



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES UNIDAD LEÓN

TÍTULO:

EL EJERCICIO MEJORA LOS NIVELES DE GLUCOSA EN PACIENTES CON CÁNCER:
REVISIÓN SISTEMÁTICA.

FORMA DE TITULACIÓN:

ACTIVIDAD DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FISIOTERAPIA

P R E S E N T A:

SARAHÍ MONSERRATH MARTÍNEZ FIGUEROA

TUTOR: L.F.T. IRMA ILEANA AGUILAR CABELLO



León, Guanajuato, México

2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mi madre Esther por guiarme con mucho amor y determinación, por ser un pilar invaluable en mi vida y darme las herramientas necesarias para mi desarrollo. A mi padre Miguel por su fortaleza y apoyo incondicional; mi mayor admiración por todo su esfuerzo a ambos.

A mis hermanas, por su ternura y alegría en días difíciles; deseo que mi trayectoria las impulse a creer en sus sueños y no limitarse. A Dulce, por su determinación para aferrarse a la vida ante un Linfoma no Hodgkin.

A mi familia, por ser mi tesoro invaluable y mi pilar, por creer en mí, por apoyarme e incitarme a dar lo mejor siempre.

A mis tías, en especial a Piedad por guiarme con su sabiduría y ser un motor importante en mi vida.

A Valeria, Alejandra, Ivonne y Jazmín por su valiosa amistad y por haberme acompañado en todo momento.

A mis pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) por ser mis grandes maestros y guías, principalmente por recordarme la importancia de vivir en presencia.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, quien con su bendición llena siempre mi vida, le agradezco permitirme tener y gozar el amor de mi familia, amigos y pacientes.

A la ENES, Unidad León, UNAM por darme las herramientas necesarias para ejercer mi profesión y por ser mi casa durante 4 años. A la beca de Manutención por el apoyo económico para culminar mis estudios.

A mi gran tutora, Lic. Ileana Aguilar por su apoyo académico y personal, por su disposición, enseñanzas y dedicación a este proyecto.

A mis profesores, que me impartieron sus conocimientos y profesionalismo; especialmente a la Mtra. Paulina Villanueva por su confianza, soporte e inspiración humana y profesional.

A Montserrat Vega, Fernanda Orduña y María Aguado por su verdadera amistad, lealtad y apoyo incondicional.

A una gran maestra de vida, la Dra. Verónica Cedillo por su confianza, disposición y por estar presente durante mi crecimiento.

Al departamento de Rehabilitación Física Oncológica del INCan por la oportunidad de vivir las experiencias más gratificantes de mi vida profesional y personal, especialmente a mis pacientes por su confianza y credibilidad en la fisioterapia.

CONTENIDO

I	RESUMEN	6
II	INTRODUCCIÓN.....	7
III	MARCO TEÓRICO	8
1	CÁNCER Y COMORBILIDADES.....	8
1.1	Cáncer	8
1.2	Tratamientos antineoplásicos y efectos secundarios	11
1.2.1	Quimioterapia (QT)	11
1.2.2	Radioterapia (RT)	11
1.2.3	Cirugía	11
1.2.4	Hormonoterapia (HT).....	12
1.2.5	Inmunoterapia	12
1.2.6	Trasplante de células hematopoyéticas (TCH).....	12
1.3	Comorbilidades.....	13
1.3.1	Enfermedades Cardiovasculares (ECV)	13
1.3.2	Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	14
1.3.3	Diabetes Mellitus (DM)	15
1.3.4	Obesidad (OB).....	17
2	DIABETES MELLITUS EN CÁNCER	18
2.1	Generalidades.....	18
2.2	Factores de riesgo.....	19
2.2.1	Resistencia a la insulina (RI)	20
2.2.2	Hiperinsulinemia(HI)	20
2.3	Complicaciones	21
2.4	Tratamiento	21
2.4.1	No Farmacológico	23
3	SÍNDROME METABÓLICO Y CÁNCER	24
3.1	Síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares en cáncer	26
4	ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO FÍSICO EN CÁNCER	27
4.1	Actividad Física (AF)	28
4.2	Ejercicio Físico (EF).....	28
4.2.1	Ejercicio Aeróbico	29
4.2.2	Ejercicio Anaeróbico	29
4.3	Recomendaciones generales	29
4.3.1	Prevención	30

4.3.2	Cáncer activo	30
4.3.3	Sobreviviente	30
4.4	Precauciones.....	31
4.5	Contraindicaciones	31
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
1	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	33
2	OBJETIVOS.....	33
2.1	General	33
2.2	Específicos	33
V	JUSTIFICACIÓN	34
VI	METODOLOGÍA	34
1	PROTOCOLO Y REGISTRO	34
1.1	Selección de estudios	34
1.2	Criterios de elegibilidad	35
1.3	Fuentes de información.....	35
2	BÚSQUEDA.....	35
3	RECOPIACIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS	36
3.1	Evaluación de calidad	41
3.2	Lista de datos.....	41
3.3	Riesgo de sesgo.....	41
3.3.1	Riesgo de sesgo en los estudios individuales.....	41
3.3.2	Riesgo de sesgo entre los estudios	41
VII	RESULTADOS Y ANÁLISIS	42
1	SELECCIÓN DE ESTUDIOS	42
1.1	Características de los estudios.....	42
1.2	Evaluación de la calidad metodológica.....	46
2	RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES.....	47
VIII	DISCUSIÓN	48
IX	LIMITACIONES	49
1	A nivel de los estudios.....	49
2	A nivel de la revisión y de los resultados	49
X	CONCLUSIONES	50
XI	REFERENCIAS.....	51
XII	ANEXOS	56
1	Escala PEDro para la evaluación de la calidad metodológica	56

I RESUMEN

Antecedentes: El cáncer es la segunda causa de mortalidad a nivel mundial, seguido de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Simultáneamente comparten factores de riesgo para su desarrollo como la intolerancia a la glucosa, la obesidad y la dislipidemia dando como resultado una inflamación crónica que perturba la homeostasis metabólica. Dicho lo anterior, el paciente oncológico tiene una alta probabilidad de tener un síndrome metabólico (SM) previo a su diagnóstico o posterior a su tratamiento, el cual se relaciona en un 33% con la mortalidad de esta población. En específico, el descontrol en el metabolismo de la glucosa está asociado al crecimiento tumoral y anti-apoptosis. Como estrategia coadyuvante, el ejercicio terapéutico es beneficioso en alteraciones metabólicas. **Objetivo** Evaluar el efecto de las intervenciones con ejercicio aeróbico y/o de fuerza muscular sobre los parámetros relacionados al metabolismo de la glucosa de pacientes con cáncer **Fuente de datos:** Se llevó a cabo una búsqueda en PubMed, Ovid, PEDro y Scielo donde se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados en inglés publicados de enero 2016 a enero 2021 en población con cáncer sin importar el tipo, estadio, etnia y sexo; intervenidos con ejercicio y que analizaran parámetros relacionados con los niveles de glucosa y síndrome metabólico. Los términos de búsqueda en inglés incluyeron cancer, exercise, glucose y metabolic syndrome. **Criterios de elegibilidad de los estudios:** ensayos clínicos aleatorizados, que analizaran los efectos del ejercicio terapéutico en el metabolismo de la glucosa en pacientes oncológicos mayores de 18 años, con o sin diabetes. Se identificó si eran aptos por medio de la pregunta PICO y se evaluó la calidad metodológica por medio de la escala PEDro **Resultados:** la búsqueda total fue de 26,164 artículos, de los cuales se aceptaron 9 de carácter experimental para su respectivo análisis. La combinación de ejercicio aeróbico y de fuerza muscular generaron efectos positivos en el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos, así como en la composición corporal y aptitud física en el paciente oncológico tras haberse sometido a tratamiento antineoplásico **Conclusiones:** El ejercicio aeróbico y entrenamiento de fuerza es seguro y beneficioso en pacientes con cáncer o sobrevivientes; ayuda a disminuir los parámetros insulínicos y glucémicos, por lo que reduce el desarrollo de síndrome metabólico. Esta revisión se basa en ensayos heterogéneos respecto al tipo del cáncer y estadio de este, encontrándose más investigación en sobrevivientes de cáncer por lo que se requiere mayor intervención durante el tratamiento activo antineoplásico.

Palabras clave: Ejercicio, cáncer, glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico.

II INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades con mayor prevalencia, morbimortalidad e incapacidad a nivel mundial que afecta cualquier parte del cuerpo; es caracterizada por un crecimiento celular anormal y descontrolado con capacidad de diseminarse a otros tejidos.¹

Mundialmente el cáncer de pulmón es la segunda causa de mortalidad seguido de las enfermedades cardiovasculares, se debe agregar que, ambos comparten factores de riesgo para su desarrollo entre ellos la alteración en el metabolismo de la glucosa.² En el 2020 se reportaron 195,499 nuevos casos de cáncer en México con una mortalidad de 90,222, siendo el cáncer de mama y próstata los de mayor prevalencia en ambos sexos.³

Respecto al tratamiento antineoplásico hay distintas modalidades como la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, la inmunoterapia, la hormonoterapia y trasplante de células hematopoyéticas, éstas en conjunto o solas generan efectos secundarios a corto, mediano y largo plazo que afectan la calidad de vida de los pacientes. Los efectos más comunes son la mielo supresión, fatiga, náuseas, vómito, pérdida del apetito, caída del cabello hasta otros más complejos como la insuficiencia cardíaca, arritmias, hipertensión arterial y pulmonar, menopausia, linfedema, diabetes mellitus, entre otros.⁴

Por otro lado, el cáncer como enfermedad crónica no transmisible tiene múltiples comorbilidades previo a la enfermedad, durante y después del tratamiento, entre las más comunes son la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares e insuficiencia renal que, de forma conjunta generan alteraciones sistémicas importantes⁵

En particular, la diabetes mellitus tipo 2 al ser un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia, insulinoresistencia e hiperinsulinemia tiene un papel muy importante en el desarrollo, invasión y recurrencia del cáncer⁶ debido a una fragmentación mitocondrial, un aumento de radicales libres, una disminución de la función inmune, un aumento de marcadores inflamatorios y estrés oxidativo que promueven la oncogénesis^{7,8}

En cuanto a la intervención para disminuir los síntomas, el ejercicio terapéutico es una herramienta eficaz y segura que está al alcance del personal de salud incluyendo a los fisioterapeutas, por lo que la presente investigación tiene como objetivo identificar qué tipo de ejercicio es el más favorable para disminuir los niveles de glucosa en sangre en la población oncológica.

III MARCO TEÓRICO

La finalidad de los primeros capítulos es dar a conocer información detallada sobre las neoplasias y sus características, los factores de riesgo para su desarrollo y la incidencia actual en México y el mundo. Es de suma importancia conocer el origen, la presentación y el tratamiento médico de dicha patología, a fin de comprender su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas.

A su vez, es necesario tener presente que, al ser el cáncer una enfermedad crónica tiene simultáneamente una alta correlación con comorbilidades, entre ellas la Diabetes Mellitus y Enfermedades Cardiovasculares, y que, éstas tienen un alto impacto en la efectividad del tratamiento, la supervivencia, el periodo libre de enfermedad, la recurrencia e invasión tumoral. Por tanto, la prevalencia de un síndrome metabólico en la población oncológica es alta. Dicho lo anterior, se describe como gran herramienta el ejercicio terapéutico para mejorar las alteraciones físicas, psicológicas y metabólicas del paciente oncológico.

1 CÁNCER Y COMORBILIDADES

1.1 Cáncer

El cáncer es una de las enfermedades con mayor prevalencia, mortalidad e incapacidad a nivel mundial que puede afectar cualquier parte del cuerpo, se caracteriza por un crecimiento celular anormal y acelerado con capacidad de invadir y diseminarse a otros tejidos, proceso al que se le denomina carcinogénesis. Así mismo, las células presentan alteraciones en su ADN debido a factores ambientales y hereditarios¹ (tabla 1.1) que no le permiten su reparación o apoptosis adecuada, por lo tanto se generan células anómalas que modifican sus vías anabólicas y catabólicas para satisfacer sus demandas energéticas.²

Respecto al segundo punto, entre los factores más impactantes se encuentran la alimentación poco saludable, el sedentarismo, la obesidad infantil, la diabetes mellitus, las alteraciones en la microbiota, el consumo de alcohol y tabaco, malos patrones de sueño y la exposición prolongada a luz brillante. Se tiene bien identificado que, los factores relacionados al estilo de vida se originan en la niñez y/o adolescencia. Por lo que, adaptar una dieta y estilo de vida saludables contribuye a la disminución del desarrollo del cáncer⁹

Tabla 1.1 Factores de riesgo para el desarrollo del cáncer.

Ambientales (modificables)	Hereditarios (no modificables)
A. Infecciones (virus, bacterias, parásitos)	A. Disfunción inmunitaria congénita
B. Radiación (uv, ionizante, radón)	B. Edad
C. Fármacos y productos químicos	C. Mutaciones genéticas
D. Estilo de vida (alcohol, tabaco, obesidad, diabetes, sedentarismo)	
E. Inflamación crónica	

Elaboración Propia. Extraído de: Robert P. Gale, *Base Celular Y Molecular Del Cáncer, Manual MSD Para Profesionales, Sept 2022, Disponible en: Base Celular Y Molecular Del Cáncer - Hematología Y Oncología - Manual Msd Versión Para Profesionales (Msdmanuals.Com) Fecha de acceso: Diciembre, 2022.*

Simultáneamente a la carcinogénesis se activa un proceso de angiogénesis que tiene un papel muy importante en el crecimiento tumoral y su invasión a distancia (metástasis) por medio de vías de diseminación linfática, hematológica y transcelómica.¹⁰ Más aún, el microambiente tumoral tiene un papel fundamental en la modulación de la diseminación, motilidad y agresividad tumoral.¹¹

Es necesario resaltar que el microambiente tumoral está compuesto por una membrana basal, una matriz extracelular (MEC) y diferentes tipos de células que interactúan con las células tumorales (CT) para favorecer su desarrollo. A continuación, se detallan algunos componentes:

- **Macrófagos:** son destruidos por las CT, de ser células presentadoras de antígenos pasan a ser protumorales, inmunosupresoras (> IL-10) y angiogénicas.
- **Células mesenquimales asociadas al cáncer:** son protumorales y angiogénicas.
- **Fibroblastos:** favorecen la supervivencia de CT, reclutan más fibroblastos, suprimen el sistema inmune y remodelan la MEC.
- **Células endoteliales:** producen quimioatrayentes para la CT, principalmente las de los vasos linfáticos que sostienen el tumor.
- **Plaquetas, citoquinas y micro émbolos tumorales:** aumentan la supervivencia de CT y su tránsito sanguíneo.

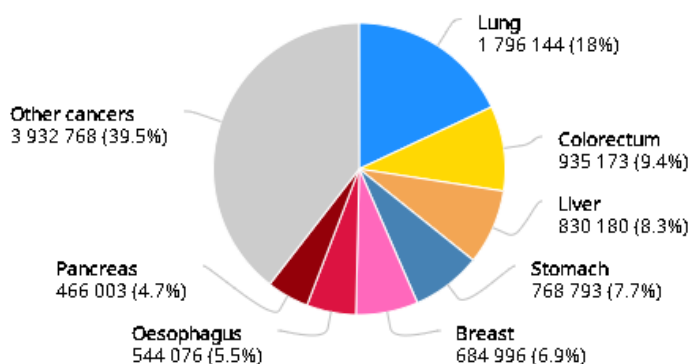
La MEC (colágeno, fibronectina, hialuronano, proteoglicanos, elastina, integrina y proteínas microfibrilares) genera soporte estructural y bioquímico al tumor, que durante la carcinogénesis impide la proliferación y diseminación; sin embargo, durante la progresión ésta se remodela favoreciendo el aumento de fibrosis y entrecruzamiento de colágeno que genera una tumoración rígida hipersensible a la tracción y por ende hipoxia. En efecto, un microambiente hipóxico estimula cambios genéticos que favorecen la angiogénesis y cambios en la actividad metabólica, pasando de una fosforilación oxidativa a la glucólisis aeróbica generando un ambiente ácido.^{11,12}

Indiscutiblemente hay alteraciones en el metabolismo energético formadas por la liberación del factor inductor de proteólisis, el factor movilizador de lípidos y las citoquinas proinflamatorias circulantes sumado a que los marcadores de proliferación, diferenciación y señalización celular están alterados; en conjunto propician un estado de inflamación crónica y estrés oxidativo constante. La American Heart Association (AHA) refiere que al controlar el tabaquismo, la dislipidemia, la obesidad, la inflamación crónica, el sedentarismo y los niveles de glucosa en sangre disminuye hasta un 51% el riesgo de tener cáncer.¹³

Epidemiología

A nivel mundial el cáncer de pulmón en ambos sexos (*fig. 1.1*) es el responsable de la alta mortalidad por cáncer seguido de las enfermedades cardiovasculares (ECV)¹⁴; es importante resaltar que los dos comparten factores de riesgo para su desarrollo como la intolerancia a la glucosa, la obesidad y la dislipidemia; las cuales perturban la homeostasis metabólica dificultando la reparación y oxigenación tisular.^{2,15}

Figura 1.1 Mortalidad estimada en 2020 a nivel mundial en ambos sexos y todas las edades.

