



UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA

**Magíster en Terapia Física con mención
en Rehabilitación Cardiorrespiratoria**

Proyecto de Trabajo de Grado de Magíster

**"Dosis de ejercicio físico efectivas en mujeres
con cáncer de mama: una revisión de la
literatura"**

Macarena Artigas Arias

Temuco, 09 de marzo de 2021

PROYECTO TRABAJO DE GRADO MAGISTER

Terapia Física con mención en Rehabilitación en Cardiorrespiratorio

ASPECTOS GENERALES

TITULO:

"Dosis de ejercicio físico efectivas en mujeres con cáncer de mama: una revisión de la literatura"

Escriba 3 palabras claves que identifiquen el Trabajo de Grado

Cáncer de mama	Ejercicio Terapéutico	Fatiga relacionada-cáncer Capacidad cardiorrespiratoria
----------------	-----------------------	--

DATOS DEL ESTUDIANTE

Artigas	Arias	Macarena Beatriz	17.916.817-0
APELLIDO PATERNO	APELLIDO MATERNO	NOMBRES	RUT

Km 17 camino a Huichahue, Jardín del Edén. Padre las Casas

DIRECCIÓN PARA ENVIO DE CORRESPONDENCIA (CALLE, N.º, DEPTO., COMUNA)

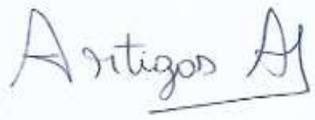
Temuco		+569-90420698	
CIUDAD	CASILLA	TELÉFONO	FAX

Klga.macarena.artigas@gmail.com

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO

Universidad de La Frontera

INSTITUCIÓN



FIRMA DEL ESTUDIANTE

DATOS DEL ACADEMICO GUIA

Díaz	Bustos	Erik	
APELLIDO PATERNO	APELLIDO MATERNO	NOMBRES	RUT

DIRECCIÓN PARA ENVIO DE CORRESPONDENCIA (CALLE, N.º, DEPTO., COMUNA)

Temuco		+569-82098205	
CIUDAD	CASILLA	TELÉFONO	FAX

erick.diaz@ufrontera.cl

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO

Universidad de La Frontera.

INSTITUCIÓN



FIRMA ACADEMICO GUIA

I. RESUMEN.

Introducción: Si bien se ha demostrado que el ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama es factible y seguro, el tamaño del efecto de diferentes dosis tipos de ejercicio sobre la fatiga-relacionada al cáncer (CRF) y capacidad cardiorrespiratoria ($VO_{2MAX.}$) en esta población, se desconoce. Por lo tanto, el propósito del siguiente trabajo fue determinar dosis de ejercicio físico supervisado más efectivas, para disminuir la fatiga y aumentar capacidad cardiorrespiratoria en usuarias con cáncer de mama durante y posterior al tratamiento médico habitual.

Metodología: Se realizó una revisión de la literatura según las pautas de PRISMA. Y fueron elegidos, estudios primarios (ensayos clínicos aleatorizados y cuasiexperimentales) que aplicaran dosis de ejercicio físico supervisado a mujeres con cáncer de mama, durante o posterior al tratamiento médico habitual, para disminuir la fatiga o incrementar la capacidad cardiorrespiratoria. Posteriormente se determinó el tamaño del efecto de las dosis de ejercicio físico aplicadas por los estudios seleccionados, por medio de la d de Cohen.

Resultados: La mayoría de los estudios seleccionados presentó dosis de ejercicio con resultados estadísticamente no significativos ($P > 0,05$) o sin efecto ($d < 0,2$) en mujeres con cáncer durante el tratamiento médico habitual en las variables de interés. Únicamente un protocolo de entrenamiento de fuerza máxima de alta intensidad disminuyó la fatiga de forma significativa ($P = 0,03$) pero con un pequeño tamaño del efecto ($d = 0,48$). En mujeres sobrevivientes al cáncer de mama, diferentes dosis de ejercicio físico, fueron significativamente más efectivas ($P < 0,05$) con un tamaño del efecto variable: moderado ($d = 0,67$) grande ($d = 2,23$) para la variable de fatiga relacionada-cáncer y también moderado ($d = 0,41$) a grande ($d = 1,66$) para la capacidad cardiorrespiratoria. Dosis con un tamaño del efecto grande ($d = 1,66-2.23$), fueron aquellas que aplicaron entrenamiento concurrente, con un componente (aeróbico o fuerza muscular) prescrito a alta intensidad.

Conclusión: Existen diferentes dosis de ejercicio físico efectivas para reducir la fatiga relacionada-cáncer y mantener o incrementar el VO_{2Max} . Sin embargo, dosis de ejercicios de entrenamiento concurrente con un componente a alta intensidad independiente de la modalidad, presentan un mayor del tamaño del efecto. Por lo tanto, cuando sea apropiado y pertinente se debe prescribir dosis de entrenamiento a alta intensidad, en mujeres con cáncer de mama durante y posterior al tratamiento médico habitual.

Palabras claves: Cáncer de mama, ejercicio físico, fatiga relacionada-cáncer y capacidad cardiorrespiratoria.

II. FORMULACIÓN GENERAL DEL TRABAJO DE GRADO.

Las enfermedades no transmisibles (ENT), a nivel mundial son la principal causa de morbilidad y mortalidad. Dentro de ellas, las afecciones neoplásicas constituyen la segunda causa de muerte luego de las patologías asociadas al sistema circulatorio(1).

En Chile, se proyecta al cáncer como la primera causa de fallecimiento hacia el año 2023. Cambio, que en primer lugar afectará a la población femenina. Destacando la neoplasia mamaria, como el tipo de cáncer más frecuente en mujeres mayores de 15 años, registrándose además en el año 2015 una tasa de mortalidad de 12,6 por 100.000 mujeres, cifra en alza los últimos 10 años (2).

Biología celular del cáncer de mama.

El origen de los tumores mamarios malignos, se asocia a diferentes factores de riesgo dentro de los cuales destacan los de origen genético o antecedentes familiares (genes BRCA 1 y BRCA 2), factores ambientales como la exposición a dosis altas de radiación o déficit de vitamina D, hormonales, asociados al desarrollo de menarquia precoz, al uso de píldoras anticonceptivas o menopausia tardía y los factores relativos a características conductuales (3). Los malos hábitos en salud, representan un tercio de la causalidad de los carcinomas. De ellos, bajos niveles de actividad física e ingesta alimentaria inadecuadas, son desencadenantes directos en diferentes tipos de neoplasias hormono dependientes, como el cáncer de mama (4).

La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) y la *World Cancer Research Fund* (WCRF) sugieren que existe una convincente correlación entre la obesidad y diferentes tipos de neoplasias. Destacándose el nexo existente entre el cáncer de mama (CM) y el nivel de adiposidad en mujeres postmenopáusicas, cuya relación de riesgo/relativo (R: R=1,12-1,40) indica una clara asociación. La cual también determina, factores pronósticos de la enfermedad; tales como, el tamaño del tumor, reactividad al tratamiento y susceptibilidad al desarrollo de metástasis (5,6).

Por lo tanto, la importancia de esta relación directa entre desarrollo o progreso del cáncer de mama y estado de obesidad en mujeres; se explica principalmente por los cambios ocurridos a nivel del tejido adiposo (AT), el cual no solo constituye un depósito de lípidos, sino también es considerado un órgano endocrino, capaz de secretar diferentes sustancias reguladoras de funciones moleculares y endocrinas, tales como, adipocinas, citocinas y quimiocinas. Todas ellas se encuentran estrechamente involucradas en la enredada de efectos neoplásicos, caracterizado por la presencia de inflamación, inmunidad alterada e incapacidad metabólica (5,6).

Las razones por la que el AT se vuelve disfuncional, se explican por la sobrecarga crónica de nutrientes que conduce a la hipertrofia de los adipocitos, disfunción mitocondrial y aumento del estrés oxidativo en el retículo endoplásmico a nivel sistémico. Esto incrementa la señalización proinflamatoria, la secreción de adipocinas y la muerte celular. Tales consecuencias, se vinculan a la desregulación en la expresión de dos adipocinas con efectos antagónicos a la función de las células inmunes; como son: A) la sobreproducción de leptina clave en la cascada proinflamatoria adiposa, que estimula la producción de IL-1, IL-6, IL-12 y factor de necrosis tumoral α (TNF α) en células inmunes innatas, aumentando de igual modo, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), secreción de leucotrienos B4, ciclooxigenasa 2 (COX2) y óxido nítrico (7,8) y B) Disminución de adipocinas antiinflamatorias y sensibilizantes a la insulina como la adiponectina que se ve marcadamente reducida en su producción (9,10).

Esta serie de acontecimientos descritos preparan el escenario ideal, para que células proinflamatorias y mediadores de microambientes tumorales puedan mantener la señalización proliferativa anormal, activar la migración o metástasis y promover la angiogénesis en el tumor (6). Cabe destacar que no todas las respuestas inflamatorias promueven el desarrollo tumoral. Este es el caso de la inflamación aguda, que se caracteriza por la acumulación de células T CD8+ y células asesinas naturales (NK), considerados importantes factores para la inmunidad contra el cáncer, sin embargo, estas células son menos abundantes en los sitios de inflamación crónica como ocurre en las zonas de mayor adiposidad (11).

A los componentes patogénicos antes mencionados, se debe adicionar las alteraciones metabólicas de origen extrínseco, gatillados principalmente por hábitos no saludables como la inactividad física y la malnutrición por exceso. Factores desencadenantes de resistencia a la insulina, incremento de factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1) e infiltración de grasa en el páncreas, hígado y fundamentalmente musculo esquelético (12). Siendo este último tejido, el principal regulador de la captación o depósito de glucosa, controlando el metabolismo de la glucosa en un 80% y la oxidación de grasa en un 90%. La desregulación metabólica asociada a los factores antes descritos, potencian la tumorigénesis por activación de la vía del fosfatidil inositide 3 kinasa/Akt (PI3K/Akt) que a su vez, activan a mTor, proteína directamente involucrada en la multiplicación y la supervivencia de las células neoplásicas (13).

Es importante destacar, que no solo factores externos participan en la carcinogénesis tumoral, a estos mecanismos, se le añaden las adaptaciones propias o intrínsecas de las células cancerígenas. Las cuales necesitan adaptarse para satisfacer la permanente demanda de la señal proliferativa y crecimiento celular. Las cuales, por medio de la reprogramación de su metabolismo aeróbico, cambian hacia uno de predominio glucolítico, lo que desencadena una menor respiración mitocondrial, tal como fue descrito por primera vez en el año 1953 por Otto Warburg.

El así denominado efecto Warburg, promueve vías de señalización y factores de transcripción denominados oncogenes (HIF-1 α y proteína Myc) a través del incremento de genes glucolíticos, aumentó en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), menor producción de ATP y mayor estrés oxidativo en la propia célula cancerosa, promoviendo de este modo, la angiogénesis aberrante, transición epitelio-mesenquimal y la metástasis (14–16).

A los fenómenos antes descritos referentes a la biología celular del cáncer, se suman los cambios fisiológicos propios de la menopausia, como la sustitución en el origen de estrógenos sistémicos. Las mujeres posteriores a la menopausia, dejan de producir estrógenos en la región ovárica, pero mantiene en menor grado la síntesis de esta hormona en el tejido adiposo, por medio de la actividad de enzimas llamadas aromatasas. La actividad de estas enzimas se encuentra directamente relacionada a la proporción de grasa corporal y factores proinflamatorios como interleucinas (IL-1 β – IL-6), prostaglandinas (E2) y factor de necrosis tumoral (TNF α). De modo que, se genera un marcado incremento en la biodisponibilidad de estradiol como resultado de la mayor tasa de conversión de precursores androgénicos, materia prima que regula el desarrollo celular circundante (17,18). Lo anterior desencadenará finalmente la pérdida de la homeóstasis basal, con un crecimiento anormal o desordenado del epitelio ductal, lobulillar y estromal mamario, que constituye la definición tisular específica del cáncer de mama (19).

Diagnóstico oncológico.

Para el diagnóstico del carcinoma mamario, se contempla tres técnicas principalmente (20,21).

Palpación mamaria: procedimiento de screening o alerta y detección precoz.

Mamografía: técnica imagenológica que confirma la presencia de tumor, tamaño y punto de localización.

Biopsia al tejido afectado: técnica invasiva utilizada para determinar el tipo de células cancerígenas y gravedad de la afección.

Estrategias terapéuticas en la lucha contra el cáncer de mama.

Tratamiento médico habitual

Una vez confirmado el diagnóstico y gravedad de la neoplasia mamaria se procede al manejo terapéutico habitual. La cirugía mamaria, es el procedimiento a elección; el prototipo de intervención a realizar es dependiente de la etapa y el tipo de tumor. Se utiliza la tumorectomía (solamente extirpación del bulto) o extirpación quirúrgica de toda la mama (mastectomía) principalmente.

La cirugía mamaria, requiere que el cirujano establezca que el tejido extraído en la operación tiene márgenes libres de neoplasia, lo que indica que el cáncer se ha extirpado por completo (22) . Si el tejido extirpado no tiene márgenes claros, pueden ser necesarias otras operaciones quirúrgicas para extraer más tejido involucrado. Ante la presente situación, se recomienda también, el empleo de alternativas adyuvantes que permitan la eliminación remanente de células tumorales malignas. Tales opciones son la terapia de radiación (23), (que implica el uso de rayos X de alta energía o rayos gamma que se dirigen al sitio del tumor para eliminar las células cancerosas remanentes), y los medicamentos anti-estrógenos conocidos como hormonoterapia. La función de esta última es bloquear la acción de estas hormonas sobre las células malignas de la mama, consiguiendo disminuir su proliferación y el tamaño del tumor. El fármaco más conocido entre ellos es el tamoxifeno, aunque también pueden utilizarse fármacos inhibidores de la aromatasas (24).

Otra alternativa de tratamiento complementario a la cirugía, ampliamente empleada; es la quimioterapia, por presentar una capacidad efectiva elevada, para destruir a toda célula de crecimiento rápido y reducir el tamaño del tumor. Administrándose a menudo en ciclos de medicamento por un período de tiempo, seguido de un plazo de recuperación, para luego volver a emplear el tratamiento (25). Existe una restricción al uso continuo de la radioterapia y quimioterapia fundamentalmente, debido a la serie de efectos adversos sobre la médula ósea (comprometiendo la síntesis de la serie blanca, roja y plaquetas), además de la fatiga, mialgia, náuseas, diarrea y neuropatía periférica, que en conjunto reducen la función física y calidad de vida de mujeres que cursan y sobreviven al carcinoma de seno (26,27).

Dentro de las más importantes secuelas al tratamiento médico encontramos la fatiga relacionada-cáncer (CRF) definida como "una sensación de cansancio o agotamiento doloroso, con efectos físicos, emocionales y cognitivos, de carácter persistente y subjetivamente relacionada con la presente patología o el tratamiento de esta, que no es proporcional a la actividad ejecutada e interfiere con el funcionamiento habitual" (28,29).

Afecta aproximadamente durante la enfermedad a 25% a 99% de los enfermos y al 30% de los sobrevivientes de cáncer de mama, incluso más de cinco años después del alta médica (30). La razón es su origen multifactorial, que involucra tanto las consecuencias terapéuticas como los factores propios de la patogenia del cáncer (31).

En torno a sus mecanismos fisiopatológicos, se debe enfatizar en tres grandes pilares que inciden en el curso de la fatiga, siendo la disfunción musculo esquelética y mitocondrial una de las raíces elementales, a causa de la desregulación en el balance energético, por la presencia de una reducida función de la vía aeróbica y alto estrés oxidativo (32).

En consecuencia, el deterioro del ADN y transcripción mitocondrial, inhibe procesos de biosíntesis y transcripción de proteínas e inducen daño celular, apoptosis y necrosis. Las anomalías mitocondriales desempeñan un papel importante en la menor biodisponibilidad de nucleótidos energéticos como el adenosín trifosfato (ATP), lo que concretamente se asocia a una menor capacidad física, como la observada en CRF o el síndrome de fatiga crónica (31). Los posibles mecanismos que explican el daño mitocondrial, son la inflamación crónica y el estrés oxidativo o niveles elevados de ROS, los que ocasionan la destrucción de proteínas y membranas lipídicas (33).

La disfunción en la activación inmunitaria periférica y respuesta inflamatoria, corresponde a otro componente que explica el fenómeno de fatiga severa, debido a la existencia de una pérdida en la homeostasis inmune, entre los sistemas pro/antiinflamatorios, los cuales son los encargados de facilitar el retorno del organismo al equilibrio a través del proceso inflamatorio, que regula la comunicación autocrina y paracrina celular. Razón por la cual, elevados niveles de citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α , por parte de células tumorales a consecuencia de la acción de la quimioterapia, son predictores significativos del desarrollo de la enfermedad y gravedad de CRF (34). Las citocinas proinflamatorias periféricas inducidas por respuestas inflamatorias sistémicas ingresan al cerebro por varias rutas para activar microglía y astrocitos para desencadenar la producción de citocinas y otras neurotoxinas, lo que conduce a la neuroinflamación en el sistema nervioso central, siendo el presente evento, un factor que también promueve la CRF (35).

