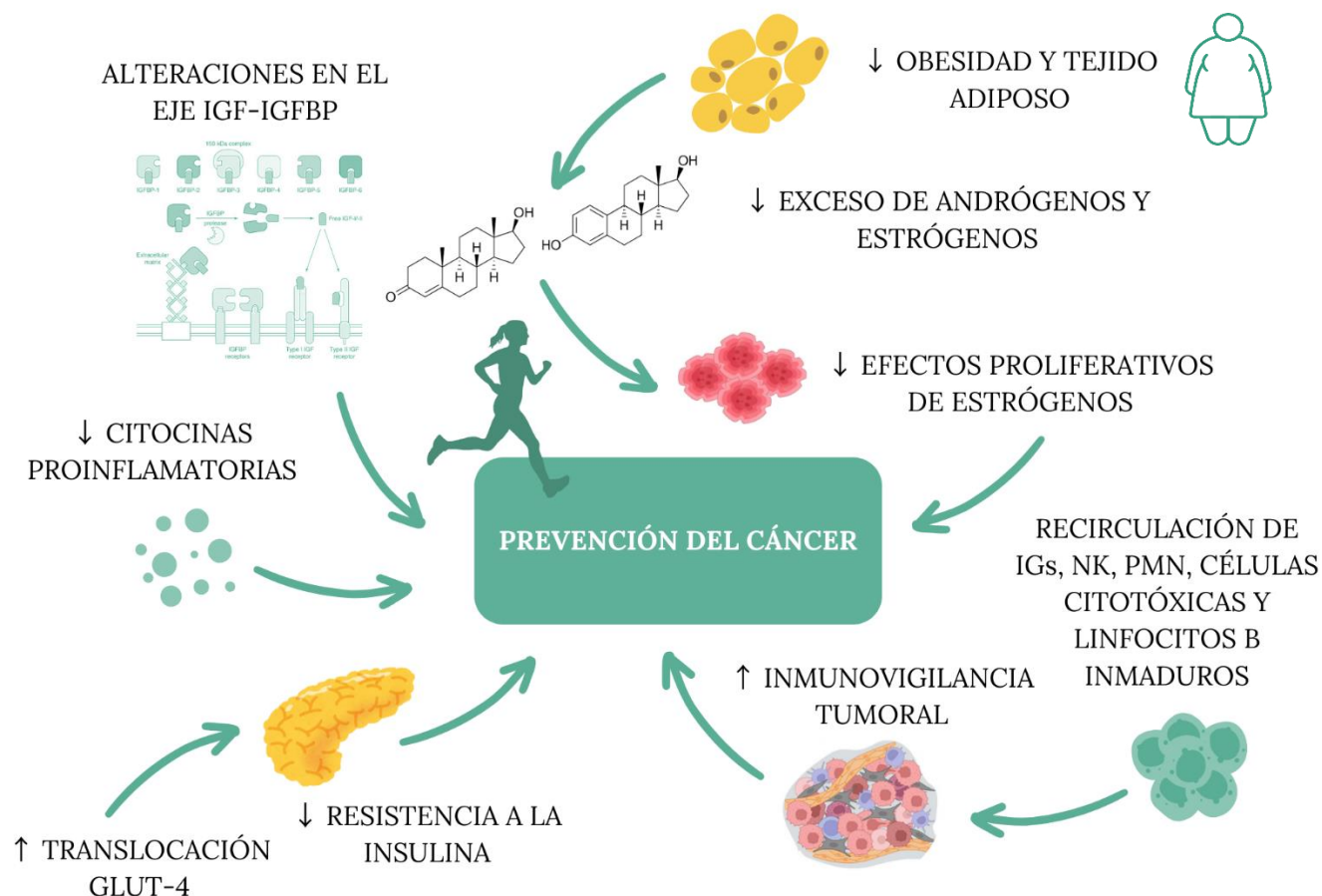
TNF-α = Factor de Necrosis Tumoral Alfa; TAM= Macrófagos Asociados a Tumor;

FIGURA 6.- ACCIONES DUALES DEL TNF-α EN FUNCIÓN DE SU CONCENTRACIÓN Y FACTORES QUE MODIFICAN ESTAS ACCIONES.

Fuente: Elaboración propia.
Adaptación de: Mercogliano, M et al. [66].

