



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**MÁSTER UNIVERSITARIO ACTIVIDAD FÍSICA Y CALIDAD
DE VIDA EN PERSONAS ADULTAS Y MAYORES**

**EFFECTOS DEL EJERCICIO AERÓBICO SOBRE LA FATIGA Y
LOS BIOMARCADORES INFLAMATORIOS EN
SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA. UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**



**REALIZADO POR: JAIME LÓPEZ GARCÍA
TUTORIZADO POR: JESÚS DEL POZO CRUZ
UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE EDUCACIÓN
CURSO 2020/21**

CONSENTIMIENTO DE TFM



JESÚS DEL POZO CRUZ, DOCTOR EN CIENCIAS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DEL DEPORTE Y PROFESOR EN LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

INFORMA

Que, Don Jaime López García, Graduado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “EFECTOS DEL EJERCICIO AERÓBICO SOBRE LA FATIGA Y LOS BIOMARCADORES INFLAMATORIOS EN SUPERVIENTES DE CÁNCER DE MAMA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.”, y que a su juicio reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser defendido públicamente en el programa de Máster Universitario en Actividad Física y Calidad de Vida de Personas Adultas y Mayores de la Universidad de Sevilla y para que así conste firmo el presente en Sevilla, a 21 de Septiembre de 2021.

FIRMA DEL TUTOR:

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	5
Cáncer de Mama: Definición, Sintomatología y Factores de Riesgo.	5
Fatiga en Supervivientes de Cáncer de Mama.	7
Biomarcadores Inflamatorios.	7
Efectos del Ejercicio en la Fatiga y los Biomarcadores Inflamatorios.	8
METODOLOGÍA	9
Protocolo de Actuación	9
Criterios de Elegibilidad	9
Estrategia de Búsqueda	10
Evaluación de la Calidad	10
RESULTADOS	11
Artículos Seleccionados.	11
Nivel de Evidencia y Riesgo de Sesgo.	12
Características de los Estudios.	13
Fatiga	13
Biomarcadores Inflamatorios.	14
DISCUSIÓN	18
LIMITACIONES	20
CONCLUSIONES	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
ANEXOS	27
Anexo 1. Términos de Búsqueda.	27

RESUMEN

Objetivo: Esta revisión sistemática tiene como objetivo investigar el efecto del ejercicio aeróbico sobre la fatiga y los biomarcadores inflamatorios en supervivientes de cáncer de mama.

Metodología: Revisión sistemática de la literatura científica, siguiendo el modelo PRISMA y realizada en las bases de datos Pubmed, Scopus, Web of Science (WOS) y Psycinfo. Fueron incluidos y revisados aquellos ensayos controlados y aleatorizados que examinaron los efectos del entrenamiento aeróbico sobre la fatiga y los biomarcadores inflamatorios en supervivientes de cáncer de mama. El nivel de evidencia y el riesgo de sesgo fueron evaluados mediante las directrices de la CBO y la escala PEDro, respectivamente.

Resultados: Trece ensayos controlados y aleatorizados cumplieron los criterios de inclusión/exclusión, y por ello, fueron incluidos en la revisión. Ocho de los ensayos analizaron la fatiga y cinco los biomarcadores inflamatorios. Respecto a la fatiga únicamente un estudio no encontró mejoras significativas en los niveles de fatiga, a diferencia del resto que sí encontró una reducción notable. Respecto a los biomarcadores, la IL-6, IL-10, TNF- α fueron analizadas únicamente por dos estudios y los resultados obtenidos fueron dispares entre ambos, mientras que los niveles de CRP no experimentaron cambios significativos en ninguno de los cuatro estudios que la evaluaron.

Conclusiones: La presente revisión sistemática sugiere que un programa de ejercicio aeróbico es una herramienta eficaz para la mejora de los niveles de fatiga en supervivientes de cáncer de mama, no siendo concluyentes los resultados encontrados para los biomarcadores. Futuras investigaciones son necesarias para verificar los datos obtenidos, establecer las características óptimas del entrenamiento y confirmar la relación entre la fatiga y los biomarcadores inflamatorios.

Palabras Clave: Ejercicio Aeróbico, Fatiga, Biomarcadores Inflamatorios, Supervivientes de Cáncer de Mama

ABSTRACT

Objective: This systematic review aims to investigate the effect of aerobic exercise on fatigue and inflammatory biomarkers in breast cancer survivors.

Methodology: Systematic review of the scientific literature, based on the PRISMA model and conducted in the databases Pubmed, Scopus, Web of Science (WOS) and Psycinfo databases. Randomized controlled trials that examined the effects of aerobic training on fatigue and inflammatory biomarkers in breast cancer survivors were included and analysed. The level of evidence and risk of bias were assessed using the CBO guidelines and the PEDro scale, respectively.

Results: Thirteen randomized controlled trials met the inclusion/exclusion criteria and were included in the review. Eight of the trials looked at fatigue and five looked at inflammatory biomarkers. Regarding fatigue only one study found no significant improvement in fatigue levels, unlike the rest that did find a notable reduction. Regarding biomarkers, IL-6, IL-10, TNF- α were analysed by only two studies and the results obtained were disparate between the two studies, while CRP levels did not experience significant changes in any of the four studies that evaluated it.

Conclusions: The present systematic review suggests that an aerobic exercise program is a very effective tool for the improvement of fatigue levels in breast cancer survivors, in contrast to the results obtained on biomarkers, whose data were found to be inconsistent. Further research is needed in the future to verify the data obtained, to establish the optimal training characteristics and to confirm the relationship between fatigue and inflammatory biomarkers.

Key Words: Aerobic Exercise, Fatigue, Inflammatory Biomarkers, Breast Cancer Survivors

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama fue el cáncer con mayor incidencia en la población europea en el año 2018 (DeSantis et al., 2019). En España, es el cuarto tipo de cáncer con mayor mortalidad, tras el cáncer de pulmón, colon y páncreas, con un total de 6.606 fallecidos en el año 2021 (Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM], 2021). En los últimos años, con la aparición de múltiples avances tecnológicos y médicos, la tasa de supervivencia ha aumentado considerablemente, alcanzando valores de hasta el 86%, según datos publicados en la Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN) (SEOM, 2021). Como consecuencia, el número de supervivientes que se enfrentan a las múltiples secuelas, tanto del cáncer como del propio tratamiento, es cada vez mayor y estas pueden persistir durante años (Bower, 2014). La fatiga relacionada con el cáncer (FRC) es el síntoma más frecuente en supervivientes de cáncer de mama (Curt et al., 2000) entre el 56% y el 95% padece de fatiga tras finalizar el tratamiento (de Jong et al., 2004). La FRC es un síntoma asociado con sensación de cansancio y menor motivación para completar las actividades de la vida diaria, dificultando la vuelta a la normalidad y facilitando la aparición de otros síntomas como la ansiedad o la depresión (McMillan & Newhouse, 2011). Una de las posibles teorías que tratan de explicar esta fatiga es la alteración de las concentraciones de biomarcadores inflamatorios, como las interleucinas 6 y 10 (IL-6 e IL-10), el factor de necrosis tumoral alfa o el término inglés tumoral necrosis factor alfa (TNF- α) y la proteína C-reactiva o en inglés, C-reactive protein (CRP) (Bower & Lamkin 2013).

La actividad física es considerada como una herramienta muy eficaz para paliar los efectos secundarios del tratamiento oncológico como la ansiedad, la depresión, la pérdida de fuerza muscular, las alteraciones de la composición corporal o la fatiga (Bekhet et al., 2019). Respecto a la fatiga, varias revisiones sistemáticas han comprobado la eficacia de la actividad física en la reducción de sus niveles de fatiga durante y una vez superada la enfermedad (Brown et al., 2012; Meneses-Echávez et al., 2015; Juvet et al., 2017). Por su parte, el ejercicio aeróbico es considerado como el *gold standard* para el tratamiento de la fatiga (Kröz et al., 2017), demostrado a lo largo de los años por varios estudios aleatorizados y controlados (Cantarero-Villanueva et al., 2013; Vardar Yağlı et al., 2015). Asimismo, varios autores han indicado cambios significativos en la composición corporal y en las concentraciones de los biomarcadores inflamatorios tras diferentes programas de ejercicio físico (Jones et al., 2013; Matthews et al., 2007).

Sin embargo, acorde a nuestro conocimiento no existe ninguna revisión sistemática que haya comprobado el papel del ejercicio aeróbico en la fatiga y los biomarcadores inflamatorios en supervivientes de cáncer de mama. Por ende, el objetivo de esta revisión es investigar el efecto del ejercicio aeróbico sobre la fatiga y los biomarcadores inflamatorios en supervivientes de cáncer de mama.

MARCO TEÓRICO

Cáncer de Mama: Definición, Sintomatología y Factores de Riesgo.