Ante la presencia de fatiga, las investigaciones han demostrado que las vías catabólicas en el músculo se encuentran activadas por parte del SNC, desencadenando una disminución de la inervación y atrofia muscular (31). Esta observación indica que las vías de degradación del músculo esquelético (ubiquitina ligasas, Atrogin-1 y *Muscle RING finger-1* (MuRF)), constituyen uno de los factores de caquexia (36). Por lo que un sistema nervioso afectado por respuestas inflamatorias periféricas o centrales tenderá a destruir las células musculares e inhibir la generación de energía y nutrición, lo que conduce a una disminución de las unidades motoras activas que gatillan una declinación de la capacidad física, vinculada también a inactividad física en los usuarios que cursan alguna etapa del cáncer de mama (37). Por lo tanto, la inactividad física programada resulta grave, perpetuando la CRF.

Existe evidencia que los tratamientos médico adyuvantes para el cáncer de mama, también impactan negativamente en la capacidad cardiorrespiratoria (VO_{2max}), predictor clave del riesgo cardiovascular y pronóstico de la enfermedad (38). Por lo tanto, intervenciones terapéuticas que disminuyan las secuelas del tratamiento médico habitual son de gran importancia para una mejor y mayor sobrevivencia en mujeres con cáncer de mama (39).

Rol del Ejercicio físico: Como estrategia terapéutica en mujeres con cáncer de mama.

Se ha comunicado que la rehabilitación física, es una herramienta terapéutica efectiva para reducir la incidencia del cáncer, mejorar la sobrevida e inhibir el crecimiento tumoral, por mecanismos moleculares intrínsecos que reducen el estrés oxidativo, mejoran la angiogénesis y reducen la hipoxia tumoral, potenciando así, la eficacia terapéutica de las intervenciones médicas habituales. Además, permite atenuar la toxicidad provocada por los medicamentos antineoplásicos (40–42). Conjuntamente, el ejercicio físico, también repercute sobre la fatiga relacionada-cáncer y en medidas fisiológicas objetivas como, la capacidad cardiorrespiratoria (43).

A nivel biológico, se explica el efecto terapéutico del entrenamiento físico, por medio de la contracción muscular y consiguiente disminución del estado energético celular, lo que incrementa la actividad de la vía de AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase). Cuyo papel, es actuar como un sensor metabólico y restituir el estado energético de la célula, recuperando así la cantidad de ATP mediante acciones catabólicas aeróbicas de los sustratos energéticos, a lo que se suma su rol inhibitorio de la acción de mTOR (mammalian target of rapamycin), lo que finalmente se traduce en reducción de la proliferación y sobrevida celular cancerígena (41,44).

La patogénesis cancerígena produce una alta cantidad de radicales libres de oxígeno (ROS), fenómeno promotor de daño celular, aparición de metástasis, inflamación y reducción del sistema inmune. El ejercicio, también produce una alta cantidad ROS como consecuencia de una aumentada producción de ATP, que busca satisfacer la demanda de energía durante y después de la actividad física. Sin embargo, el esfuerzo físico intensidad-dependiente, presenta un efecto compensatorio a la sobreproducción de ROS, que permite aumentar la capacidad para producir antioxidantes llegando a superar largamente la cantidad de elementos pro-oxidantes producidos (45). Esto se explica porque a nivel mitocondrial existe un proceso denominado mitohormesis que es capaz de ir adaptando la producción de antioxidantes en función de las necesidades aumentadas de ROS (46).

Otro de los elementos a destacar, es el rol del ejercicio en la estimulación del sistema inmune (especialmente en células T y Natural Killer) y la reducción de los procesos inflamatorios, lo que viene a contrarrestar las acciones de los radicales libres y la proliferación tumoral (47). Adicionalmente, a los efectos descritos, la presente intervención es capaz de estimular la biogénesis mitocondrial, lo cual junto a aumentar la capacidad oxidativa, produce un incremento en una familia de proteínas llamadas sirtuinas. Proteínas celulares claves, que regulan vías metabólicas, de estabilidad genómica, apoptosis, longevidad, inflamación, metabolismo energético y dan respuesta al estrés oxidativo. Es por esto, que las sirtuinas han emergido en el último tiempo, como un arma terapéutica potencial para diversas enfermedades no transmisibles (ENT) incluido el cáncer. En relación al ejercicio y el cáncer, la más relevante es la sirtuina 3 (SIRT3) con una función supresora tumoral, destacando su efecto restrictivo del metabolismo glucolítico, promoción del metabolismo mitocondrial y la reducción ROS (14,48,49).

Efectividad del ejercicio físico en la enfermedad neoplásica mamaria.

Como se ha revisado anteriormente, el ejercicio es una efectiva opción terapéutica no farmacológica para usuarios que padecen algún tipo de cáncer y que complementa a su vez intervenciones médicas habituales. El entrenamiento físico genera efectos sistémicos amplios, por medio de la regulación del estrés oxidativo e hipoxia, estimula la normalización vascular, reprogramación metabólica y la movilización de las células inmunes a la región tumoral. Sin embargo, se necesitan más investigaciones clínicas en humanos, que contribuyan a optimizar las prescripciones de dosis de ejercicio físico (modalidad, frecuencia, duración e intensidad) según el tipo específico de neoplasia y al momento óptimo de aplicación en el curso de la enfermedad (43,44,50).

Algunas de estas evidencias son resumidas en la revisión sistemática de Lee J et al. (2018) quienes sintetizaron de estudios de mujeres con cáncer de mama tratadas con ejercicio físico, durante la terapia adyuvante. El estudio consideró 29 ensayos clínicos atingentes, por medio de los cuales se concluyó, que las intervenciones que involucraban ejercicio moderado a vigoroso 150 minutos/ 3 veces por semana por un período de 12 semanas y en cualquier modalidad de ejercicio, genera mejores condiciones en salud durante la terapia médica habitual. Tales resultados, mejoraron la capacidad física (composición corporal, fuerza prensil, capacidad cardiorrespiratoria) y fatiga relacionada-cáncer. No obstante, la recomendación de dosis de ejercicio, proviene del cálculo promedio de las dosis de ejercicio de todos los estudios seleccionados para este metaanálisis, sin contemplar la heterogeneidad de los estudios, etapas de la enfermedad, la clase de tratamiento médico recibido por las usuarias (radioterapia o quimioterapia) y la respuesta individual al ejercicio (51).

Otro metaanálisis analizado, fue elaborado por Soares et al. (2018), en el cual se resume el efecto del entrenamiento regular y programado sobre la capacidad cardiorrespiratoria y composición corporal de mujeres sobrevivientes al cáncer de mama. Concluyendo los autores que, para mejorar la condición física, se necesita de una intervención física individualizada y supervisada. Sin embargo, la conclusión se ve objetada porque las investigaciones incluidas en su metaanálisis son muy variadas con relación a escalas de medición, calidad de los estudios primarios, duración y dosificación del plan de ejercicios; no permitiendo extraer orientaciones concluyentes para la prescripción de dosis de ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama durante y posterior al tratamiento médico habitual (52).

Estrategias de Terapia física implementadas contra el cáncer de mama.

A pesar de la vasta evidencia científica que respalda la prescripción de ejercicio como intervención complementaria y potenciadora del tratamiento médico habitual en mujeres con neoplasia mamaria durante y posterior al tratamiento médico habitual, en Chile el ministerio de salud (MINSAL), por medio de la "Guía Clínica AUGÉ: Cáncer de Mama" (2015), solo recomienda la realización de ejercicio físico, con carácter preventivo y como procedimiento terapéutico para personas post menopaúsicas que hayan recibido inhibidores de aromatasa como terapia adyuvante y con mayor riesgo de desarrollar osteoporosis. Sus recomendaciones, no contempla aspectos relacionados a la dosificación, tipo de ejercicio a emplear, duración de la sesión o intensidad de la actividad física programada (53).

A nivel internacional el panorama resulta más alentador, destacando las recomendaciones del Colegio Americano de Medicina y Deporte (ACSM), quienes han evolucionado desde la aplicación de pautas generales para enfermedades crónicas no transmisibles en usuarios con cáncer, a la implementación de pautas específicas de ejercicio para población sobrevivientes de cáncer. Pese a esto, las pautas empleadas aún se orientan a cualquier tipo de neoplasia, no diferencia entre estadio de la enfermedad y la dosis de ejercicio que se recomienda es universal, para una serie de variables de interés a mejorar (Fatiga relacionada-cáncer, función física, calidad de vida y sueño), no detalla en intervenciones de ejercicio físico para incrementar la capacidad cardiorrespiratoria y tampoco indaga en mecanismos biomoleculares propios de cada tipo de cáncer (54).

La dosis de ejercicio empleadas en usuarios con cáncer, contempla modalidades de entrenamiento aeróbico, fuerza muscular o ejercicio concurrente, a intensidades moderada a alta (60 a 85% consumo de oxígeno máximo VO_{2Max} . o 60 a 75% de 1 repetición máxima (1RM)), con descripción de la dosis según el FITT (frecuencia, intensidad, tipo de ejercicio y tiempo), sin detallar en principios del entrenamiento claves como la progresión y especificidad (55).

En consecuencia, existe seguridad para afirmar que el ejercicio físico es beneficioso en personas que presentan algún tipo de neoplasia, pero todavía persiste en la evidencia científica poca claridad en términos de cual dosis de ejercicio físico es más efectiva, en mujeres con cáncer de mama durante y posterior al tratamiento médico habitual, para reducir la fatiga relacionada-cáncer e incrementar la capacidad cardiorrespiratoria. Resultando clave resolver el presente dilema por medio del análisis de estudios clínicos o cuasiexperimentales, considerando las falencias y limitantes de las revisiones antes descritas en esta población.

III. PREGUNTA, OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS.

Pregunta de Investigación.

¿Cuáles son las dosis de ejercicio físico supervisado más efectivas para disminuir la fatiga e incrementar la capacidad cardiorrespiratoria, en usuarias con cáncer de mama durante y posterior al tratamiento médico habitual?

Objetivo General.

Determinar dosis de ejercicio físico supervisado más efectivas para disminuir la fatiga e incrementar capacidad cardiorrespiratoria, en usuarias con cáncer de mama durante y posterior al tratamiento médico habitual, mediante una revisión de la literatura.

Objetivos Específicos:

-Recopilar estudios específicos al ejercicio físico supervisado y cáncer de mama en mujeres durante y posterior al tratamiento médico habitual (quimioterapia, radioterapia o terapia hormonal), mediante una búsqueda sistemática de información.

- Evaluar de forma crítica ensayos clínicos y diseños cuasiexperimentales, que estudien dosis de ejercicio efectivas en mujeres con cáncer de mama en las variables de fatiga y/o capacidad cardiorrespiratoria, a través de la estratificación del riesgo de sesgo.

- Analizar las diferentes dosis de ejercicio físico utilizadas en mujeres con cáncer de mama, para mejorar variables de fatiga y/o capacidad cardiorrespiratoria, por medio de estadística descriptiva, tamaño del efecto y resumen tabulado de los resultados.

- Examinar posibles mecanismos de acción de las diferentes modalidades de ejercicio y dosificación para la correcta prescripción de ejercicio en las variables de fatiga y/o capacidad cardiorrespiratoria.

IV. METODOLOGÍA Y MÉTODOS.

Se realizó una revisión de la literatura científica, que consideró elementos característicos de la revisión sistemática, respetando la estructura PRISMA. Para esto, se efectuó una búsqueda exhaustiva y reproducible en diferentes bases de datos, atinentes al área de ejercicio físico en cáncer, además del análisis de riesgo de sesgo con métodos explícitos y reproducibles.

Incluyendo en la revisión, sólo artículos primarios que intervinieron a usuarias con diagnóstico de cáncer de mama durante y posterior al tratamiento médico habitual (quimioterapia, radioterapia o terapia hormonal), con ejercicio físico supervisado. Se consideró sólo los estudios que detallaron la dosis terapéutica utilizada como intervención, basándose en FIIT-PRO, es decir frecuencia, intensidad, tipo de ejercicio, tiempo y progresión del entrenamiento físico.

Criterios de inclusión de los estudios primarios.

Ensayos clínicos y cuasiexperimentales publicados desde el año 2010 hasta febrero del 2021, en revistas revisadas por pares.

Estudios que apliquen ejercicio físico supervisado individualizado como intervención en mujeres con cáncer de mama, durante o posterior al tratamiento médico habitual. Y que incluyan como variable de resultado fatiga y capacidad cardiorrespiratoria.

Estudios que describan la dosis de ejercicio físico aplicado, en relación a FIIT-PRO (Frecuencia, intensidad, tipo, tiempo de intervención y progresión).

Se excluyeron:

Estudios preclínicos que utilicen el ejercicio como terapia en células cancerígenas mamarias.

Estudios que apliquen ejercicio físico en población neoplásica general, sin segmentar sus resultados por tipo de cáncer.

Publicaciones duplicadas o con conjunto de datos incompletos.

Programas de ejercicios en conjunto con otras intervenciones (asesoramiento dietético o terapia psicológica)

Estudios con intervenciones complementaria como: yoga, pilates, Tai-Chi o actividad física mediante caminatas o planes de ejercicio en casa.

Métodos de Búsqueda.

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, considerando los criterios de selección antes expuestos, en diferentes bases de datos (MEDLINE, EMBASE; *Excerpta Medica Data Base* y CINAHL; *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*).

La búsqueda no tuvo restricciones de idioma y consideró estudios publicados desde el 2010 al hasta febrero del año 2021, en revistas revisadas por pares. Con relación a la búsqueda, se utilizaron términos libres o palabras claves, Medical Subject Headings (MeSH), asociadas a estructura nemotécnica PICO (participantes, intervención y variables de resultado) (tabla 1). Además del uso de operadores booleanos OR/AND para la combinación de términos, y filtro metodológico asociados a diseños de estudios primarios contemplados.

Selección de los estudios.

Posterior a la realización de la búsqueda sistemática, se exportaron los resultados al software Mendeley Reference Manager, donde se ejecutó un primer tamizaje de títulos y resúmenes, por parte de dos evaluadores independientes (J.C.B. P -M.A. A). Continuando con la obtención de textos completos para una evaluación detallada de criterios de inclusión y exclusión, de los estudios previamente preseleccionados. El proceso fue efectuado por dos revisores, resolviendo las discrepancias mediante consenso, sin necesidad de consultar al tercer revisor (E.D.B).

TABLA 1. TÉRMINOS ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

Estructura nemotécnica		Términos libres	Términos MESH
P	Paciente	Breast cancer Breast neoplasms Breast cancer survivors Breast cancer patients	Breast neoplasms Chemotherapy, Adjuvant Radiotherapy, Adjuvant
I	Intervención	Exercise Exercise therapy Exercise oncology Exercise Prescription Physical exercise Supervised exercise	Exercise Exercise therapy
CO	Comparación		
R	Resultados	Cardiorespiratory Fitness Aerobic capacity VO2peak oxygen uptake Fatigue Cancer-related fatigue	Cardiorespiratory Fitness Fatigue

PICO; paciente, intervención, comparación y resultados, **MESH**; *Medical Subject Headings*.

Búsqueda estratégica.

Search: (((((((Breast cancer) OR (Breast neoplasms)) OR (Breast cancer survivors)) OR (Breast cancer patients)) OR (Breast Neoplasms [Mesh]))) OR (Chemotherapy, Adjuvant [Mesh])) OR (Radiotherapy, Adjuvant [Mesh])) AND (((((((Exercise) OR (Exercise therapy)) OR (Exercise oncology)) OR (Exercise Prescription)) OR (Physical exercise)) OR (Supervised exercise)) OR (Exercise [Mesh])) OR (Exercise Therapy [Mesh])) AND (((((((Fatigue) OR (Cancer-related fatigue)) OR (Cardiorespiratory Fitness)) OR (Aerobic capacity)) OR (VO2peak)) OR (oxygen uptake)) OR (Fatigue[Mesh])) OR (Cardiorespiratory Fitness[Mesh])).

Variables de interés.

Se indagó en las dosis de ejercicio físico más efectivas (variable independiente), para disminuir la fatiga relacionada con el cáncer y/o incrementar la capacidad cardiorrespiratoria (variables dependientes) en mujeres con cáncer de mama. Para esto se utilizó el tamaño del efecto intergrupar otorgado por d de Cohen y su respectiva categorización.

Extracción de los datos.

Se empleó un formulario estándar para la recolección de datos de cada investigación primaria seleccionada para la revisión crítica: referente al diseño de investigación, características de los participantes, tipo de dosis de intervención recibida por las participantes según FIIT-PRO, variables de resultado, principales datos estadísticos descriptivos analizados, medida de comparación del grupo control en caso de su existencia y valoración de riesgo de sesgo.