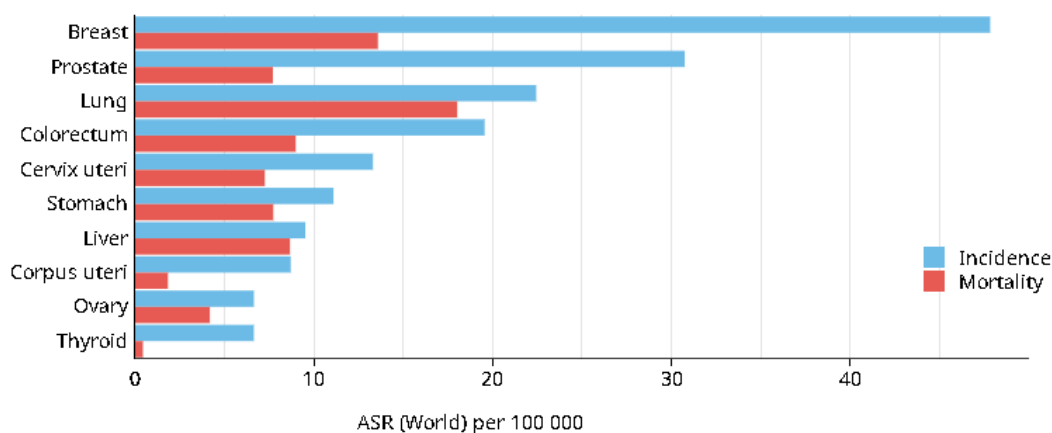


Data source: GLOBOCAN 2020
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2023

Total : 9 958 133

En particular, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que el cáncer es un gran problema de salud pública con un alto impacto social y económico. Las neoplasias más frecuentes a nivel mundial son el cáncer de pulmón, mama, colón, recto, próstata, estómago, hígado y esófago, con una tasa de incidencia por edad de un 25% mayor en hombres que en mujeres. En 2020 el Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) reportó una incidencia del 47.8% en cáncer de mama y un 30.7% en cáncer de próstata a nivel mundial por cada 100,000 habitantes (*fig. 1.2*). Se estima un total de 30.2 millones de nuevos casos en ambos sexos mundialmente en 2040 en comparación a los 19.3 millones en 2020.³

Figura 1.2 Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas en 2020 a nivel mundial en ambos sexos y todas las edades.

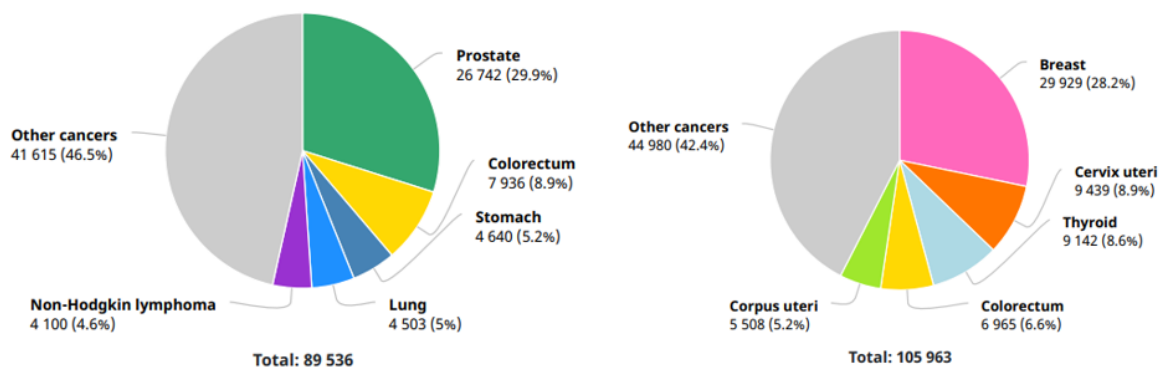


Data source: GLOBOCAN 2020
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2023



En México en el año 2020, del total de la población registrada con 128,932,753 se reportó una incidencia de 195,499 casos (*fig. 1.3*), con una mortalidad de 90,222 en ambos sexos, siendo el cáncer de mama, próstata y colorrectal los más comunes en ambos sexos.³

Figura 1.3 Incidencia de cáncer en hombres y mujeres de todas las edades en México. Extraído del GLOBOCAN 2020, febrero 2022



Diagnóstico

Respecto al diagnóstico, una vez obtenidos los antecedentes personales y familiares junto con los síntomas que inducen a sospecha de cáncer se solicitan estudios de laboratorio y de imagen con o sin biopsia según las características tumorales presentes.

En los estudios de laboratorio se detecta la presencia y cantidad de marcadores tumorales, simultáneamente se buscan parámetros sanguíneos y/o metabólicos alterados que estén relacionados a la patología. Los estudios de imagen ayudan a detectar la presencia, extensión e invasión de un probable

tumor; los estudios más comunes son tomografía axial computarizada (TAC) con/sin material de contraste, resonancia magnética (RM), gammagrafía, tomografía por emisión de positrones (TEP), ecografía y rayos X ¹⁶ Por último, la biopsia seguida de un análisis por el patólogo oncólogo confirma el probable diagnóstico de cáncer; ésta se puede obtener por medio de una aguja, un endoscopio o por escisión o incisión en cirugía.

1.2 Tratamientos antineoplásicos y efectos secundarios

En cuanto al tratamiento de las neoplasias, existen diferentes opciones que tienen como objetivo erradicar y/o controlar el proceso de proliferación según el tipo de tejido dañado y la invasión local y a distancia; simultáneamente favorecen la disminución de los síntomas relacionados al proceso oncológico, por otra parte, generan efectos secundarios que alteran de forma biopsicosocial al paciente. Todavía cabe señalar que, según las características tumorales el tratamiento puede ser neoadyuvante, adyuvante y coadyuvante.

1.2.1 Quimioterapia (QT)

La quimioterapia es un tratamiento sistémico que se administra por vía oral o intravenosa, en el que se utilizan fármacos altamente citotóxicos, que por medio de diferentes mecanismos de acción alteran la función celular normal y patológica. La dosis y esquema de medicación dependerá del tipo, tamaño e invasión tumoral con la finalidad de disminuir el volumen, controlar las metástasis y/o prolongar la vida cuando la curación no es posible. ¹⁰

Es importante destacar que la cantidad y frecuencia de fármacos utilizados dependerá de la evolución de la neoplasia, las características del paciente y efectos secundarios que se presenten durante el tratamiento; dicho de otra manera, los ciclos y tiempos de descanso entre cada aplicación de citotóxicos se basan en el tipo y etapa clínica del cáncer.

Los efectos secundarios dependerán del tipo y frecuencia de administración de los fármacos, si bien en la mayoría de las ocasiones es bien tolerada por los pacientes, pero pueden presentarse náuseas, vómito, mielosupresión, fatiga, pérdida del apetito, caída del cabello e infecciones. Así mismo, se pueden presentar alteraciones orgánicas o sistémicas como la insuficiencia cardíaca, arritmias, hipertensión arterial, menopausia, hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria, problemas gastrointestinales (estreñimiento, diarrea), neuropatía periférica, encefalopatías, entre otras. ^{4,17}

1.2.2 Radioterapia (RT)

La radiación ionizante tiene el objetivo de generar una apoptosis y reducción tumoral a través de la afectación del ADN y la membrana celular. El momento de aplicación dependerá del objetivo terapéutico (radical, preoperatoria, intraoperatoria, postoperatoria y paliativa) y la modalidad (externa e interna) de la zona neoplásica. ¹⁰ La mayoría de veces el tratamiento se administra de forma ambulatoria, a menos que se requiera hospitalización como en el caso de la braquiterapia (RT interna) con implantes, el tiempo de aplicación en ambos casos dependerá del tipo, tamaño y ubicación tumoral. ¹⁷

Los efectos secundarios más comunes son las alteraciones en la coloración e integridad de la piel (radio dermatitis), fatiga, pérdida del apetito, caída del pelo, alteración en la sensibilidad, déficit en la producción hormonal, fibrosis pulmonar, entre otros. Cabe resaltar que las células sanas que se dañan durante el tratamiento se recuperan a los pocos meses post aplicación, aunque, también hay algunos efectos tardíos como el linfedema, las alteraciones gastrointestinales, la visión borrosa y la alteración del equilibrio por mencionar algunos, los cuales varían dependiendo de la zona corporal irradiada y del mismo paciente. ^{4,18}

1.2.3 Cirugía

Los procedimientos quirúrgicos tienen la finalidad de evaluar la extensión de la enfermedad locorregional y con base en ello determinar el pronóstico y tratamiento de la lesión, la cual puede ser resecable e irresecable dependiendo de los márgenes de invasión peritumoral, por lo que la cirugía es más efectiva cuando no hay invasión adyacente. Simultáneamente se puede administrar un quimioterápico o radioterapia, éstas también pueden ser aplicadas antes o después de la intervención quirúrgica. ¹⁰

Como la mayoría de los tratamientos anteriormente mencionados, los efectos secundarios dependerán de la zona a tratar y de las complicaciones derivadas de dicha intervención, por ejemplo, la resección de un tumor encefálico puede generar alteraciones motrices y/o lingüísticas; la extirpación de linfadenopatías favorece al desarrollo de linfedema; la extirpación de gónadas a la infertilidad; la amputación a la alteración funcional de la extremidad, etc.¹⁶

1.2.4 *Hormonoterapia (HT)*

La terapia hormonal o endócrina consiste en el uso de fármacos que modifican la síntesis o efectos de las hormonas que influyen en el crecimiento tumoral como son los anti-estrógenos y antiandrógenos utilizados para frenar el crecimiento en tumores hormono dependientes como el cáncer de mama y próstata, respectivamente; para que esta terapia sea útil, los tumores deben de presentar receptores para hormonas en su superficie celular, por lo que también es empleada en tumores neuroendocrinos.¹⁹

El tratamiento tiene la finalidad de disminuir el volumen tumoral previo a cirugía, reducir el riesgo de recurrencia local o a distancia post tratamiento regional (cirugía y/o radioterapia) y controlar los síntomas y progresión a otros órganos en la enfermedad avanzada.

Los efectos secundarios más frecuentes son debido a una menopausia y andropausia precoz como los sofocos, sequedad vaginal, irritabilidad, molestias osteo-musculares, disminución de la densidad ósea y libido, insomnio, alteraciones del perfil lipídico, resistencia a la insulina, depresión, neutropenias, disfunción eréctil y ginecomastia ; si bien, algunos de ellos pueden ser contrarrestados con la administración de otros fármacos.¹⁶

1.2.5 *Inmunoterapia*

La inmunoterapia, terapia dirigida o terapia biológica interfiere en las señales de crecimiento producidas por las células cancerosas, evitando las complicaciones y la destrucción directa de células sanas por medio de anticuerpos monoclonales, inhibidores de puntos de control inmunitario, vacunas y células dendríticas; favoreciendo a que el propio sistema inmune actúe contra el cáncer. Se administra por vía intravenosa, oral, tópica o intravesical (vejiga) de forma ambulatoria u hospitalaria.

Los efectos secundarios más comunes son dolor, hinchazón, irritación y enrojecimiento en la zona donde se aplicó el tratamiento; por otra parte, de forma sistémica se presentan síntomas pseudogripales (fiebre, escalofríos, debilidades, mareos, náuseas, mialgias, alteraciones en la presión arterial), retención de líquidos, taquicardia, diarrea, infecciones, sinusitis y alteraciones en la coloración de la piel.²⁰

1.2.6 *Trasplante de células hematopoyéticas (TCH)*

El TCH consiste en la aplicación de altas dosis de quimioterápicos y una posterior administración de células hematológicas (alógenas, autólogas) capaces de diferenciarse en el organismo del receptor, con la finalidad de evitar la continua replicación celular anómala. La intervención es prolongada en tiempo, por lo que se requiere de hospitalización y control médico.

Los efectos secundarios más comunes son el desacondicionamiento cardiopulmonar y neuromuscular, inmunosupresión, deficiencia nutricional, déficits cognitivos, trombocitopenia, limitación en la movilidad, disminución de la densidad ósea y alteración de la propiocepción lo que propicia a mayor riesgo de caídas y fracturas.

Definitivamente, los tratamientos oncológicos provocan cambios cardiovasculares, pulmonares, neurológicos, endocrinos, musculo esqueléticos, gastrointestinales, dérmicos y renales que afectan la calidad de vida del paciente generando deficiencias funcionales a corto o largo plazo. Así mismo, los efectos adversos de los medicamentos inmunosupresores, sumado al sedentarismo y un reposo prolongado estimulan de manera progresiva la pérdida de masa osteomuscular, y por ende, la reducción de la oxigenación muscular y un bajo metabolismo aeróbico.²¹

Es importante mencionar que, las endocrinopatías son de los efectos tardíos más comunes de todos los tratamientos, aproximadamente el 50% de los sobrevivientes de cáncer presentan al menos un trastorno hormonal.²²

1.3 Comorbilidades

Teniendo en cuenta que el cáncer es una enfermedad crónica, las comorbilidades en esta población son muy comunes y algunas de ellas pueden tener relación directa en la proliferación y recurrencia de neoplasias, así mismo, influyen en un pobre y tardío diagnóstico. Datos disponibles indican que 4/10 pacientes oncológicos presentan una comorbilidad crónica y el 15% tiene dos o más patologías, cabe señalar, que lo anterior influye de manera negativa en la supervivencia, principalmente en población con extrema pobreza.⁵

Además, la asociación de patologías crónicas son consecuencia de malos hábitos mantenidos en el tiempo, la propia enfermedad y/o el tratamiento antineoplásico. Las enfermedades con mayor prevalencia son la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), la Diabetes Mellitus (DM), la Obesidad (OB), las Enfermedades Cardiovasculares (ECV), la Insuficiencia Renal (IR) y las Neumopatías, entre otras. En particular, las tres primeras tienen un rol muy importante en el desarrollo e invasión del cáncer y forman parte del Síndrome Metabólico (SM).²³

Así mismo, la coexistencia de comorbilidades con el cáncer no solo está influenciada por el estilo de vida y edad avanzada, sino también por la presencia de infecciones crónicas (tuberculosis, hepatitis), enfermedades autoinmunes (VIH, artritis reumatoide) y alteraciones metabólicas (DM, OB).

A continuación, se detalla sobre las comorbilidades más comunes en la población oncológica.

1.3.1 Enfermedades Cardiovasculares (ECV)

Las ECV son un grupo de trastornos de los vasos sanguíneos y el corazón, incluye las cardiopatías reumáticas, coronarias y congénitas, arteriopatías periféricas, enfermedades cerebrovasculares y trombosis venosas profundas y pulmonares. La obstrucción de flujo sanguíneo al corazón o al cerebro son los fenómenos más comunes ocasionados por el depósito de grasa en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan dichas estructuras, tal manifestación puede ser el primer síntoma de la enfermedad vascular.²⁴

Además, se tiene identificado que las ECV y el CA comparten los mismos factores de riesgo para su desarrollo como el sedentarismo, OB, tabaquismo, dieta no saludable, DM y abuso de alcohol; y que, solos o en combinación favorecen al desarrollo de ambas enfermedades, lo que justifica el riesgo de ECV en pacientes con cáncer y viceversa. Más aún, algunos medicamentos cardiovasculares como los ECA (enzima convertidora de angiotensina) aumentan la bradicinina, lo que podría aumentar el factor de crecimiento endotelial promoviendo la angiogénesis.²⁵

Por otra parte, las ECV son la principal causa de mortalidad entre niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer, quienes tienen alta probabilidad de tener insuficiencia cardíaca, infarto agudo al miocardio, enfermedad pericárdica o anomalías vasculares, en particular, las dosis altas de antraciclina y radiación torácica izquierda aumentan considerablemente el riesgo. Así mismo, se sabe que una patología cardiovascular establecida como la enfermedad isquémica, valvular o arritmias predice el desarrollo de cardiopatías post tratamiento en el paciente oncológico.

Para reducir la prevalencia de las ECV la OMS recomienda eliminar el tabaco, reducir el consumo de sal, aumentar el consumo de frutas y verduras, hacer actividad física de forma regular y evitar consumo de alcohol. Por otra parte, es de suma importancia tener un tratamiento farmacéutico y control de las patologías previas como la DM, hipertensión y dislipidemia a fin de prevenir en lo máximo posible el riesgo cardiovascular.²⁴

1.3.2 Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)

La OMS describe la HAS como un trastorno por el cual los vasos sanguíneos tienen persistentemente una tensión elevada, se considera la comorbilidad más común en la población oncológica y puede incrementar el riesgo de enfermedades cerebrales y renales.²⁶

A medida que aumenta la cantidad de quimioterápicos disponibles aumenta el desarrollo de HAS; principalmente con los inhibidores de angiogénesis (*tabla 1.2*) que alteran las vías de señalización vascular e inhiben la tirosina quinasa lo que resulta en un mal funcionamiento endotelial y síntesis del óxido nítrico afectando la vasodilatación.