El cáncer de mama es definido como un tumor maligno, con origen en las células mamarias y que puede expandirse e invadir tejidos próximos e incluso más alejados, dando lugar a metástasis (Mills, 2017). Normalmente, la carcinogénesis comienza en los conductos mamarios (carcinoma ductal), aunque en ocasiones puede iniciarse en los lóbulos mamarios (carcinoma lobulillar). Al inicio de la carcinogénesis, las células cancerígenas permanecen de forma no invasiva (carcinoma intraductal), sin embargo, con la exposición a múltiples factores carcinógenos, estas comienzan a invadir el resto de tejidos, ya sean de la propia mama (piel, ganglios linfáticos, etc), tejidos locales (vasos sanguíneos, músculos pectorales, etc) y finalmente órganos más distantes (huesos, pulmones, hígado, etc) (Martín et al., 2015)

Según la clasificación de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC), se pueden distinguir 5 estadios, cuya supervivencia variará en función de la gravedad del estadio (Pietrangelo, 2021).

Tabla 1.

Clasificación Cáncer de Mama y Supervivencia según el estadio.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	SUPERVIVENCIA
0	No existe evidencia de tumor primario	100%
I	Tumores de 2 cm o menos sin afectación metastásica de la axila.	99%
II	Tumores de más de 2 cm o con afectación metastásica de la axila.	99%
III	Tumores muy grandes o con afectación de piel o músculo pectoral o afectación axilar masiva	86%
IV	Metástasis en órganos distantes	27%

La sintomatología del cáncer de mama es diferente al resto de patologías, ya que no presenta signos hasta que la enfermedad se ha desarrollado notablemente. Algunos de los síntomas más frecuentes son la tumoración de la mama, cambios en la piel de la mama (enrojecimiento, piel naranja, retracción, etc), eccema del pezón, aparición de bultos en la axila, hinchazón del brazo y secreciones anómalas, etc (Martín et al., 2015).

El riesgo o predisposición a padecer cáncer de mama va a estar determinado por múltiples factores (Figura 1):

- ❖ **Envejecimiento.** A partir de los 45-50 años, la tasa de incidencia aumenta de forma progresiva. En España la edad media del diagnóstico es a los 56 años, es por ello por lo que las campañas mamográficas son iniciadas a partir de los 50 años (Martín et al., 2015).

- ❖ **Genética.** Casi el 25% de los casos de cáncer de mama están relacionados con los antecedentes familiares, determinados por alteraciones en los genes reguladores del ciclo vital (Balmaña et al. 2011). Los genes con mayor predisposición a producir la carcinogénesis son los genes reparadores de ADN como BRCA I y II, con una probabilidad del 57% y 49% , respectivamente (Chen & Parmigiani, 2007); o como los oncogenes HER2, con un riesgo del 20% (Davis et al., 2014).
- ❖ **Factores Reproductivos.** La menopausia tardía, la menarquía precoz y el bajo número de nacimientos son factores que aumentan el riesgo de cáncer de mama (Martín et al., 2015). Cada año de retraso en la menopausia, aumenta este riesgo en un 3%, mientras que cada año de retraso en la menarquía o cada nacimiento adicional lo reduce en un 5% y 10%, respectivamente (Horn et al., 2013).
- ❖ **Nivel de Estrógenos.** Tanto los estrógenos endógenos como exógenos juegan un papel fundamental en el desarrollo de cáncer de mama y por ende, sus concentraciones deben ser controladas. Los primeros son producidos normalmente por los ovarios durante la premenopausia, mientras que los exógenos se obtienen a través de la terapia hormonal y los anticonceptivos orales (Horn & Vatten 2017,). Aunque los últimos estudios demuestran que los anticonceptivos no estos últimos no parecen aumentar el riesgo de desarrollar cáncer (Martín et al., 2015).
- ❖ **Estilo de Vida.** La obesidad y el sedentarismo son hábitos insalubres muy frecuentes en la actualidad y con una gran relación con el cáncer, ya que fomentan el desarrollo de procesos como la inflamación crónica (Martín et al., 2015). Asimismo, se ha observado que aquellos con mayor nivel socioeconómico y educacional presentan una mayor predisposición a esta enfermedad (Martín et al., 2015). De igual manera, el tabaco y alcohol son dos adicciones que influyen gravemente en la salud y en el cáncer, tanto facilitando su desarrollo como agravando su situación (Knight et al., 2017).

Figura 1.

Factores de Riesgo del Cáncer de Mama (Sun et al. 2017).



En los últimos años, han surgido múltiples avances científicos y tecnológicos que han permitido aumentar la supervivencia al cáncer de mama notablemente (SEOM, 2021). Sin embargo, los efectos secundarios asociados a los tratamientos, tanto al inicio como años después de superar la enfermedad, siguen siendo muy elevados (Epplein et al., 2011). Algunos de las secuelas más frecuentes son cambios en el peso (tendencia a la obesidad), sarcopenia, dinapenia, osteopenia, aparición de linfedemas, bajo nivel de actividad física, depresión, ansiedad y fatiga (Berger et al., 2012).

Fatiga en Supervivientes de Cáncer de Mama.

La fatiga relacionada con el cáncer (FRC) es uno de los principales síntomas de los supervivientes del cáncer (Curt et al., 2000) y es definida por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) como “una sensación persistente y subjetiva de cansancio o agotamiento físico, emocional y/o cognitivo relacionado con el cáncer o el tratamiento del cáncer que no es proporcional a la actividad reciente y que interfiere con el funcionamiento habitual” (Berger et al., 2015). Aproximadamente entre un 56% y 95% de los supervivientes de cáncer presentan FCR (de Jong et al., 2004) y puede persistir durante meses, e incluso años (Bower et al., 2006). Su impacto afecta considerablemente en el estado funcional y la calidad de vida de los supervivientes, debido a las múltiples limitaciones físicas y psicológicas (McMillan & Newhouse, 2011). Además, al favorecer el desarrollo de conductas insalubres como el sedentarismo o la inactividad, puede convertirse en un círculo vicioso, derivando enfermedades, como depresión, ansiedad, obesidad, etc (Juvet et al., 2017).

Debido a su carácter multidimensional y multifactorial, actualmente se desconoce con exactitud su origen o posibles causas (Berger et al., 2012). Las últimas investigaciones científicas comienzan a decantarse por la alteración de las concentraciones de las citoquinas inflamatorias (desregulación del proceso inflamatorio), como explicación a la existencia de este fenómeno (Bower & Lamkin 2013).

Biomarcadores Inflamatorios.

La inflamación es un proceso natural del sistema inmunitario como respuesta a una infección o un incorrecto funcionamiento en el organismo (Dhingra et al. 2007). Esta respuesta inflamatoria se relaciona con un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, vasodilatación, reclutamiento de células defensivas y liberación de las citocinas (Bordés et al., 1994). La inflamación puede clasificarse en aguda, si ocurre de manera puntual por la aparición de un patógeno, o crónica, si aparece de manera continuada por un incorrecto funcionamiento de las estructuras reguladoras (Bordés et al., 1994). En recientes investigaciones se ha observado una fuerte asociación entre la inflamación crónica con patologías tanto cardíacas como oncológicas (Coussens & Werb, 2002; Bruunsgaard, 2005).

Las citocinas son un grupo heterogéneo de proteínas y glicoproteínas producidas por diferentes estructuras celulares, con múltiples funciones como la promoción del crecimiento, diferenciación y activación de las células, así como un papel fundamental en la respuesta inflamatoria (Hernández-Urzúa & Alvarado-Navarro., 2001).

En relación a los procesos inflamatorios, las citocinas pueden cumplir funciones proinflamatorias y antiinflamatorias (Filella et al., 2002). Las proinflamatorias son aquellas que presentan un efecto sinérgico sobre la inflamación, pues favorecen la quimiotaxis y la activación de los procesos inflamatorios, algunos ejemplos son la IL-1, IL-8 o TNF- α , entre otras. Por otro lado, las citocinas antiinflamatorias son aquellas que inhiben el desarrollo del proceso inflamatorio, mediante la regulación de las citocinas proinflamatorias, algunos ejemplos son la IL-1ra o IL-10 (Filella et al., 2002). A diferencia del resto, la IL-6 es una citoquina que en función del microambiente en el que se encuentre presenta tanto propiedades proinflamatorias (ej. intervenir como precursora de las proteínas de la fase aguda de la inflamación y reguladora de la termogénesis corporal) como antiinflamatorias (ej. favorecer el desarrollo de otras citocinas antiinflamatorias como la IL-10 e inhibe citocinas proinflamatorias como la TNF- α) (Petersen & Pedersen 2005).

En relación al cáncer, los recientes hallazgos clínicos indican que aquellos sujetos con unos niveles muy elevados de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α), están relacionados con un peor diagnóstico, pronóstico y riesgo de recurrencia de la enfermedad (Il'yasova et al., 2005).