Evaluación de riesgo de sesgo.

Dos revisores de forma independiente (J.C.B. P -M.A. A), valoraron el riesgo de sesgo en los estudios incluidos. Se utilizó la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo recomendada por Cochrane, que considera la generación de secuencias, ocultamiento de la asignación, el cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores de resultado, datos de resultados incompletos e informe de resultado selectivo. Cada criterio se calificará como bajo riesgo de sesgo, si cumple y se reporta claramente en el estudio; alto cuando no se reporte, asumiendo riesgo de sesgo y no claro, en el caso que existan elementos relacionados al ítem evaluado, pero carece de todos los elementos necesarios para el riesgo de sesgo se haya minimizado al máximo. Para la representación esquemática de la estratificación de riesgo de sesgo, se utilizó el software REV-MAN 5.3.

Análisis Estadístico:

Los resultados se reportaron de manera descriptiva y tabulada. Se resumieron las características de los estudios seleccionados (características de las participantes, intervenciones y variables de interés), luego se describieron las dosis de ejercicio físico prescritas para mujeres con cáncer de mama durante y posterior al tratamiento médico habitual según FITT-PRO. Finalmente se segmentaron los resultados y dosis por subgrupos, atingentes al curso de neoplasia mamaria (adyuvante o durante y posterior al tratamiento médico habitual).

Los datos cuantitativos de estadística descriptiva (promedio y desviación estándar) se utilizaron, para el cálculo del tamaño del efecto entre diferentes dosis de ejercicios físico sobre parámetros de fatiga relacionada a cáncer y capacidad cardiorrespiratoria. Para esto se aplicó la *d* de Cohen; cuya fórmula contempla la diferencia de medias estandarizadas entre dos grupos de observaciones independientes, dividido por las desviaciones estándar y número de participantes por grupos de intervención.

FÓRMULA DE *d* de COHEN

$$d_s = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)SD_1^2 + (n_2 - 1)SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}}$$

d = tamaño del efecto *d* de Cohen; ***X*₁ y *X*₂** = medias de los dos grupos; ***S*^D₁ y *S*^D₂** = desviaciones estándar intergrupales; ***n*₁ y *n*₂**=número de observaciones o participantes por grupo.

En el contexto de la presente investigación, se aplicó el tamaño del efecto intra-grupal en cada estudio seleccionado, es decir *PRE* intervención y *POST* intervención, en todas las intervenciones, pero considerando como dosis efectivas aquellas que también cumplieran con la significancia estadística (*P*<0,05) en las variables de resultados de interés.

Luego del cálculo de la *d* de Cohen, se interpretaron los resultados obtenidos. Correspondiendo a intervenciones sin efecto (*d* = <0,2), a tamaños del efecto pequeños (*d* =0.2 a 0,49), medianos (*d* =0.5 a 0,79) y grandes (*d* = ≥0,8) según los puntos de referencia sugeridos por Cohen (1988) (56).

Posterior a este proceso, se compararon los diferentes estudios, teniendo en cuenta la descripción categórica que aporta cada medida de efecto obtenida en cada estudio seleccionado, para así, identificar las dosis de ejercicio más efectivas en las variables de fatiga relacionada a cáncer y capacidad cardiorrespiratoria durante y posterior al tratamiento médico habitual en mujeres con cáncer de mama. Se ha decidido utilizar la *d* de Cohen, para comparar tamaños del efectos entre estudios, porque este valor se puede utilizar incluso cuando las variables de resultados dependientes se miden con diferentes escalas de valoración e instrumentos de evaluación (56).

V. RESULTADOS.

La búsqueda arrojó 620 resultados, los que fueron sometidos a dos filtros metodológicos, año y tipo de publicación, obteniendo 216 resultados para el cribando inicial. Posteriormente 59 publicaciones se revisaron a texto completo de los cuales 21 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad (57-76) (Figura 1). La concordancia entre revisores alcanzó un valor kappa de 0,80.

Características de los estudios incluidos.

La población total de los estudios incluidos fue de 1302 mujeres con cáncer de mama, de ellas n=769 se encontraban durante tratamiento médico habitual y n=533 eran sobrevivientes de cáncer de mama, es decir participantes que completaron su tratamiento médico neoplásico primario o secundario. La edad de las participantes fue calculada a través de una media ponderada dando como resultado una media de 52,32 años. De los 21 estudios 19 informaron edades medias inferiores a 60 años y 2 estudios reportaron edades medias superiores a los 60 años. Las características de los estudios y modalidades de ejercicio aplicados se encuentran en la Tabla 2.

Los estudios primarios seleccionados fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECA; n = 20) y estudios cuasiexperimentales (n = 1). Investigaciones, cuyo objetivo fue determinar la efectividad de diferentes modalidades de ejercicio físico (entrenamiento aeróbico (AT), ejercicio interválico de alta intensidad (HIIT), entrenamiento de fuerza muscular (RT) y concurrente (AT+RT)) para disminuir la fatiga relacionada-cáncer (CRF) y/o incrementar la capacidad cardiorrespiratoria en mujeres durante (n=9 estudios) y posterior al tratamiento médico habitual (n=12 estudios).

Intervenciones de ejercicio físico:

Las modalidades de ejercicio físico empleados en los estudios seleccionados fueron diversas; la dosis de ejercicio físico se detalló en todos los ensayos incluidos.

Para facilitar la comprensión de las dosis de ejercicio físico más efectivas, utilizadas en esta población con características neoplásicas, se dividió los estudios en dos grupos de participantes, según el estadio o curso del tratamiento médico habitual.

Modalidades de ejercicio empleados en mujeres con cáncer de mama durante el tratamiento médico habitual.

Las intervenciones de ejercicio físico tuvieron una duración entre 6 a 16 semanas (59,68), iniciándose posterior al primer ciclo de quimio o radioterapia y finalizando 2 o 3 semanas posterior a completar el tratamiento médico habitual (58,59,66,70,73,76,77). Los detalles de las modalidades y dosis de ejercicio físico aplicados se encuentran en la Tabla 3.

Los estudios que determinaron como resultado principal, la fatiga relacionada-cáncer. Fueron n=4, empleando como estrategia terapéutica al ejercicio de fuerza muscular 2 estudios, con protocolos basados en máquinas (66,70), solo un estudio aplicó ejercicios aeróbicos en forma de caminata supervisada continua (68) y finalmente un programa de ejercicio fue combinado, empleando entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) + fuerza muscular (RT) o HIIT + entrenamiento aeróbico (AT) (59).

En relación, a la capacidad cardiorrespiratoria fue estudiada en n=3 investigaciones, de las cuales uno empleó HIIT en cicloergómetro con intervalos prolongados y recuperación activa (76). Los otros dos estudios incluidos, compararon dos intervenciones sin grupo de control, basándose el primer estudio en comparar dos grupo de intervención: entrenamiento aeróbico moderado continuo en cicloergómetro versus entrenamiento de fuerza muscular basado en máquinas (73) y la segunda investigación también aplicó dos grupos de intervención: HIIT + ejercicio aeróbico moderado en un grupo de participantes versus HIIT + entrenamiento de fuerza muscular (60).

De la totalidad de las intervenciones aplicadas en mujeres con cáncer de mama durante el tratamiento médico, solo dos investigaciones exploraron tanto la fatiga relacionada al cáncer y la capacidad cardiorrespiratoria en un mismo grupo de participantes, y basaron sus protocolos de ejercicio en entrenamiento aeróbico continuo progresivo durante un promedio de tiempo de 30 minutos (58,77).

Modalidades de ejercicio empleados en mujeres con cáncer de mama posterior al tratamiento médico habitual.

La duración de las intervenciones fue entre 3 a 24 semanas (69,71), las participantes fueron mujeres que completaron el tratamiento médico habitual en un plazo de tiempo reciente ≥ 1 mes (57) o prolongado ≤ 5 años (62). Las cuales recibieron principalmente como tratamiento primario cirugía y/o radioterapia o quimioterapia como tratamiento adyuvante (57,61-65,67,69,71,72,74,75).

La fatiga relacionada-cáncer como variable de resultado fue abordado por n=3 estudios. Aplicando en dos investigaciones, entrenamiento de fuerza muscular con mancuernas o barras libres (75) y un protocolo basado en máquinas en los principales grupos musculares (64). La tercera investigación empleó como estrategia terapéutica el entrenamiento concurrente (71). Los detalles de las modalidades y dosis de ejercicio físico aplicados se encuentran en la Tabla 4.

Los estudios que determinaron como resultado principal, la capacidad cardiorrespiratoria fueron n=9, interviniendo por medio del entrenamiento interválico 5 publicaciones (57,61,62,67,74), que emplearon cicloergómetro con intervalos cortos de 30 segundos de ejercicio (61,67) e intervalos largos, en promedio 4 minutos (57,62,74) al 80-95% de la frecuencia cardiaca máxima (FCM) o consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), las recuperaciones fueron activas en todos los protocolos descritos (Tabla 4). Otras modalidades de ejercicio empleada, fue el ejercicio aeróbico continuo de intensidad moderada en cicloergómetro (69), caminata supervisada - dosificada (65). Finalmente el entrenamiento concurrente, que fue aplicado en dos estudios (63,72) que combinaron modalidades (AT+RT) o intensidad moderada a alta.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos:

Los estudios incluidos presentan un alto riesgo de sesgos de selección, realización y detección. También, reflejan poca claridad en relación al método e instrumento de aleatorización utilizado. La representación gráfica del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se puede encontrar en figura 2 y 3.

Asignación

Cinco estudios mencionaron que la asignación a las intervenciones fue aleatoria, pero no detallaron un método específico para asegurar el equilibrio entre los grupos, lo cual es un punto importante porque la mayoría de los estudios en mujeres con cáncer de mama presentan un pequeño tamaño de muestra (59,60,64,65,71,76). Nueve estudios describieron un método de aleatorización, utilizando un generador de números aleatorios computacional principalmente y secuencia oculta con sobres sellados u opacos (57,61,62,66,67,72,73,75,77).

Además, cinco estudios solamente informaron la aleatorización sin entregar más detalles sobre el ocultamiento de la asignación (58,63,69,70,74). Solo un estudio no utilizó la aleatorización ni el ocultamiento de la asignación, por sus características de cuasiexperimental (68).

Enmascaramiento

Debido a las características de la intervención basada en ejercicios, ninguno de los estudios incluidos cegó a las participantes ni a los investigadores. Únicamente fue posible evaluar los resultados de forma cegada. Sin embargo, solo tres estudios informaron que realizaron la evaluación de resultado de manera enmascarada (57,63,66).

Datos de resultado incompletos

Únicamente tres estudios reportaron pérdida de participantes durante el seguimiento (72,73,75). De estos, Dolan et al. (2016) mostró mayor riesgo de sesgo, con una tasa de pérdida de un 34% en el grupo experimental, que intervino con ejercicio aeróbico a mujeres con cáncer de mama durante el tratamiento médico habitual (73). Los otros dos estudios no entregaron mayores detalles respecto a las causas de las pérdidas en ambos grupos.

Informes selectivos

La mayoría de los estudios incluidos mostraron bajo riesgo de sesgo de reporte, al presentar los resultados de fatiga relacionada-cáncer y capacidad cardiorrespiratoria mediante promedio y desviación estándar, estas variables a la vez fueron descritas en la sección de objetivos o métodos (58-61,63-66,69-73,75-78)

No obstante, tres investigaciones notificaron un alto riesgo de sesgo porque presentaron los resultados como diferencias porcentuales entre los valores iniciales y finales (57,68,74) o mostraron poca claridad de los resultados al informar con gráficos lineales, sin detallar en la estadística descriptiva (67). Por tales motivos, estos estudios fueron excluidos en el cálculo del tamaño del efecto.

Efectos de las intervenciones.

Dosis de ejercicio físico efectivas en mujeres con cáncer de mama, durante el tratamiento médico habitual: Tamaño del efecto Cohen.

Solamente una investigación incluida en esta revisión logró un resultado estadísticamente significativo después de 12 semanas de intervención con ejercicio físico, en mujeres con cáncer de mama, durante el tratamiento médico habitual con quimio, radio o terapia hormonal. Češko et al. (2019) estudiaron la efectividad del entrenamiento de fuerza muscular máximo en miembro inferior, mediante Press de banca horizontal. Con una dosis de ejercicio a intensidades altas 85-95% de una repetición máxima (RM), 2-3 veces por semana, con características progresivas y un volumen de trabajo de 4 series de 4 repeticiones por sesión. Lograron disminuir la fatiga relacionada-cáncer de forma estadísticamente significativa ($P=0,03$) en comparación a un grupo de control, que recibió el cuidado habitual. Sin embargo, la dosis antes prescrita presentó un pequeño tamaño del efecto ($d=0,48$) (70).

En relación a la capacidad cardiorrespiratoria ninguna modalidad de ejercicio descrita en las publicaciones seleccionada logró un resultado estadísticamente significativo favorable al entrenamiento. La tendencia de los estudios ($n=4$) fue mantener los valores iniciales en la muestra intervenida con ejercicio, pero estos resultados no fueron significativos y los valores del tamaño del efecto fueron $d < 0,2$, es decir sin efecto (58,59,73,76).

La única intervención que presentó un incremento no significativo en la capacidad aeróbica, con un valor ($P=0,042$) y un pequeño tamaño de efecto $d=0,34$. Fue la realizada por Hornsby et al. (2014), donde 20 mujeres con neoplasia mamaria en tratamiento con quimioterapia, fueron divididas en dos grupos, 10 en grupo de control versus 10 participantes en el grupo de intervención. En esta investigación, se estudió el efecto del entrenamiento aeróbico (AT) en cicloergómetro durante 12 semanas, 3 días no consecutivos/semana. Prescribiendo las primeras 9 semanas de ejercicio aeróbico de modalidad continua a una intensidad moderada, es decir el 60-70% consumo máximo de oxígeno ($VO_2 \text{ máx.}$), para posteriormente progresar en la semana 10-12, a un protocolo mixto, 2 día/semana de ejercicio aeróbico continuo 70% $VO_2 \text{ máx.}$ y 1 día/semana ejercicio interválico de alta intensidad; 30 segundos de trabajo al 100% $VO_2 \text{ máx.}$ / 60 segundos de recuperación activa/10-15 intervalos (77). Los detalles de los tamaños del efecto de las diferentes dosis de ejercicio físico se encuentran en la Tabla 5.

Dosis de ejercicio físico efectivas en mujeres con cáncer de mama, posterior el tratamiento médico habitual: Tamaño del efecto Cohen.

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión lograron al menos un resultado estadísticamente significativo en las variables de interés, después de la intervención con ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama sobrevivientes (61-63,65,69,71,72,75).

En referencia a la fatiga relacionada - cáncer, tres de los cuatro estudios seleccionados disminuyeron este síntoma posterior al ejercicio físico, al incrementar su puntaje de valoración inicial y presentar una mejor condición post intervención, según las escalas de evaluación utilizadas ($p < 0,05$). El tamaño del efecto varió de moderado ($d=0,67$) a grande ($d=2,23$) en las dosis de ejercicio presentada por los estudios seleccionados en esta revisión (62,71,75).

Pagola et al, (2020) intervino a mujeres sobrevivientes de cáncer de mama tratadas con quimio o radioterapia hasta 5 años después del diagnóstico inicial (62). El protocolo de estudio comparó la efectividad de dos grupos entrenamiento que prescribieron ejercicio concurrente durante 3 meses, 2 veces/semana (G_1 vs. G_2). Ambos grupos de ejercicio fueron estadísticamente significativos y alcanzaron un tamaño del efecto grande ($G_1: P=0,006 - d=2,23$ vs. $G_2: P=0,020 - d=1,12$). No obstante, la dosis aplicada por G_1 se caracterizó por ser la más efectiva en relación al tamaño del efecto, prescribiendo ejercicio aeróbico en cicloergómetro, treadmill o elíptica a alta intensidad y a una percepción de esfuerzo (RPE) 7-8 en la escala de 10 y con una duración de 45 minutos/ sesión, dividiendo el trabajo 3 periodos de tiempo consecutivo de 10-15 minutos. A diferencia de G_2 que prescribió ejercicio aeróbico de moderada intensidad a un volumen de 150/min semana, tal como recomienda el colegio americano de medicina y el deporte (ACSM) en sus guías clínicas. Ambos grupos $G_1 - G_2$ añadieron a su intervención entrenamiento de fuerza muscular, con pesas y bandas elásticas en 8-10 grupos musculares, a intensidad moderada 6-7/10 (RPE), realizando 2-3 series/12 repeticiones, utilizando para esta modalidad la misma dosis de ejercicio (62).