Tabla 1.2
Inhibidores de angiogénesis y su relación con el desarrollo de HAS.

INHIBIDOR DE ANGIOGÉNESIS	NEOPLASIA	INCIDENCIA DE HAS
BEVACIZUMAB	Tumores gastrointestinales Carcinoma renal metastásico Glioblastoma CA colorrectal metastásico CA pulmón de células claras no avanzado	35%
SORAFENIB	Carcinoma de células claras renales Carcinoma hepatocelular Melanoma metastásico CA pulmón de células claras avanzado Carcinoma de tiroides avanzado	17-43%
SUNITINIB	Carcinoma de células Renales Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) Tumores pancreáticos neuroendocrinos	5-47%

Elaboración propia. Extraído de *Hypertension in Patients with Cancer: Review Article*, Vinicius Barbosa de Souza et al., 2015, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*²⁷

No obstante, también el uso de fármacos adyuvantes como la eritropoyetina, los corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroideos se relacionan con la hipertensión, así mismo la RT cervical puede lesionar los barorreceptores carotídeos a través de una hiperactivación del sistema nervioso simpático. Si bien, el uso de QT y RT aumenta la supervivencia, pero también la incidencia de HAS y la disminución de la reserva cardiovascular.¹³

Por otro lado, el tratamiento de la HAS consiste en realizar actividad física, tener una dieta hiposódica, controlar el peso corporal, usar fármacos antihipertensivos y suspensión y/o disminución de dosis de quimioterápicos según las características del paciente y fluctuaciones de la tensión arterial.²⁷

De modo que, es de suma importancia identificar si el paciente con CA presenta o no alteraciones en la tensión arterial previo, durante o después de su tratamiento, principalmente cuando se tenga establecido que fármacos antitumorales serán aplicados y por cuanto tiempo. Simultáneamente la modificación y control de hábitos no saludables previo al tratamiento, permitirá disminuir el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares.

1.3.3 Diabetes Mellitus (DM)

La DM es un trastorno metabólico y una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia, caracterizada por altos niveles de glucosa en sangre relacionada con resistencia a la insulina (RI) o secreción insuficiente de ésta.²² Se conoce que en Norteamérica y en la región del Caribe 1 de cada 4 personas vive con DM sin diagnóstico y se estiman 63 millones de casos nuevos en el 2045, cabe señalar que, esta es la zona con mayor mortalidad y con más niños y adolescentes con la patología. Más aún, en México se reportó un total de 14.1 millones de personas con DM de 20-79 años en el año 2021, siendo el segundo país con mayor número de casos seguido de Estados Unidos con un total de 32.2 millones.⁶

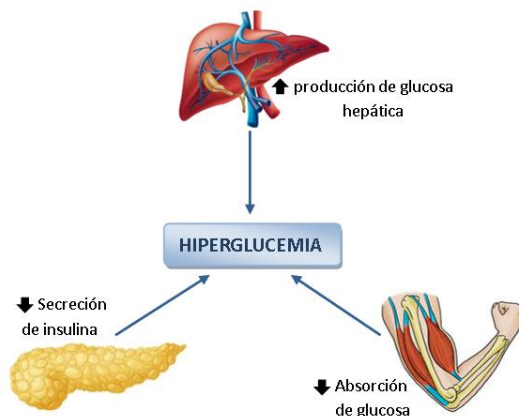
En cuanto a los tipos de DM (*tabla 1.2*) son dos los más comunes según la Federación Internacional de Diabetes (*IDF, por sus siglas en inglés*), la diabetes tipo 1 es generada por la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas y la tipo 2 por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, dicho de otra manera, en la tipo 2 la RI puede generar HG y por ende un incremento en la secreción de insulina.⁶

Fisiopatología de la DM2

Con relación al desarrollo de la DM2, se sabe que está influenciada por la presencia de algunos genes y alteraciones metabólicas (*figura 1.4*) a lo que se le denomina la triada clásica de la hiperglucemia, caracterizada por:

1. Una hiperproducción de glucosa hepática regulada por el glucagón y otras hormonas, que en condiciones normales la ingesta de alimentos frena la producción de glucosa por el hígado.
2. Déficit en la captación de glucosa por el músculo y tejidos periféricos debido al defecto en la unión de la insulina y su receptor, propiciando la resistencia de la acción de la insulina lo que favorece el aumento de glucosa en sangre.
3. Alteración en la secreción de insulina por las células beta dando como resultado un hiperinsulinismo que conlleva a un desgaste de estas mismas células e insulinopenia.

Figura 1.4 Triada clásica de la hiperglucemia



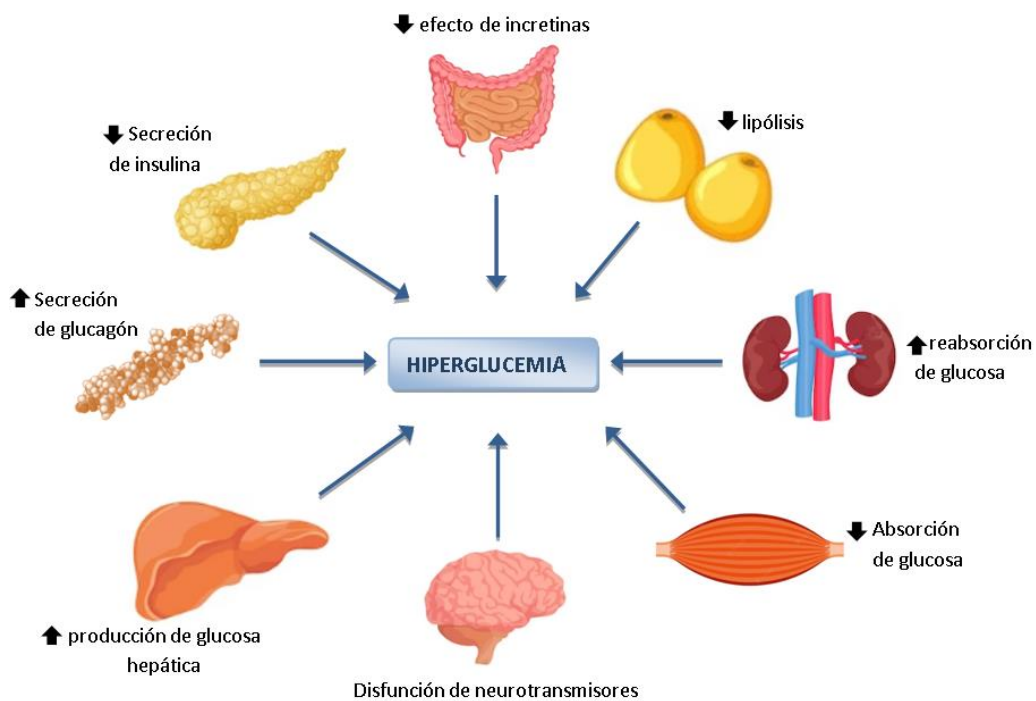
Adaptado de: *The Triumvirate To The Ominous Octet: A New Paradigm For The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus*, Ralph A. De Fronzo, 2009, From The Diabetes Division, University Of Texas Health Science Center

Cabe resaltar que esta triada es base de la fisiopatología central de la DM, sin embargo, forma parte del octeto ominoso (*figura 1.5*) conformado por cinco manifestaciones más involucradas en su desarrollo, como:

1. Lipotoxicidad/Adiposidad caracterizada por un aumento de ácidos grasos libres en el plasma que bloquean los receptores periféricos de la insulina favoreciendo el desarrollo de resistencia a la

- insulina, la disminución de glucógeno en el músculo y la secreción de insulina en el páncreas cabe recalcar que, también se adhieren a las células lisas de las arterias.
2. Disminución de incretinas que son el resultado de la interacción entre los alimentos y la mucosa del intestino delgado encargadas de contribuir a la saciedad y disminuir la liberación de glucagón.
 3. Hiperglucagonemia que genera una hiperglucemia por el hígado.
 4. Aumento de la reabsorción de glucosa en el córtex renal, que en condiciones normales esto aporta del 20-25% de glucosa en el organismo y en la DM se triplica debido a un aumento en la gluconeogénesis y glucogenólisis.
 5. Disfunción hipotalámica debido a la interacción entre la insulina y los neurotransmisores del hipotálamo dando como resultado un apetito excesivo y por ende obesidad.²⁸

Figura 1.5 Octeto Ominoso: componentes involucrados en la fisiopatología de la DM2



Adaptado de: *The Triumvirate To The Ominous Octet: A New Paradigm For The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus*, Ralph A. De Fronzo, 2009, From The Diabetes Division, University Of Texas Health Science Center

Por otro lado, en todos los tipos de DM es muy importante tener un control de la presión arterial, los niveles de colesterol y hacer exámenes rutinarios para descartar complicaciones como la nefropatía, retinopatía, neuropatía, arteriopatía periférica y úlceras en extremidades; cabe recalcar que el tratamiento y prevención es muy limitado en personas de bajos ingresos, pero que, un buen desarrollo económico y aumento de urbanización no asegura la salud; debido a que se genera un estilo de vida sedentaria y un mayor consumo de alimentos no saludables.

Se debe agregar que hay otros tipos de Diabetes menos comunes como la diabetes monogénica (1.5-2%) conocida también como DM neonatal y DM de los jóvenes. La diabetes también puede ser generada por otras condiciones como las enfermedades pancreáticas, desordenes endocrinos, drogas/químicos, infecciones que destruyen las células β y síndromes genéticos (SX Prader-Willi, SX de Dow y ataxia de Friedrich).⁶

Tabla 1.3

Tipos de Diabetes Mellitus, características, diagnóstico, tratamiento y complicaciones.

DM	CARACTERÍSTICAS	SÍNTOMAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	COMPLICACIONES
TIPO 1	Proceso autoinmune que ataca las células β pancreáticas y genera una insuficiencia de insulina + HG	Polidipsia Poliuria Polifagia Pérdida de peso (presente o no) Visión borrosa	Glucosa en ayunas > 126 mg/dL	Aplicación de insulina diaria y antidiabéticos orales Monitoreo de glucosa	Hipoglucemia Cetoacidosis diabética que genera complicaciones vasculares tempranas
	Común en niños y jóvenes, no exenta adultos mayores	Fatiga y falta de energía <i>1 o todos los síntomas</i>	Prueba de tolerancia a la glucosa > 200 mg/dL	Actividad física Dieta saludable	
TIPO 2 (90%)	HG generada por la incapacidad de las células para responder a la insulina (RI) e hiperinsulinemia	Polidipsia Poliuria Polifagia Pérdida de peso Visión borrosa	HbA1c $\geq 6.5\%$ Glucosa plasmática aleatoria > 200 mg/dL	Estilo de vida saludable Actividad física No fumar Peso corporal saludable	Nefropatía Retinopatía Neuropatía Arteriopatía Periférica Ulceras de difícil cicatrización
	Común en adultos, no exenta niños y jóvenes	Fatiga y falta de energía <i>Presentes o no</i>		Metformina y otros antidiabéticos	

NOTA: HbA1c: Hemoglobina Glucosilada. La primera opción de tratamiento será la modificación de la dieta y estilo de vida, posteriormente el uso de hipoglucemiantes. Elaboración propia, extraído de: *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes, Nuha A. Elsayed et al, 2023, American Diabetes Association*

1.3.4 Obesidad (OB)

Según la OMS la obesidad y sobrepeso se definen como la acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, se desarrolla por un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y gastadas a la par de un descenso en la actividad física y malos hábitos alimenticios. La OB es un potente factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades no transmisibles como los accidentes

cerebrovasculares, DM, osteoartritis y cáncer.²⁹ Hay que mencionar, además, que la OB incrementa la mortalidad en todas las enfermedades y cáncer.¹⁴

La OB se caracteriza por un estado de inflamación crónica y una producción de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α en el tejido adiposo, éstas liberan macrófagos que estimulan el crecimiento tumoral e inhiben la reparación del ADN, lo que se relacionan con el desarrollo del CA incluido el de colon, hígado, mama, endometrio, vejiga, riñón, páncreas y esófago.¹⁴ Simplificando, la desregulación de adipocinas e inflamación favorece la proliferación, migración, invasión, la angiogénesis del CA y la resistencia a múltiples fármacos.³⁰

Así mismo, la alteración en el metabolismo del tejido adiposo (TA) permite una mayor secreción de hormonas, adipocinas, citocinas inflamatorias, factores de crecimiento, enzimas y ácidos grasos libres que conducen a la inflamación y favorecen el inicio y progresión del CA. Dado que, el tejido adiposo es altamente vascularizado tiene altos aportes de células endoteliales, preadipocitos, células madre, fibroblastos, macrófagos, monocitos, neutrófilos, células NK, células T, células dendríticas y células mesoteliales; la adhesión entre estas células y el tejido adiposo influye en el metabolismo del sistema endocrino y efectos locales paracrinos.^{30,31}

Más aún, la secreción de adipocinas promueve la inflamación crónica dependiente del incremento en la resistencia a la insulina que estimula el desarrollo de DM2.³⁰ Respecto a los cambios neuro hormonales, éstos alteran el sistema cardiovascular a través de la hiper activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina-aldosterona, de ahí la alta relación entre OB y ECV.³²

Mientras tanto, las personas con OB y DM tienen mayor riesgo y tasa de mortalidad por cáncer de endometrio, hígado, páncreas, colorrectal y mama postmenopáusica debido a la hiperinsulinemia y el factor de crecimiento insulínico aumentado. Además, en mujeres posmenopáusicas, los altos niveles de grasa corporal y factores metabólicos e inflamatorios alterados, como la hiperinsulinemia, PCR, IL-6, leptina y dislipidemia, se asocian a mayor riesgo de cáncer de mama.³³

En particular, la OB e hiperinsulinemia aumentan significativamente el riesgo de cáncer, como lo demostró Kabat y cols³⁴ en un estudio multicéntrico con 21,103 mujeres postmenopáusicas, quienes tenían sobrepeso u obesidad y niveles altos de insulina desarrollaron cáncer de mama, y los niveles altos de glucosa e insulina se relacionaron con el cáncer de endometrio y ovario respectivamente. De ahí que, una restricción calórica con el incremento en la sensibilidad a la insulina reduce la insulina circundante y sus factores de crecimiento evitando la carcinogénesis.

Desde otro punto de vista, hay situaciones en las que la interacción del medicamento para la comorbilidad tiene una acción protectora, por ejemplo, los pacientes con DM tienen un alto riesgo de varios tipos de CA, pero también pueden tener menor riesgo de CA de próstata, pulmón y Linfoma de Hodgking, se cree que la metformina y tiazolidinedionas tienen efectos antineoplásicos debido a que inhiben la vía mTOR. Así mismo, los medicamentos no esteroides usados en la artritis reumatoide se asocian a un riesgo menor de CA colorrectal.⁵ Sin embargo, la mayoría de las investigaciones sustenta claramente el alto potencial preneoplásico de las comorbilidades y es fundamental modificar en la población oncológica los factores que alteren la efectividad del tratamiento.