Además de las citocinas, uno de los principales biomarcadores de la inflamación es la proteína C-reactiva, también conocida como CRP (Dhingra et al. 2007). Esta proteína es sintetizada por los hematocitos y por células del endotelio vascular, y su expresión se encuentra regulada en gran medida por la IL-6 y el TNF- α (Dhingra et al. 2007). Varios estudios indican que un aumento de las concentraciones normales de CRP (superiores a 10mg/L) aumenta el riesgo de padecer cáncer (Hara et al., 2010) y enfermedades cardiovasculares (Danesh et al., 2004)

Efectos del Ejercicio en la Fatiga y los Biomarcadores Inflamatorios.

El ejercicio físico es considerado como una opción no farmacológica segura y eficaz para contrarrestar los efectos secundarios durante y después del tratamiento oncológico, como la ansiedad, depresión o fatiga (Juvet et al., 2017)

En los últimos años, muchas investigaciones han analizado el efecto del ejercicio físico sobre la fatiga en supervivientes de cáncer de mama. Schneider et al., (2007) evaluaron el efecto de ejercicio físico supervisado sobre la función cardiopulmonar y la fatiga en supervivientes de cáncer de mama durante y tras finalizar el tratamiento, y observaron una notable mejoría en todas las dimensiones de la fatiga. Más adelante, múltiples revisiones sistemáticas analizaron el efecto del ejercicio físico y la fatiga. Brown et al., (2012) comprobaron el efecto del ejercicio físico sobre la fatiga en supervivientes de cáncer de mama, próstata y colon, y los resultados mostraron una mejora notable de la fatiga en los supervivientes de cáncer de mama. Meneses-Echávez et al., (2015) estudiaron el efecto del ejercicio físico supervisado (ejercicio aeróbico, de fuerza, combinado, etc) sobre la FRC, durante y después del tratamiento, en supervivientes de cáncer de mama, y únicamente encontraron una reducción significativa de la fatiga en sujetos en tratamiento. En cambio, Juvet et al., (2017) en su metaanálisis, observaron que el ejercicio físico reducía significativamente los niveles de fatiga, sin diferencias entre sujetos en tratamiento o no.

Actualmente se desconoce el motivo de la aparición de esta fatiga en supervivientes de cáncer de mama. Las últimas investigaciones parecen decantarse por la desregulación de los biomarcadores como explicación a esta fatiga (Bower & Lamkin 2013), el efecto antiinflamatorio del ejercicio físico puede ser una herramienta muy eficaz para paliar con esta fatiga, ya que aumenta las concentraciones IL-6 e IL-10, y reduce los niveles de CRP y TNF- α (Gómez et al., 2011). Sin embargo, los resultados obtenidos en poblaciones sanas como con patologías no oncológicas parecen ser poco consistentes. Giannopoulou et al., (2005) no encontraron cambios en los niveles de TNF- α tras 14 semanas de ejercicio físico, en mujeres postmenopáusicas con diabetes tipo II. Polak et al., (2006) tras una programa aeróbico de 12 semanas, no indicaron de cambios significativos en los niveles sanguíneos de TNF- α e IL6 de mujeres premenopáusicas obesas. Friedenreich et al., (2012) tras 1 año de ejercicio físico en mujeres postmenopáusicas sanas, no observaron cambios significativos en los niveles de TNF- y IL-6, pero sí una ligera tendencia inversa en los niveles de CRP. Donges et al., (2010) comparó el efecto de 10 semanas de ejercicio de fuerza y aeróbico en sujetos sedentarios, y observó una reducción de los niveles de CRP en ambos grupos (32,8 y 16,1%, respectivamente), sin cambios en los niveles de IL-6.

METODOLOGÍA

Protocolo de Actuación

Esta revisión sistemática fue descrita y llevada a cabo en base al Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement (PRISMA) (Page et al., 2021) y registrada en PROSPERO.

Criterios de Elegibilidad

Para la presente revisión sistemática se incluyeron aquellos estudios científicos que analizaron los efectos del ejercicio físico aeróbico sobre la fatiga y los biomarcadores inflamatorios en supervivientes de cáncer de mama, publicados en inglés, español o francés hasta el 31 de mayo de 2021.

Los criterios de elegibilidad fueron establecidos en base al modelo PICO (cuyas siglas en inglés son: population-población, intervention-intervención, comparison-comparación, outcomes-variables, study design-diseño del estudio) (Tabla 2).

Tabla 2.

Modelo PICO.

	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
POBLACIÓN	Supervivientes adultos (>18 años) de cáncer de mama (> 1 mes tras último tratamiento)	Supervivientes en tratamiento oncológico
INTERVENCIÓN	Ejercicio Físico Aeróbico (caminar, correr, nadar, bailar, bicicleta, etc)	Cualquier otra modalidad física diferente a la aeróbica
COMPARACIÓN	Incluyen un grupo control	No incluye grupo control o algún grupo recibe tratamiento farmacológico

VARIABLES	Fatiga y Biomarcadores Inflamatorios (IL-6, IL-10, TNF- α y CRP)	No miden la fatiga o los biomarcadores inflamatorios
DISEÑO ESTUDIO	Estudios Controlados y Aleatorizados Estudios en español, inglés o francés	Cualquier otro tipo de estudios (revisiones, metaanálisis, capítulos, etc) o en un idioma diferente a los anteriores

Estrategia de Búsqueda

La búsqueda de estudios fue realizada desde diciembre de 2020 hasta mayo de 2021. Las bases electrónicas utilizadas para la revisión fueron PUBMED, SCOPUS, WEB OF SCIENCE (WOS) y PSYINFO. Los términos de búsqueda utilizados para esta revisión fueron descriptores y descriptores identificados como Medical Subject Heading (MeSH) conectados entre sí mediante conectores booleanos (AND, OR y NOT) y sin ningún tipo de filtrado en las búsquedas (Anexo 1).

Una vez realizada la búsqueda en las diferentes bases de datos, se procedió a la selección de estudios. Para ello, en primer lugar se eliminaron los artículos duplicados en diferentes motores de búsqueda. Seguidamente, se analizaron los títulos de cada uno de los estudios restantes y se excluyeron aquellos que claramente no tenían relación con la investigación. Por último, se procedió a la lectura del resumen y del texto completo, comprobando el cumplimiento de cada uno de los criterios de inclusión citados anteriormente, obteniendo así los artículos incluidos para la revisión (Figura 2).

Evaluación de la Calidad

El nivel de evidencia fue evaluado siguiendo las pautas establecidas por el Instituto Holandés para la Mejora de la Salud (CBO). Este instrumento se basa en una valoración del diseño y calidad metodológica de los estudios (Rosenbrand et al., 2008), cuya clasificación queda reflejada en la Tabla 3.

Tabla 3.

Clasificación del Nivel de evidencia del CBO (Rosenbrand et al., 2008).

NIVEL DE EVIDENCIA	
A1	Revisión sistemática con al menos 2 estudios independientes de nivel A2
A2	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, con buena calidad y potencia suficiente
B	Estudio comparativo, sin características del nivel A2
C	Estudios no comparativos
D	Opinión de un experto

El riesgo de sesgo de los artículos de la revisión fue evaluado mediante la Escala PEDro, esta herramienta consta de 11 ítems que comprueban la validez interna y si los resultados son suficientemente interpretables. La puntuación de esta herramienta oscila entre 0 y 10, ya que el criterio 1 (inclusión de los criterios de selección) no se incluye, pues se centra en medir la validez externa (Maher et al., 2003).