De Luca et al. (2016) también prescribieron entrenamiento concurrente 2 veces/semana a mujeres tratadas con quimio o radioterapia ≥ 6 meses después de completar el tratamiento médico. La intervención duro 4 meses, aplicando en cada sesión ejercicio aeróbico continuo de alta intensidad (70-80% frecuencia cardiaca máxima (FCM)) en cicloergómetro con entrenamiento de fuerza muscular moderado (40-60% RM), en 5 diferentes grupos musculares, 2 series de 8 repeticiones empleando un protocolo basado en máquinas. La presente dosis de ejercicio, al igual que Pagola et al, (2020) generó una disminución significativas ($P=0,0017$) de la fatiga relacionada-cáncer y un tamaño del efecto grande ($d=1,06$)(71). Por lo tanto, dosis de ejercicio concurrentes con un componente o modalidad de ejercicio físico a alta intensidad, en población con características similares a las descritas, son altamente efectivas en la variable de interés CRF.

Cabe destacar, Hagstrom et al. (2016) también presentó resultados significativos ($P=0,015$) posterior a 4 semanas de intervención a mujeres sobrevivientes tratadas con cirugía, quimio, radio o terapia hormonal, pero su efectividad alcanzó un tamaño del efecto intermedio ($d=0,67$)(75). La dosis de ejercicio prescrita fue entrenamiento de fuerza muscular, 3 veces/semana a alta intensidad 80%RM, utilizando mancuernas y barra libre para realizar 3 series/8-10 repeticiones en 5 grupos musculares diferentes.

De los 6 estudios que emplearon dosis de ejercicios físico para incrementar la capacidad cardiorrespiratoria en mujeres sobrevivientes al cáncer de mama, 4 presentaron resultados estadísticamente significativos ($P<0,05$) favorables al entrenamiento. Con tamaño del efecto variables de moderado ($d=0,41$) a grande ($d=1,66$) (61,63,69,72) en las dosis de ejercicio presentada por los estudios seleccionados en esta revisión .

Dieli-Conwright et al. (2018) estudiaron a mujeres sobrevivientes de cáncer de mama tratadas medicamente con quimio o radioterapia. La dosis de ejercicio utilizada, fue entrenamiento concurrente 2-3 veces por semana, durante 4 meses, a una intensidad de trabajo definida como moderada a alta. Una sesión tipo incluyo ejercicio aeróbico continuo en treadmill, remo o cicloergómetro al 65-80% FCM y ejercicio de fuerza muscular basado en máquinas con 3 series de 10 repeticiones. Cabe destacar que la presente dosis de ejercicio aumento de forma significativa el consumo máximo de oxígeno ($P=0,001$) con el tamaño del efecto grande($d=1,66$) (72).

Sin embargo, no todos los protocolos de entrenamiento concurrente tienen un tamaño del efecto grande, tal como lo observado en la dosis de ejercicio físico aplicada por Rahnama et al. (2010) quienes combinaron entrenamiento aeróbico (caminata supervisada 65% FCM) y entrenamiento de pesas en 9 grupos musculares diferentes a intensidad moderada, durante 12 semanas con sesiones 2 veces por semana. Consiguiendo resultados significativos ($P=0,002$) pero con un tamaño del efecto intermedio ($d=0,60$) en mujeres con cáncer de mama, ya intervenidas médicamente.

El segundo protocolo de ejercicio que obtuvo resultados estadísticamente significativos ($P=0,002$) y un tamaño del efecto grande fue Brdareski et al. (2012). Quienes intervinieron solo a mujeres sobrevivientes de cáncer de mama que recibieron como tratamiento médico principal radioterapia o terapia hormonal. La dosis de ejercicio prescrita, fue la misma en los dos grupos de intervención y consistió en ejercicio aeróbico continuo en cicloergómetro, por 20 minutos a intensidad moderada, durante 3 semanas con 2 sesiones por semana.

Aun así, el tamaño del efecto fue diferente en ambos grupos de intervención. Presentando un tamaño del efecto grande ($d=1.48$) únicamente el protocolo que controló la intensidad del ejercicio por medio del VO_2 máx. a un 60%, a diferencia de la intervención que prescribió un RPE 4-6/10, que registro un tamaño del efecto intermedio ($d=0.67$)(69).

Northey et al. (2018) a diferencia del estudio anterior, incluyó a mujeres sobrevivientes que recibieron quimioterapia como tratamiento médico habitual. Obteniendo en sus dos grupos de intervención, posterior a 3 meses con 3 sesiones semanales; un incremento significativo de la capacidad cardiorrespiratoria ($P=0,002$). Sin embargo, el tamaño del efecto vario según la dosis de ejercicio físico recibida. El grupo de entrenamiento interválico de alta intensidad en cicloergómetro (30 segundos de trabajo de intensidad 90% de la potencia máxima (PPO) o VO_{2Max} /2 minutos de recuperación activa/ 4 intervalos), presento un tamaño del efecto grande ($d=0,94$) en comparación a la dosis de ejercicio aeróbico continuo en cicloergómetro a intensidad moderada al 55-65% de la potencia máxima (PPO) o VO_{2Max} que obtuvo un tamaño del efecto intermedio ($d=0,41$). Jugando la intensidad del ejercicio un papel clave en la efectividad del ejercicio y la magnitud del efecto, según lo expuesto por estos resultados. Para mayor detalle en respecto al tamaño del efecto de las dosis de ejercicio físico prescritas en mujeres sobrevivientes al cáncer de mama, revisar Tabla 6.

VI. DISCUSIÓN.

Esta revisión de la literatura tuvo como objetivo determinar dosis de ejercicio físico supervisado más efectivas para disminuir la fatiga e incrementar la capacidad cardiorrespiratoria en usuarias con cáncer de mama, durante y posterior al tratamiento médico habitual.

Nuestros hallazgos indican que, mujeres con cáncer de mama durante el tratamiento médico habitual, se benefician del entrenamiento de fuerza muscular máxima en extremidades inferiores. Con una dosis de ejercicio 2-3 veces por semana, a una intensidad alta (85-90% 1RM), durante 12 semanas. Con un protocolo de progresión que aumente 2.5 kg cada vez que las usuarias logren completar las series, sin dificultad. A pesar del pequeño tamaño del efecto de la intervención descrita, reduce de forma significativa la fatiga relacionada - cáncer, en mujeres con cáncer de mama en tratamiento adyuvante con quimioterapia, radioterapia o terapia hormonal (60).

En relación a la capacidad cardiorrespiratoria, la mayoría de las dosis de ejercicio empleadas por los estudios seleccionados en esta revisión, solo consiguieron mantener el consumo máximo de oxígeno (VO_{2Max}) basal en el grupo de entrenamiento físico versus el grupo de control, quienes disminuyeron su VO_{2Max} hasta en un 26,4%, según los datos estadísticos registrados por las investigaciones (58,59,73,76). No obstante, una dosis de ejercicio 3 veces por semana, de entrenamiento aeróbico continuo a intensidad moderada, 20 minutos por sesión en una fase inicial. Que progreso a entrenamiento polarizado, integrando 1 sesión de entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) y dos sesiones de ejercicio aeróbico de intensidad moderada. Logró incrementar la capacidad cardiorrespiratoria de mujeres con cáncer de mama durante ciclos de quimioterapia, con un pequeño tamaño del efecto, pero sin significancia estadística (80,81).

También, se reportó que, en mujeres con cáncer de mama posterior al tratamiento médico habitual, dosis de ejercicio físico de entrenamiento concurrente, 2 veces por semana a intensidad moderada (RPE 6-7/10) - alta (RPE 7-8/10), en algún componente o modalidad (ejercicio de fuerza muscular o aeróbico) durante 16 semanas, es efectivo para reducir la fatiga en mujeres sobrevivientes al cáncer de mama tratadas con quimioterapia y/o radioterapia-.

En la variable de fatiga-relacionada cáncer en mujeres sobrevivientes, la intensidad de la intervención fue un factor determinante en la magnitud del tamaño del efecto, al comparar la misma dosis de entrenamiento concurrente, pero a diferente intensidad: moderada versus alta, presentando la alta intensidad hasta 50,2% mayor magnitud en el tamaño del efecto (62).

Finalmente, dosis de ejercicio físico para incrementar la capacidad cardiorrespiratoria, con un mayor tamaño del efecto, fueron aquellas que aplicaron un entrenamiento concurrente, 2-3 veces por semana a intensidad moderada (60-65% FCM o RM) – alta (80% FCM o RM), en algún componente o modalidad (ejercicio de fuerza muscular o aeróbico), durante 24 semanas, en mujeres con cáncer de mama con cáncer posterior al tratamiento médico con quimioterapia o radioterapia.

Una reciente revisión sistemática con metaanálisis publicada por Lee et al. (2020), estudio los efectos de las intervenciones con ejercicios físico en usuarias con cáncer de mama durante la terapia adyuvante en las variables de fatiga y condición física. Esta revisión, al igual que la nuestra consiguió reducir la fatiga con un tamaño de efecto pequeño y de igual modo presento resultados altamente heterogéneos entre los estudios (79). Respecto a la capacidad cardiorrespiratoria, no encontraron ningún tamaño de efecto significativo, aplicando dosis de ejercicio físico moderado a vigoroso 150 minutos 3 veces por semana (79).

Lo que puede ser explicado, al considerar las características biológicas del cáncer y los tratamientos antineoplásicos usualmente empleados (quimioterapia y terapia hormonal), los cuales, en periodos adyuvante, producen alteración de la bioenergética muscular, reducción de la capacidad oxidativa mitocondrial y disminución de la serie blanca y roja a nivel celular (80,81). Factores que impactan gravemente el consumo máximo de oxígeno, en su componente periférico principalmente. Existiendo evidencia que la atrofia de masa muscular en personas jóvenes o en estado catabólico como personas mayores y/o con enfermedad coronaria, es decir con características similares al usuario neoplásico, determina reducción en la capacidad cardiorrespiratoria (82,83).

Por lo que dosis de ejercicio físico, de entrenamiento concurrente, para aumentar la capacidad cardiorrespiratoria y regular la masa muscular, se recomiendan. Porque permiten adquirir adaptaciones específicas a cada modalidad de ejercicio empleadas, bajo el principio de entrenamiento de especificidad (84)

Sin embargo, a nivel científico el entrenamiento concurrente ha recibido menos atención que el entrenamiento aeróbico o de fuerza muscular, principalmente por el posible efecto de interferencia a la hipertrofia y fuerza muscular, inducida por la activación de vías de adaptación del entrenamiento aeróbico (85). No obstante, tal efecto, no se observa en población desentrenada con características similares a las mujeres con cáncer de mama descritas por esta revisión (86)

Kang et al. (2018) Investigaron en su revisión sistemática con metaanálisis, los efectos del ejercicio sobre la insulina, el eje IGF, las adipocitocinas y los marcadores inflamatorios en las sobrevivientes de cáncer de mama (87). Obtenido como resultado primario que el entrenamiento físico, permite una reducción significativa en los niveles de insulina en ayunas. Resultado significativo considerando que la hiperinsulinemia, consecuencia de la alteración metabólica, aumenta el riesgo de recurrencia y mortalidad en mujeres con neoplasia mamaria (88).

A pesar de esto, los estudios no han explorado la dosis de ejercicio óptima para conseguir tales adaptaciones metabólicas en mujeres con cáncer de mama (87). De igual modo, podemos inferir que intervenciones físicas vigorosas son altamente efectivas, considerando que la activación de importantes vías de adaptación al ejercicio son intensidad dependiente (89).

La intensidad vigorosa se ha asociado con la regulación de factores proinflamatorios, biogénesis mitocondrial, mejora en la capacidad oxidativa del músculo esquelético en personas con mujeres con cáncer de mama que se someten a terapia hormonal (58). Además, en la presente revisión, las investigaciones que presentaron en su dosis de intervención física, algún componente o modalidad de entrenamiento de alta intensidad, tuvieron un mayor tamaño del efecto en las variables de fatiga relacionada-cáncer y capacidad cardiorrespiratoria, independiente del curso de la enfermedad.

Con todos estos antecedentes, en la práctica clínica se continúa interviniendo a mujeres con cáncer de mama, independiente del curso de su enfermedad, con una dosis de ejercicio estándar o universal a intensidad moderada. A pesar del aporte de esta revisión que propone diferentes dosis de ejercicio efectivas en diferentes cursos de la enfermedad neoplásica mamaria, se necesitan más estudios para determinar el real impacto del ejercicio concurrente con un componente o modalidad de ejercicio a alta intensidad, en la disminución de la fatiga relacionada-cáncer e incremento de la capacidad cardiorrespiratoria.

VII. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.

Esta revisión de la literatura describe dosis de ejercicio más efectivas para reducir la fatiga relacionada-cáncer e incrementar la capacidad cardiorrespiratoria en mujeres con cáncer de mama durante y posterior al tratamiento médico habitual. Entre las limitaciones, encontramos gran heterogeneidad entre las participantes en tratamiento o sobrevivientes, diferentes protocolos y dosis de ejercicio utilizados en los artículos seleccionados, por lo que las recomendaciones se ajustan al grupo tratado o con similares características, no podemos recomendar una dosis única estándar de ejercicio para reducir fatiga relacionada-cáncer e incrementar la capacidad cardiorrespiratoria en esta población.

Finalmente, debido a la dificultad de cegar los ensayos clínicos de ejercicios, todos los ensayos incluidos tuvieron un alto riesgo de sesgo de realización. Además, la mayoría de los estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo de detección, en gran parte debido a que la totalidad de los resultados en la variable de fatiga relacionada-cáncer, fueron auto informados.

VIII. CONCLUSIÓN.

En resumen, nuestros hallazgos indican que existen diferentes dosis de ejercicio físico efectivas para reducir la fatiga relacionada-cáncer y mantener o incrementar la capacidad cardiorrespiratoria. Dependiente del curso de la patología, las dosis de ejercicio físico efectivas presentaron un tamaño del efecto pequeño en mujeres en etapa adyuvante y un tamaño moderado a grande en mujeres sobrevivientes al cáncer de mama.

Dosis de ejercicios con modalidad de entrenamiento concurrente o con un componente a alta intensidad independiente de la modalidad, presentan un mayor del tamaño del efecto. Por lo tanto, cuando sea apropiado y pertinente se debe prescribir dosis de entrenamiento a alta intensidad, en mujeres con cáncer de mama durante y posterior al tratamiento médico habitual.

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco al Dr. Erik Diaz Busto por revisar, asesorar, apoyar y guiar el proceso de elaboración de la revisión.

Juan Carlos Bórquez Pérez por participar activamente en el proceso de selección, evaluación de sesgos y apoyar en el proceso de elaboración de la revisión.

Docentes del Programa de Magister en Terapia Física de la Universidad de La Frontera, especialmente a la asignatura de trabajo de grado. Por apoyar, asesorar y revisar la presente revisión de la literatura.

ANEXOS

Figura 1. Diagrama de flujo prisma: Proceso de búsqueda.

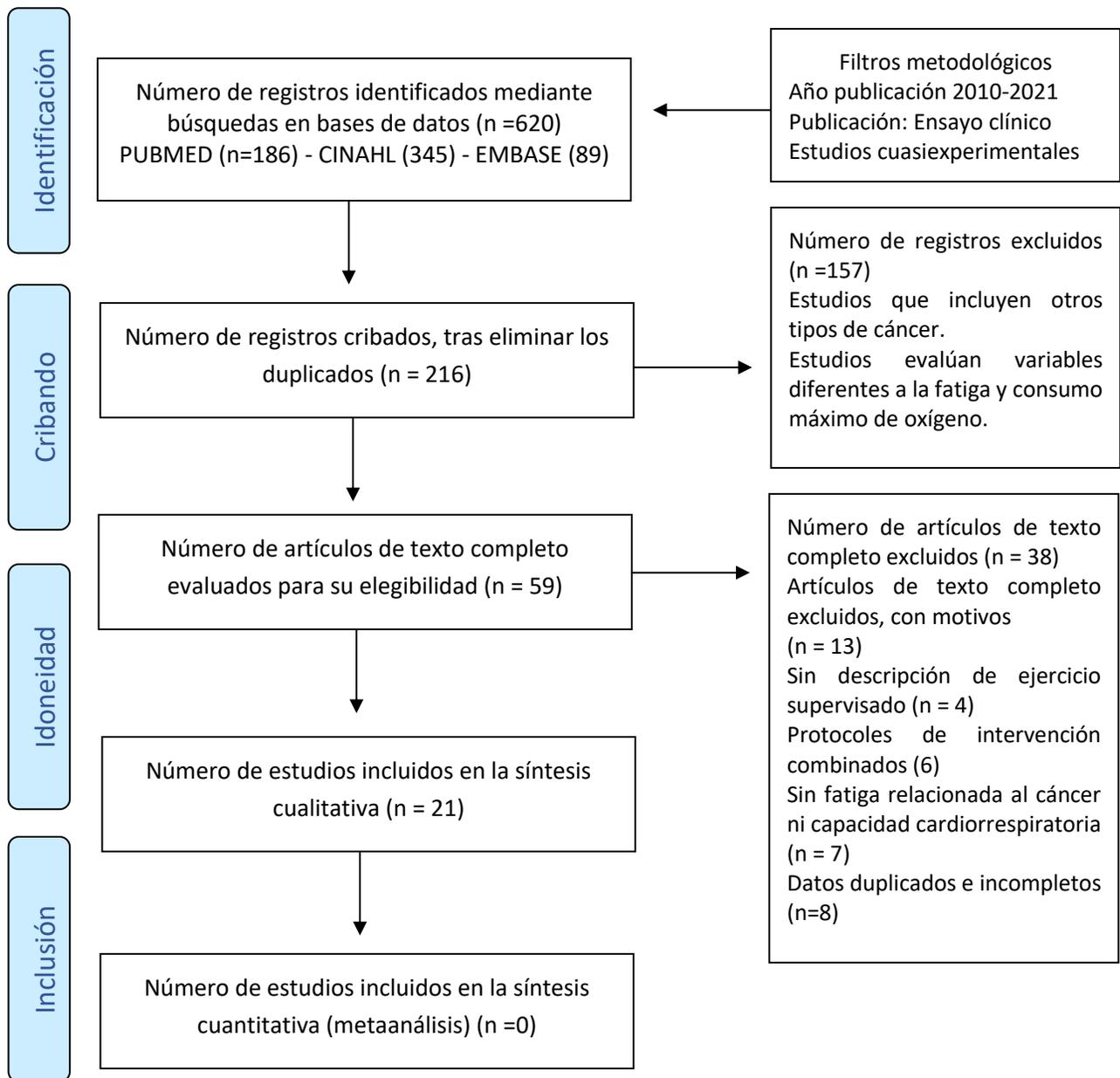


Tabla 2. Características de los estudios seleccionados.