2 DIABETES MELLITUS EN CÁNCER

2.1 Generalidades

Respecto a la asociación entre diabetes y cáncer, al ser condiciones con factores de riesgo comunes las personas con cáncer tienen alta probabilidad de desarrollar diabetes y viceversa; aunque la co-prevalencia varía para algunos tipos de CA según el sexo, aumentando considerablemente en las mujeres. Las células sanas y cancerosas dependen de la glucólisis aeróbica para generar energía, por lo tanto, tienen un alto

consumo de glucosa, conocido como el efecto Warburg. Sin embargo, la HG tiene un papel menos importante en el desarrollo tumoral en comparación con la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina ³²

La diabetes se considera factor de riesgo para neoplasias malignas principalmente sólidas como el CA de endometrio, mama, hígado, páncreas, colon y neoplasias hematológicas. Cabe señalar que entre el 8 y 18% de los pacientes con cáncer tiene diabetes, y que éstos tienen mayor mortalidad. Además, las complicaciones relacionadas a la diabetes como la insuficiencia renal, las cardiopatías, las neuropatías periféricas y las infecciones influyen en la elección de las terapias contra el cáncer limitando el uso de los medicamentos y su dosificación.^{35,36}

Teniendo en cuenta la definición de DM, en particular, la hiperglucemia (HG) genera una fragmentación mitocondrial, un aumento de los radicales libres, una disminución de la función inmune, una exacerbada producción de marcadores inflamatorios y estrés oxidativo que resulta en alteraciones metabólicas y procesos oncogénicos propiciando la oncogénesis; ^{7,8} específicamente durante el tratamiento antitumoral la HG se relaciona con una mayor toxicidad, hospitalización prolongada, infecciones, quimio resistencia y metástasis, en pocas palabras en una disminución de la supervivencia y recurrencia de la enfermedad.³⁷

2.2 Factores de riesgo

Acerca de los factores de riesgo, se tiene identificado en sobrevivientes de cáncer infantil que una intervención a temprana edad con irradiación abdominal y corporal total favorece al desarrollo de DM, debido a una insuficiencia pancreática y daño del eje hipotálamo-pituitario respectivamente. Si bien, es importante mencionar que en dicha población la DM puede presentarse en ausencia de OB, a diferencia de la población general.²²

Además, algunos tipos de cáncer influyen en el desarrollo de DM por medio de una alteración en el metabolismo de la glucosa y sensibilidad a la insulina, principalmente los de órganos metabólicamente activos como el de hígado, riñón y páncreas; sin embargo, también se asocia a cáncer de vejiga, pulmón, mama, estómago y tiroides. No solo influye el tipo de cáncer, sino también la caquexia relacionada al cáncer que genera una RI y el tratamiento como el uso de corticoesteroides, quimioterapéuticos, irradiación, y agentes inmunosupresores (*tabla 2.1*).³⁸

En el caso de los glucocorticoides (hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona y betametasona) utilizados para controlar los síntomas por compresiones medulares, obstrucción de vena cava superior, metástasis cerebrales y como soporte en los esquemas de quimioterapia y antieméticos propician a la elevación de niveles de glucosa en pacientes prediabéticos.³⁶

Definitivamente la HG varía según el tipo de cáncer, las comorbilidades, los medicamentos, los agentes terapéuticos específicos e inmunoterapia, pues algunos inhibidores reducen la producción de insulina en los islotes pancreáticos.

Tabla 2.1
Efectos de los medicamentos contra el cáncer sobre el desarrollo de diabetes

MEDICAMENTOS ANTI TUMORALES	MECANISMO DE ACCIÓN	RESULTADO
INMUNOTERAPIA <i>(Terapia dirigida, inhibidores de la vía MTOR, anticuerpos monoclonales, inhibidores)</i>	Activación de células T que mejoran la respuesta inmune contra células malignas	Endocrinopatías autoinmunes <i>(hipo/hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal o hipofisitis)</i> DM autoinmune

HORMONOTERAPIA

(Anti-estrógenos, antiandrógenos, análogos de somatostatina, corticoesteroides)

Disminución en la secreción de insulina	Insulinorresistencia y DM
Inhibición anti apoptótica, aumento de triglicéridos y grasa hepática.	Síndrome metabólico
Insulinorresistencia modulada por andrógenos	Hiperglucemia
	Inhibición de la producción y secreción de insulina por el páncreas

Adaptado de: *Diabetes And Cancer: Risk, Challenges, Management And Outcomes*, Rabia K. Shahid, 2021, *Cancers: Multidisciplinary Digital Publishing Institute*

Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de DM, a continuación se presentan lo más comunes.

2.2.1 Resistencia a la insulina (RI)

La insulina es una hormona anabólica sintetizada por las células β del páncreas, su función es estimular el almacenamiento y captación de glucosa por las células para regular los niveles de ésta en la sangre. También, participa en el crecimiento, proliferación y diferenciación celular; y en la síntesis de proteínas, lípidos y material genético.^{35, 39} Además, es el principal regulador del metabolismo de los adipocitos y su función se ve afectada por la inactividad y alta ingesta calórica.⁴⁰

Por otro lado, la RI es el estado patológico en el que una concentración de insulina común realiza un efecto inferior al normal; además la RI genera una hiperglucemia, hiperinsulinemia y dislipidemia debido a la acumulación de glucosa y ácidos grasos en el hígado y el músculo esquelético dificultando la función de éstos. Se conoce que la hiperinsulinemia está asociada al crecimiento tumoral y a la acción celular anti apoptótica^{2,5,32,7,8,40,31} En contraste, un déficit de insulina mantenido en el tiempo puede causar daños orgánicos importantes que conducen a la discapacidad y ponen en peligro la vida, como las ECV, neuropatías, nefropatías, amputaciones y enfermedades oculares (afectación a la retina)⁶ de ahí que mantener niveles óptimos y seguros mantendrá el equilibrio y salud.

2.2.2 Hiperinsulinemia(HI)

La hiperinsulinemia es caracterizada por altos niveles crónicos de insulina en sangre debido a un secreción y eliminación alterada de la insulina, lo anterior favorece el desarrollo tumoral y se asocia a un incremento en el riesgo de desarrollo CA colorrectal, endometrial y pancreático. La HI activa vías que promueven la mitosis celular en personas con OB; además, los ácidos grasos libres y la sobre activación mitocondrial promueven la producción de radicales libres que causan mutaciones en el ADN y carcinogénesis; simultáneamente promueve la lipogénesis y esteatosis que propicia la retención de sal, aumenta la inflamación de bajo grado y estrés oxidativo, generando una correlación entre la PCR y la disfunción metabólica³¹

Por otra parte, el hígado y el páncreas son susceptibles al desarrollo de cáncer pues están expuestos a altas concentraciones de insulina, debido a que, la insulina es transportada al hígado por medio de la vena porta después de la liberación por las células pancreáticas. Teniendo en cuenta lo anterior y la presencia de OB, se promueve aún más el desarrollo del CA debido a un aumento de estrógenos, citoquinas, factores de crecimiento y radicales libres que dañan las células y favorecen la invasividad del cáncer³⁵

En un estudio prospectivo del 2018 con 512,891 participantes en China, Yuanjie Pang y cols demostraron que los altos niveles de glucosa plasmática y la DM están asociadas a mayor riesgo de enfermedades hepáticas entre ellas el cáncer de hígado, cirrosis hepática e hígado graso no alcohólico; también mostraron que el riesgo de cáncer hepático se mantuvo elevado durante 10 años post diagnóstico de DM.⁴¹

Otro estudio prospectivo en dos cohortes por Yan Hu y cols⁴² en Estados Unidos en el 2021 con un total de 159,033 participantes muestra como la DM posterior a 4-8 años de diagnóstico se asoció con mayor riesgo de cáncer colorrectal, pulmón, páncreas, esófago, hígado, tiroides, mama y endometrio en 43,849 pacientes;

cabe resaltar, que éstos eran más longevos, tenían mayor índice de masa corporal y mayor prevalencia de HAS y dislipidemia, sedentarismo y mayor consumo de alcohol.

El diagnóstico de DM en esta población se basa en los criterios de la asociación americana de diabetes y la OMS, donde se destaca la evaluación de la glucosa en sangre en ayunas, la prueba de tolerancia a la glucosa y la hemoglobina glucosilada, sin descartar la sintomatología presente. La evaluación de lo anterior es fundamental en pacientes con un IMC alto, sedentarismo, antecedentes familiares y gestacionales de diabetes, pero sobre todo en pacientes que iniciarán tratamiento con terapias dirigidas o esteroides.³⁵

Indiscutiblemente la DM se asocia altamente al desarrollo del CA de mama, colorrectal, endometrio, páncreas, hígado y colangiocarcinoma intrahepático. En definitiva, el mecanismo más importante para el desarrollo del CA está relacionado a los niveles altos de insulina y a otros factores de crecimiento, que promueven la proliferación y afectan la apoptosis.⁵ Además, la mortalidad por cáncer aumenta de forma lineal al aumentar las concentraciones glucosa, por otro lado los altos niveles de insulina en ayunas se relacionan con recurrencia y muerte. Así que, la HG e hiperinsulinemia sumado a la dislipidemia y HAS favorecen el desarrollo de ECV, síndrome de ovarios poliquísticos, hígado graso no alcohólico y cáncer.⁴⁰

2.3 Complicaciones

Las complicaciones por HG en el paciente oncológico son muy frecuentes, entre ellas destacan la deshidratación, los procesos isquémicos, la cetoacidosis diabética y las respuestas inmunitarias disminuidas.

Con respecto al primer punto, la deshidratación es generada por diarrea y la disminución de ingesta de alimentos debido a mucositis, náuseas y anorexia por la quimioterapia y radioterapia, aunque, también hay riesgo de hipoglucemia por insulina e hipoglucemiantes orales atribuidos a la baja ingesta de alimentos común en etapas clínicas avanzadas.

Con respecto al segundo punto, los pacientes con DM tienen un alto riesgo de desarrollar episodios de isquemia y complicaciones como arritmias, choques cardiogénicos, falla cardiaca, falla renal e infartos al miocardio secundario a alteraciones microvasculares. Cabe recalcar que, es de suma importancia darles seguimiento a pacientes con antecedentes isquémicos para la prevención de comorbilidades y complicaciones a corto/mediano plazo.

En particular, la cetoacidosis diabética es muy común y altamente mortal en esta población, se asocia a una hiperglucemia, cetonemia y acidosis pudiendo ocasionar la muerte. En ocasiones se presenta como manifestación inicial de DM subsecuente por lo que se requiere una rápida intervención para corregir la hipovolemia y alteraciones hidroeléctricas junto con la aplicación de bajas dosis de insulina.

Mientras tanto, la disminución de las respuestas inmunes aumenta el riesgo de infección en tejidos blandos, piel y mucosas por microorganismos oportunistas como el *Staphylococcus aureus* y la *cándida*. La HG favorece la colonización de piel y mucosas, sumado a que la terapia contra el cáncer genera mielosupresión de la médula ósea, mala cicatrización y rupturas de la mucosa. Las infecciones se presentan comúnmente en tejidos blandos, huesos, tracto genitourinario, tracto respiratorio, cabeza, cuello y sistema gastrointestinal. Como medio profiláctico se puede emplear el uso de antibióticos, la mejora de la nutrición y la actividad física.³⁵

2.4 Tratamiento

En cuanto al tratamiento de la DM en el paciente oncológico, se ha establecido que es multifactorial donde el enfoque no recae solo en el control de la glucosa y las alteraciones de insulina sino también en las modificaciones del estilo de vida, el control de las comorbilidades asociadas y los efectos secundarios del tratamiento que influyen en el metabolismo de la glucosa. En particular la corrección de los defectos fisiopatológicos y la prevención de la insuficiencia progresiva de las células beta son pieza clave para un manejo exitoso.

Los pacientes diabéticos sometidos a terapias antineoplásicas requieren un monitoreo y control de líquidos y electrolitos, presión arterial, glucosa en sangre, complicaciones cardiovasculares, infecciones y neuropatías. Es necesario recalcar que para evitar un desbalance electrolítico secundario a la pérdida de fluidos se necesita tener niveles óptimos de glucosa, hidratación intravenosa y el uso de antieméticos y antidiarreicos para prevenir las complicaciones por deshidratación. Así mismo, el control de la presión arterial y los lípidos permite evitar y disminuir el riesgo de morbimortalidad asociados a daños en el encéfalo, corazón, riñón e hígado.³⁵

Hay que mencionar, además que la elección del tratamiento para contrarrestar los altos niveles de glucosa debe estar basada en un amplio análisis de la condición patológica del paciente y sus síntomas, debido a que, un paciente diabético también puede llegar a presentar síntomas de hipoglucemia (*tabla 2.2*) por todos los factores ya descritos anteriormente.³⁶

Tabla 2.2
Síntomas de manifestaciones glucémicas

Hipoglucemia	Hiper glucemia
Fatiga	Poliuria
Mareos	Nocturia
Sudoración excesiva	Pérdida de peso no intencional
Parestesia perioral	Fatiga
Cambio de humor	Boca seca/sed excesiva
Palidez	Dolor abdominal
Temblores	Nauseas
Confusión	Visión borrosa
	Dolor de cabeza
	Confusión

Elaboración propia: Extraído De: *The Management Of Glycaemic Control In Patients With Cancer*, Nalinie J. Hogan et al, 2021, Joint British Diabetes Societies

Farmacológico

La administración de fármacos dependerá del tipo de diabetes , las comorbilidades asociadas, objetivos del tratamiento y la presentación de síntomas. Se considera su empleo cuando la modificación de hábitos saludables no controla la patología.

La insulino terapia se usa en los pacientes con DM1, pero podría aplicarse en DM2; se administra por vía subcutánea con agujas cortas en el abdomen, muslo, nalga y parte superior del brazo rotando el sitio de aplicación para evitar lipohipertrofia en respuesta a las acciones adipogénicas de la insulina; la administración es 50% basal y 50% prandial dependiendo de la cantidad de carbohidratos consumidos y el peso, pues durante la pubertad, el embarazo y enfermedades médicas se requieren dosis más altas. La finalidad es mantener niveles óptimos de glucosa, evitar cetoacidosis e hipoglucemia.⁴³

También hay tratamiento sin insulina que consiste en la administración de hipoglucemiantes inyectables y orales (pramlintida, metformina, inhibidores del cotransportador de sodio glucosa). Otra alternativa es el trasplante de páncreas e islotes pancreáticos para normalizar los niveles de glucosa y mitigar complicaciones microvasculares, para esto se requiere inmunosupresión de por vida para prevenir el rechazo y destrucción autoinmune, cabe recalcar que, este tratamiento se reserva para realizarse junto con el trasplante renal o para controlar cetoacidosis recurrentes o hipoglucemias intensivas crónicas.

La metformina es el medicamento de elección para la DM2 es eficaz segura, económica y reduce los eventos cardiovasculares; las dosis deben ser paulatinas debido a intolerancia gastrointestinal y diarrea. En comparación con las sulfonilureas, la metformina como tratamiento de primera línea tiene efectos beneficiosos sobre la hemoglobina glicosilada, el peso y la mortalidad cardiovascular, aunque se asocia con deficiencia de vitamina B12 y empeoramiento de neuropatías.^{35,43}

En general, los enfoques de mayor eficacia tienen una mayor probabilidad de lograr los objetivos glucémicos, y se considera que los siguientes tienen una eficacia muy alta para reducir la glucosa: los AR GLP-1 dulaglutida (dosis alta) y semaglutida, el péptido inhibidor gástrico (GIP) y GLP -1 AR tirzepatida, insulina, terapia oral combinada y terapia inyectable combinada.⁴³

Deseo subrayar que se debe tener en cuenta de forma clara el mecanismo de acción de cada fármaco para que se pueda elegir el objetivo deseado, por ejemplo:

Tabla 2.2
Acción de los fármacos antidiabéticos

FÁRMACO	ACCIÓN
TIAZOLIDINAS	Sensibiliza la insulina Inhibe la gluconeogénesis hepática Moviliza la grasa Preserva la función de células pancreáticas
METFORMINA	Sensibiliza la insulina Reduce la hemoglobina glucosilada
ANÁLOGOS GLP-1	Mejora la función de células B Mantiene el control glucémico
EXENATIDA	Disminuye la producción de glucosa hepática, los niveles de glucagón y el apetito Reemplaza las incretinas en el intestino

Elaboración propia. Extraído de: *From The Triumvirate To The Ominous Octet: A New Paradigm For The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus*, Ralph A. De Fronzo, 2009, *From The Diabetes Division, University Of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas*

Por último, en caso de que el paciente tenga alto riesgo cardiorenal el tratamiento debe incluir agentes que disminuyan el daño.

2.4.1 No Farmacológico

Debido a que la DM tiene una alta asociación con la OB, como primera línea de tratamiento se sugiere mantener un control de peso sumado a actividad física regular, dieta saludable, manejo del estrés y reducción del consumo del alcohol y tabaco; pues con estas modificaciones no solo se favorece el control glucémico sino también la tolerancia al tratamiento antineoplásico.^{36, 35}

DIETA

Las recomendaciones nutricionales se basan en una dieta saludable, similar a la que se indica para la prevención del cáncer y personas con cáncer y/o diabetes. Debido a que es muy común la mal nutrición en la población oncológica (51-71%) en las cuales del 30-40% están relacionadas a la pérdida de peso es fundamental mantener una correcta ingesta de macronutrientes, vitaminas y minerales; cabe mencionar que el riesgo de mal nutrición depende de los síntomas, tipo y estadio del cáncer. Se recomiendan alimentos ricos en nutrientes y proteínas, en caso de ser necesario suplementación oral³⁶

EJERCICIO

El ejercicio ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir la obesidad, simultáneamente mejora la capacidad aeróbica, la fuerza muscular, la calidad de vida, reduce la fatiga y ansiedad;³⁶ lo ideal es realizar ejercicio aeróbico y anaeróbico. En resumen, es crucial identificar las características generales del paciente, el tipo de tumor y sus factores de riesgo para gestionar correctamente el tratamiento de la patología y prevenir efectos adversos importantes que disminuyan la supervivencia, mortalidad y recurrencia del CA.

Como se mencionó en el capítulo anterior, ambas enfermedades tienen factores de riesgo compartidos así que el riesgo de DM en la población con CA aumenta considerablemente por la propia patología y los efectos del tratamiento como la inactividad física, la caquexia inducida por cáncer y la obesidad sarcopénica.