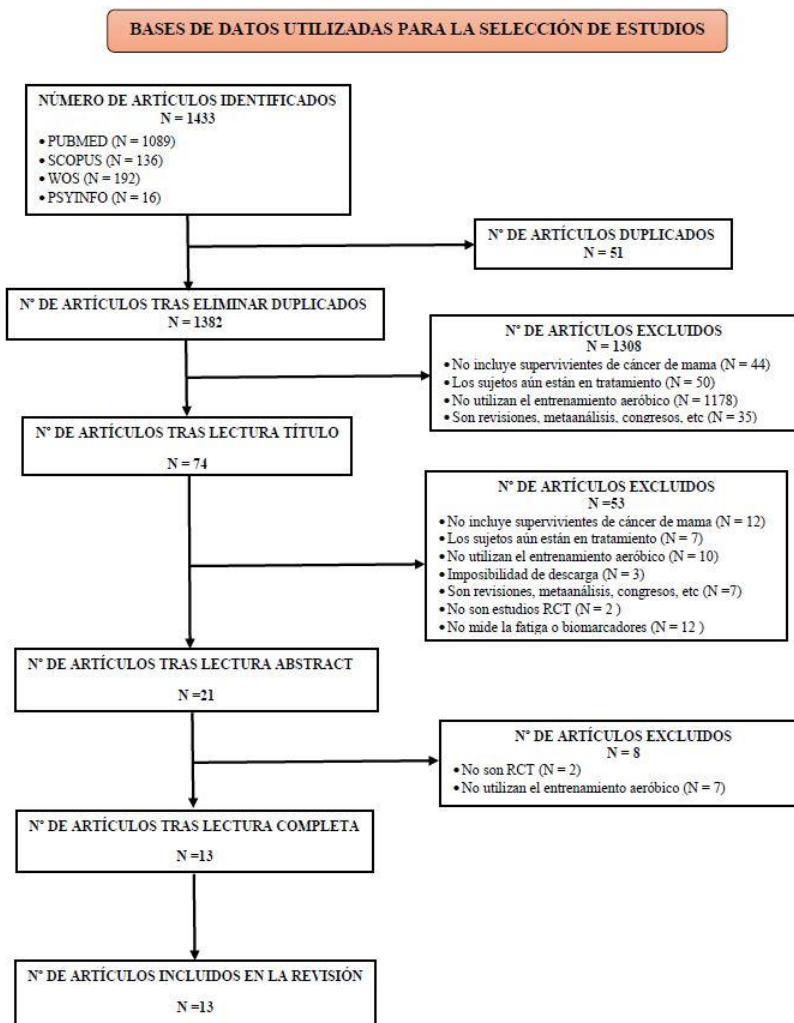
RESULTADOS

Artículos Seleccionados.

El proceso de búsqueda en las bases de datos generó un total de 1.433 artículos, de los cuales 51 fueron eliminados por estar duplicados. De los 1382 artículos restantes, 1308 fueron excluidos tras la lectura de títulos por no cumplir claramente con alguno de los criterios de inclusión. Seguidamente, tras un análisis en profundidad de los resúmenes y la lectura completa de los artículos restantes, únicamente 13 ensayos clínicos aleatorios controlados cumplían los requisitos de inclusión y exclusión y por tanto, fueron incluidos en la revisión. Todo este proceso de selección de estudios está plasmado en el diagrama de flujo (Figura 2).

Figura 2.

Diagrama de Flujo.



Nivel de Evidencia y Riesgo de Sesgo.

En la Tabla 4 se puede observar la puntuación obtenida en la escala PEDro y CBO de los diferentes estudios incluidos en la revisión. Respecto a los criterios de la escala PEDro, la puntuación media de los estudios incluidos en esta revisión fue de $6,67 \pm 0,83$. Por otro lado, el nivel de evidencia, de acuerdo a la clasificación de la escala CBO, indicó que todos los estudios presentaron un nivel B, ya que todos eran ensayos clínicos aleatorios controlados, pero no cumplían algunos de los requisitos del nivel A2 (como por ejemplo, estudios con diseño doble ciegos).

Tabla 4.

Resultados Escala PEDro y CBO.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	PEDro	CBO
Alizadeh et al., 2019	X	X	X	X	-	-	X	X	X	X	X	8	B
Cantarero-Villanueva et al., 2013	X	X	X	X	-	-	X	X	-	X	X	7	B
Cohen et al., 2021	X	X	X	X	-	-	X	X	X	X	X	8	B
Courneya et al., 2003	X	X	X	X	-	-	X	X	X	X	X	8	B
Daley et al., 2007	X	X	X	X	-	-	-	X	X	X	X	7	B
Dolan et al., 2016	X	X	-	X	-	-	-	X	X	X	X	6	B
Fairey et al., 2003	X	X	-	X	-	-	X	X	X	X	X	7	B
Ghavami, 2017	X	X	-	X	-	-	-	X	X	X	X	6	B
Guiman et al., 2013	X	X	-	X	-	-	X	X	X	X	X	7	B
Jones et al., 2012	X	X	-	X	-	-	-	X	X	X	X	6	B
Pisu et al., 2017	X	X	-	X	-	-	-	X	X	X	X	6	B
Saarto et al., 2012	X	X	-	X	-	-	-	X	X	X	X	6	B
Yuen & Sword 2007	X	X	-	X	-	-	-	X	X	X	X	6	B

Nota = (X= SÍ) Criterios de la escala PEDro. 1-Criterios de selección especificados. 2-Asignación al azar de los sujetos. 3-Asignación oculta. 4-Grupos similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes. 5-Todos los sujetos fueron cegados.6-Todos los terapeutas fueron cegados. 7-Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado fueron cegados. 8-Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos. 9-Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o control, o cuando esto no pudo ser, los datos fueron analizados por “intención de tratar”. 10-Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave.11-El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave (Maher et al., 2003).

Características de los Estudios.

En la revisión se incluyeron un total de 1170 sujetos, en su mayoría mujeres, con una edad media de 53 años (48-59). Según el Índice de Masa Corporal (IMC), el 38,64% de las mujeres analizadas presentaban sobrepeso (IMC > 25), el 7,69% obesidad (IMC > 30) y otro 15% un IMC normal (IMC = 18,5-24,99). Respecto a los niveles de actividad física, únicamente el 46.15% de las mujeres incluidas en los estudios cumplían con los criterios recomendados por la ACS (Berger et al., 2015).

El ejercicio aeróbico fue la modalidad física elegida para esta revisión sistemática, ya fuese de manera supervisada o desde casa. El tipo de ejercicio aeróbico elegido por los diferentes estudios fue muy variado: caminar, nadar, HIIT, montar en bicicleta, etc, siendo esta última la más escogida en un 38,46% de los estudios. La duración de las intervenciones osciló entre 1 y 68 semanas, con un valor medio de 16 semanas; mientras que el número medio de sesiones fue de 54,08, con valores entre 3 y 204 sesiones. La aceptación de los programas de intervención fue muy positiva, con elevados valores de adherencia, así como un bajo número de efectos adversos, únicamente (Courneya et al., 2003) y (Cantarero-Villanueva et al., 2013) reportaron un impacto negativo (5 y 3 casos, respectivamente).

Fatiga.

La fatiga fue analizada en 8 de los 13 artículos incluidos en la revisión sistemática (Figura 6), esta fue medida a través de diferentes cuestionarios, la Escala de Fatiga de Piper o Piper Fatigue Scale (PFS) (Cantarero-Villanueva et al., 2013; Cohen et al., 2021; Daley et al., 2007; Yuen & Sword 2007), la Evaluación funcional de la terapia contra el cáncer: Fatiga o Functional Assessment of Cancer Therapy: Fatigue (FACT-F) (Courneya et al., 2003), la Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas - Fatiga o Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) (Saarto et al., 2012), la dimensión vitalidad del SF-36 (Pisu et al., 2017) y la dimensión fatiga del QLQ-30 (Ghavami, 2017). De estos 8 artículos, únicamente Saarto et al., (2012) no observaron cambios significativos en la fatiga ($p = .95$), tras una intervención de 12 meses de *brisk walking*.

El resto de estudios sí indicaron una reducción significativa de los niveles de fatiga. Respecto aquellos que utilizaron la PFS, Cantarero-Villanueva et al., (2013) tras una intervención de 8 semanas de ejercicios aeróbicos acuáticos indicaron una reducción de 2 y 1,77 puntos, a los 8 semanas y 6 meses, respectivamente. Cohen et al., (2021) optaron por una única semana de ejercicio aeróbico y la reducción fue de 0.87 puntos. Daley et al., (2007) encontraron una reducción significativa de 1,13 y 0,68 puntos, a las 8 semanas y 3 meses, respectivamente. Por su parte, Yuen & Sword, (2007) llevaron a cabo una intervención de 12 semanas de ejercicio aeróbico obteniendo una reducción de la fatiga de 1,66 puntos. Courneya et al., (2003) midieron la fatiga con el FACT-F y encontraron una reducción de los niveles de fatiga de 9,3 puntos tras 15 semanas de ejercicio aeróbico en bicicleta. Pisu et al., (2017) utilizaron la danza como ejercicio aeróbico y encontraron un incremento de 14,1 puntos en la fatiga, medida con la dimensión vitalidad del SF-36. Por su parte, Ghavami, (2017), optaron por el cuestionario QLQ-C30 e indicaron una reducción significativa de la fatiga de 39,44 puntos.

Biomarcadores Inflamatorios.

Únicamente cinco estudios evaluaron las concentraciones de biomarcadores inflamatorios tras una intervención aeróbica. Los principales biomarcadores analizados en estos estudios fueron la IL-6 e IL-10, el TNF- α y la CRP.

Comenzando por las interleucinas, Alizadeh et al., (2019) optaron por el HIIT como ejercicio físico y observaron mejoras significativas en los niveles de IL-6 ($p = .007$) e IL-10 ($p = .001$), a diferencia de Jones et al., (2013) que tras 24 semanas de brisk walking, no encontraron cambios significativos en las concentraciones de IL-6.