Estudio	Etapa y/o tratamiento cáncer de mama	Grupos Tamaño de la muestra	Edad (Años)	Programa de Ejercicio	Medida de resultado (Instrumento)
Alizadeh (2019) (57)	I - III (HT+) QT-RT Post tratamiento ≥1 mes	GI:26	49,2 ± 9,7	HIIT	VO ₂ máx. Estimado <i>Rockport 1 mile walk test.</i>
		GC:26	48,42 ± 7,54	Cuidado habitual	
Al-Majid (2015) (58)	I-II Durante QT	GI:7	47,9 ± 10,4	Entrenamiento Endurance (Aeróbico)	VO ₂ máx. Directo <i>Protocolo de Bruce.</i> Fatiga (CRF) <i>Piper Fatigue Scale.</i>
		GC:7	52,7 ± 10,7	Cuidado habitual	
Brdareski (2012) (69)	I-III A Cirugía-RT-HT Post tratamiento ≥3 meses	GI ₁ :10	51 ± 7,47	Entrenamiento Aeróbico (Intensidad= VO ₂ máx.)	VO ₂ máx. Estimado <i>Protocolo de Astrand 's.</i>
		GI ₂ : 8	52,75 ± 7,42	Entrenamiento Aeróbico (Intensidad=RPE)	
Ceško (2019) (70)	I-III Durante QT-RT-HT	GI:27	48,2 ± 6,7	Entrenamiento de Fuerza muscular	Fatiga (CRF) <i>Quality of Life</i> <i>Questionnaire-C30: fatigue.</i>
		GC:28	49,0 ± 8,0	Cuidado habitual	
De Luca (2016) (71)	Cirugía-QT-RT Post tratamiento ≥6meses	GI:10	50,2 ± 9,7	Entrenamiento Concurrente	Fatiga (CRF) <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
		GC:10	46,0 ± 2,8	Cuidado habitual	
Dieli-Conwright (2018) (72)	0-III QT-RT Post tratamiento ≤6 meses	GI:46	53,5 ± 10,4	Entrenamiento Concurrente	VO ₂ máx. Estimado <i>Test Sub-maximal en treadmill.</i>
		GC:45		Cuidado habitual	
Dolan (2010) (73)	I-III A Durante QT	GI ₁ :78	49.0 (30-75)	Entrenamiento Aeróbico	VO ₂ máx. Directo <i>Test maximal en treadmill.</i>
		GI ₂ :82	49,5 (25-76)	Entrenamiento de Fuerza muscular	
		GC:82	49,0 (26-78)	Cuidado habitual	

HT+: Receptor hormonal positivo; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia; HT: Terapia hormonal; GI: Grupo de intervención; GI₁: Grupo de intervención 1; GI₂: Grupo de intervención 2; GC: Grupo de control; HIIT: Entrenamiento interválico de alta intensidad; RT: Entrenamiento de Fuerza muscular; AT: Entrenamiento Aeróbico; VO₂ máx.: Consumo máximo de oxígeno; CRF: Fatiga relacionada-cáncer; ACSM: Colegio Americano de Medicina del Deporte.

Tabla 2. Características de los estudios seleccionados (continuación).

Estudio	Etapa y/o tratamiento cáncer de mama	Grupos Tamaño de la muestra	Edad (Años)	Programa de Ejercicio	Medida de resultado (Instrumento)
Dolan (2016) (74)	I-III A Cirugía-QT-RT-HT Post tratamiento	GI ₁ :11	56,3 ± 9	Entrenamiento Aeróbico Moderado-Continuo	VO ₂ máx. Directo
		GI ₂ :12	56,2 ± 9	Entrenamiento Aeróbico Intenso-Interválico	<i>Test maximal en treadmill.</i>
		GC:10	59,4 ± 9	Cuidado habitual	
Hagstrom (2016) (75)	I-III A Cirugía-QT-RT-HT Post tratamiento	GI:20	51,2 ± 8,5	Entrenamiento de Fuerza muscular	Fatiga (CRF) <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
		GC:19	52,7 ± 9,4	Cuidado habitual	
Hornsby (2014) (75)	II B -III C Durante QT	GI:10	51 ± 6	Entrenamiento Aeróbico	VO ₂ máx. Directo
		GC:10	46 ± 11	Cuidado habitual	<i>Test maximal en treadmill.</i> Fatiga (CRF) <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
Lee (2019) (76)	II-III Durante QT	GI:15	49,1 ± 7,9	HIIT	VO ₂ máx. Directo
		GC:15	44,7 ± 11,2	Cuidado habitual	<i>Test maximal en cicloergometro.</i>
Mijwel (2017) (59)	II-III A Durante QT	GI ₁ :74	52,7 ± 10,3	RT-HIIT	VO ₂ máx.
		GI ₂ :72	54,4 ± 10,3	AT-HIIT	Estimado <i>Protocolo de Astrand's.</i>
		GC:60	52,6 ± 10,2	Cuidado habitual	
Mijwel (2018) (60)	II-III A Durante QT	GI ₁ :74	52,7 ± 10,3	RT-HIIT	Fatiga (CRF) <i>Quality of Life</i>
		GI ₂ :72	54,4 ± 10,3	AT-HIIT	<i>Questionnaire-C30: fatigue</i>
		GC:60	52,6 ± 10,2	Cuidado habitual	

HT+: Receptor hormonal positivo; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia; HT: Terapia hormonal; GI: Grupo de intervención; GI₁: Grupo de intervención 1; GI₂: Grupo de intervención 2; GC: Grupo de control; HIIT: Entrenamiento interválico de alta intensidad; RT: Entrenamiento de Fuerza muscular; AT: Entrenamiento Aeróbico; VO₂ máx.: Consumo máximo de oxígeno; CRF: Fatiga relacionada-cáncer; ACSM: Colegio Americano de Medicina del Deporte.

Tabla 2. Características de los estudios seleccionados (continuación).

Estudio	Etapa y/o tratamiento cáncer de mama	Grupos Tamaño de la muestra	Edad (Años)	Programa de Ejercicio	Medida de resultado (Instrumento)
Northey (2018) (61)	I-III Cirugía-QT-RT-HT Post tratamiento ≤24 meses	GI ₁ :6	60,3 ± 8,1	HIIT	VO ₂ máx. Directo
		GI ₂ :5	67,8 ± 7,0	Entrenamiento Aeróbico Moderado continuo.	<i>Test maximal en cicloergometro.</i>
		GC:6	61,5 ± 7,8	Cuidado habitual	
Pagola (2020) (62)	QT-RT Post tratamiento ≤5 años	GI ₁ :13	47 ± 7	Entrenamiento concurrente de Alta intensidad	VO ₂ máx. Directo <i>Test maximal en cicloergometro.</i>
		GI ₂ :10	51 ± 6	Entrenamiento concurrente Moderada intensidad	Fatiga (CRF) <i>Cuestionario PERFORM.</i>
Rahnama (2010) (63)	I-III B Cirugía-QT-RT-HT Post tratamiento	GI:14	(50 – 65)	Entrenamiento Concurrente	VO ₂ máx. Estimado
		GC:15		Cuidado habitual	<i>Protocolo de Bruce.</i>
Santagnello (2020) (64)	I-III Cirugía-QT-RT-HT Post tratamiento	GI:11	52,1 ± 10,1	Entrenamiento de Fuerza muscular	Fatiga (CRF) <i>Brief Fatigue Inventory</i>
		GC:9	59,0 ± 9,2	Cuidado habitual	
Scott (2020) (65)	I-III Cirugía-QT-RT-HT Post tratamiento ≤5 años	GI ₁ :58	59 ± 9	Entrenamiento Aeróbico Lineal	VO ₂ máx. Directo
		GI ₂ :59	58 ± 9	Entrenamiento Aeróbico No lineal	<i>Test maximal en treadmill.</i>
		GC:57	58 ± 9	Cuidado habitual	
Steindorf (2014) (66)	0-II Durante RT	GI:77	55,2 ± 9,5	Entrenamiento de Fuerza muscular	Fatiga (CRF) <i>Fatigue Assessment</i>
		GC:78	56,4 ± 8,7	Cuidado habitual Técnicas de relajación	<i>Questionnaire.</i>

HT+: Receptor hormonal positivo; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia; HT: Terapia hormonal; GI: Grupo de intervención; GI₁: Grupo de intervención 1; GI₂: Grupo de intervención 2; GC: Grupo de control; HIIT: Entrenamiento interválico de alta intensidad; RT: Entrenamiento de Fuerza muscular; AT: Entrenamiento Aeróbico; VO₂ máx.: Consumo máximo de oxígeno; CRF: Fatiga relacionada-cáncer; ACSM: Colegio Americano de Medicina del Deporte.

Tabla 2. Características de los estudios seleccionados (continuación).

Estudio	Etapa y/o tratamiento cáncer de mama	Grupos Tamaño de la muestra	Edad (Años)	Programa de Ejercicio	Medida de resultado (Instrumento)
Toohey (2020) (67)	Cirugía-QT-RT-HT Post tratamiento	GI ₁ :6	60 ± 8,12	HIIT	VO ₂ máx. Directo
		GI ₂ :5	65 ± 7,68	Entrenamiento Aeróbico Moderado continuo	Test maximal en cicloergometro.
		GC:6	61 ± 7,92	Cuidado habitual	
Yang (2015) (68)	Durante RT	GI:25	51,1 ± 7,0	Entrenamiento Aeróbico	Fatiga (CRF)
		GC:22	49,4 ± 11,9	Cuidado habitual	<i>Brief Fatigue Inventory</i>

HT+: Receptor hormonal positivo; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia; HT: Terapia hormonal; GI: Grupo de intervención; GI₁: Grupo de intervención 1; GI₂: Grupo de intervención 2; GC: Grupo de control; HIIT: Entrenamiento interválico de alta intensidad; RT: Entrenamiento de Fuerza muscular; AT: Entrenamiento Aeróbico; VO₂ máx.: Consumo máximo de oxígeno; CRF: Fatiga relacionada-cáncer; ACSM: Colegio Americano de Medicina del Deporte.

Tabla 3. Dosis de ejercicio para mujeres con cáncer de mama durante tratamiento médico habitual.

Estudio Variable de Resultado	Frecuencia	Intensidad	Tiempo	Tipo de intervención	Progresión
Al-Majid (2015) (58) VO₂ máx. – CRF.	2-3 sesión/sem.	Moderada – Alta.	12 semanas	Entrenamiento Aeróbico. Caminata en treadmill 20-40 min. /sesión.	1 sem: 40-50 %FCM 2-3 sem: 50-70 %FCM 4-12 sem:70-80%FCM
Cešeiko (2019) (70) CRF.	2-3 sesión/sem.	Alta intensidad. 85-90% de 1RM	12 semanas	Entrenamiento de Fuerza muscular- Máximo. Press de piernas horizontal 2 series de calentamiento 4 series – 4 repeticiones Descanso/serie: 3 min.	La carga se incrementó progresivamente 2.5 Kg cada vez que las usuarias completaron las series, sin dificultad.
Dolan (2010) (73) VO₂ máx.	3 sesión/sem.	Moderada Moderada 60-70% de 1RM	12 semanas	Entrenamiento Aeróbico Cicloergómetro o elíptica 15-45 minutos Entrenamiento de Fuerza muscular 9 ejercicios diferentes basados en máquinas. 2 series – 8-12 repeticiones	1-6 sem: 60% VO ₂ máx. 7-12 sem: 70% VO ₂ máx. Sin información.
Hornsby (2014) (77) VO₂ máx. – CRF.	3 sesión/sem.	Moderada – Alta.	12 semanas	Entrenamiento Aeróbico En cicloergómetro 15-45 minutos. Continuo (1-9 sem) HIIT (10-12 sem) 30 s/60 s/ 10-15 intervalos.	1 sem: 60% VO ₂ máx. 2-4 sem: 65% VO ₂ máx. 5-6 sem: 60-65% VO ₂ máx. 7-9 sem: 70% VO ₂ máx. 10-12 sem: 100% VO ₂ máx.
Lee (2019) (76) VO₂ máx.	2-3 sesión/sem.	Alta intensidad. PPO 90%	8 semanas	HIIT En cicloergómetro 1 min/2 min/ 7 intervalos. Recuperación Activa (10% PPO)	Sin progresión.

VO₂ máx.: Consumo máximo de oxígeno; CRF: Fatiga relacionada-cáncer; sem: semana; min.: minuto; FCM: Frecuencia Cardíaca Máxima; 1RM: Repetición máxima; PPO: Potencia máxima; HIIT: Entrenamiento interválico de alta intensidad; RT: Entrenamiento de Fuerza muscular; AT: Entrenamiento Aeróbico; RPE: Escala de esfuerzo percibido.

Tabla 3. Dosis de ejercicio para mujeres con cáncer de mama durante tratamiento médico habitual (continuación).

Estudio Variable de Resultado	Frecuencia	Intensidad	Tiempo	Tipo de intervención	Progresión
Mijwel (2017) (59) CRF.	2 sesión/sem.	Moderada – Alta. RT: 70% 1RM AT: 13-15 RPE HIIT: 16-18 RPE	16 semanas	RT-HIIT Ejercicios en los principales grupos musculares, con mancuernas y barras libres. 3 series – 8-12 repeticiones	RT Incrementar la carga al 80% RM cuando las usuarias completaron las series, sin dificultad.
Mijwel (2018) (60) VO₂ máx.				AT-HIIT Ejercicio aeróbico continuo en ergómetro elíptico y treadmill. HIIT (ambos grupos) 3 min/3min/ 5 intervalos. Recuperación Activa	AT Sin información.
Steindorf (2014) (66) CRF.	2 sesión/sem.	Moderada – Alta. 60-80% 1RM	12 semanas	Entrenamiento de Fuerza muscular 8 ejercicios diferentes basados en máquinas. 3 series – 8-12 repeticiones	Sin información.
Yang (2015) (68) CRF.	3 sesión/sem.	Moderada 40 a 65 %FCM RPE 10-12	6 semanas	Ejercicio aeróbico continuo Caminata en treadmill 30 min.	El tiempo de caminata se incrementó según la tolerancia de cada participante.

VO₂ máx.: Consumo máximo de oxígeno; CRF: Fatiga relacionada-cáncer; sem: semana; min.: minuto; FCM: Frecuencia Cardíaca Máxima; 1RM: Repetición máxima; PPO: Potencia máxima; HIIT: Entrenamiento interválico de alta intensidad; RT: Entrenamiento de Fuerza muscular; AT: Entrenamiento Aeróbico; RPE: Escala de esfuerzo percibido.

Tabla 4. Dosis de ejercicio físico para mujeres con cáncer de mama posterior al tratamiento médico habitual.