Teniendo en cuenta lo anterior, el paciente con cáncer tiene una alta probabilidad de tener un síndrome metabólico (SM) previo a su diagnóstico o posterior a su tratamiento y sobre todo está asociado en un 33% con la mortalidad de esta población.¹⁴

3 SÍNDROME METABÓLICO Y CÁNCER

El SM afecta al 20% de adultos en el mundo occidental, se caracteriza por un estrés oxidativo y una inflamación crónica no resuelta con altos niveles séricos de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-8, TNF-alfa, la proteína C reactiva (PCR) y la coexistencia de anomalías metabólicas como factores de riesgo para daño cardiovascular.^{23,30} Respecto al segundo punto, para que se considere SM debe haber coexistencia de 3 o más de los siguientes parámetros:

Tabla 3.1
Parámetros para la valoración de Síndrome Metabólico

PARÁMETRO	RANGO	
	Mujer	Hombre
Colesterol de alta densidad (HDL)	<50 mg/dL	<40 mg/dL
Presión sistólica	>130 mmHg	
Circunferencia de cintura	>88 cm	>102 cm
Glucosa en sangre	>100 mg/dL	
Triglicéridos	>150 mg/dL	

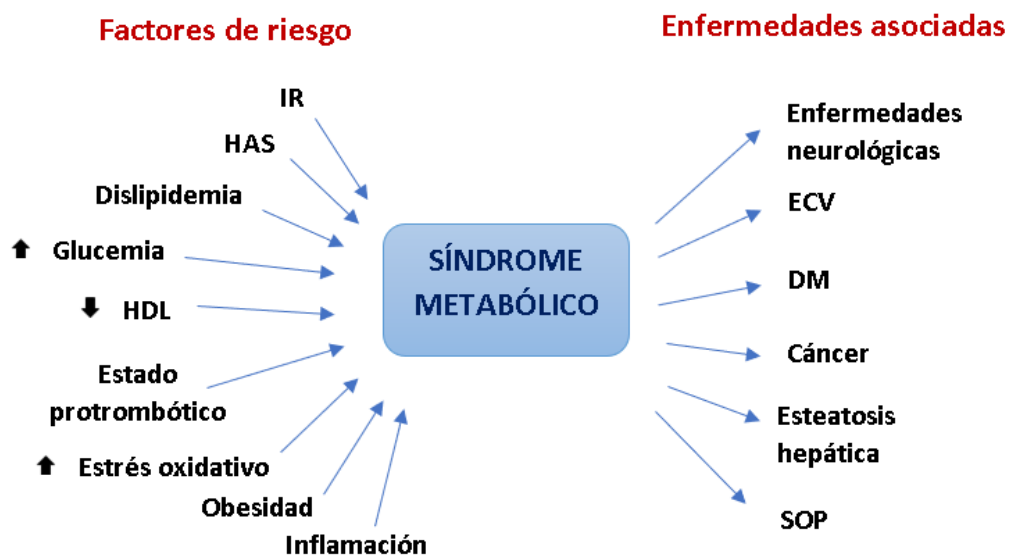
Elaboración propia. Extraído de: *Metabolic Syndrome And Total Cancer Mortality In The Third National Health And Nutrition Examination Survey*, Wambui G. Gathirua-Mwangi, 2021, *Cancer Causes Control*

El SM a edad temprana es un potente predictor de DM y ECV a futuro. Al igual que la OBg, el SM es generado por un consumo alto de calorías, sedentarismo, bajo estatus socioeconómico y la urbanización. Un fuerte marcador del SM es la resistencia a la insulina que tiene una asociación directa con la obesidad abdominal y la acumulación de grasa ectópica en el hígado y músculo.

Deseo subrayar que, las comorbilidades de la OB como DM2, DL, HAS, disfunción endotelial y esteatosis hepática incrementan la incidencia de ECV, falla renal y varios tipos de CA; y que, todas las comorbilidades son atribuidas directamente a grados de inflamación crónica,³¹ lo anterior está altamente asociado con un aumento en el índice de masa corporal y obesidad visceral. En la *figura 3.1* se muestran los factores de riesgo para el desarrollo de SM y su asociación con enfermedades crónicas.

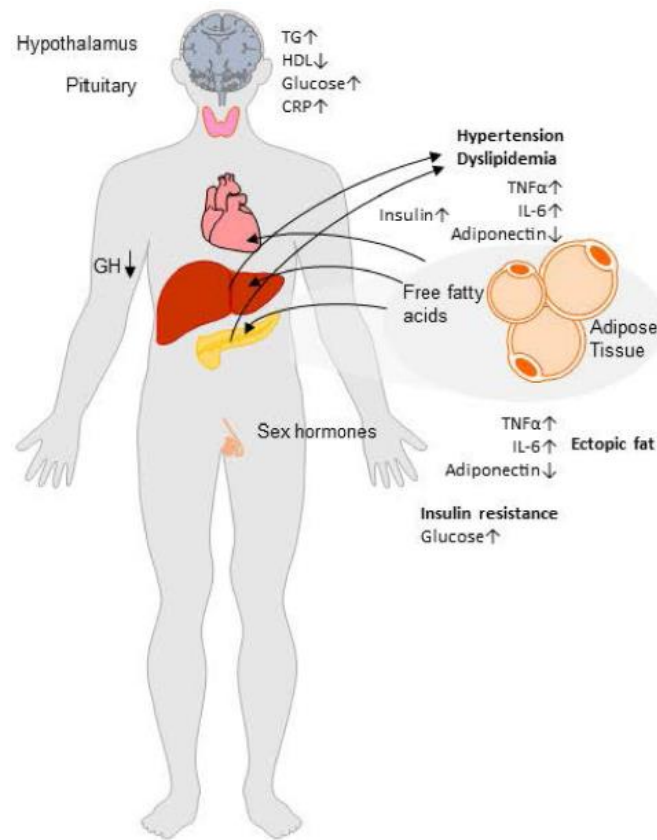
No solo la inflamación sino también el estrés oxidativo, juega un papel muy importante en el desarrollo de las patologías ya mencionadas. Este se caracteriza por un desbalance entre las especies reactivas de oxígeno, los radicales libres y los antioxidantes, lo que resulta en daño celular precursor a CA. En la *figura 3.2* se muestra la fisiopatología del síndrome metabólico y los órganos involucrados. ¹² Mejorar la OB, HG, dislipidemia e hipertensión mediante la pérdida de peso, control dietético, actividad física, farmacoterapia y cirugía reducen el desarrollo de ECV. ³¹

Figura 3.1 Factores de riesgo y enfermedades asociadas al Síndrome Metabólico.



IR: Insulinorresistencia, HAS: Hipertensión Arterial Sistémica, HDL: Colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidad, ECV: Enfermedades Cardiovasculares, DM: Diabetes Mellitus, SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico. Adaptado de *Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic*, Donna L. Mendrick, 2017, *Toxicological Sciences*

Figura 3.2 Fisiopatología del Síndrome Metabólico.



Extraído de *Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer: From Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, Danielle N. Friedman, 2019, *Hormone Research in Paediatrics*.

3.1 Síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares en cáncer

En cuanto al riesgo de SM y ECV en el paciente oncológico, a medida que aumenta la tasa de supervivencia aumenta el riesgo de alteraciones cardio metabólicas. Un sobreviviente de cáncer tiene mayor riesgo de SM y daño cardiovascular en comparación con la población en general como resultado de los tratamientos antitumorales, debido a que, éstos modifican el funcionamiento de varios sistemas involucrados en procesos metabólicos.⁴⁴ Los posibles mecanismos de lo anterior se describen en la *tabla 3.2*.

En particular, la toxicidad cardiovascular en los sobrevivientes de cáncer genera una disfunción cardiaca y del sistema muscular cardiovascular; de ahí que, un sobreviviente después de 5 años tiene un riesgo de mortalidad por ECV de 1.3 a 3.6 veces mayor que la población en general.²⁵ Así que, una inflamación crónica no resuelta se vincula con la disfunción cardiovascular favoreciendo el desarrollo de ECV.⁴⁰

Tabla 3.2

Posibles mecanismos para el desarrollo del Síndrome Metabólico inducido por tratamientos antitumorales.

TRATAMIENTO	MECANISMO	ALTERACIÓN
Quimioterapia	Daño al endotelio vascular y mitocondrias ↓ Transporte de lípidos ↑ Radicales libres	Dislipidemia SM Obesidad IR
Radioterapia	Hipotiroidismo Daño a órganos endocrinos ↓ Eje hormonal hipotálamo-hipofisario	Obesidad Dislipidemia IR HAS
Hormonoterapia	Hipogonadismo Alteración en síntesis hormonal	Dislipidemia IR
Cirugía	Alteración del movimiento Hipogonadismo ↓ Eje hormonal hipotálamo-hipofisario	SM
Otros (restricción dietética, antibióticos, inactividad)	Disrupción y daño a microbiota intestinal ↓ Captación de glucosa	IR Obesidad

NOTA: SM: Síndrome Metabólico, IR: Insulinorresistencia, DM: Diabetes Mellitus, HAS: Hipertensión Arterial Sistémica. Adaptado De *Metabolic Syndrome Induced By Anticancer Treatment In Childhood Cancer Survivors*, Hee Won Chueh, 2017, *Annals Pediatric Endocrinology And Metabolism*.

Como lo menciona DANHU y cols en 2019 a través de una revisión sistemática con un total de 15 publicaciones y 54.654 pacientes el SM se asoció con un 19% de riesgo de mortalidad por cáncer del tracto digestivo y que el SM predispone a mayor riesgo de mortalidad postquirúrgica en pacientes con cáncer del tracto digestivo (carcinoma de células claras, cáncer gástrico y colorrectal).

Por lo tanto, es indispensable enfocarse en la prevención y tratamiento de las ECV en esta población; el tratamiento incluye medidas farmacológicas (betabloqueantes, IECA, estatinas, omega-3, anticoagulantes), manejo de estrés y un estilo de vida saludable (dieta balanceada, actividad y ejercicio físico). En efecto, lo anterior no solo tendrá un impacto en el desarrollo de ECV sino también en la carcinogénesis.³³

Finalmente el paciente oncológico con SM es más susceptible a tener una cardiotoxicidad, debido a disfunciones vasculares que disminuyen el suministro de oxígeno tisular⁴⁵ por lo que una intervención dirigida a modificar los componentes del SM puede reducir el riesgo de comorbilidad cardiovascular.

4 ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO FÍSICO EN CÁNCER

La actividad física y el ejercicio físico son parte de la rehabilitación del paciente con cáncer donde el principal objetivo siempre será **maximizar la función y mejorar la calidad de vida** que se ven altamente

afectadas por la enfermedad y el tratamiento; el foco principal siempre será la prevención por medio de una correcta intervención post evaluación física. A continuación, se presentan los principales objetivos:

- Mantener la movilidad de las extremidades
- Evitar deterioro de la funcionalidad
- Mantener y/o aumentar la flexibilidad
- Estimular la circulación periférica y central
- Aumentar la función cardiorrespiratoria
- Prevenir trombosis
- Evitar la pérdida del control motor, la fuerza muscular y la resistencia
- Estimular el mantenimiento y/o mejora de la masa ósea
- Enlentecer la pérdida de masa corporal magra y reducción de la tasa metabólica
- Prevenir linfedema
- Monitorear signos de debilidad y fatiga ⁴⁶

Algunos ejemplos de AF son caminar, correr, bailar, nadar, hacer yoga, trabajos del hogar y jardín.

Definitivamente la prevención, el mantenimiento y restauración de la funcionalidad son un desafío en esta población debido a las múltiples alteraciones directas e indirectas.

4.1 Actividad Física (AF)

La AF es definida como cualquier movimiento del cuerpo que requiera un gasto de energía, se tiene bien identificado que esta práctica de forma regular tiene efectos beneficiosos en contra del desarrollo del cáncer, como:

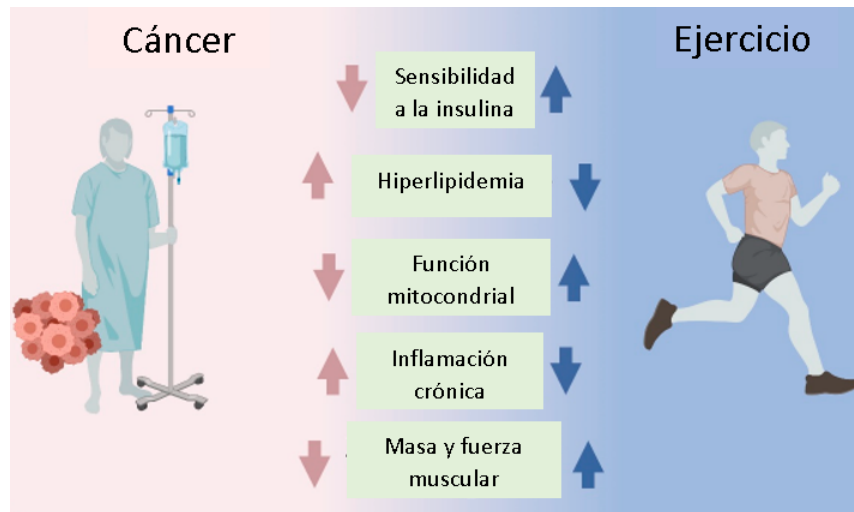
- Disminuir los niveles de glucosa e insulina
- Aumentar las citoquinas antiinflamatorias
- Aumentar la expresión de receptores para insulina en las células T
- Reducir el tejido adiposo
- Regular la producción de hormonas sexuales y metabólicas (insulina, leptina) y los marcadores inflamatorios. ³³
- Favorecer la activación de oncogenes y provirus
- Mejorar el metabolismo del ácido ascórbico ⁴⁶

4.2 Ejercicio Físico (EF)

El EF es definido como “un subconjunto de actividad física planificada, estructurada y repetitiva que tiene como objetivo final o intermedio la mejora o mantenimiento de la forma física” ⁴⁷ cuando se realiza de forma regular y continua en pacientes con enfermedades crónicas aumenta la independencia y capacidad funcional. Así mismo, se sabe que:

- Ayuda a la prevención primaria y secundaria del cáncer²¹ de un 10-42% (cáncer esofágico, gástrico, renal, vesical, pulmonar, endometrial, mamario, colorrectal y hematológico). ¹³
- El músculo esquelético constituye aproximadamente el 40% de la masa corporal y que es el principal captador de glucosa mediada por la insulina a través de sus receptores GLUT 4
- Los mioцитos secretan mioquinas que ejercen efectos paracrinos y endocrinos que favorecen la protección contra enfermedades⁴⁸
- Estimula una correcta biogénesis mitocondrial y cambios en el metabolismo del sustrato y la angiogénesis (*figura 4.1*)
- Las mioquinas evitan el desarrollo y crecimiento tumoral
- La contracción muscular induce la activación del gen p53 encargado de la supresión tumoral dando como resultado un efecto oncoprotector. ⁴⁹

Figura 4.1 Ejercicio como herramienta para mejorar las alteraciones inducidas por el cáncer.