El TNF- α fue analizado únicamente en dos estudios, Alizadeh et al., (2019) observaron mejoras significativas tras su intervención ($p = .001$), mientras que Jones et al., (2012), no encontraron variación alguna tras el programa aeróbico ($p = .54$).

Respecto a la CRP, Dolan et al., (2016) analizaron el ejercicio aeróbico interválico y continuo, pero ningún grupo presentó cambios significativos ($p > .05$), pero sí una reducción del 5,54% y 11,02%, respectivamente. Jones et al., (2012), tampoco encontraron cambios significativos tras la intervención (-0.08mg/L). Guinan et al., (2013) indicaron una reducción de 1,53 mg/L y 0.65 mg/L a las 8 semanas y 3 meses, respectivamente, pero sin cambios significativos ni a las 8 semanas ($p = .07$) ni a los 3 meses ($p = .69$) en relación al grupo usual care. Asimismo, Fairey et al., (2005) mostraron una reducción de la CRP en 1,39 mg/L, sin cambios notables en comparación con el usual care ($p = .066$).

Tabla 5.

Cuadro comparativo de los estudios.

ESTUDIO	SUJETOS	GRUPOS	INTERVENCIÓN	VARIABLE (INSTRUMENTO)	RESULTADOS
Alizadeh et al., 2019	N = 50 Estadio = I-III Sobrepeso (BMI > 25) Edad = 48.8	EXP (N=26) Edad = 48.42 ± 7.54	<i>HIIT</i> 12 semanas, 3 ses/sem, 38 min/ses 5' calentamiento + 16' HIIT (4x4 al 90-95 % $FC_{máx}$) + 12' recuperación activa (4x3 al 50-70% $FC_{máx}$) + 5' min vuelta a la calma	Biomarcadores (TNF- α , IL-6, IL-10)	Se encontraron cambios significativos en los valores de IL-6 (p = .007), IL-10 (p = .001) y TNF- α (p = .001) en relación al grupo usual care. Sin cambios significativos en el IL-4 (p = .05), en ningún grupo.
		CONTROL (N=24) Edad = 49.2 ± 9.7	<i>CONTROL</i> Mantenimiento de su actividad física habitual.		
Cantarero-Villanueva et al., 2013	N = 68 Estadio = I-III Edad = 48	EXP (N = 34) Edad = 49±7	<i>EJERCICIOS ACUÁTICOS</i> 8 semanas, 3 ses/sem, 60min/ses 10' calentamiento + 40' ejercicios acuáticos (2-3 x 8-12 reps) + 10' vuelta a la calma	Fatiga (PFS)	Reducción significativa de la fatiga en el grupo experimental tanto a las 8 semanas (p < .05) como 6 meses después de la intervención (p < .05). El grupo usual no experimentó cambios significativos (p > .05).
		CONTROL (N = 34) Edad = 47±8	<i>CONTROL</i> Mantenimiento de su actividad física habitual.		
Cohen et al., 2020	N = 40 Edad = 57.33	EXP (N = 14) Edad = 58.56±14.41	<i>EJERCICIOS AERÓBICOS</i> 1 semana, 3 ses/sem, 20 min/ses 50-70% $FC_{máx}$	Fatiga (PFS)	Ambos grupos redujeron significativamente los niveles de fatiga (p < .05), sin embargo, la mejora fue mayor en el grupo aeróbico.
		CONTROL (N = 13) Edad = 59.71±6.99	<i>RELAJACIÓN</i> 1 semana, 3 ses/sem, 20min Biofeedback		
Courneya et al., 2003	N = 59 Estadio = I-III Edad = 58,5 Sobrepeso (BMI>25)	EXP (N = 24) Edad = 59±5	15 sem, 3ses/sem. 15-35 min/ses (70-75% $VO_{2máx}$) Semana 1-3: 20' Semana 4-6: 20' * Semana 7-9: 25' Semana 10-12: 30' Semana 13-15: 35' *	Fatiga (FACIT-F)	Reducción significativa de los niveles de fatiga en el grupo experimental y con cambios significativos en relación al grupo control. (p = .006)
		CONTROL (N = 28) Edad = 58±6	<i>CONTROL</i> Mantenimiento de su actividad física habitual.		
Daley et al., 2007	N = 108 Sobrepeso (BMI> 25) Edad = 51.1	EXP (N = 34) Edad = 51.6±8.8	<i>EJERCICIOS AERÓBICOS</i> 8 semanas, 3 ses/sem, 50min/ses 65-85% $FC_{máx}$ / RPE 12-13	Fatiga (PFS)	Mejoras significativas en la fatiga del grupo experimental y placebo, con diferencias significativas con el grupo control (.037), pero sin cambios tras tres meses de seguimiento (p > .05)
		PLA (N = 36) Edad = 50.6±8.7	<i>EJERCICIOS AERÓBICOS (PLACEBO)</i> 8 semanas, 3ses/sem, 50min/ses <40% FC_{res}		
		CONTROL (N = 38) Edad = 51.1±8.6	<i>CONTROL</i> Mantenimiento de su actividad física habitual.		

Dolan et al., 2016	N = 33 Normopeso Estradio = I-III Edad = 57.2	EXP (N = 12) Edad = 56.2 ± 9	AERÓBICO INTERVÁLICO 6 semanas, 3 ses/sem, 4-7 min (50-95% $VO_{2máx}$)	Biomarcadores (CRP)	No hubo cambios significativos en la CRP en ninguno de los grupos de estudio ($p > .05$).
		EXP (N = 11) Edad = 56.3 ± 9	AERÓBICO CONTINUO 6 semanas, 3 ses/sem, 3.22km-4.02km (55-70% $VO_{2máx}$)		
Fairey et al., 2005	N = 80 Estradio = I-III Edad = 48.99 Sobrepeso (BMI > 25)	CONTROL (N = 10) Edad = 59.4 ± 9	CONTROL Mantenimiento de su actividad física habitual.	Biomarcadores (CRP)	Los niveles de CRP se redujeron en el grupo experimental, pero no se encontraron cambios significativos en relación al grupo control ($p = 0.066$).
		EXP (N = 24) Edad = 59 ± 5	EJERCICIOS AERÓBICOS 15 semanas, 3 ses/sem, 15-30min/ses 5 min calentamiento + 5 min vuelta a la calma (<50% $VO_{2máx}$) Semana 1-3: 15' Semana 4-6: 20' Semana 7-9: 25' Semana 10-12: 30' Semana 13-15:35'		
Ghavami, 2017	N=26 Estradio = I-III Edad = 48.12	CONTROL (N = 28) Edad = 58 ± 6	CONTROL Mantenimiento de su actividad física habitual.	Fatiga (QLQ-C30)	Reducción significativa de los niveles de fatiga en el grupo experimental y con cambios significativos en relación al grupo control ($p < .05$).
		EXP (N = 40) Edad = 48.75 ± 9.49	EJERCICIOS AERÓBICOS 24 semanas, 3-5 ses/sem, 50 min/ses 10' calentamiento, 30' ejercicios aeróbico (70-85 % FC_{res}) + 10' vuelta a la calma		
Guiman et al., 2013	N=26 Estradio = I-III Edad = 48.12	CONTROL (N = 40) Edad = 49.23 ± 9.46	CONTROL Mantenimiento de su actividad física habitual.	Biomarcadores (CRP)	Los niveles de CRP se redujeron en el grupo experimental, pero no se encontraron cambios significativos en relación al grupo control ni a las 8 semanas ($p = 0.07$) ni a los 3 meses de seguimiento ($p = 0.69$)
		EXP (N=16) Edad = 50.05 ± 8.27	EJERCICIOS AERÓBICOS 8 semanas, 3 (2 sup + 1 nosup) ses/sem, 21-42 min 3 rangos de Intensidad 🟡 Bajo: 35-55 % FC_{res} 🟢 Medio: 40-60 % FC_{res} 🟠 Moderado: 45-65 % FC_{res}		
Jones et al., 2012	N = 67 Estradio = 0- III Edad = 55.9 Obesidad (BMI>30)	CONTROL (N = 10) Edad = 45.05 ± 9.04	CONTROL Mantenimiento de su actividad física habitual.	Biomarcadores (CRP, TNF- α , IL-6)	No se encontraron cambios significativos en ningún grupo de la investigación y sin diferencias significativas entre ellos, en la CRP ($p = .73$), IL-6 ($p = .91$) y TNF- α ($p = .54$)
		EXP (N = 36) Edad = 56.4±9.6	BRISK WALKING 24 semanas, 3-5sem /ses, 15-30min/ses Semana 1: 3 x 15' Semana 5: 5x30'		
		CONTROL (N = 31) Edad = 55.4±7.6	CONTROL Mantenimiento de su actividad física habitual.		