Estudio Variable de Resultado	Frecuencia	Intensidad	Tiempo	Tipo de intervención	Progresión
Alizadeh (2019) (57) VO₂ máx.	3 sesión/sem.	Alta intensidad. 90-95% FCM	12 semanas	HIIT En cicloergómetro 4 min. /3 min. / 4 intervalos. Recuperación Activa 50-70% FCM.	Sin información.
Brdareski (2012) (69) VO₂ máx.	2 sesión/sem.	Moderada 65% VO ₂ máx. Moderada RPE 4-6	3 semanas	Ejercicio aeróbico continuo En cicloergómetro Carga de trabajo= VO ₂ máx. Ejercicio aeróbico continuo En cicloergómetro Carga de trabajo= RPE.	Sin información.
De Luca (2016) (71) CRF.	2 sesión/sem.	Moderada - Alta.	24 semanas	Entrenamiento concurrente 5 ejercicios diferentes basados en máquinas. 2 series - 8 repeticiones En cicloergómetro pedaleo continuo 20-30 min.	RT 1-2 sem: 40% 1RM >2 sem: 60% 1RM AT 1-2 sem: 70% FCM. >2 sem: 80% 1RM.
Dieli-Conwright (2018) (72) VO₂ máx.	2-3 sesión/sem.	Moderada - Alta. RT MMSS: 80% 1RM MMII: 60% 1RM AT: 65-80% FCM	16 semanas	Entrenamiento concurrente 8 ejercicios diferentes basados en máquinas. 3 series - 10 repeticiones Ejercicio aeróbico continuo en remo, cicloergómetro o treadmill	RT Incrementar la carga al 10% RM cuando las usuarias completaron las series, sin dificultad. Las repeticiones aumentaron 4 sem: 10 repeticiones 8 sem: 12 repeticiones 12 sem: 15 repeticiones AT Incremento progresivo del tiempo de ejercicio de 30-50 minutos.

VO₂ máx.: Consumo máximo de oxígeno; CRF: Fatiga relacionada-cáncer; sem: semana; min.: minuto; s: segundos; FCM: Frecuencia Cardíaca Máxima; 1RM: Repetición máxima; PPO: Potencia máxima; HIIT: Entrenamiento interválico de alta intensidad; RT: Entrenamiento de Fuerza muscular; AT: Entrenamiento Aeróbico; RPE: Escala de esfuerzo percibido.

Tabla 4. Dosis de ejercicio físico para mujeres con cáncer de mama posterior al tratamiento médico habitual. (continuación).

Estudio Variable de Resultado	Frecuencia	Intensidad	Tiempo	Tipo de intervención	Progresión
Dolan (2016) (74) VO₂ máx.	3 sesión/sem.	Moderada – Alta. AIT:65-95% VO ₂ máx. CMT: 55- 80% VO ₂ máx.	6 semanas	Entrenamiento aeróbico interválico (AIT) 4 min. /3 min. / 4-6 intervalos. Recuperación Activa 50-60% VO ₂ máx. Entrenamiento aeróbico continuo (CMT) Caminata en treadmill 30 min.	Incremento progresivo en VO ₂ máx. intervalo de trabajo en AIT y CMT.
Hagstrom (2016) (75) CRF	3 sesión/sem.	Alta. 80% 1RM	16 semanas	Entrenamiento de Fuerza muscular Ejercicios en los principales grupos musculares, con mancuernas y barras libres. 3 series – 8-10 repeticiones.	Las cargas progresaron cada vez que una participante era capaz de completar 10 repeticiones sin fatiga muscular.
Northey (2018) (61) VO₂ máx.	3 sesión/sem.	Moderada – Alta. HIIT: 90% PPO o VO ₂ máx. MOD: 55-65% PPO o RPE 9-13.	12 semanas	HIIT En cicloergómetro 30s /2min. / 4 intervalos. Recuperación Activa Entrenamiento Aeróbico Moderado continuo (MOD). En cicloergómetro durante 20 min.	El número de intervalos se incrementó en uno cada semana hasta que se alcanzó el objetivo de siete intervalos en la semana 4. El número de intervalos se mantuvo en siete durante el resto de la intervención. La carga de trabajo comenzó al 55% de PPO y se ajustó durante 12 semanas para asegurar un RPE 9-13.

VO₂ máx.: Consumo máximo de oxígeno; CRF: Fatiga relacionada-cáncer; sem: semana; min.: minuto; s: segundos; FCM: Frecuencia Cardíaca Máxima; 1RM: Repetición máxima; PPO: Potencia máxima; HIIT: Entrenamiento interválico de alta intensidad; RT: Entrenamiento de Fuerza muscular; AT: Entrenamiento Aeróbico; RPE: Escala de esfuerzo percibido.

Tabla 4. Dosis de ejercicio físico para mujeres con cáncer de mama posterior al tratamiento médico habitual. (continuación).

Estudio Variable de Resultado	Frecuencia	Intensidad	Tiempo	Tipo de intervención	Progresión
Pagola (2020) (62) VO₂ máx. - CRF	2 sesión/sem.	Moderada – Alta. HIIT RPE: 7-8/10 AT RPE:6/10	16 semanas	Alta Intensidad Cicloergómetro o treadmill 35 minutos. Moderada intensidad: (RT) Entrenamiento de fuerza muscular. Ejercicios en los principales grupos musculares, con mancuernas y barras libres. 2-3 series – 12 repeticiones. Descanso/serie: 2 min. Moderada intensidad. Entrenamiento de resistencia muscular moderado. Entrenamiento (AT). Aeróbico moderado continuo	RT Progreso semanal del número de series, hasta alcanzar 3 series/8 repeticiones. RPE: 8/10. Sin información.
Rahnama (2010) (63) VO₂ máx.	2 sesión/sem.	Moderada	15 semanas	Entrenamiento Concurrente 9 ejercicios diferentes basados en máquinas. 3 series – 10 repeticiones Programa de caminata supervisada 25-45 min.	Incremento progresivo de la FCM y tiempo de trabajo. 45-55% FCM 25-45 minutos.
Santagnello (2020) (64) CRF	3 sesión/sem.	Alta intensidad. 80% 1RM	12 semanas	Entrenamiento de Fuerza muscular 4 ejercicios diferentes basados en máquinas para MMII. 3 series – 8-12 repeticiones. Descanso/serie: 90 s.	Cada semana se ajustó la carga (1RM) para mantener entre 8 y 12 repeticiones.

VO₂ máx.: Consumo máximo de oxígeno; CRF: Fatiga relacionada-cáncer; sem: semana; min.: minuto; s: segundos; FCM: Frecuencia Cardíaca Máxima; 1RM: Repetición máxima; PPO: Potencia máxima; HIIT: Entrenamiento interválico de alta intensidad; RT: Entrenamiento de Fuerza muscular; AT: Entrenamiento Aeróbico; RPE: Escala de esfuerzo percibido

Tabla 4. Dosis de ejercicio físico para mujeres con cáncer de mama posterior al tratamiento médico habitual. (continuación).

Estudio Variable de Resultado	Frecuencia	Intensidad	Tiempo	Tipo de intervención	Progresión
Scott (2020) (65) VO₂ máx.	3-4 sesión/sem.	Moderada – Alta. LET: 70% VO ₂ máx.	16 semanas	Entrenamiento Aeróbico Lineal (LET) Caminata continua en treadmill durante 40 min.	Sin información.
		NLET 55%, 65%, 75%, 80% y > 95% VO ₂ máx.		Entrenamiento Aeróbico No lineal (NLET) Caminata en intervalos durante 20 min.	Fue periodizado. 60-120 s: trabajo VO ₂ máx. / 120-180 s: recuperación activa/8- 12 intervalos.
Toohey (2020) (67) VO₂ máx.	3 sesión/sem.	Moderada – Alta.	12 semanas	HIIT En cicloergómetro 30s /2 min. / 7 intervalos. Recuperación Activa.	Se incrementó de 4 intervalos en cada sesión, hasta 7 intervalos en la cuarta semana. La cadencia de pedaleo también se aumentó de 95 y 115 RPM.
		HIIT: RPE:18-20 AT:55-65% PPO		Entrenamiento Aeróbico Moderado continuo. En cicloergómetro durante 20 min.	Sin información.

VO₂ máx.: Consumo máximo de oxígeno; CRF: Fatiga relacionada-cáncer; sem: semana; min.: minuto; s: segundos; FCM: Frecuencia Cardíaca Máxima; 1RM: Repetición máxima; PPO: Potencia máxima; HIIT: Entrenamiento interválico de alta intensidad; RT: Entrenamiento de Fuerza muscular; AT: Entrenamiento Aeróbico; RPE: Escala de esfuerzo percibido

Figura 2. Gráfico de riesgo de sesgo: Estudios incluidos.

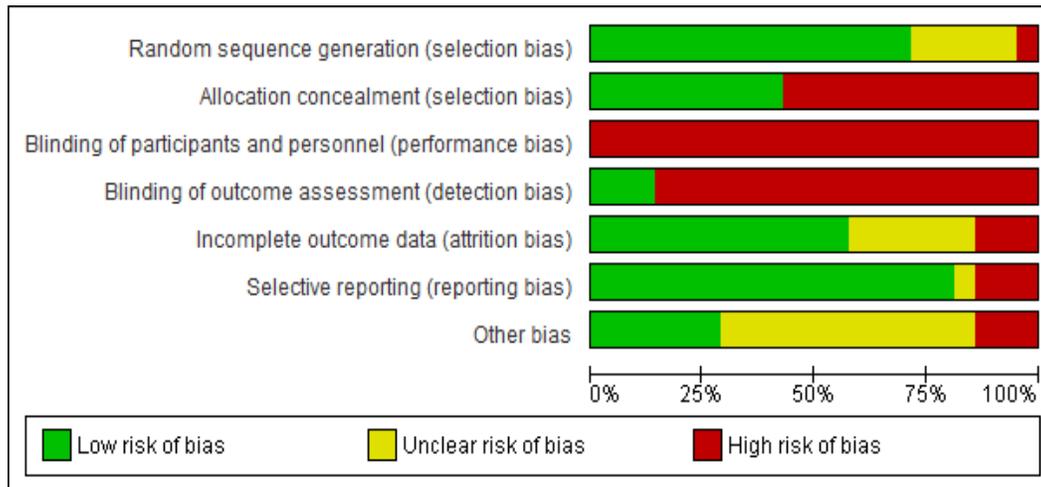


Figura 3. Resumen del riesgo de sesgos según el juicio de los revisores considerando cada elemento del riesgo de sesgo para cada estudio incluido.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alizadeh 2019	+	+	-	+	+	-	+
Al-Majid 2015	?	-	-	-	+	+	+
Brdareski 2012	?	-	-	-	+	+	-
Cešeiko 2019	?	-	-	-	?	+	?
De Luca 2016	+	?	-	-	+	+	?
Dieli-Conwright 2018	+	+	-	-	-	+	-
Dolan 2010	+	+	-	-	-	+	?
Dolan 2016	?	-	-	-	+	-	+
Hagstrom 2016	+	+	-	-	-	+	?
Hornsby 2014	+	+	-	-	+	+	?
Lee 2019	+	?	-	-	+	+	?
Mijwel 2017	+	?	-	-	?	+	+
Mijwel 2018	+	?	-	-	?	+	?
Northey 2018	+	+	-	-	+	+	+
Pagola 2020	+	+	-	-	+	+	?
Rahnama 2010	?	-	-	+	?	+	?
Santagnello 2020	+	?	-	-	+	+	?
Scott 2020	+	?	-	-	?	+	?
Steindorf 2014	+	+	-	+	+	+	+
Toohey 2020	+	+	-	-	+	?	-
Yang 2015	-	-	-	-	?	-	?

Tabla 5. Resultados y tamaño del efecto de dosis de ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama, durante tratamiento médico habitual.

▪ FATIGA RELACIONADA-CÁNCER (CRF)

Estudio	Grupos Intervención	Pre Intervención	Post Intervención	Resultados significativos	Tamaño del efecto Cohen
Al-Majid (2015) (58)	Entrenamiento Endurance (Aeróbico)	3,0 ± 0,7	2,9 ± 1,0	↓ no significativa CRF (P=0,09)	Entrenamiento Aeróbico d =0,12†
	Cuidado habitual	0,8 ± 0,5	4,3 ± 1,2	↑ significativo CRF (P=0,02)	
Cešeiko (2019) (70)	Entrenamiento de Fuerza muscular-Máximo.	33,5 ± 17,5	25,5 ± 15,5	↓ significativa CRF (P=0,03)	Entrenamiento Fuerza muscular d =0,48*
	Cuidado habitual	29,5 ± 18,5	36,8 ± 16,7	↑ no significativo CRF (P=0,16)	
Hornsby (2014) (77)	Entrenamiento Aeróbico	35,3 ± 13,4	32,8 ± 14,8	↓ no significativa CRF (P=0,327)	Entrenamiento Aeróbico d =0,17†
	Cuidado habitual	44,4 ± 6,0	42,2 ± 3,4	↓ no significativa CRF (P=0,254)	
Mijwel (2017) (60)	RT-HIIT	3,09 ± 3,17	3,16 ± 2,92	→ CRF.	RT-HIIT d =0,02†
	AT-HIIT	2,10 ± 2,63	3,16 ± 2,61	↑ significativo CRF (P<0,05)	
	Cuidado habitual	2,30 ± 2,81	3,94 ± 2,95	↑ significativo CRF (P<0,05)	
Steindorf (2014) (66)	Entrenamiento de Fuerza muscular	5,9 ± 2,2	5,4 ± 2,3	↓ no significativa CRF (P=0,044)	Entrenamiento Fuerza muscular d =0,22*
	Cuidado habitual	6,0 ± 2,0	5,9 ± 1,9	→ CRF.	

↓: Disminuye; →: Mantiene; ↑: incrementa, d: Tamaño del efecto Cohen; Interpretación †sin efecto (d <0,2), *pequeño (d =0.2 a 0,49), **intermedio (d =0.5 a 0,79), y ***grandes (d ≥0,8). Estadística descriptiva: Media ±DS; En negrita P<0,05

Tabla 5. Resultados y tamaño del efecto de dosis de ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama, durante tratamiento médico habitual.

▪ CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA (VO₂max.)

Estudio	Grupos Intervención	Pre Intervención	Post Intervención	Resultados significativos	Tamaño del efecto Cohen
Al-Majid (2015) (58)	Entrenamiento Endurance (Aeróbico)	26,1 ± 2,6	26,0 ± 2,5	→ VO ₂ máx.	Entrenamiento Aeróbico d =0,04†
	Cuidado habitual	23,8 ± 2,9	17,5 ± 2,8	↓ significativa VO ₂ máx. (P< 0,05)	
Dolan (2010) (73)	Entrenamiento Aeróbico	25,2 ± 7,2	25,7 ± 7,4	→ VO ₂ máx.	Entrenamiento Aeróbico d =0,07†
	Entrenamiento de Fuerza muscular	25,5 ± 6,2	24,2 ± 6,1	↓ significativa VO ₂ máx. (P< 0,01)	
	Cuidado habitual	24,8 ± 6,2	23,5 ± 5,4	↓ significativa VO ₂ máx. (P< 0,01)	
Hornsby (2014) (77)	Entrenamiento Aeróbico	19,5 ± 7,6	22,1 ± 7,0	↑ no significativa VO ₂ máx. (P=0,042)	Entrenamiento Aeróbico d =0,34*
	Cuidado habitual	17,5 ± 4,8	16,0 ± 4,0	↓ no significativa VO ₂ máx. (P=0,049)	
Lee (2019) (76)	HIIT	19,7 ± 8,7	19,4 ± 6,6	→ VO ₂ máx.	HIIT d =0,04†
	Cuidado habitual	18,7 ± 7,1	16,1 ± 6,0	↓ significativa VO ₂ máx. (P=0,001)	
Mijwel (2018) (59) Taxanos	RT-HIIT	2,24 ± 0,53	2,23 ± 0,60	→ VO ₂ máx.	RT-HIIT d =0,19†
	AT-HIIT	2,06 ± 0,51	1,99 ± 0,51	↓ no significativa VO ₂ máx. (P=0,061)	
	Cuidado habitual	2,27 ± 0,52	1,95 ± 0,48	↓ significativa VO ₂ máx. (P<0,001)	

↓: Disminuye; →: Mantiene; ↑: incrementa, d: Tamaño del efecto Cohen; Interpretación †sin efecto (d <0,2), *pequeño (d =0.2 a 0,49), **intermedio (d =0.5 a 0,79), y ***grandes (d ≥0,8). Estadística descriptiva: Media ±DS; En negrita P<0,05

Tabla 5. Resultados y tamaño del efecto de dosis de ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama, durante tratamiento médico habitual.

- CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA (VO₂max.) continuación.

Estudio	Grupos Intervención	Pre Intervención	Post Intervención	Resultados significativos	Tamaño del efecto Cohen
Mijwel (2018) (59)	RT-HIIT	2,27 ± 0,48	2,18 ± 0,43	→ VO ₂ máx.	RT-HIIT d =0,19†
Sin Taxanos	AT-HIIT	2,17 ± 0,40	2,19 ± 0,31	→ VO ₂ máx.	AT-HIIT d =0,06†
	Cuidado habitual	2,06 ± 0,53	1,92 ± 0,57	↓ significativa VO ₂ máx. (P=0,001)	

↓: Disminuye; →: Mantiene; †: incrementa, d: Tamaño del efecto Cohen; Interpretación †sin efecto (d <0,2), *pequeño (d =0.2 a 0,49), **intermedio (d =0.5 a 0,79), y ***grandes (d ≥0,8). Estadística descriptiva: Media ±DS; En negrita P<0,05

Tabla 6. Resultados y tamaño del efecto de dosis de ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama, posterior al tratamiento médico habitual.