Adaptado de *Exercise-A Panacea of Metabolic Dysregulation in Cancer*, Steffen H. Raun, 2021, *International Journal of Molecular Sciences*

4.2.1 Ejercicio Aeróbico

En cuanto a las modalidades de ejercicio, el ejercicio aeróbico mantiene/mejora la función cardiorrespiratoria, la movilidad y la marcha. Se recomienda realizar ejercicios que involucren grandes grupos musculares, por ejemplo, la marcha y el ciclismo son una buena elección; con una intensidad moderada del 50-75% de la FCmax o bien 11-14 escala de Borg, sesiones de 20-30 min y graduado evitando el ejercicio continuo extenuante.^{40, 50}

4.2.2 Ejercicio Anaeróbico

Por otro lado, el ejercicio anaeróbico o de resistencia coadyuvante aumenta la fuerza y masa muscular, reduce la grasa corporal, atenúa el impacto de los tratamientos y mantiene una imagen corporal positiva. Además, hay que recalcar que tanto el ejercicio aeróbico y anaeróbico mejoran la sensibilidad a la insulina, pero el ejercicio de resistencia metaboliza mayor cantidad de glucosa debido al aumento de masa muscular; por lo que los resultados son influenciados por el tipo, frecuencia e intensidad del estímulo muscular.⁴⁰

La ACSM recomienda realizar ejercicio de resistencia 2-3 veces por semana como mínimo, estimulando grandes grupos musculares (core, cuádriceps, espalda, glúteos, triceps) con el uso de bandas elásticas, el propio peso y/o máquinas de resistencia iniciando con un 30% de 1RM de 6-10 repeticiones, 1-2 series según la tolerancia del paciente y características clínicas.⁵⁰

Otra alternativa es la rehabilitación cardiaca (RC) cuyos objetivos son mejorar la aptitud cardiorrespiratoria, disminuir los síntomas por angina de pecho, reducir los riesgos cardiovasculares, mejorar el bienestar general, reducir la hospitalización y la morbi-mortalidad por ECV. Con respecto al primer punto, la RC consiste en la intervención con ejercicio aeróbico y anaeróbico, ejercicios de flexibilidad, estiramiento y calentamiento post evaluación específica sobre los factores de riesgo para ECV (uso de antraciclinas, trastuzumab y RT) y aptitudes físicas del paciente.²⁵

4.3 Recomendaciones generales

Las recomendaciones para el ejercicio físico varían de acuerdo con el periodo de la enfermedad y el tratamiento con el que se encuentre el paciente, así como la condición física previa y actual. Sin embargo, se tiene bien claro que el ejercicio tiene que estar basado con los principios FITT que consisten en:

- Frecuencia: días/semana.
- Intensidad: baja, moderada y vigorosa (se determina con la frecuencia cardíaca y la tolerancia al ejercicio)
- Tiempo: duración de cada tipo de ejercicio
- Tipo: ejercicio aeróbico y anaeróbico, resistencia, flexibilidad y equilibrio.⁴

4.3.1 *Prevención*

Tanto el ejercicio como la actividad física están bien documentados como prevención primaria ante el cáncer, The American Cancer Society (ACS) sugiere para adultos sedentarios 150-300 minutos/semana de intensidad moderada o 75-150 minutos/semana de intensidad vigorosa de ejercicio aeróbico y 2 o más días/semana de ejercicio anaeróbico incluyendo grandes grupos musculares. Si bien, el ejercicio aeróbico ha sido el más estudiado para la prevención del cáncer, el ejercicio anaeróbico también tiene un alto impacto positivo debido a que aumenta la masa muscular, la densidad ósea y funcionalidad⁴⁹ Está bien establecido que un estilo de vida saludable que incluya la actividad física regular reduce el desarrollo de varios tipos de neoplasias, incluido el de mama, próstata, color y riñón.

4.3.2 *Cáncer activo*

El EF coadyuvante al tratamiento sistémico o local es seguro y beneficioso, mejora la atrofia muscular, la composición y peso corporal, la RI y la función inmunológica;⁵¹ disminuye la toxicidad ocasionada por las antraciclinas sobre la médula ósea y el corazón, la desmineralización ósea y dolor; y estimula la eritropoyesis, lo que permite un aumento del transporte de oxígeno.²¹

En efecto, durante el tratamiento médico el EF es seguro, la intervención será modificada con base a la sintomatología existente y el tipo, dosis y administración del tratamiento. Aunque, hay que tener en cuenta que, cuando hay una pérdida de masa magra como efecto secundario del tratamiento, el entrenamiento no debe ser al fallo de energía pues esto favorecería mayor pérdida de peso y fatiga.

Por ejemplo, durante las infusiones es sumamente importante observar y detectar las fluctuaciones físicas y psicológicas del paciente. Se recomienda 2-5 días/sem o bien 150 min/sem de ejercicio de moderada a vigorosa intensidad de ejercicio aeróbico acompañado de ejercicios de resistencia completando una duración de 30 min/sesión con un progreso lineal modificando la intensidad cada 1 o 2 semanas.⁴⁹

Además, el ejercicio como tratamiento prehabilitatorio, coadyuvante y/o rehabilitatorio disminuye la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento; en estudios preclínicos con murinos sometidos a ejercicio previo a tratamiento y término con doxorubicina confirman una preservación mitocondrial, la reducción de lesión miocárdica, del estrés oxidativo tisular y apoptosis; en específico, el ejercicio aeróbico es cardioprotector en roedores expuestos a antraciclinas.¹³

Por otra parte, la aptitud cardiorrespiratoria también se ve influenciada por el ejercicio a través de una restauración endotelial dando como resultado una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e HAS.⁴⁸ Además, el EF aumenta la densidad vascular y favorece a la remodelación vascular, por lo que mejora la perfusión tumoral³³

4.3.3 *Sobreviviente*

The American Institute for Cancer Research recomienda para los sobrevivientes de cáncer adultos realizar como mínimo 150 min/semana de ejercicio aeróbico a intensidad moderada, tal como lo indica la OMS para la población en general por lo que se recomienda moverse más y sentarse menos; haciendo hincapié que el ejercicio es una pieza fundamental para la recuperación y prevención de la enfermedad^{49, 52} Ejercicio de resistencia de 2-3 veces por semana de grandes grupos musculares, 2 a 3 series de 10-15 repeticiones con descansos de 2-3 min entre cada serie, aumentando el peso gradualmente.⁵³

Así mismo, la AF regular posterior al diagnóstico del cáncer disminuye la mortalidad por todas las causas en cánceres con receptores hormonales positivos o negativos como el CA de mama y próstata, cabe recalcar

que, dicha disminución se ve influenciada por el estadio clínico de la enfermedad. Además, debido a que el aumento de masa y fuerza muscular se asocian con mayor funcionalidad y calidad, están directamente relacionados con una mayor supervivencia.

Por otro lado, una mayor aptitud cardiorrespiratoria, conocida como la tolerancia al ejercicio y la capacidad de los sistemas circulatorio, respiratorio y musculoesquelético para suministrar oxígeno durante la actividad física mantenida, está vinculada a una disminución de la mortalidad en la población oncológica.

Mientras tanto, en estudios de cohorte en CA de mama, linfoma y leucemia se identificó que la intervención con ejercicio aeróbico y de resistencia en un rango de 12-32 semanas durante o después del tratamiento adyuvante, se asoció con una disminución en la mortalidad (>20%) por todas las causas.⁴⁹

A continuación, se enlistan de forma general los beneficios del ejercicio:

Tabla 3.1
Beneficios generales según el tipo de ejercicio.

TIPO DE EJERCICIO	AERÓBICO	RESISTENCIA	COMBINADO
BENEFICIOS	No aumenta riesgo de linfedema		
	Reduce la ansiedad		
	Disminuye síntomas depresivos		
	Disminuye la fatiga		
	Mejora la calidad de vida		
	Mejora la función física		

Elaboración propia. Extraído de *Prescribing Physical Activity Before and After a Cancer Diagnosis: From Exercise Oncology*, Kathryn H. Schmitz, 2020, Department of Public Health Sciences USA⁴⁹

En resumen, como gran herramienta terapéutica no farmacológica el ejercicio físico bien estructurado en pacientes con cáncer mejora la dislipidemia, disminuye la inflamación, activa el sistema inmune, aumenta la oxidación de lípidos, mejora la perfusión sanguínea, la efectividad del tratamiento y la capacidad cardiorrespiratoria.^{7,8,44} De ahí que, si el paciente oncológico realiza ejercicio antes, durante o posterior a su tratamiento, éste pueda llegar a mantener una composición corporal saludable y disminuir el desarrollo del SM. En particular, las personas con mayor fuerza muscular tienen menor riesgo de desarrollar SM.

4.4 Precauciones

En cuanto a las precauciones (*tabla 4.2*) para la prescripción de ejercicio, indiscutiblemente se tiene que realizar una valoración previa y verificar los rangos de signos vitales, estudios de laboratorio (principalmente el recuento de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas), síntomas de base activos (náuseas, vómitos, desorientación, visión borrosa), balance hidroelectrico, función cardio pulmonar, complicaciones del CA (infección, enfermedad metabólica aguda, linfedema, cicatrización, metástasis) y los efectos secundarios tempranos y tardíos del tratamiento recibido.²⁵

4.5 Contraindicaciones

Respecto a las contraindicaciones para realizar EF en el paciente oncológico, no hay contraindicaciones absolutas sino precauciones relativas en donde se destaca el estado de salud en general, la capacidad inmune del paciente, el tratamiento previamente recibido y el actual e infecciones.

En conclusión, los efectos del EF varían según la etapa del tratamiento, por ejemplo, en las primeras etapas aumenta la capacidad funcional, reduce discapacidades y mejora la calidad de vida. Atenúa los efectos

secundarios de la quimioterapia y radioterapia, previene la morbilidad y recurrencia del cáncer, así mismo, disminuye el riesgo de ECV.

Tabla 4.2
Precauciones previas a la dosificación de ejercicio.

ALTERACIÓN	VALORES	RECOMENDACIONES
TROMBOCITOPENIA Valores normales de plaquetas 150,000 – 450,000/m ³	30,000-50,000/m ³	ROM, EA, ejercicios isotónicos con ligera resistencia, marcha
	20,000-30,000/m ³	Cuidados personales, ROM activo/pasivo, EA, marcha
	<20,000/m ³	Marcha y cuidados personales con asistencia, mínima actividad, actividades de la vida diaria
ANEMIA Valores normales Hto 37-47% Hb 12-16 G/DL	Hto <25%, Hb <8g/dL	ROM, ejercicios isométricos, EA
	Hto 25-35%, Hb 8-10 g/dL	EA ligero, ER con peso ligero
	Hto >35%, Hb >10g/dL	Actividad normal tolerada
NEUTROPENIA Valores normales Neutrofilos absolutos < 1,500/mm ³	500-1,000/mm ³	Riesgo de infección moderada, aumentar medidas de higiene y limitar contacto con otros pacientes
	<500/mm ³	Alto riesgo de infección, estricta higiene y limitar contacto
DISFUNCIÓN PULMONAR Test de función pulmonar y Rx de torax	SPO2 > 90%	Suplementación con oxígeno
	FEVI 50-75%	EA ligero
	Efusiones pericárdicas o metástasis pulmonares	ROM, ejercicios isométricos sub máximos, consultar al cardiólogo y oncólogo.
DISFUNCIÓN CARDIACA FEVI, ECG	Contracciones ventriculares prematuras	No EA, consultar al cardiólogo
ELECTROLITOS ANORMALES Sodio potasio	<130	No realizar ejercicio
	< 3.0 o > 6.0	

NOTA: ROM: Rango De Movimiento, EA: Ejercicio Aeróbico, Hto: Hematocrito, Hb:Hemoglobina, SPO₂: Saturación Parcial De Oxígeno, FEVI: Fracción De Eyección Ventricular Izquierda, ECG:Ecocardiograma, Rx: Rayos X. Adaptado de: *Exercise Precautions For Cancer Patients: From Practice of Oncology; DeVita Vincent T, Lawrence Theodore S, Rosenberg Steven A, 2011, Cancer Principles & Practice of Oncology*

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es un problema de salud mundial de alto costo, en las últimas décadas la incidencia de cáncer de aparición temprana (<50 años) ha ido en aumento mundialmente, principalmente el CA de mama, próstata y tiroides son los más predominantes. Se cree que, la detección temprana y la exposición a factores de riesgo en los primeros años de vida y en la edad adulta son los responsables.^{9,54}

La inactividad física como factor de riesgo está altamente relacionada con la incidencia de cáncer, una vez presente la enfermedad esta favorece la proteólisis muscular, el aumento de daño celular, la hiperglucemia, la obesidad, infecciones, deterioro funcional y disminución de la calidad de vida lo que aumenta el riesgo de morbimortalidad y disminución de supervivencia.^{13,48}

Además, la hiperglucemia puede estar presente antes del diagnóstico y es alarmante, ya que en el año 2021 en México se reportaron un total de 14.1 millones de personas con DM de 20-79 años , siendo el segundo país con mayor número de casos seguido de Estados Unidos con un total de 32.2 millones. Lo peor del caso es que entre un 8-18% de pacientes con cáncer tiene DM, por otro lado, la diabetes influye en la elección médica limitando el uso de medicamentos y dosificación.^{35,36}

Por otro parte, a medida que aumenta la detección e incidencia del cáncer también aumenta el número de modalidades farmacéuticas para el tratamiento antitumoral de los que no descartamos sus efectos secundarios en la homeostasis corporal, principalmente en los procesos metabólicos y hormonales. Así mismo, el sedentarismo y sus complicaciones contribuyen al desarrollo de Síndrome Metabólico y Enfermedades Cardiovasculares.^{22,2,30}

Aunque el cáncer y sus tratamientos impacten negativamente el cuerpo humano está comprobado que, el ejercicio físico genera efectos agudos y crónicos en el organismo de la población oncológica. Entre los más destacados son la secreción de factores que regulan el metabolismo, el aumento de la perfusión sanguínea e irrigación tumoral, la reducción de radicales libres y el daño celular. De manera crónica, la regulación de la angiogénesis, el metabolismo y la función inmune son los efectos más reconocidos.⁵⁰

De lo anterior surge como pregunta de investigación

1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué tipo de ejercicio terapéutico es más eficaz para regular la hiperglucemia en pacientes oncológicos?

2 OBJETIVOS

2.1 General

- a) Identificar qué tipo de ejercicio es el más eficaz para controlar los niveles glucémicos en sangre.

2.2 Específicos

- a) Valorar si el ejercicio terapéutico disminuye los factores de riesgo para desarrollar síndrome metabólico en los pacientes oncológicos.
- b) Evaluar el impacto del ejercicio aeróbico y/o de fuerza muscular sobre los parámetros relacionados con la glucosa en pacientes oncológicos.

V JUSTIFICACIÓN

En las últimas décadas la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles ha ido en aumento a nivel mundial, un claro ejemplo son los casos nuevos anuales de cáncer y diabetes mellitus tipo 2, que de manera simultánea se correlacionan para el desarrollo una de la otra. El impacto de la hiperglucemia en el paciente oncológico es negativo y se ve reflejado en una glucotoxicidad, inmunosupresión y metástasis que disminuyen la recuperación, el periodo libre de enfermedad y la supervivencia, en concreto la insulina y el IGF-1 promueven el crecimiento de células cancerosas.^{7,37,38,41}

Se tiene identificado en la población general que el ejercicio de resistencia contribuye a la disminución de glucosa en sangre debido a la mayor captación de glucosa por el músculo y que el ejercicio aeróbico mantiene la capacidad física, no solo eso, también participa en la disminución de marcadores inflamatorios, movilización de lípidos, sensibilización de la insulina, mejora del sistema inmune y de la composición corporal.^{13,40,48,55}

Se ha descrito que el ejercicio regular a intensidad y volúmenes adecuados mejora los efectos adversos del tratamiento antitumoral, a su vez, modifica los componentes del Síndrome Metabólico disminuyendo la comorbilidad de ECV⁸. Un metaanálisis dirigido por Yafeng et al⁵⁶ en 2020 concluyó que el ejercicio físico disminuye la glucosa, la resistencia a la insulina y la PCR en sobrevivientes de CA de mama y próstata. Además, también promueve un mayor volumen y función mitocondrial, a la par de que aumenta el suministro de nutrientes y oxígeno al músculo evitando la degradación de este.^{8,47,57}

En definitiva, el desarrollo de mayor masa muscular es una pieza clave para el manejo y prevención de complicaciones asociadas a la diabetes mellitus, debido a la mayor oxidación de grasas y captación de glucosa.^{50,59} Por tanto, el conocimiento de que tipo de ejercicio y dosificación es más efectivo para controlar o disminuir los parámetros de glucosa contribuirá a disminuir los efectos secundarios en la población oncológica.

La presente investigación pretende hacer una revisión e interpretación de los estudios publicados sobre el efecto del ejercicio terapéutico en pacientes oncológicos con alteraciones en la glucosa, lo cual repercute directamente sobre la morbimortalidad y calidad de vida.

Los resultados de este estudio contribuirán a disponer un panorama más amplio sobre este problema y su abordaje con la finalidad de que se realicen estrategias para prevenir o tratar pacientes oncológicos con o sin síndrome metabólico, lo cual disminuirá el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y favorecerá a prolongar la esperanza de vida de los pacientes después de terminar su tratamiento antineoplásico.

VI METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura donde la selección de estudios fue realizada bajo los criterios de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

1 PROTOCOLO Y REGISTRO

1.1 Selección de estudios

Tipos de estudio: Todos los ensayos clínicos aleatorizados, que hayan analizado los efectos del ejercicio terapéutico en los parámetros relacionados al metabolismo de la glucosa o directamente en la hiperglucemia de pacientes oncológicos.

- Ensayos clínicos aleatorizados: Las condiciones del estudio son controladas por los investigadores y los participantes se asignan al azar en grupos separados para comparar el efecto de alguna

intervención, siendo que los grupos tienen características similares.⁶⁰ Son de eje temporal prospectivo.

Tipo de pacientes: Mayores de 18 años, con diagnóstico oncológico que hayan o no culminado su tratamiento antineoplásico, con alteraciones en la regulación del metabolismo de la glucosa y con o sin síndrome metabólico.

Tipo de intervenciones: Que aplicaran ejercicio terapéutico de resistencia, aeróbico o combinado como tratamiento para controlar los niveles de glucosa en sangre y que evaluaran los cambios analíticos/metabólicos producidos por el mismo.