Pisu et al., 2017	N = 31 Edad = 57.9	EXP (N = 15) Edad = 56.7±8.6	<i>BAILLE</i> 12 semanas, 1ses/sem, 45 min/ses (5 METS)	Fatigue (SF-36 VIT)	Reducción significativa de los niveles de fatiga en el grupo experimental (p = .004) y con cambios significativos en relación al grupo control (p = .04)
		CONTROL (N = 16) Edad = 59±10	<i>CONTROL</i> Mantenimiento de su actividad física habitual.		
Saarto et al., 2012	N = 576 Edad = 52.4 Normopeso	EXP N = 263 Edad = 52.3	<i>EJERCICIOS AERÓBICO</i> 12 meses, 2 ses/sem, 60min/ses 10-15 min calentamiento + 10-15 min vuelta a la calma RPE 14-16 (5-7 METS)	Fatiga (FACIT-F)	No se encontraron cambios significativos en los niveles de fatiga en ningún grupo del estudio (p > .05), ni diferencias significativas entre grupos (p = 0.95).
		CONTROL N = 237 Edad = 52.4	<i>USUAL</i> Mantenimiento de su actividad física habitual.		
Yuen & Sword 2007	N = 15 Edad = 53.9	EXP N = 8 Edad = 53.1±13.5	<i>EJERCICIOS AERÓBICOS</i> 12semanas,3ses/sem, 20-40min 5 min calentamiento + 5 min vuelta a la calma	Fatiga (PFS)	Reducción significativa de los niveles de fatiga en el grupo experimental (p = 0.006) y con cambios significativos en relación al grupo control (p = 0.009).
		CONTROL N = 7 Edad = 55±13.4	<i>USUAL</i> Mantenimiento de su actividad física habitual.		

DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática se ha analizado el efecto del ejercicio aeróbico sobre la fatiga y los biomarcadores inflamatorios en supervivientes de cáncer de mama. Esta revisión supone una novedad respecto al resto de investigaciones, ya que ambas variables nunca habían sido analizadas de manera conjunta anteriormente. Asimismo, para garantizar una correcta ejecución esta investigación se basó en las indicaciones del modelo PRISMA. Respecto a la calidad metodológica de los estudios incluidos, estos presentaron una puntuación superior a 5 puntos en la Escala PEDro, indicativo de una correcta calidad metodológica (Moseley et al., 2002).

Las anteriores revisiones sistemáticas que analizaron la fatiga tras un programa de intervención física mostraron resultados ambivalentes. Meneses-Echávez et al., (2015) evaluaron el efecto del ejercicio supervisado en supervivientes de cáncer de mama, durante y una vez finalizado el tratamiento e indicaron una mejora considerable de los niveles de fatiga, únicamente, en aquellos que mantenían el tratamiento oncológico activo. En cambio, en Juvet et al., (2017) los niveles de fatiga se redujeron significativamente en sujetos que habían finalizado el tratamiento como en aquellos que aún lo mantenían. Los resultados de esta revisión sistemática, centrada únicamente en el efecto del ejercicio aeróbico en aquellos que habían finalizado el tratamiento, indicaron una mejora significativa de los niveles de fatiga tras ejercicio aeróbico, coincidiendo así con autores como (Kröz et al., 2017), quien establece que el ejercicio aeróbico es el *gold standard* para el tratamiento de la fatiga.

Debido a los múltiples avances tecnológicos y médicos, existen numerosas herramientas y cuestionarios que permiten conocer los niveles de fatiga en supervivientes de cáncer de mama. La PFS es una escala de 22 ítems, divididos en 4 dimensiones (comportamental, afectiva, sensorial y cognitiva) que evalúa los niveles de fatiga del 0 al 10 puntos, donde las puntuaciones más altas indican una mayor fatiga y una reducción de 2 puntos, es indicativo de mejora clínica significativa (Piper et al., 1998). Respecto a los estudios que utilizaron este cuestionario, todos observaron cambios notables tras la intervención, pero únicamente Cantarero-Villanueva et al., (2013) indicaron una mejora clínicamente significativa tras 8 semanas de ejercicios aeróbicos acuáticos. Cohen et al., (2021) tras una única semana de ejercicio aeróbico en bicicleta a moderada intensidad (50-70 %FC_{máx}) observaron una reducción de 0.87 puntos. Asimismo, Daley et al., (2007) con un programa similar pero con mayor intensidad (65-85% FC_{máx}) y duración (8 y 12 semanas) indicaron una reducción de 1,13 y 0.68 puntos, respectivamente. Yuen & Sword, (2007) utilizaron la caminata como modalidad aeróbica y tras 12 semanas, los niveles de fatiga se redujeron en 1,66 puntos. Una posible explicación a esta gran reducción en los ejercicios acuáticos es el efecto relajante de la terapia acuática, debido a la disminución de la frecuencia cardíaca, gracias al papel de la presión hidrostática que aumenta el retorno venoso y el volumen sistólico (Cuesta-Vargas & Heywood, 2011). Sin embargo, más estudios son necesarios para comprobar el efecto del ejercicio aeróbico acuático.

Otros autores optaron por otras herramientas de medida, Courneya et al., (2003) utilizaron el FACT-F, compuesto por 13 preguntas, cuya puntuación oscila entre 0-52 puntos, y encontraron una reducción de los niveles de fatiga de 9,3 puntos tras 15 semanas de ejercicio aeróbico en bicicleta al 70-75% VO_{2máx}. Pisu et al., (2017) utilizaron la danza como ejercicio aeróbico y midieron la fatiga con la dimensión vitalidad del SF-36, donde valores inferiores a 50 puntos indican la presencia de fatiga, y encontraron un incremento de 14,1 puntos tras 12 semanas de intervención.

Ghavami, (2017) optaron por la dimensión fatiga del cuestionario QLQ-C30 e indicaron una reducción significativa de la fatiga de 39,44 puntos tras 24 semanas de ejercicio aeróbico a intensidad moderada (70-85 % FC_{res}). Como se puede observar, tanto las características de los entrenamientos como el cuestionario utilizado son muy dispares entre los artículos, lo cual dificulta la comparación entre los estudios.

A diferencia del resto, Saarto et al., (2012) no encontró cambios significativos tras 12 meses de caminata en supervivientes de cáncer de mama con normopeso. El cuestionario que utilizaron fue el FACIT-F, en el cual una puntuación inferior a 34 puntos es indicativa de presencia de fatiga. En este estudio los valores iniciales del cuestionario eran superiores a los 40 puntos, indicando la ausencia de fatiga y siendo esto una posible explicación a la falta de cambio tras la intervención. Otro posible motivo es la considerable motivación y el estilo de vida saludable del grupo de control, lo que ejerció un efecto techo en la capacidad de detectar los beneficios del ejercicio aeróbico, así como las características de los sujetos (Bekhet et al., 2019).

Actualmente se desconoce el origen de la fatiga en supervivientes de cáncer. Una de las posibles teorías que tratan de explicar la existencia de esta fatiga es la alteración de las concentraciones de biomarcadores inflamatorios como la IL-6, IL-10, TNF- α y CRP (Bower & Lamkin 2013). El ejercicio físico es ampliamente conocido por su efecto antiinflamatorio y su capacidad de regular los niveles de biomarcadores inflamatorios (Gómez et al., 2011). En esta revisión sistemática se ha observado que el efecto del ejercicio aeróbico sobre los biomarcadores es inconsistente. Alidazeh et al., (2019) tras 12 semanas de HIIT encontraron una reducción significativa de los niveles de IL-6 y TNF- α y un aumento de la IL-10; a diferencia de Jones et al., que no mostraron cambios significativos en la IL-6 tras un programa de caminata de 24 semanas. Estos resultados ambivalentes coinciden con los mostrados anteriormente en poblaciones con enfermedades no oncológicas, como la diabetes Giannopoulou et al., (2005) la obesidad (Polak et al., 2006), o en población sana (Donges et al., 2010; Friedenreich et al., 2012). En supervivientes de cáncer de mamá solo dos estudios analizaron la relación del ejercicio aeróbico y las citocinas inflamatorias, por lo que un mayor número de estudios son necesarios para sacar a la luz los verdaderos efectos del ejercicio aeróbico.

Otro biomarcador inflamatorio muy importante es la CRP. En los estudios incluidos en esta revisión, no se han encontrado cambios significativos en los niveles de CRP, pero sí una reducción considerable. Fairey et al., (2005) tras 15 semanas de ejercicio aeróbico indicaron una reducción de los niveles de CRP de 1,39 mg/L; Guinan et al., (2013) mostraron una disminución de 1.53mg/L tras 8 semanas de intervención; Dolan et al., (2016) evaluaron la CRP tras una programa de ejercicio aeróbico interválico y continuo de 6 semanas, e indicaron una reducción del 5% y 11%, respectivamente. Estos datos se corresponden con otros estudios publicados anteriormente en poblaciones no oncológicas como Smith et al., (1999) quienes mostraron una reducción de 1,68mg/L tras 6 meses de ejercicio supervisado en mujeres con riesgo de cardiopatía isquémica.