▪ FATIGA RELACIONADA-CÁNCER (CRF)

Estudio	Grupos Intervención	Pre Intervención	Post Intervención	Resultados significativos	Tamaño del efecto Cohen
De Luca (2016) (71)	Entrenamiento concurrente	115 ± 14,5	131,9 ± 15,7	Mejora significativa CRF (P=0,017)	Entrenamiento concurrente d =1.12***
	Cuidado habitual	103,7 ± 7,6	98,9 ± 20,8	→ CRF.	
Hagstrom (2016) (75)	Entrenamiento de Fuerza muscular	89,07 ± 11,66	95,98 ± 8,66	Mejora significativa CRF (P=0,015)	Entrenamiento Fuerza muscular d =0,67**
	Cuidado habitual	90,00 ± 9,99	91,63 ± 9,81	→ CRF.	
Pagola (2020) (62)	Entrenamiento concurrente Alta intensidad.	31 ± 8	50 ± 9	Mejora significativa CRF (P=0,006)	Entrenamiento concurrente HIIT d =2.23***
	Entrenamiento concurrente Moderada intensidad.	28 ± 13	42 ± 12	Mejora significativa CRF (P=0,020)	
Santagnello (2020) (64)	Entrenamiento de Fuerza muscular	3,9 ± 2,4	2,8 ± 2,1	↓ no significativa CRF (P=0,041)	Entrenamiento Fuerza muscular d =0.49*

↓: Disminuye; →: Mantiene; ↑: incrementa, d: Tamaño del efecto Cohen; Interpretación †sin efecto (d <0,2), *pequeño (d =0.2 a 0,49), **intermedio (d =0.5 a 0,79), y ***grandes (d ≥0,8). Estadística descriptiva: Media ±DS; En negrita P<0,05

Tabla 6. Resultados y tamaño del efecto de dosis de ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama, posterior al tratamiento médico habitual.

▪ CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA (VO₂max.)

Estudio	Grupos Intervención	Pre Intervención	Post Intervención	Resultados significativos	Tamaño del efecto Cohen
Brdareski (2012) (69)	Ejercicio aeróbico continuo Carga de trabajo= VO ₂ máx.	20,47 ± 2,28	22,85 ± 2,26	↑ significativa máx. (P=0,002)	VO ₂ Carga de trabajo= VO ₂ máx. d =1,48***
	Ejercicio aeróbico continuo Carga de trabajo= RPE	21,66 ± 4,39	24,90 ± 5,26	↑ significativa máx. (P=0,002)	VO ₂ Carga de trabajo= RPE d =0.67*
Dieli-Conwright (2018) (72)	Entrenamiento concurrente	23,3 ± 6,1	35,1 ± 8,0	↑ significativa máx. (P<0,001)	VO ₂ Entrenamiento concurrente d =1,66***
	Cuidado habitual	22,7 ± 6,4	19,3 ± 8,5	↓ no significativa máx. (P=0,14)	VO ₂
Northey (2018) (61)	HIIT	18,5 ± 3,9	22,0 ± 3,5	↑ significativa máx. (P=0,02)	VO ₂ HIIT d =0.94***
	Entrenamiento Aeróbico Moderado continuo.	21,8 ± 3,4	23,1 ± 4,3	↑ significativa máx. (P=0,02)	VO ₂ Entrenamiento Aeróbico d =0.41**
	Cuidado habitual	20,9 ± 3,1	20,3 ± 2,9	→ VO ₂ máx.	
Pagola (2020) (62)	Entrenamiento concurrente Alta intensidad.	6,6 ± 1,4	7,1 ± 1,4	→ VO ₂ máx.	Entrenamiento concurrente Alta intensidad. d =0,36*
	Entrenamiento concurrente Moderada intensidad.	6,3 ± 1,4	6,8 ± 1,4	→ VO ₂ máx.	Moderada intensidad. d =0,36*
Rahnama (2010) (63)	Entrenamiento concurrente	17,15 ± 6,02	20,65 ± 5,73	↑ significativa máx. (P=0,002)	VO ₂ Entrenamiento concurrente d =0,60**
	Cuidado habitual	14,45 ± 5,05	13,85 ± 5,18	→ VO ₂ máx.	

↓: Disminuye; →: Mantiene; ↑: incrementa, d: Tamaño del efecto Cohen; Interpretación †sin efecto (d <0,2), *pequeño (d =0.2 a 0,49), **intermedio (d =0.5 a 0,79), y ***grandes (d ≥0,8). Estadística descriptiva: Media ±DS; En negrita P<0,05

Tabla 6. Resultados y tamaño del efecto de dosis de ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama, posterior al tratamiento médico habitual.

- CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA ($VO_{2max.}$) continuación.

Estudio	Grupos Intervención	Pre Intervención	Post Intervención	Resultados significativos	Tamaño del efecto Cohen
Scott (2020) (65)	Entrenamiento Aeróbico Lineal (LET)	21,5 ± 4,4	22,2 ± 4,6	↑ no significativa VO_2 máx.	Entrenamiento Aeróbico
	Entrenamiento Aeróbico No lineal (NLET)	22,2 ± 4,3	23,1 ± 4,8	↑ no significativa VO_2 máx.	LET: d =0,16†
	Cuidado habitual	21,8 ± 3,8	21,8 ± 3,7	→ VO_2 máx.	NLET: d =0,19†

↓: Disminuye; →: Mantiene; ↑: incrementa, d: Tamaño del efecto Cohen; Interpretación †sin efecto ($d < 0,2$), *pequeño ($d = 0.2$ a $0,49$), **intermedio ($d = 0.5$ a $0,79$), y ***grandes ($d \geq 0,8$). Estadística descriptiva: Media ±DS; En negrita $P < 0,05$

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014. World Heal Organ [Internet]. 2014 [cited 2019 Dec 19];1–2. Available from: <http://www.videnza.org/wp-content/uploads/World-Cancer-Report-2014.pdf>
2. Ministerio de Salud Chile. Puesta al día de la situación epidemiológica del cáncer en Chile: Análisis de situación de salud desde la perspectiva epidemiológica. MINSAL. 2018.
3. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017;50(1):33.
4. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Biryukov S, Brauer M, Cercy K, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659–724.
5. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. Vol. 40, *Diabetes and Metabolism*. 2014. p. 16–28.
6. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, Inflammation, and Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2016 May 23;11(1):421–49.
7. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, et al. Obesity, fat mass and immune system: Role for leptin. Vol. 9, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
8. Carbone F, La Rocca C, Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin. Vol. 94, *Biochimie*. 2012. p. 2082–8.
9. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. Vol. 5, *ImmunoTargets and Therapy*. Dove Medical Press; 2016. p. 47–56.
10. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Vol. 11, *Nature Reviews Immunology*. 2011. p. 85–97.
11. Kim S, Karin M. Role of TLR2-dependent inflammation in metastatic progression. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1217(1):191–206.
12. Gallagher EJ, LeRoith D. Insulin, insulin resistance, obesity, and cancer. Vol. 10, *Current Diabetes Reports*. 2010. p. 93–100.
13. Chen J. Multiple signal pathways in obesity-associated cancer. Vol. 12, *Obesity Reviews*. 2011. p. 1063–70.
14. Bórquez JC, Montes N, Díaz E. Combatiendo el metabolismo de las células cancerosas mediante la activación de SIRT3 y el ejercicio físico. *Rev. méd. Chile* . 2018 ; 146(6) : 762-769.
15. Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: Role, regulation and intervention for cancer therapy. Vol. 5, *Acta Pharmaceutica Sinica B*. *Chinese Academy of Medical Sciences*; 2015. p. 378–89.
16. Hsieh AL, Walton ZE, Altman BJ, Stine ZE, Dang C V. MYC and metabolism on the path to cancer. Vol. 43, *Seminars in Cell and Developmental Biology*. *Academic Press*; 2015. p. 11–21.

17. Mohanty SS, Mohanty PK. Obesity as potential breast cancer risk factor for postmenopausal women. *Genes and Diseases*. Chongqing University; 2019.
18. Barone I, Giordano C, Bonofiglio D, Andò S, Catalano S. The weight of obesity in breast cancer progression and metastasis: Clinical and molecular perspectives. *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press; 2019.
19. Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma KK. Various types and management of breast cancer: An overview. Vol. 1, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*. 2010. p. 109–26.
20. Shah R, Rosso K, David Nathanson S. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. Vol. 5, *World Journal of Clinical Oncology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2014. p. 283–98.
21. Naz MSG, Simbar M, Fakari FR, Ghasemi V. Effects of model-based interventions on breast cancer screening behavior of women: A systematic review. Vol. 19, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. *Asian Pacific Organization for Cancer Prevention*; 2018. p. 2031–41.
22. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan;66(1):43–73.
23. Castaneda SA, Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. Vol. 26, *Surgical Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 371–82.
24. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone therapy in breast cancer. Vol. 112, *Chirurgia (Romania)*. *Editura Celsius*; 2017. p. 413–7.
25. Vaidya JS, Massarut S, Vaidya HJ, Alexander EC, Richards T, Caris JA, et al. Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *BMJ*. 2018;360.
26. Nyrop KA, Deal AM, Shachar SS, Basch E, Reeve BB, Choi SK, et al. Patient-Reported Toxicities During Chemotherapy Regimens in Current Clinical Practice for Early Breast Cancer. *Oncologist*. 2019 Jun;24(6):762–71.
27. Gibbons A, Groarke AM. Coping with chemotherapy for breast cancer: Asking women what works. *Eur J Oncol Nurs*. 2018 Aug 1;35:85–91.
28. Ebede CC, Jang Y, Escalante CP. Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship. Vol. 101, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 1085–97.
29. Mitchell SA. Cancer-Related Fatigue: State of the Science. *PM R*. 2010 May;2(5):364–83.
30. Reinertsen K V., Engebraaten O, Loge JH, Cvancarova M, Naume B, Wist E, et al. Fatigue During and After Breast Cancer Therapy—A Prospective Study. *J Pain Symptom Manage*. 2017 Mar 1;53(3):551–60.
31. Yang S, Chu S, Gao Y, Ai Q, Liu Y, Li X, et al. A Narrative Review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and Its Possible Pathogenesis. *Cells*. 2019 Jul 18;8(7):738.
32. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Muscle wasting in cancer: The role of mitochondria. Vol. 18, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*; 2015. p. 221–5.
33. Vitorino R, Moreira-Gonçalves D, Ferreira R. Mitochondrial plasticity in cancer-related muscle wasting: Potential approaches for its management. Vol. 18, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*; 2015. p. 226–33.

34. Norden DM, Bicer S, Clark Y, Jing R, Henry CJ, Wold LE, et al. Tumor growth increases neuroinflammation, fatigue and depressive-like behavior prior to alterations in muscle function. *Brain Behav Immun*. 2015 Jan 1;43:76–85.
35. Burfeind KG, Michaelis KA, Marks DL. The central role of hypothalamic inflammation in the acute illness response and cachexia. Vol. 54, *Seminars in Cell and Developmental Biology*. Academic Press; 2016. p. 42–52.
36. Braun TP, Szumowski M, Levasseur PR, Grossberg AJ, Zhu X, Agarwal A, et al. Muscle atrophy in response to cytotoxic chemotherapy is dependent on intact glucocorticoid signaling in skeletal muscle. *PLoS One*. 2014 Sep 25;9(9).
37. Johns N, Stephens NA, Fearon KCH. Muscle wasting in cancer. Vol. 45, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Elsevier Ltd; 2013. p. 2215–29.
38. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM, et al. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer: Survivorship continuum. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2530–7.
39. Juvet LK, Thune I, Elvsaas IKØ, Fors EA, Lundgren S, Bertheussen G, et al. The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: A meta-analysis. Vol. 33, *Breast*. Churchill Livingstone; 2017. p. 166–77.
40. Desnoyers A, Riesco E, Fülöp T, Pavic M. Activité physique et cancer : mise au point et revue de la littérature. Vol. 37, *Revue de Medecine Interne*. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 399–405.
41. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. Vol. 27, *Cell Metabolism*. Cell Press; 2018. p. 10–21.
42. Christensen JF, Simonsen C, Hojman P. Exercise Training in Cancer Control and Treatment. *Compr Physiol*. 2018 Dec 13;9(1):165–205.
43. Sasso JP, Eves ND, Christensen JF, Koelwyn GJ, Scott J, Jones LW. A framework for prescription in exercise-oncology research. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. Wiley Blackwell; 2015. p. 115–24.
44. Idorn M, thor Straten P. Exercise and cancer: from “healthy” to “therapeutic”? Vol. 66, *Cancer Immunology, Immunotherapy*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2017. p. 667–71.
45. Zelenka J, Koncošová M, Ruml T. Targeting of stress response pathways in the prevention and treatment of cancer. Vol. 36, *Biotechnology Advances*. Elsevier Inc.; 2018. p. 583–602.
46. Merry TL, Ristow M. Mitohormesis in exercise training. *Free Radic Biol Med*. 2016 Sep 1;98:123–30.
47. Cerwenka A, Lanier LL. Natural killer cell memory in infection, inflammation and cancer. Vol. 16, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2016. p. 112–23.
48. Parihar P, Solanki I, Mansuri ML, Parihar MS. Mitochondrial sirtuins: Emerging roles in metabolic regulations, energy homeostasis and diseases. Vol. 61, *Experimental Gerontology*. Elsevier Inc.; 2015. p. 130–41.
49. German NJ, Haigis MC. Sirtuins and the Metabolic Hurdles in Cancer. Vol. 25, *Current Biology*. Cell Press; 2015. p. R569–83.

50. Ashcraft KA, Warner AB, Jones LW, Dewhirst MW. Exercise as Adjunct Therapy in Cancer. Vol. 29, *Seminars in Radiation Oncology*. W.B. Saunders; 2019. p. 16–24.
51. Lee J. Effects of Exercise Interventions on Breast Cancer Patients During Adjuvant Therapy. *Cancer Nurs*. 2018 Dec;1.
52. Soares Falcetta F, de Araújo Vianna Träsel H, de Almeida FK, Rangel Ribeiro Falcetta M, Falavigna M, Dornelles Rosa D. Effects of physical exercise after treatment of early breast cancer: systematic review and meta-analysis. Vol. 170, *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC; 2018. p. 455–76.
53. Ministerio de salud Chile (MINSAL). Guías clínicas GES, Cáncer de Mama. 2015.
54. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Nov;51(11):2375–90.
55. Maslov PZ, Schulman A, Lavie CJ, Narula J. Personalized exercise dose prescription. Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018. p. 2346–55.
56. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd. Hillsdale, NJ: erlbaum; 1988.
57. Alizadeh AM, Isanejad A, Sadighi S, Mardani M, kalaghchi B, Hassan ZM. High-intensity interval training can modulate the systemic inflammation and HSP70 in the breast cancer: a randomized control trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Oct 1;145(10):2583–93.
58. Al-Majid S, Wilson LD, Rakovski C, Coburn JW. Effects of Exercise on Biobehavioral Outcomes of Fatigue During Cancer Treatment: Results of a Feasibility Study. *Biol Res Nurs*. 2015 Jan 19;17(1):40–8.
59. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Sundberg CJ, Margolin S, et al. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb 1;168(1):79–93.
60. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Olofsson E, Norrbom J, Bergh J, et al. Highly favorable physiological responses to concurrent resistance and high-intensity interval training during chemotherapy: the OptiTrain breast cancer trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 May 1;169(1):93–103.
61. Northey JM, Pumpa KL, Quinlan C, Ikin A, Toohey K, Smee DJ, et al. Cognition in breast cancer survivors: A pilot study of interval and continuous exercise. *J Sci Med Sport*. 2019 May 1;22(5):580–5.
62. Pagola I, Morales JS, Alejo LB, Barcelo O, Montil M, Oliván J, et al. Concurrent Exercise Interventions in Breast Cancer Survivors with Cancer-related Fatigue. *Int J Sports Med*. 2020 Oct 1;41(11):790–7.
63. Rahnama N, Nouri R, Rahmaninia F, Damirchi A, Emami H. The effects of exercise training on maximum aerobic capacity, resting heart rate, blood pressure and anthropometric variables of postmenopausal women with breast cancer. *J Res Med Sci*. 2010;15(2):78–83.
64. Santagnello SB, Martins FM, de Oliveira Junior GN, de Freitas Rodrigues de Sousa J, Nomelini RS, Murta EFC, et al. Improvements in muscle strength, power, and size and self-reported fatigue as mediators of the effect of resistance exercise on physical performance breast cancer survivor women: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2020 Dec 1;28(12):6075–84.