Tipo de mediciones de los resultados: Estudios que hicieran un análisis cuantitativo descriptivo o no, sobre los niveles de glucosa en sangre (mg/dL) o parámetros relacionados a su metabolismo como la resistencia a la insulina (índice de HOMA-IR), los niveles de insulina en sangre (mg/dL), el factor de crecimiento insulínico (IGF) y la hemoglobina glucosilada (HbA1), incluyendo o no parámetros de marcadores metabólicos como los niveles de colesterol (mg/dL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos y Proteína C Reactiva (PCR) que fueran evaluados antes y después de la intervención con ejercicio terapéutico. No se tomó en cuenta para la selección de estudios si se analizó o no la composición corporal.

1.2 Criterios de elegibilidad

- **Pacientes:** oncológicos sin importar el tipo y estadio clínico del mismo, mayor a 18 años, intervenidos con tratamiento antineoplásico previo o activo.
- **Intervención:** ejercicio terapéutico supervisado en una institución y/o con indicaciones para realizar en el hogar.
- **Control:** población con características similares, que hayan recibido intervención con ejercicio terapéutico o actividad física.
- **Resultados:** evaluación del impacto de la intervención por estudios de laboratorio con o sin estudios antropométricos y estudios de imagen.
- **Tipo de estudios:** Ensayos clínicos aleatorizados que estudien el impacto del ejercicio terapéutico en pacientes oncológicos con alteraciones en el metabolismo de la glucosa. En idioma inglés, con restricción en la fecha de publicación de Enero 2016 a Enero 2021.
- **Criterios de eliminación:** población menor de 18 años, sin diagnóstico oncológico, ECA's sin intervención con ejercicio, intervención con ejercicio y dieta, nula información sobre los niveles de glucemia.
- **Criterios de exclusión:** experimentos en animales, tesis de grado, memorias de congresos, estudios piloto, casos clínicos y reportes de caso. No se filtraron datos referentes a etnia y sexo.

1.3 Fuentes de información

Se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos de alto impacto como PUBMED, Physiotherapy Evidence Database (PEDro), Scielo y Ovid; en el periodo comprendido entre 01 de Febrero al 01 de Junio del 2021.

2 BÚSQUEDA

Se realizó en las bases de datos anteriormente mencionadas, en el idioma inglés. Con los términos de búsqueda en inglés: exercise, aerobic exercise, strength training, resistance training; cancer, neoplasms,

oncology; glucose, mellitus diabetes, insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperglycemia and metabolic syndrome.

Se utilizaron los operadores booleanos “AND” y “OR”, combinando cada término referente al ejercicio en pacientes con cáncer e hiperglucemia. Cuando los resultados de la búsqueda fueron muy reducidos, se utilizaron sólo los términos alusivos a ejercicio en cáncer.

Estrategia de búsqueda a modo de ejemplo:

<i>Cancer or Neoplasms</i>	<i>AND</i>	<i>exercise</i>	<i>AND</i>	<i>glucose or insulin resistance</i>
<i>Cancer or Neoplasms</i>	<i>AND</i>	<i>strength training</i>	<i>AND</i>	<i>glucose or insulin resistance</i>
<i>Cancer or Neoplasms</i>	<i>AND</i>	<i>resistance training</i>	<i>AND</i>	<i>glucose or insulin resistance</i>
<i>Cancer or Neoplasms</i>	<i>AND</i>	<i>aerobic exercise</i>	<i>AND</i>	<i>glucose or insulin resistance</i>
<i>Cancer or Neoplasms</i>	<i>AND</i>	<i>exercise</i>	<i>AND</i>	<i>metabolic syndrome</i>
<i>Cancer or Neoplasms</i>	<i>AND</i>	<i>strength training</i>	<i>AND</i>	<i>metabolic syndrome</i>
<i>Cancer or Neoplasms</i>	<i>AND</i>	<i>resistance training</i>	<i>AND</i>	<i>metabolic syndrome</i>
<i>Cancer or Neoplasms</i>	<i>AND</i>	<i>aerobic exercise</i>	<i>AND</i>	<i>metabolic syndrome</i>

La búsqueda arrojó un total de 26,164 resultados con los distintos términos de búsqueda y se registraron los resultados en una base de datos en Excel. Posteriormente a la evaluación y exclusión de duplicados se obtuvo un total de 9,125 estudios, de los cuales se eliminaron 6,595 por ser literatura gris, modelos en animales o estudios no publicados.

La evaluación de la elegibilidad fue llevada a cabo por el autor principal de este estudio y valorada y consensuada por el tutor, adhiriéndose a los criterios de elegibilidad para resolver cualquier dificultad en la inclusión o exclusión de los estudios.

Del total de resultados, el título y/o resumen 36 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad. En un segundo screening se descartaron 26 artículos, 19 porque no respondían a los objetivos del estudio y 7 porque no cumplían con la evaluación de sesgos. Entre los criterios de exclusión fueron la intervención de ejercicio con un programa de alimentación, intervención en paciente no oncológico y no presentar una medición de laboratorios clínicos antes y después de la intervención. Finalmente, 9 cumplieron con los criterios de elegibilidad.

3 RECOPIACIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS

La búsqueda, la extracción y la evaluación del cumplimiento de los criterios de selección de los artículos fue realizada por un autor. Los artículos que se seleccionaron fueron de carácter experimental en seres humanos y se identificó si eran aptos para la presente investigación a través de la pregunta PICO.

El tipo de cáncer, las características de los grupos de estudio, el tipo y frecuencia de intervención y los resultados fueron obtenidos de los estudios recolectados anteriormente, a través de una síntesis narrativa. Se realizó la extracción de datos por medio de una base de datos con las características de los estudios experimentales que incluía autor, tamaño de la muestra, tipo de población, grupos experimentales y de control, tipo de intervención, tiempo de seguimiento y resultados pre/post intervención.

El proceso de extracción informativa de los estudios incluidos fue llevado a cabo por el autor principal; la información extraída fue revisada por el tutor, los desacuerdos se discutieron entre el autor y los coautores. Los datos son presentados en la *Tabla 6.1*.

Tabla 6.1

Formulario para la extracción de datos, según el estudio.

Estudio	Diseño	Parámetros utilizados	Estimación de efecto (Valor de P)	Grupo Control		Criterios	
				Si	No	Inclusión	Exclusión
Bruno e. et al ⁶¹	ECA, 2 brazos	Glucosa Lípidos Insulina IGF-1 HOMA-IR	0.04	✓		Mujeres saludables con antecedente de CA mama Acepten el protocolo	Metástasis
Lee Mi et al ⁶²	ECA, 2 brazos	Glucosa CT TG HDL Insulina HOMA-IR PCR	0.0009	✓		CA colorrectal 18-75 años EC II-III QX, RT y/o QT completada (> 4 meses, < 2 años) ECOG 0-1 Consentimiento informado	Metástasis AF de moderada intensidad (> 200 min/sem) Embarazo Planeación de embarazo los últimos 6 meses Ostomías
Wall B. et al ⁵⁷	ECA de dos brazos paralelos	Glucosa HbA1C Testosterona Insulina APS LDL CT, TG HDL PCR	<0.001	✓		CA próstata ADT mínimo por 2 meses	Negación para participar Demasiado lejos para viajar inadaptación al trabajo Sin consentimiento médico metástasis ósea

Conwright C. et al ⁶³	ECA de dos brazos	Glucosa CT, TG HbA1C PCR Insulina IL-6 y 8 TNF-a Leptina Adiponectina HOMA-IR Estradiol Testosterona	.002	✓		CA mama EC 0-III Sedentarias IMC >- 25.0 kg/m2 (o grasa corporal > 30%) SM de base	Fumadores > 6 meses post tratamiento Circunferencia de cintura < 88cm
De Paulo T. et al ⁶⁴	ECA de dos grupos paralelos, simple ciego	Glucosa CT, TG HDL PCR Osteocalcina	0.26	✓		Sobreviviente de CA de mama EC 0-IIIa 50-80 años Postmenopáusica En tratamiento con IA	Lesiones musculoesqueléticas Sin autorización médica para realizar ejercicios Participar en programas de ejercicio en los últimos 6 meses
Lee Kyuwan. et al ⁶⁵	ECA, 2 brazos	Glucosa Prueba de tolerancia a la glucosa Insulina Biomarcadores de CA péptido C Leptina Adiponectina PCR Estradiol IGF-1 SHBG	<.001	✓		CA de mama EC I-III Sobrepeso u obesidad Sedentarias Tratamiento previo con QT, RT, QX 6m post tratamiento	Normopeso No fumadoras

Christensen J. et al ⁶⁶	---	Glucosa Prueba de intolerancia a la glucosa Insulina Peptido-C	<0.05	✓		CA colorrectal EC I-III Cirugía con/sin QT	<18 años Cirugía invasiva >24 semanas Embarazo Otra neoplasia >150 minutos de ejercicio/semana Incapacidad para leer
Katsourakis A. et al ⁶⁷	ECA de dos brazos	Glucosa HbA1C Albumina Acido úrico	<0.05	✓		CA páncreas EC I -III DM, HAS, enfermedad coronaria Resección tumoral (pancreatoduodenectomía o pancreatectomía distal sin preservación esplénica)	>75 años ASA >2 Metástasis Tumor irresecable Embarazo
Chang J. et al ⁶⁸	ECA, 2 brazos	Perfil de lípidos Insulina Glucosa HOMA-IR	0.035	✓		CA mama EC I-III QT o Qx <60 min ejercicio/sem	Metástasis Enfermedad musculoesquelética, neurológica, metabólica, cardiovascular y/o pulmonar Comorbilidades o contraindicaciones médicas para el ejercicio
<p>NOTA: CA: Cáncer, SM: Síndrome Metabólico, CT: Colesterol Total , HDL: Lipoproteínas De Alta Densidad , LDL: Lipoproteínas De Baja Densidad , HbA1C: Hemoglobina Glucosilada, APS: Antígeno Prostático Específico, IL: Interleucina, TNF-alpha: Factor De Necrosis Tumoral, IA: Inhibidores De Aromatasa, ADT: Terapia Anti Androgénos, RE: Recurrencia, IGF-1: Factor De Crecimiento Insulinico, ASA: clasificación del estado físico preoperatorio</p>							

3.1 Evaluación de calidad

La calidad metodológica fue evaluada a través de la evaluación del riesgo de sesgo por medio de la escala de PEDro (Physiotherapy Evidence Database) que consta de 11 criterios para valorar la validez de ensayos clínicos aleatorizados, los cuales pueden tener suficiente validez interna (ítem 2-9) y suficiente información estadística para que los resultados sean interpretables (ítem 10-11).

Se considera que una puntuación por debajo de 4 puntos tiene mala calidad, entre 4-5 regular, entre 6-8 buena y 9-10 excelente. Cabe recalcar, que una alta puntuación en la presente escala no es sinónimo de que el tratamiento sea clínicamente útil.

Los estudios fueron evaluados mediante un documento en Excel donde se eliminaron los documentos duplicados. Se realizó una selección de artículos conforme al título y resumen verificando que los estudios estuvieran completos para su revisión final. Al inicio de la búsqueda se identificaron 26,164 estudios clínicos.

3.2 Lista de datos

La siguiente información fue extraída de cada uno de los ensayos incluidos:

- Características de los participantes en el ensayo: Edad, tipo de cáncer, número de participantes incluidos y excluidos.
- Características de la intervención: tipo de entrenamiento, duración del entrenamiento, horas y días del entrenamiento a la semana, actividad en casa.
- Tipo de medida de resultado: valores de glucosa e insulina en sangre, índice de HOMA-IR, parámetros relacionados a inflamación.

3.3 Riesgo de sesgo

3.3.1 *Riesgo de sesgo en los estudios individuales*

Se realizó un análisis de sesgo utilizando la herramienta propuesta en el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, que aborda cinco dominios los cuales son: sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de desgaste, sesgo de detección y sesgo de notificación. En el apartado de RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS se presentan los datos obtenidos de cada estudio.

3.3.2 *Riesgo de sesgo entre los estudios*

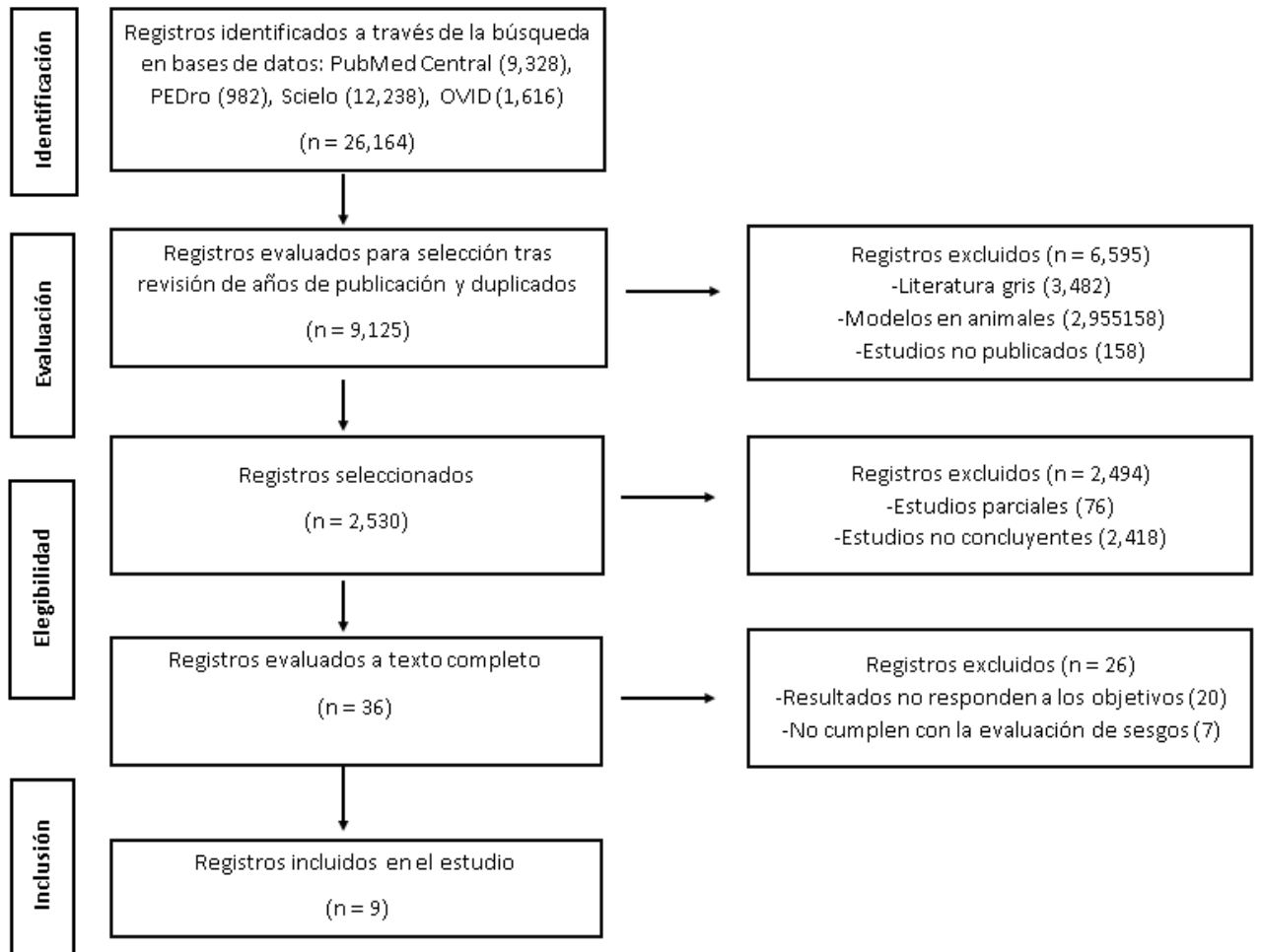
Sesgos de publicación no fueron encontrados mediante la búsqueda, ya fuese protocolos de los estudios para ser comparados con los resultados reportados, ni estudios con sesgo de publicación por presentar resultados estadísticamente no significativos. Sin embargo, análisis más detallados como prueba de embudo, prueba de correlación de rangos de Begg o prueba de regresión lineal de Egger, que son usualmente utilizadas para evaluar el sesgo de comunicación selectiva o sesgo de publicación, no es recomendable realizarse cuando el número de los estudios primarios es pequeño al igual que su muestra.

VII RESULTADOS Y ANÁLISIS

1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En la *Figura 7.1* se muestra el diagrama de flujo de selección de estudios que resume el proceso de búsqueda y selección de estudios. Está basado en el diseño presentado por la propuesta PRISMA para revisiones sistemáticas. Incluye los resultados obtenidos, los estudios cribados y evaluados para su elegibilidad.

Figura 7.1 Diagrama de flujo PRISMA.



1.1 Características de los estudios

Se registró el nombre del autor y año de publicación, el número de participantes incluidos en el estudio, el tipo de neoplasia, el número de participantes en el grupo de intervención y control; el tipo, tiempo y periodo de intervención y resultados del estudio. La información completa se muestra en la *Tabla 7.1*.