Por otro lado, en esta revisión se ha observado como el ejercicio aeróbico es una herramienta muy eficaz, pues presentó valores de adherencia muy elevados y efectos adversos muy escasos. El valor medio de adherencia de los estudios fue del 86%, indicativo de una gran aceptación y únicamente 2 estudios indicaron efectos adversos. Cantarero-Villanueva et al., (2013) alertaron de 3 casos de dolor/rigidez, que no fueron un problema para continuar la intervención con normalidad. Por su parte, Courneya et al., (2003) indicaron 5 casos adversos (linfedemas, complicaciones ginecológicas y de influenza), cuya relación con el ejercicio no fue demostrada.

LIMITACIONES

En la presente revisión sistemática existen una serie de limitaciones. En primer lugar, la fatiga es un componente multifactorial, multidimensional y se desconoce su etiología. Una de las posibles explicaciones es la alteración de las concentraciones de los biomarcadores inflamatorios. En esta revisión se han incluido estudios que hayan analizado los biomarcadores y la fatiga, sin embargo, ninguno de ellos ha evaluado ambas variables simultáneamente, por lo que no ha sido posible establecer la relación y contrastar dicha teoría. En segundo lugar, el número de estudios que analizaron los biomarcadores inflamatorios incluidos en la revisión fue muy pequeño, por ello en futuras investigaciones es necesario un mayor análisis de esta variable. En tercer lugar, la heterogeneidad de los diferentes programas de ejercicio aeróbico aplicados en los estudios dificulta una posible interpretación de los efectos de dicha intervención. En esa misma línea, debido a la ausencia de una herramienta específica para medir la fatiga en supervivientes de cáncer de mama, cada autor optó por un cuestionario diferente, haciendo más difícil extrapolar una posible explicación de los efectos del ejercicio aeróbico sobre la fatiga. En quinto lugar, las diferentes características entre los sujetos incluidos en los distintos estudios (tiempo del último tratamiento, estadio superado, IMC, edad, etc) dificulta la comparación e interpretación de la información. Por último, en esta revisión únicamente se incluyeron estudios escritos en lengua inglesa, francesa y española, por lo que podríamos estar obviando información relevante para la investigación en otro idioma.

CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática sugiere que un programa de ejercicio físico aeróbico es una herramienta muy eficaz para la mejora de los niveles de fatiga en supervivientes de cáncer de mama. Si bien, debido a la gran heterogeneidad de los programas físicos, no queda clara cuál es la posible relación dosis-respuesta, por lo que en el futuro es necesario de un mayor número de estudios que investiguen sobre las características óptimas del entrenamiento. Respecto a los biomarcadores inflamatorios, no se ha observado una mejora consistente tras la intervención de ejercicio aeróbico, sin embargo, teniendo en cuenta el bajo número de estudios que analizaron esta variable, es preciso un mayor número de investigaciones que profundicen sobre su el efecto del ejercicio aeróbico en su regulación, así como la teoría sobre su posible relación con la fatiga.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alizadeh, A. M., Isanejad, A., Sadighi, S., Mardani, M., Kalaghchi, B., & Hassan, Z. M. (2019). High-intensity interval training can modulate the systemic inflammation and HSP70 in the breast cancer: a randomized control trial. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *145*(10), 2583–2593.
- Balmaña, J., Díez, O., Rubio, I. T., Cardoso, F., & ESMO Guidelines Working Group. (2011). BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, *22 Suppl 6*, vi31–vi34.
- Bekhet, A. H., Abdallah, A. R., Ismail, H. M., Genena, D. M., Osman, N. A., El Khatib, A., & Abbas, R. L. (2019). Benefits of Aerobic Exercise for Breast Cancer Survivors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, *20*(11), 3197–3209.
- Berger, A. M., Gerber, L. H., & Mayer, D. K. (2012). Cancer-related fatigue. *Cancer*, *118*(S8), 2261–2269.
- Berger, A. M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W. S., Carpenter, K. M., Cella, D., Cleeland, C., Dotan, E., Eisenberger, M. A., Escalante, C. P., Jacobsen, P. B., Jankowski, C., LeBlanc, T., Ligibel, J. A., Loggers, E. T., Mandrell, B., Murphy, B. A., Palesh, O., Pirl, W. F., ... National comprehensive cancer network. (2015). Cancer-Related Fatigue, version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, *13*(8), 1012–1039.
- Blaney, J., Lowe-Strong, A., Rankin, J., Campbell, A., Allen, J., & Gracey, J. (2010). The cancer rehabilitation journey: barriers to and facilitators of exercise among patients with cancer-related fatigue. *Physical Therapy*, *90*(8), 1135–1147.
- Bordés González, R., Martínez Beltrán, M., García Olivares, E., & Guisado Barrilao, R. (1994). El proceso inflamatorio. *Revista de Enfermería*, *4*, 30–33. <http://hdl.handle.net/10578/266>
- Borish, L. C., & Steinke, J. W. (2003). 2. Cytokines and chemokines. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *111*(2 Suppl), S460–S475.
- Bower, J. E. (2014). Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *11*(10), 597–609. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.127>
- Brown, J. C., Winters-Stone, K., Lee, A., & Schmitz, K. H. (2012). Cancer, Physical Activity, and Exercise. In *Comprehensive Physiology* (pp. 2775–2809). <https://doi.org/10.1002/cphy.c120005>
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Bernards, C., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2006). Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*, *106*(4), 751–758.

- Bower, J. E., & Lamkin, D. M. (2013). Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications. *Brain, Behavior, and Immunity*, *30 Suppl*, S48–S57. <https://doi.org/10.1093/ABM/14.3.204>
- Bruunsgaard, H. (2005). Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, *78*(4), 819–835.
- Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., Cuesta-Vargas, A. I., Del Moral-Avila, R., Fernández-de-Las-Peñas, C., & Arroyo-Morales, M. (2013). The effectiveness of a deep water aquatic exercise program in cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *94*(2), 221–230.
- Chen, S., & Parmigiani, G. (2007). Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *25*(11), 1329–1333.
- Cohen, J., Rogers, W. A., Petruzzello, S., Trinh, L., & Mullen, S. P. (2021). Acute effects of aerobic exercise and relaxation training on fatigue in breast cancer survivors: A feasibility trial. *Psycho-Oncology*, *30*(2), 252–259.
- Courneya, K. S., Mackey, J. R., Bell, G. J., Jones, L. W., Field, C. J., & Fairey, A. S. (2003). Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *21*(9), 1660–1668.
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, *420*(6917), 860–867.
- Cuesta-Vargas, A. I., & Heywood, S. (2011). Aerobic fitness testing in chronic nonspecific low back pain: a comparison of deep-water running with cycle ergometry. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*, *90*(12), 1030–1035.
- Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., Johnson, D. H., Miaskowski, C., Scherr, S. L., Portenoy, R. K., & Vogelzang, N. J. (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The Oncologist*, *5*(5), 353–360.
- Daley, A. J., Crank, H., Saxton, J. M., Mutrie, N., Coleman, R., & Roalfe, A. (2007). Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *25*(13), 1713–1721.
- Danesh, J., Wheeler, J. G., Hirschfield, G. M., Eda, S., Eiriksdottir, G., Rumley, A., Lowe, G. D. O., Pepys, M. B., & Gudnason, V. (2004). C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*, *350*(14), 1387–1397

- Davis, N. M., Sokolosky, M., Stadelman, K., Abrams, S. L., Libra, M., Candido, S., Nicoletti, F., Polesel, J., Maestro, R., D'Assoro, A., Drobot, L., Rakus, D., Gizak, A., Laidler, P., Dulińska-Litewka, J., Basecke, J., Mijatovic, S., Maksimovic-Ivanic, D., Montalto, G., ... McCubrey, J. A. (2014). Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. *Oncotarget*, *5*(13), 4603–4650.
- de Jong, N., Candel, M. J. J. M., Schouten, H. C., Abu-Saad, H. H., & Courtens, A. M. (2004). Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, *15*(6), 896–905.
- DeSantis, C. E., Ma, J., Gaudet, M. M., Newman, L. A., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Jemal, A., & Siegel, R. L. (2019). Breast cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *69*(6), 438–451. <https://doi.org/10.3322/caac.21583>
- Dhingra, R., Gona, P., Nam, B.-H., D'Agostino, R. B., Sr, Wilson, P. W. F., Benjamin, E. J., & O'Donnell, C. J. (2007). C-reactive protein, inflammatory conditions, and cardiovascular disease risk. *The American Journal of Medicine*, *120*(12), 1054–1062.
- Dolan, L. B., Campbell, K., Gelmon, K., Neil-Sztramko, S., Holmes, D., & McKenzie, D. C. (2016). Interval versus continuous aerobic exercise training in breast cancer survivors--a pilot RCT. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, *24*(1), 119–127.
- Donges, C. E., Duffield, R., & Drinkwater, E. J. (2010). Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *42*(2), 304–313.
- Epplein, M., Zheng, Y., Zheng, W., Chen, Z., Gu, K., Penson, D., Lu, W., & Shu, X.-O. (2011). Quality of life after breast cancer diagnosis and survival. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *29*(4), 406–412.
- Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., Bell, G. J., Jones, L. W., Martin, B. S., & Mackey, J. R. (2005). Effect of exercise training on C-reactive protein in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, *19*(5), 381–388.
- Filella, X., Molina, R., & Ballesta, A. M. (2002). Estructura y función de las citocinas. *Revista Medicina Integral*, *39*(2), 63–71.
- Friedenreich, C. M., Neilson, H. K., Woolcott, C. G., Wang, Q., Stanczyk, F. Z., McTiernan, A., Jones, C. A., Irwin, M. L., Yasui, Y., & Courneya, K. S. (2012). Inflammatory marker changes in a yearlong randomized exercise intervention trial among postmenopausal women. *Cancer Prevention Research*, *5*(1), 98–108.