65. Scott JM, Thomas SM, Peppercorn JM, Herndon JE, Douglas PS, Khouri MG, et al. Effects of exercise therapy dosing schedule on impaired cardiorespiratory fitness in patients with primary breast cancer: A randomized controlled trial. *Circulation*. 2020;560–70.
66. Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, Ulrich CM, Oelmann J, Habermann N, et al. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: Results on cancer-related fatigue and quality of life. *Ann Oncol*. 2014 Nov 1;25(11):2237–43.
67. Toohey K, Pumpa K, McKune A, Cooke J, Welvaert M, Northey J, et al. The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: a pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of the stress systems. *BMC Cancer*. 2020 Dec;20(1).
68. Yang TY, Chen ML, Li CC. Effects of an aerobic exercise programme on fatigue for patients with breast cancer undergoing radiotherapy. *J Clin Nurs*. 2015 Jan 1;24(1–2):202–11.
69. Brdareški Z, Djurović A, Šušnjar S, Životić-Vanović M, Ristić A, Konstantinović L, et al. Uticaj kratkotrajnog aerobnog vežbanja različitog intenziteta na maksimalni aerobni kapacitet preživelih od karcinoma dojke. *Vojnosanit Pregl*. 2012 Mar;69(3):237–42.
70. Češeiko R, Eglitis J, Srebnijs A, Timofejevs M, Purmalis E, Erts R, et al. The impact of maximal strength training on quality of life among women with breast cancer undergoing treatment. *Exp Oncol*. 2019;41(2):166–72.
71. De Luca V, Minganti C, Borrione P, Grazioli E, Cerulli C, Guerra E, et al. Effects of concurrent aerobic and strength training on breast cancer survivors: a pilot study. *Public Health*. 2016 Jul 1;136:126–32.
72. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Sweeney FC, et al. Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: A randomized controlled trial 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *Breast Cancer Res*. 2018 Oct 19;20(1).
73. Dolan LB, Gelmon K, Courneya KS, Mackey JR, Segal RJ, Lane K, et al. Hemoglobin and aerobic fitness changes with supervised exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Nov;19(11):2826–32.
74. Dolan LB, Campbell K, Gelmon K, Neil-Sztramko S, Holmes D, McKenzie DC. Interval versus continuous aerobic exercise training in breast cancer survivors—a pilot RCT. *Support Care Cancer*. 2016 Jan 1;24(1):119–27.
75. Hagstrom AD, Marshall PWM, Lonsdale C, Cheema BS, Fiatarone Singh MA, Green S. Resistance training improves fatigue and quality of life in previously sedentary breast cancer survivors: a randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016 Sep 1;25(5):784–94.
76. Lee K, Kang I, Mack WJ, Mortimer J, Sattler F, Salem G, et al. Feasibility of high intensity interval training in patients with breast Cancer undergoing anthracycline chemotherapy: A randomized pilot trial. *BMC Cancer*. 2019 Jul 3;19(1).
77. Hornsby WE, Douglas PS, West MJ, Kenjale AA, Lane AR, Schwitzer ER, et al. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A phase II randomized trial. *Acta Oncol (Madr)*. 2014 Jan;53(1):65–74.
78. Ramos J, Cantos B, Maximiano C, Cebolla H, Fiuza-Luces C, Gutierrez L, et al. Cancer-related fatigue in breast cancer survivors: more evidence for a physiological substrate. *Ann Oncol*. 2016 Oct;27:vi518.

79. Lee J, Lee MG. Effects of exercise interventions on breast cancer patients during adjuvant therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Nurs*. 2020 Mar 1;43(2):115–25.
80. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, Jones LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. Vol. 3, *Journal of the American Heart Association*. J Am Heart Assoc; 2014.
81. Beaudry RI, Kirkham AA, Thompson RB, Grenier JG, Mackey JR, Haykowsky MJ. Exercise Intolerance in Anthracycline-Treated Breast Cancer Survivors: The Role of Skeletal Muscle Bioenergetics, Oxygenation, and Composition. *Oncologist*. 2020 May;25(5).
82. Wittekind SG, Powell AW, Opotowsky AR, Mays WW, Knecht SK, Rivin G, et al. Skeletal Muscle Mass Is Linked to Cardiorespiratory Fitness in Youth. *Med Sci Sports Exerc*. 2020 Dec 1;52(12):2574–80.
83. Boo SH, Joo MC, Lee JM, Kim SC, Yu YM, Kim MS. Association between skeletal muscle mass and cardiorespiratory fitness in community-dwelling elderly men. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Jan 25;31(1):49–57.
84. Rivera-Brown AM, Frontera WR. Principles of exercise physiology: Responses to acute exercise and long-term adaptations to training. *PM R*. 2012 Nov;4(11):797–804.
85. Coffey VG, Hawley JA. Concurrent exercise training: do opposites distract? Vol. 595, *Journal of Physiology*; 2017. p. 2883–96.
86. Konopka AR, Harber MP. Skeletal muscle hypertrophy after aerobic exercise training. Vol. 42, *Exercise and Sport Sciences Reviews*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 53–61.
87. Kang DW, Lee J, Suh SH, Ligibel J, Courneya KS, Jeon JY. Effects of exercise on insulin, IGF axis, adipocytokines, and inflammatory markers in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Mar 1;26(3):355–65.
88. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, et al. Fasting Insulin and Outcome in Early-Stage Breast Cancer: Results of a Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):42–51.
89. Gibala MJ, Jones AM. Physiological and Performance Adaptations to High-Intensity Interval Training. In: *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*. S. Karger AG; 2013. p. 51–60.

CARTA GANTT AÑO 2020-2021

ACTIVIDADES	Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre				Enero				Febrero				Marzo							
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Presentación Metodología.	■	■	■	■																																
Búsqueda de literatura.					■	■																														
Actualización Búsqueda.																									■											
Selección de artículos							■	■	■	■	■	■														■	■									
Reuniones con el segundo revisor											■	■																								
Extracción de datos											■	■	■	■	■	■																				
Valorar calidad de los estudios																	■	■	■	■									■							
Análisis por subgrupos																					■	■	■	■	■											
Tabular los resultados																									■	■	■	■								
Análisis y Discusión																													■	■	■					
Escrito final tesis																													■	■	■					
Revisión de tesis																																	■	■		
Defensa de tesis (*)																																				

(*) Pendiente programación defensa de tesis; fecha a coordinar con programa de magíster.

■ Actividades programadas en planificación inicial.

■ Actividades incorporadas a las programadas en planificación inicial.

ANEXOS

Producción asociada

1. **Macarena Artigas-Arias**, María Angélica Olea, Yuri SanMartín-Calísto, Nolberto Huard, Fernanda Durán-Vejar, Francisca Beltrán-Fuentes, Aris Muñoz-Fernández, Andrea AlegríaMolina, Jorge Sapunar, Luis A. Salazar, Gabriel Nasri Marzuca-Nassr. Quality of life and physical health status after high-intensity interval training in healthy men people versus older adults (En redacción).

1 **QUALITY OF LIFE AND PHYSICAL HEALTH STATUS AFTER HIGH-**
2 **INTENSITY INTERVAL TRAINING IN HEALTHY MEN PEOPLE**
3 **VERSUS OLDER ADULTS**

4 Macarena Artigas-Arias^{1,2}, María Angélica Olea³, Yuri SanMartín-Calísto¹, Nolberto
5 Huard⁴, Fernanda Durán-Vejar⁵, Francisca Beltrán-Fuentes⁵, Aris Muñoz-
6 Fernández⁵, Andrea Alegría-Molina¹, Jorge Sapunar⁵, Luis A. Salazar⁴, Gabriel
7 Nasri Marzuca-Nassr^{1,6*}.

8 ¹Magíster en Terapia Física con menciones; Facultad de Medicina; Universidad de
9 La Frontera; Temuco; Chile.

10 ²Departamento de Procesos Terapéuticos, Facultad de Ciencias de la Salud,
11 Universidad Católica de Temuco, Temuco, Chile

12 ³Departamento de Educación Física, Deporte y Recreación; Facultad de Educación,
13 Ciencias Sociales y Humanidades; Universidad de la Frontera; Temuco; Chile.

14 ⁴Centro de Biología Molecular y Farmacogenética; Departamento de Ciencias
15 Básicas; Facultad de Medicina; Universidad de La Frontera; Temuco; Chile.

16 ⁵Carrera de Kinesiología; Facultad de Medicina; Universidad de La Frontera; Chile

17 ⁶Departamento de Medicina Interna; Facultad de Medicina; Universidad de La
18 Frontera, Temuco; Chile.

19

20 **Running Head: High-Intensity Interval Training and quality of life**

21

22 ***Corresponding author:** Gabriel Nasri Marzuca-Nassr. Faculty of Medicine,
23 Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. Claro solar 115, Temuco, Chile; Phone:
24 56 45 2596713; e-mail: gabriel.marzuca@ufrontera.cl

25

2. Andrea Alegría-Molina, **Macarena Artigas-Arias**, Claudio Bascour-Sandoval, Francisco Javier Soto-Rodríguez, Claudio Muñoz-Poblete, Gabriel Nasri Marzuca-Nassr. Calidad de vida, nivel de actividad física y pruebas funcionales en personas adultas y mayores laboralmente activas (En revisión en Colombia Médica).

1 **CALIDAD DE VIDA, NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA Y PRUEBAS**
2 **FUNCIONALES EN PERSONAS ADULTAS Y MAYORES LABORALMENTE**
3 **ACTIVAS**

4 Andrea Alegría-Molina¹, Macarena Artigas-Arias^{1,2}, Claudio Bascour-Sandoval^{3,4},
5 Francisco Javier Soto-Rodríguez^{3,4}, Claudio Muñoz-Poblete^{1,5}, Gabriel Nasri Marzuca-
6 Nassr^{1,3,*}

7

8 1 Magíster en Terapia Física con menciones; Facultad de Medicina; Universidad de La
9 Frontera; Temuco; Chile.

10 2 Departamento de Procesos Terapéuticos, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad
11 Católica de Temuco, Temuco, Chile.

12 3 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera,
13 Chile.

14 4 Carrera de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de
15 Chile, Chile.

16 5 Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Chile.

3. Marzuca-Nassr GN, **Artigas-Arias M**, Olea MA, SanMartín-Calísto Y, Huard N, Durán-Vejar F, Beltrán-Fuentes F, Muñoz-Fernández A, Alegría-Molina A, Sapunar J, Salazar L. High intensity interval training on body composition, functional capacity and biochemical markers in healthy young versus older people. *Exp Gerontol.* 2020 nov 1; 141:111096.



High-intensity interval training on body composition, functional capacity and biochemical markers in healthy young versus older people



Gabriel Nasri Marzuca-Nassr^{a,b,c}, Macarena Artigas-Arias^{b,c}, María Angélica Olea^d, Yuri SanMartín-Calísto^b, Nolberto Huard^e, Fernanda Durán-Vejar^f, Francisca Beltrán-Fuentes^g, Arts Muñoz-Fernández^h, Andrea Alegría-Molina^b, Jorge Sapunar^a, Luis A. Salazar^c

^a Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

^b Máster en Terapia Física con menciónes, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

^c Departamento de Procesos Terapéuticos, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Temuco, Temuco, Chile

^d Departamento de Educación Física, Deporte y Recreación, Facultad de Educación, Ciencias Sociales y Humanidades, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

^e Centro de Biología Molecular y Farmacogenética, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

^f Carrera de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Chile

ARTICLE INFO

Section Editor: Christian Louwburgh

Keywords:

Exercise
Aging
Sarcopenia
Lean mass
Fat mass
Physical performance
Glucose homeostasis

ABSTRACT

Background: The aim of the following study was to identify the effects of a 12-week high-intensity interval training (HIIT) program on the modification of parameters of body composition, functional capacity as well as lipid and glucose homeostasis markers in healthy young people versus older adults.

Design: Experimental trial.

Methods: Healthy young (YNG, 21 ± 1 years, BMI 26.01 ± 2.64 kg·m⁻², n = 10) and older (OLD, 66 ± 5 years, BMI 27.43 ± 3.11 kg·m⁻², n = 10) males were subjected to 12 weeks of HIIT. Prior to and immediately after the HIIT program, dual-energy X-ray absorptiometry, dominant leg strength one-repetition maximum (1-RM), maximal oxygen uptake (VO_{2max}) and physical performance tests were performed. Blood samples were also taken.

Results: Flexibility ($P = 0.000$), static balance ($P = 0.004$), timed up and go test (TUG) ($P = 0.015$), short physical performance battery (SPPB) ($P = 0.005$), dominant leg strength 1-RM ($P = 0.012$), and VO_{2max} ($P = 0.000$) were better in YNG versus OLD. HIIT improved the % whole-body fat mass ($P = 0.031$), leg lean mass ($P = 0.047$), dominant leg strength 1-RM ($P = 0.025$), VO_{2max} ($P = 0.000$), fasting cholesterol ($P = 0.017$) and fasting glucose ($P = 0.006$). TUG was improved by the training only in the OLD group ($P = 0.016$), but insulin ($P = 0.002$) and the homeostasis model assessment - insulin sensitivity (HOMA-IS) ($P = 0.000$) decreased only in the YNG group. HOMA-IS was correlated positive with BMI ($R = 0.474$, $P = 0.035$) and with whole-body fat mass ($R = 0.517$, $P = 0.019$).

Conclusions: HIIT for 12 weeks improves parameters of body composition, functional capacity and fasting serum lipid and glucose homeostasis markers in healthy young and older participants. Young people are shown as benefiting more.

4. Marzuca-Nassr GN, SanMartín-Calísto Y, Guerra-Vega P, **Artigas-Arias M**, Alegría A, Curi R. Skeletal Muscle Aging Atrophy: Assessment and Exercise-Based Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1260:123–58.

Chapter 6

Skeletal Muscle Aging Atrophy: Assessment and Exercise-Based Treatment



Gabriel Nasri Marzuca-Nassr, Yuri SanMartín-Calísto, Pablo Guerra-Vega, Macarena Artigas-Arias, Andrea Alegría, and Rui Curi

1 Introduction

In 2019, there were 703 million persons aged 65 years or over in the world. In 2050, the number of older persons will double to 1.5 billion. From 1990 to 2019, the number of people aged 65 years or over increased from 6% to 9%. This proportion will increase to 16%, meaning that one in six people in the world will be aged 65 years or over in 2050 [1].

Aging is associated with high cell damage occurrence. Aging leads to a decrease in physical and mental capacity and a growing risk of disease. These changes, however, are neither linear nor consistent, and they are only loosely associated with a

G. N. Marzuca-Nassr (✉)

Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

Magíster en Terapia Física con menciones, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

e-mail: gabriel.marzuca@ufrontera.cl

Y. SanMartín-Calísto · M. Artigas-Arias · A. Alegría

Magíster en Terapia Física con menciones, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

P. Guerra-Vega

Magíster en Terapia Física con menciones, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile

R. Curi

Interdisciplinary Post-Graduate Program in Health Sciences, Cruzeiro do Sul University, Sao Paulo, Brazil

5. Presentación póster en calidad de primer Autor del trabajo "Calidad de vida y estado de salud física posterior a un programa de entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) en personas saludables jóvenes versus mayores" en el XXIV Congreso Nacional de Geriatría y Gerontología, 7 al 14 de noviembre de 2020. Santiago de Chile.



SOCIEDAD DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA DE CHILE

Se otorga el presente Certificado a:

MACARENA ARTIGAS-ARIAS. - MARÍA ANGÉLICA OLEA. YURI SAN MARTÍN-CALÍSTO. NOLBERTO HUARD. FERNANDA DURÁN-VEJAR. FRANCISCA BELTRÁN-FUENTES. ARIS MUÑOZ-FERNÁNDEZ. ANDREA ALEGRÍA-MOLINA. JORGE SAPUNAR. LUIS A. SALAZAR. GABRIEL NASRI MARZUCA-NASSR.

por haber participado en calidad de autor(es) del Trabajo Libre:

CALIDAD DE VIDA Y ESTADO DE SALUD FÍSICA POSTERIOR A UN PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO INTERVÁLICO DE ALTA INTENSIDAD (HIIT) EN PERSONAS SALUDABLES JÓVENES VERSUS MAYORES.

presentado en modalidad Poster, en el **XXIV Congreso de Geriatría y Gerontología de Chile, "Conectados por un Envejecimiento de Calidad"**, realizado entre los días 7 al 14 de noviembre de 2020

Dr. Gerardo Fasce P.
Presidente
SGGCH

Dra. Maricarmen Andrade A
Presidenta
Congreso 2020

6. Presentación póster en calidad de Coautor del trabajo "Correlación entre calidad de vida con nivel de actividad física y pruebas funcionales en personas adultas y mayores laboralmente activas" en el XXIV Congreso Nacional de Geriátría y Gerontología, 7 al 14 de noviembre de 2020. Santiago de Chile.