La siguiente figura ilustra las acciones duales y contrarias del TNF-α en función de su concentración y los factores que modifican dichas acciones. Por un lado, a concentraciones altas, el TNF-α tiene la capacidad de promover la capacidad antitumoral del sistema inmunitario mediante la inducción de la apoptosis de células neoplásicas, conducir a los macrófagos asociados al tumor hacia el fenotipo antitumoral M1, guiar a neutrófilos y monocitos hacia el sitio tumoral, y disminuir la angiogénesis del tumor. Por otra parte, el TNF-α a concentraciones bajas puede tener efectos protumorales, acciones de proliferación celular, progresión tumoral, favorecer la migración y la angiogénesis tumoral y promover el desarrollo de metástasis. Otros de los factores relacionados con la acción dual pro o antitumoral del TNF-α son la presentación de distintas isoformas de TNF-α (s-TNFα /tm-TNFα), los diferentes niveles de expresión de proteínas de la familia BCL-2, la activación de unas u otras vías de las caspasas y la variación en la expresión de diferentes proteínas reguladoras de sus vías de señalización, entre otros mecanismos.

El TNF-α se relaciona también con el ejercicio físico, pero se desconoce cuál es la acción directa del TNF-α en función de la intensidad del ejercicio físico. No obstante, se sabe que la intensidad del ejercicio realizado influye en las concentraciones de TNF-α. Inmediatamente después de la realización de ejercicio físico de alta intensidad, los niveles de TNF-α en sangre periférica aumentan de forma transitoria y estos niveles pueden mantenerse elevados de forma crónica ante una situación de sobreentrenamiento, perpetuándose una condición proinflamatoria que afecta también a las vías de señalización de otras citocinas relacionadas. Por el contrario, la exposición a ejercicio físico de intensidad moderada a largo plazo induce una disminución de los niveles plasmáticos de TNF-α, IL-6, y proteína C reactiva entre otras citocinas y metabolitos, teniendo efectos antiinflamatorios en sujetos sanos [66].



IGF-IGFBP= Factor de Crecimiento Similar a la Insulina-Proteínas de Unión al Factor de Crecimiento Similar a la Insulina; IGs= Inmunoglobulinas; NK= Natural Killer; PMN= Polimorfonucleares; GLUT-4= Glucose Transporter Type 4.

FIGURA 7.- ASPECTOS PREVENTIVOS DEL EJERCICIO EN LOS TUMORES RELACIONADOS CON LA OBESIDAD.

Fuente: Elaboración propia.
Adaptación de: Larson, E et al. [77].

La presente figura ilustra el papel del ejercicio físico en la prevención de los tipos tumorales relacionados con la adiposidad y el exceso de estrógenos como son el cáncer de mama y de endometrio. El ejercicio físico podría tener una mayor repercusión en estos tumores que en otros, puesto que influye en la mejora de la composición corporal, disminuye la adiposidad, y mejora la resistencia a la insulina, que a su vez puede tener un efecto atenuador de la actividad aromatasa, y por tanto una menor producción y exposición tumoral a estrógenos, entre otros muchos factores condicionantes mencionados en la figura. En el cáncer de mama y el cáncer de endometrio, la obesidad en el momento del diagnóstico se ha relacionado con mayores tasas de mortalidad por todas las causas en ambos procesos oncológicos, y con mayores tasas de recurrencia en el cáncer de mama.