- Ghavami, H. (2017). Effects of a lifestyle interventions program on quality of life in breast cancer survivors. *International Journal of Hematologic Oncology*, 27(2), 91–99.
- Guinan, E., Hussey, J., Broderick, J. M., Lithander, F. E., O'Donnell, D., Kennedy, M. J., & Connolly, E. M. (2013). The effect of aerobic exercise on metabolic and inflammatory markers in breast cancer survivors--a pilot study. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(7), 1983–1992.
- Hara, M., Yonei, A., Ayabe, T., Tomita, M., Nakamura, K., & Onitsuka, T. (2010). Postoperative serum C-reactive protein levels in non-small cell lung cancer patients. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery: Official Journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*, 16(2), 85–90.
- Horn, J., Åsvold, B. O., Opdahl, S., Tretli, S., & Vatten, L. J. (2013). Reproductive factors and the risk of breast cancer in old age: a Norwegian cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 139(1), 237–243.
- Horn, J., & Vatten, L. J. (2017). Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective. *International Journal of Women's Health*, 9, 265–272.
- Il'yasova, D., Colbert, L. H., Harris, T. B., Newman, A. B., Bauer, D. C., Satterfield, S., & Kritchevsky, S. B. (2005). Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 14(10), 2413–2418.
- Jones, S. B., Thomas, G. A., Hesselsweet, S. D., Alvarez-Reeves, M., Yu, H., & Irwin, M. L. (2013). Effect of exercise on markers of inflammation in breast cancer survivors: the Yale exercise and survivorship study. *Cancer Prevention Research*, 6(2), 109–118.
- Knight, J. A., Fan, J., Malone, K. E., John, E. M., Lynch, C. F., Langballe, R., Bernstein, L., Shore, R. E., Brooks, J. D., Reiner, A. S., Woods, M., Liang, X., Bernstein, J. L., & WECARE Study Collaborative Group. (2017). Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: A predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 141(5), 916–924.
- Kröz, M., Reif, M., Glinz, A., Berger, B., Nikolaou, A., Zerm, R., Brinkhaus, B., Girke, M., Büsing, A., Gutenbrunner, C., & CRF-2 study group. (2017). Impact of a combined multimodal-aerobic and multimodal intervention compared to standard aerobic treatment in breast cancer survivors with chronic cancer-related fatigue - results of a three-armed pragmatic trial in a comprehensive cohort design. *BMC Cancer*, 17(1), 166.

- Maher, C. G., Sherrington, C., Herbert, R. D., Moseley, A. M., & Elkins, M. (2003). Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical Therapy*, 83(8), 713–721.
- Martín, M., Herrero, A., & Echavarría, I. (2015). El cáncer de mama. *Arbor*, 191(773), a234. <https://doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3004>
- Matthews, C. E., Wilcox, S., Hanby, C. L., Der Ananian, C., Heiney, S. P., Gebretsadik, T., & Shintani, A. (2007). Evaluation of a 12-week home-based walking intervention for breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 15(2), 203–211.
- McMillan, E. M., & Newhouse, I. J. (2011). Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, 36(6), 892–903.
- Meneses-Echávez, J. F., González-Jiménez, E., & Ramírez-Vélez, R. (2015). Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 15, 77.
- Mills, R. C., 3rd. (2017). Breast Cancer Survivors, Common Markers of Inflammation, and Exercise: A Narrative Review. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 11, 1178223417743976.
- Moseley, A. M., Herbert, R. D., Sherrington, C., & Maher, C. G. (2002). Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *The Australian Journal of Physiotherapy*, 48(1), 43–49.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, 98(4), 1154–1162.
- Pietrangelo, A. (2021). *Cáncer de mama estadio 3: Expectativa de vida y más*. Recuperado de: <https://www.healthline.com/health/es/cancer-de-mama-etapa-3>
- Piper, B. F., Dibble, S. L., Dodd, M. J., Weiss, M. C., Slaughter, R. E., & Paul, S. M. (1998). The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 25(4), 677–684.

- Pisu, M., Demark-Wahnefried, W., Kenzik, K. M., Oster, R. A., Lin, C. P., Manne, S., Alvarez, R., & Martin, M. Y. (2017). A dance intervention for cancer survivors and their partners (RHYTHM). *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice*, *11*(3), 350–359.
- Polak, J., Klimcakova, E., Moro, C., Viguerie, N., Berlan, M., Hejnova, J., Richterova, B., Kraus, I., Langin, D., & Stich, V. (2006). Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *55*(10), 1375–1381.
- Rosenbrand, K., Van Croonenborg, J., & Wittenberg, J. (2008). Guideline development. *Studies in Health Technology and Informatics*, *139*, 3–21.
- Schmitt, J., Lindner, N., Reuss-Borst, M., Holmberg, H.-C., & Sperlich, B. (2016). A 3-week multimodal intervention involving high-intensity interval training in female cancer survivors: a randomized controlled trial. *Physiological Reports*, *4*(3). <https://doi.org/10.14814/phy2.12693>
- Schneider, C. M., Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Carter, S. D., & Hayward, R. (2007). Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer*, *110*(4), 918–925.
- Smith, J. K., Dykes, R., Douglas, J. E., Krishnaswamy, G., & Berk, S. (1999). Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *281*(18), 1722–1727.
- Sociedad Española de Oncología Médica. (2021). *Cifras del Cáncer en España 2021*. https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
- Vardar Yağlı, N., Şener, G., Arıkan, H., Sağlam, M., İnal İnce, D., Savcı, S., Çalık Kutukcu, E., Altundağ, K., Kaya, E. B., Kutluk, T., & Özışık, Y. (2015). Do yoga and aerobic exercise training have impact on functional capacity, fatigue, peripheral muscle strength, and quality of life in breast cancer survivors? *Integrative Cancer Therapies*, *14*(2), 125–132.
- Yuen, H. K., & Sword, D. (2007). Home-based exercise to alleviate fatigue and improve functional capacity among breast cancer survivors. *Journal of Allied Health*, *36*(4), e257–e275.

ANEXOS

Anexo 1. Términos de Búsqueda.

POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN Y DISEÑO	VARIABLES
"Breast Neoplasms"	"aerobic exercises""	"randomized controlled trial"	biomarkers
"Cancer Survivors"	"aerobic training"	"randomised controlled trial"	"Inflammatory Biomarkers""
"breast cancer survivor*"	walking	"controlled clinical trial"	interleukin
"survivor* of breast cancer"	"walking exercises"	Random	cytokines
"breast neoplasm survivor*"	"nordic walking"	"single* blind*"	"TNF"
"breast tumor survivor*"	"endurance exercises"	"double* blind*"	"C-reactive protein"
"breast cyst survivor*"	"endurance training"	"single* mask*"	"biological markers"
"surviv* of breast neoplasm"	"water exercises"	"double* mask*"	insulin
"surviv* of breast tumor"	"aquatic exercises"	"triple* blind*"	"insulin resistance"
"surviv* of breast cyst"	"water training"	"triple* mask*"	IGF
"radiotherapy survivor*"	"high intensity interval training"	assign*	"cancer-related fatigue"
"chemotherapy survivor*"	"HIIT"	allocate*	"cancer related fatigue"
"long term cancer survivor*"	"High-intensity intermittent exercise"	volunteer*	
"survival breast cancer"	"Sprint interval training"	"usual care"	"fatigue"
"survival breast neoplasm"	"Physical Endurance"	"control group"	"vigor"
	"brisk walking"	placebo*	"vitality"
	"Moderate-Vigorous physical activity"	factorial*	
	"Moderate Vigorous physical activity"		
	MVPA		