1. H. Wilmore J, L. Costill D. Fisiología del Esfuerzo y del Deporte. 6a. Paidotribo; 2007.
3. American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine, Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:709-31.
4. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:687-708.
6. Strath SJ, Kaminsky LA, Ainsworth BE, Ekelund U, Freedson PS, Gary RA, et al. Guide to the assessment of physical activity: Clinical and research applications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:2259-79.
7. Fiorenza M, Gunnarsson TP, Hostrup M, Iaia FM, Schena F, Pilegaard H, et al. Metabolic stress-dependent regulation of the mitochondrial biogenic molecular response to high-intensity exercise in human skeletal muscle. *J Physiol* 2019;596:2823-40.
8. Kistner S, Mack CI, Rist MJ, Krüger R, Egert B, Biniaminov N, et al. Acute effects of moderate vs. vigorous endurance exercise on urinary metabolites in healthy, young, physically active men-A multi-platform metabolomics approach. *Front Physiol* 2023;14:1028643.
10. Mann T, Lamberts RP, Lambert MI. Methods of Prescribing Relative Exercise Intensity: Physiological and Practical Considerations. *Sports Med* 2013;43:613-25.
11. Swain DP, Leutholtz BC, King ME, Haas LA, Branch JD. Relationship between % heart rate reserve and % VO2 reserve in treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:318-21.
12. Lounana J, Champion F, Noakes TD, Medelli J. Relationship between %HRmax, %HR reserve, %VO2max, and %VO2 reserve in elite cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:350-7.
13. Swain DP, Leutholtz BC. Heart rate reserve is equivalent to %VO2 reserve, not to %VO2max. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:410-4.
14. Ramos AG. Resistance Training Intensity Prescription Methods Based on Lifting Velocity Monitoring. *Int J Sports Med* 2024;45:257-66.
15. González-Badillo JJ, Sánchez-Medina L. Movement velocity as a measure of loading intensity in resistance training. *Int J Sports Med* 2010;31:347-52.
16. Scott BR, Marston KJ, Teo SYM, Forrest MRL, Jonson A, Walden TP, et al. The intensity of a resistance exercise session can be quantified by the work rate of exercise. *PLoS One* 2023;18:e0291857.
17. Colosio AL, Caen K, Bourgois JG, Boone J, Pogliaghi S. Metabolic instability vs fibre recruitment contribution to the [Formula: see text] slow component in different exercise intensity domains. *Pflugers Arch* 2021;473:873-82.
18. Sheng Z, Bedoy E, Dicianno BE, Weber DJ, Kim K. Image-Derived Skeletal Muscle Activation Metric Map: a Forearm Study Using Ultra-Fast Ultrasound Imaging and High-Density Electromyography. *IEEE Trans Biomed Eng* 2024;PP.
20. Wasserman K, McIlroy MB. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *The American Journal of Cardiology* 1964;14:844-52.
22. Yan P, Qin C, Yan Z, Chen C, Zhang F. Can salivary lactate be used as an anaerobic biomarker? *PeerJ* 2023;11:e15274.
23. Knipping K, Kartaram SW, Teunis M, Zuithoff NPA, Buurman N, M'Rabet L, et al. Salivary concentrations of secretory leukocyte protease inhibitor and matrix metalloproteinase-9 following a single bout of exercise are associated with intensity and hydration status. *PLoS One* 2023;18:e0291297.
24. Ovchinnikov AN, Paoli A, Seleznev VV, Deryugina AV. Measurement of Lipid Peroxidation Products and Creatine Kinase in Blood Plasma and Saliva of Athletes at Rest and following Exercise. *J Clin Med* 2022;11:3098.

25. Groen WG, Naaktgeboren WR, van Harten WH, van Vulpen JK, Kool N, Sonke GS, et al. Physical Fitness and Chemotherapy Tolerance in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2022;54:537-42.
26. An KY, Arthuso FZ, Kang DW, Morielli AR, Ntoukas SM, Friedenreich CM, et al. Exercise and health-related fitness predictors of chemotherapy completion in breast cancer patients: pooled analysis of two multicenter trials. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188:399-407.
28. Lee JK, Park S, Jee YS. Immunoprotecting Effects of Exercise Program against Ovarian Cancer: A Single-Blind, Randomized Controlled Trial. *Cancers (Basel)* 2022;14:2808.
29. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334-59.
30. Araujo CG, de Souza E Silva CG, Laukkanen JA, Fiatarone Singh M, Kunutsor SK, Myers J, et al. Successful 10-second one-legged stance performance predicts survival in middle-aged and older individuals. *Br J Sports Med* 2022;56:975-80.
32. Ezzatvar Y, Ramírez-Vélez R, Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Lobelo F, et al. Cardiorespiratory fitness and all-cause mortality in adults diagnosed with cancer systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2021;31:1745-52.
33. Antunes BM, Rossi FE, Oyama LM, Rosa-Neto JC, Lira FS. Exercise intensity and physical fitness modulate lipoproteins profile during acute aerobic exercise session. *Sci Rep* 2020;10:4160.
43. Zhuang CL, Zhang FM, Xu HX, Weng M, Yao Y, Zhou FX, et al. Reference values of low body mass index, mid-upper arm circumference, and calf circumference in cancer patients: A nationwide multicenter observational study. *Nutrition* 2022;99-100:111688.
44. Simon MS, Hastert TA, Barac A, Banack HR, Caan BJ, Chlebowski RT, et al. Cardiometabolic risk factors and survival after cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer* 2021;127:598-608.
48. Zopfs D, Theurich S, Große Hokamp N, Knuever J, Gerecht L, Borggrete J, et al. Single-slice CT measurements allow for accurate assessment of sarcopenia and body composition. *Eur Radiol* 2020;30:1701-8.
49. Soria-Utrilla V, Sánchez-Torralvo FJ, Palmas-Candia FX, Fernández-Jiménez R, Mucarzel-Suarez-Arana F, Guirado-Peláez P, et al. AI-Assisted Body Composition Assessment Using CT Imaging in Colorectal Cancer Patients: Predictive Capacity for Sarcopenia and Malnutrition Diagnosis. *Nutrients* 2024;16:1869.
50. López-Gómez JJ, Benito-Sendín Plaar K, Izaola-Jauregui O, Primo-Martín D, Gómez-Hoyos E, Torres-Torres B, et al. Muscular Ultrasonography in Morphofunctional Assessment of Patients with Oncological Pathology at Risk of Malnutrition. *Nutrients* 2022;14:1573.
51. Fernández-Jiménez R, García-Rey S, Roque-Cuéllar MC, Fernández-Soto ML, García-Olivares M, Novo-Rodríguez M, et al. Ultrasound Muscle Evaluation for Predicting the Prognosis of Patients with Head and Neck Cancer: A Large-Scale and Multicenter Prospective Study. *Nutrients* 2024;16:387.
52. Al-Mhanna SB, Wan Ghazali WS, Mohamed M, Rabaan AA, Santali EY, H Alestad J, et al. Effectiveness of physical activity on immunity markers and quality of life in cancer patient: a systematic review. *PeerJ* 2022;10:e13664.
59. Carlini V, Noonan DM, Abdalalem E, Goletti D, Sansone C, Calabrone L, et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Front Immunol* 2023;14:1161067.
60. Cabral-Santos C, de Lima Junior EA, Fernandes IM da C, Pinto RZ, Rosa-Neto JC, Bishop NC, et al. Interleukin-10 responses from acute exercise in healthy subjects: A systematic review. *J Cell Physiol* 2019;234:9956-65.
61. Shiri AM, Zhang T, Bedke T, Zazara DE, Zhao L, Lücke J, et al. IL-10 dampens antitumor immunity and promotes liver metastasis via PD-L1 induction. *J Hepatol* 2024;80:634-44.

62. Yang L, Dong Y, Li Y, Wang D, Liu S, Wang D, et al. IL-10 derived from M2 macrophage promotes cancer stemness via JAK1/STAT1/NF- κ B/Notch1 pathway in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2019;145:1099-110.
63. Ni G, Zhang L, Yang X, Li H, Ma B, Walton S, et al. Targeting interleukin-10 signalling for cancer immunotherapy, a promising and complicated task. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16:2328-32.
67. da Rocha AL, Pinto AP, Kohama EB, Pauli JR, de Moura LP, Cintra DE, et al. The proinflammatory effects of chronic excessive exercise. *Cytokine* 2019;119:57-61.
68. Wang YH, Tan J, Zhou HH, Cao M, Zou Y. Long-term exercise training and inflammatory biomarkers in healthy subjects: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Psychol* 2023;14:1253329.
69. Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2013;14:e218-228.
72. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, Wolf D, Bortone DS, Ou Yang TH, et al. The Immune Landscape of Cancer. *Immunity* 2018;48:812-830.e14.
73. Szekely B, Bossuyt V, Li X, Wali VB, Patwardhan GA, Frederick C, et al. Immunological differences between primary and metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29:2232-9.
74. Pusuluri A, Wu D, Mitragotri S. Immunological consequences of chemotherapy: Single drugs, combination therapies and nanoparticle-based treatments. *J Control Release* 2019;305:130-54.
76. Xu JL, Yang MX, Lan HR, Jin KT. Could immunoscore improve the prognostic and therapeutic management in patients with solid tumors? *Int Immunopharmacol* 2023;124:110981.
78. Ennour-Idrissi K, Maunsell E, Diorio C. Effect of physical activity on sex hormones in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res* 2015;17:139.
79. Dupuit M, Rance M, Morel C, Bouillon P, Pereira B, Bonnet A, et al. Moderate-Intensity Continuous Training or High-Intensity Interval Training with or without Resistance Training for Altering Body Composition in Postmenopausal Women. *Med Sci Sports Exerc* 2020;52:736-45.
81. Schumacher O, Luo H, Taaffe DR, Galvão DA, Tang C, Chee R, et al. Effects of Exercise During Radiation Therapy on Physical Function and Treatment-Related Side Effects in Men With Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111:716-31.
82. Kirkham AA, Pituskin E, Mackey JR, Grenier JG, Ian Paterson D, Haykowsky MJ, et al. Longitudinal Changes in Skeletal Muscle Metabolism, Oxygen Uptake, and Myosteatosis During Cardiotoxic Treatment for Early-Stage Breast Cancer. *Oncologist* 2022;27:e748-54.
84. Krishnan S, Narayan HK, Freedman G, Plastaras JP, Maity A, Demissei B, et al. Early Changes in Physical Activity and Quality of Life With Thoracic Radiation Therapy in Breast Cancer, Lung Cancer, and Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109:946-52.
85. Yu Z, Xu C, Song B, Zhang S, Chen C, Li C, et al. Tissue fibrosis induced by radiotherapy: current understanding of the molecular mechanisms, diagnosis and therapeutic advances. *J Transl Med* 2023;21:708.
86. Hapuarachi B, Danson S, Wadsley J, Muthana M. Exercise to transform tumours from cold to hot and improve immunotherapy responsiveness. *Front Immunol* 2023;14:1335256.
87. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, et al. Exercise Training for Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2009;119:3244-62.
88. Watts SP, Binnie MJ, Goods PSR, Hewlett J, Fahey-Gilmour J, Peeling P. Demarcation of Intensity From 3 to 5 Zones Aids in Understanding Physiological Performance Progression in Highly Trained Under-23 Rowing Athletes. *The Journal of Strength & Conditioning Research* 2023;37:e593.
89. Casado A, Foster C, Bakken M, Tjelta LI. Does Lactate-Guided Threshold Interval Training within a High-Volume Low-Intensity Approach Represent the “Next Step” in the Evolution of Distance Running Training? *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:3782.

90. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e997-1012.
91. Schmidt K, Vogt L, Thiel C, Jäger E, Banzer W. Validity of the six-minute walk test in cancer patients. *Int J Sports Med* 2013;34:631-6.
92. Tribolet P, Kaegi-Braun N, Gressies C, Baumgartner A, Wagner KH, Stanga Z, et al. Handgrip Strength Values Depend on Tumor Entity and Predict 180-Day Mortality in Malnourished Cancer Patients. *Nutrients* 2022;14:2173.
93. Díaz-Balboa E, González-Salvado V, Rodríguez-Romero B, Martínez-Monzonís A, Pedreira-Pérez M, Cuesta-Vargas AI, et al. Thirty-second sit-to-stand test as an alternative for estimating peak oxygen uptake and 6-min walking distance in women with breast cancer: a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2022;30:8251-60.
94. Hurria A, Wildes T, Blair SL, Browner IS, Cohen HJ, Deshazo M, et al. Senior adult oncology, version 2.2014: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:82-126.
95. Spsychka RA, Purdy GM, Easaw JC, Littleton R, Murtha AD, Driga A, et al. Feasibility of performance-based functional assessment in brain tumour survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2020;29:e13238.
96. Verweij NM, Schiphorst AHW, Pronk A, van den Bos F, Hamaker ME. Physical performance measures for predicting outcome in cancer patients: a systematic review. *Acta Oncol* 2016;55:1386-91.
97. Jackson KE, Brooks AM, Anderson KS, Kocuba OR, Harrington S, Fairman CM. Examining The Test-Retest Reliability Of The Bellarmine Norton Assessment Tool In Adult Cancer Survivors: 2409. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2024;56:891.
98. Dolan RD, Daly LE, Simmons CP, Ryan AM, Sim WM, Fallon M, et al. The Relationship between ECOG-PS, mGPS, BMI/WL Grade and Body Composition and Physical Function in Patients with Advanced Cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12:1187.
99. Janssen SJ, Paulino Pereira NR, Raskin KA, Ferrone ML, Hornicek FJ, van Dijk CN, et al. A comparison of questionnaires for assessing physical function in patients with lower extremity bone metastases. *Journal of Surgical Oncology* 2016;114:691-6.

TABLA 4.- BIBLIOGRAFÍA SUPLEMENTARIA.

Fuente: Elaboración propia.

En la presente tabla se adjuntan los artículos de la bibliografía suplementaria, teniendo estas fuentes menor peso en la revisión realizada y con criterios de búsqueda más laxos que la bibliografía principal.