Tabla 7.1 Características de los estudios.

Autor y año	No. Sujetos	Tipo de cáncer	Grupos	Intervención	Tiempo	Periodo	Conclusiones
Bruno E. et al 2016 ⁶¹	38	Mama	GI: 18 GC:20	EA de intensidad moderada por medio de la FCmáx con la fórmula de Tanaka, monitoreada con un Polar y 10 min de enfriamiento. 30 min diario de EA en casa.	60 min	3 meses 2días/semana	El EA favoreció la disminución de insulina , el peso corporal y masa grasa; pero no el aumento de masa muscular en sobrevivientes de CA mama no obesas.
Lee Mi et al 2017 ⁶²	123	Colorrectal	GI: 62 GC: 61	Se brindó un diario de ejercicio y un podómetro, se indicó realizar 10,000 pasos diarios y que complementarían con 3000 pasos más con ejercicio que aumentara su FCmáx. DVD con ejercicios de resistencia por 30 minutos usando su peso corporal	----	12 semanas (Diario)	Un programa de ejercicio combinado en el hogar de 12 semanas disminuyó los niveles de insulina circulante en supervivientes de CA colorrectal con alteración de la glucosa en ayunas o con DM2.
Wall B. et al 2017 ⁵⁷	97	Próstata	GI: 50 GC: 47	Calentamiento leve- moderado de 5 minutos 6 ER para la musculatura superior e inferior, la resistencia se aumentaba del 5-10% en cada sesión basado en 1RM. 20-30 min EA al 70-90% de FCmáx. Recuperación 5 minutos EA en casa diario.	60 min	6 meses 2 días/semana	Un programa combinado de EA y ER favoreció la oxidación de la glucosa y grasas , la capacidad cardiorrespiratoria y la composición corporal ante los efectos adversos de la ADT en CA de próstata

Conwright C. et al 2018 ⁶³	100	Mama	GI: 50 GC:50	Calentamiento del 40-50% del VO2max ER al 80% de 1RM en miembros inferiores y al 60% en superiores. La intensidad aumentó cada 4 semanas. 30 min de EA del 65-80% FCmáx hasta progresar a 50 min.	2 sesiones de 80 min y 1 sesión de 50 min.	16 semanas 3 días/semana	El ER con EA disminuyeron la RI , los marcadores proinflamatorios y mejoraron la obesidad sarcopénica en sobrevivientes de CA de mama obesas. <i>Los efectos se mantuvieron 3 meses post intervención.</i>
De Paulo T. et al 2018 ⁶⁴	36	Mama	GI: 18 GC: 18	Calentamiento de 5 min ER con máquinas en extremidades inferiores y terminaba con EA por 30 min. Ambos se dividieron en 4 etapas y en cada una se aumentaba la intensidad basada en 1RM y la FCmáx. Enfriamiento de 10 min	100 min	36 semanas 3 días/semana	El ER combinado con EA durante 36 semanas previnieron el aumento de grasa y mejoraron la composición corporal , pero no la salud ósea ni los marcadores metabólicos en sobrevivientes de CA de mama mayores sometidas a IA.
Lee Kyuwan et al 2019 ⁶⁵	100	Mama	GI: 50 GC: 50	Día 1 y 3: EA + ER EA: > 150 min/sem, ER: 2-3 d/sem ER: grandes grupos musculares al 60-80% 1RM Día2 EA al 65-80% FCMax (banda sin fin, bicicleta, remo)	Día 1 y 3: 80 min Día 2: 50 min	16 semanas 3días/semana	El EA y ER disminuyó la insulina, el perfil lipídico, la presión sistólica ; aumentó el colesterol de alta densidad. Redujo el riesgo de daño cardiovascular a 10 años valorado por escala Framingham en pacientes con CA mama EC temprano

Christensen J. et al 2019 ⁶⁶	39	Colorrectal	GI: 19 GC: 20	Caminata a intervalos por 30 minutos de caminata rápida alternando a lenta, siendo opcional la planeación y ejecución	150 min/semana	12 semanas	Un programa de caminata a intervalos en el hogar mejoró la aptitud física, los niveles de glucosa e insulina en sangre y la pérdida de masa grasa en pacientes con CA colorrectal una vez terminado su tratamiento primario
Katsourakis A. et al 2019 ⁶⁷	56	Páncreas	GI: 21 GC: 35	EA al 60% de la FC _{máx} en bicicleta estática 4 semanas post cirugía	30 min	12 semanas 3 días/semana	El EA tiene un efecto positivo en el control glucémico , pero no en los niveles de urea circulantes en pacientes post resección pancreática
Chang J. et al 2020 ⁶⁸	46	Mama	GI: 23 GC: 23	Calentamiento de 10 minutos (estiramiento y péndulo) EA: 40 min en plataformas en control con la escala de Borg ER: con bandas elásticas en extremidades al 60-80% de 1RM.	----	12 semanas 3 días/semana	El EA y ER mejoraron los parámetros lipídicos, glucémicos e insulínicos y favorecen la reducción de grasa corporal y de circunferencia abdominal en sobrevivientes de CA de mama.
CA: Cáncer; RM: Repetición Máxima; ADT: Terapia De Privación De Andrógenos; IA: Inhibidores De Aromatasa; FC _{máx} : Frecuencia Cardiaca Máxima; IL: Interleucina; ER: Ejercicio De Resistencia; EA: Ejercicio Aeróbico; RI: Resistencia A La Insulina							

1.2 Evaluación de la calidad metodológica.

En general, la calidad de la evidencia recolectada sobre los beneficios del ejercicio en los pacientes con cáncer fue buena (*tabla 4*), el 80% de los estudios obtuvieron una puntuación igual o mayor a 7 en la escala de PEDro.

La población más estudiada fue principalmente sobrevivientes de cáncer de mama, próstata, colorrectal y páncreas

El 55.5% de pacientes fueron intervenidos con un entrenamiento de 12 semanas, el 22.2 % de 16 semanas, el 11.11% de 24 semanas y de 36 semanas.

La duración promedio de cada sesión fue de 65.75 minutos.

En el 66.6% de los estudios intervinieron con Ejercicio de Resistencia (ER) en combinación con ejercicio aeróbico (EA) y el 33.3% solo con EA .

Tabla 7.2
Escala PEDro para la evaluación de la calidad metodológica.

Escala PEDro												
Referencia	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total
Bruno E. et al ⁶¹	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	9
Lee Mi et al ⁶²	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	6
Wall B. et al ⁵⁷	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	10
Conwright C. et al ⁶³	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	9
De Paulo T. et al ⁶⁴	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	9
Lee Kyuwan. et al ⁶⁵	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	8
Christensen J. et al ⁶⁶	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	10
Katsourakis A. et al ⁶⁷	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	7
Chang J. et al ⁶⁸	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	9

PEDro: + **Si**, - **No**. P1: Criterios de elección; P2: Asignación aleatoria; P3: Ocultamiento de la asignación; P4: Grupos similares en línea de base; P5: Cegamiento de los participantes; P6: Cegamiento de los terapeutas; P7: Cegamiento del evaluador; P8: Abandonos < 15%; P9: Análisis por Intención a tratar; P10: Diferencias reportadas entre grupos; P11: Punto estimado y variabilidad reportada.

2 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES

Tabla 7.3
Parámetros modificados post intervención.

ESTUDIO	PACIENTES INTERVENIDOS	DISMINUCIÓN DE PARÁMETROS
Bruno E. et al ⁶¹	18/38 47.36%	Insulina
Lee Mi et al ⁶²	62/123 50%	Insulina y glucosa en sangre
Wall B. et al ⁵⁷	50/97 51%	Glucosa y grasas
Conwright C. et al ⁶³	50/100 50%	Insulina, marcadores proinflamatorios y estradiol.
De paulo T. et al ⁶⁴	18/36 50%	Composición corporal (grasa corporal total, % masa grasa y triglicéridos).
Lee Kyuwan et al ⁶⁵	50/100 50%	Insulina, parámetros lipídicos, presión sistólica.
Christensen J. et al ⁶⁶	19/39 48%	Insulina y glucosa en sangre
Katsourakis A. et al ⁶⁷	21/56 37.5%	Glucosa
Chang G. et al ⁶⁸	23/46 50%	Parámetros lipídicos, glucémicos e insulínicos

VIII DISCUSIÓN

Este estudio permitió comprender la relación estrecha entre la hiperglucemia, el cáncer, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares. Ahora veamos, al mismo tiempo que ha aumentado la incidencia de SM en los últimos años, también aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer y ECV.¹⁴

Hablando de la relación entre la obesidad y el cáncer, se sabe que el exceso calórico crónico y la muerte celular descontrolada desencadenan inflamación sistémica principalmente en el hígado, intestino y tejido adiposo, que si lo anterior no se resuelve aumenta el riesgo de comorbilidades, entre ellas la diabetes mellitus la cual se asocia al desarrollo de varios tipos de cáncer y la progresión de estos.^{23, 69}

Por otro lado, los sobrevivientes de cáncer presentan mayor riesgo de envejecimiento cardiovascular acelerado y alteraciones cardíacas lo que conduce al desarrollo de ECV, debido a los potentes efectos cardiotóxicos de los tratamientos, en concreto, mediado por las antraciclinas y radioterapia en la zona torácica.⁷⁰

Para comprender mejor, la capacidad de realizar ejercicio disminuye hasta un 70% en pacientes con cáncer debido a que las células cancerígenas liberan sustancias que alteran el metabolismo energético que favorecen el desarrollo de fatiga relacionada al cáncer. Por otro lado, los tratamientos disminuyen la reserva cardiovascular, predisponen a un envejecimiento prematuro, aumento de estrés oxidativo celular y cambios estructurales.^{25,71,72}

Consideremos ahora, en los estudios analizados el promedio más alto de tiempo de los entrenamientos fue de 12 semanas, con una duración de 65.75 minutos por sesión, donde en el 66% de los estudios se hizo una intervención de ER combinado con EA. Lee Mi, Wall, Conwright, De Paulo, Lee Kyuwan y Chang^{57,62-65,68} demuestran que la combinación de éstos disminuye la resistencia a la insulina, la glucosa, los marcadores proinflamatorios como la IL-6 y TNF-alpha, mejora la composición corporal y los parámetros lipídicos e insulínicos.

Como lo demostró Dawson y cols⁷¹ en 2018, después de 12 semanas de entrenamiento de resistencia en pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de privación de andrógenos (ADT) aumentó la masa magra, disminuyó el porcentaje de grasa corporal y mejoró la sarcopenia. Ante la ADT la nutrición, el ejercicio cardiovascular y el entrenamiento de fuerza aceleran el metabolismo para prevenir y controlar la adiposidad y RI.⁷

Por otro lado, los estudios de Christensen, Katsourakis y Bruno^{61,66,67} trabajaron en un promedio de 70% FCmax con diferentes modalidades y herramientas (cicloergómetros, caminadoras, bicicletas estáticas) donde se observó que, sí mejoraron los niveles de insulina y glucosa, el peso corporal (sin aumento de masa magra), pero sobre todo los cambios más significativos fueron en la mejora de la aptitud aeróbica.

Lo anterior también lo sustenta Adams y cols⁷³ por medio de una investigación aleatorizada donde evaluaron el efecto del entrenamiento HIIT durante 12 semanas en 63 pacientes con cáncer de testículo obteniendo como resultado un efecto cardioprotector, una mejora en el VO₂máx, una disminución grosor arterial, de la inflamación, de valores lipídicos y la PCR que se refleja en un decremento del riesgo de daño cardiovascular en 10 años medido por la escala de Framingham.

Dicho brevemente, el ejercicio físico no solo disminuye el riesgo de daño cardiovascular en la población oncológica sino que también modula los marcadores de la función inmune e inflamación en sobrevivientes de cáncer de mama como lo sustenta Hagstrom y cols⁷⁴ después de 16 semanas de entrenamiento con una frecuencia de 3 días/semana durante 60 min al 80% de 1 repetición máxima (RM) se evidencia que a mayor fuerza muscular hay una disminución del TNF-alpha.

Consideremos ahora que el músculo esquelético es el órgano endocrino más grande del cuerpo humano y que tiene la capacidad de producir y liberar moléculas que intervienen en procesos biológicos que estimulan adaptaciones sistémicas, tisulares y celulares. Un claro ejemplo, son las mioquinas que ejercen beneficios en enfermedades asociadas a inflamación crónica, trastornos metabólicos y estrés oxidativo; en los procesos

tumorales, éstas tienen la capacidad de modificar el microambiente cancerígeno y mejorar la respuesta inmune antitumoral.⁷⁵

Con respecto al segundo punto, la capacidad para suprimir tumores es gracias a la sintonía entre las mioquinas, el microARN y los tejidos. Algunas mioquinas como la osteonectina, la oncostatina M, la decorina, la irisina e IL-6 inhiben la carcinogénesis, suprimen las tasas de proliferación e inducen a la detención del ciclo celular; otras, como la IL-7 e IL-15 participan directamente sobre la inmunidad a través del mantenimiento y proliferación de las células NK y la expansión de subpoblaciones de células T. Un caso especial, es la IL-6 la cual tiene efectos pleiotrópicos determinados por el origen de su producción (tumor o músculo esquelético).^{8, 75}

Así que, a pesar del gran impacto negativo de los tratamientos y la propia enfermedad, se cuenta con herramientas fiables y beneficiosas para disminuir las secuelas. En esta revisión se observa claramente como el ejercicio de resistencia promueve el aumento de masa magra que, a su vez favorece la disminución de insulina, glucosa y ácidos grasos; por otro lado, el ejercicio aeróbico impacta mayormente en la capacidad aeróbica. En definitiva, el ejercicio terapéutico combinado es excelente para la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas relacionadas a la hiperglucemia y obesidad, entre ellas las enfermedades cardiovasculares.

IX LIMITACIONES

1 A nivel de los estudios

Los estudios presentan una calidad buena, son pocos los de calidad excelente. No queda claro si el ejercicio terapéutico también disminuye los valores glucémicos o los parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa en pacientes con tratamiento hormonal o antitumoral activo y en neoplasias diferentes a las de mama, próstata, colorrectal y páncreas, debido a que, los protocolos se centran en neoplasias sólidas. Por otro lado, los estudios en población infantil son pocos.

2 A nivel de la revisión y de los resultados

El análisis cualitativo realizado en la presente revisión tiene como limitaciones, que solo podemos evaluar lo reportado en cada estudio y no lo bien que fue realizado. Por otro lado, la restricción de las publicaciones en idioma inglés y el tipo de intervención enfocado solamente a la práctica de ejercicio sin incluir otro tipo de intervenciones como la modificación en los hábitos alimenticios y calidad del sueño.

X CONCLUSIONES

Lo expuesto a lo largo de este trabajo permite arribar a la conclusión de que es indiscutible la coexistencia de hiperinsulinemia, hiperglucemia, aumento de grasa visceral y dislipidemia en los pacientes con cáncer, principalmente en los sobrevivientes que recibieron hormonoterapia.

Es fundamental entender el impacto de la hiperglucemia sobre la salud en la población oncológica previo o posterior al tratamiento, lo anterior ayudará al profesional de la salud a prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, complicaciones sistémicas, la recurrencia de la enfermedad y la disminución de la mortalidad.

De manera específica, el ejercicio terapéutico aeróbico y de resistencia es una excelente herramienta para contrarrestar el impacto negativo de los tratamientos antineoplásicos sobre el metabolismo de la glucosa, por lo que es fundamental realizar una correcta prescripción basada en el modelo FITT posterior a una evaluación fisioterapéutica y médica concisa, lo que tendrá como finalidad disminuir los efectos adversos, mejorar la calidad de vida e independencia y estimular una adherencia a largo plazo. Antes de indicar ejercicio es fundamental tomar en cuenta las alteraciones sistémicas, los valores hematológicos, la condición cardiovascular, musculoesquelética, respiratoria, gastrointestinal y neurológica.

Además del ejercicio, las modificaciones en el estilo de vida como una alimentación equilibrada, la disminución del consumo de alcohol y tabaco favorecen a que disminuyan las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer, no solo eso, también mejoran la composición corporal y disminuyen los factores de riesgo para desarrollar síndrome metabólico y por ende ECV.

Las investigaciones son limitadas respecto a, si el ejercicio impacta de la misma manera en el metabolismo de la glucosa de pacientes con cáncer activo, neoplasias líquidas y metástasis, por lo que tenemos un área de investigación muy amplia. Por tanto, es fundamental que, con los resultados de esta investigación se intervenga con ejercicio terapéutico antes, durante o posterior al tratamiento en esta población ya que, el ejercicio tiene un rol muy importante en la protección contra patologías, principalmente metabólicas.

XI REFERENCIAS

1. Herrera Gómez A, Ñamendis Silva S, Meneses García A. Manual de oncología procedimientos medico quirúrgicos. Sexta. México, D.F.; 2016.
2. Yu Y, Gong L, Ye J. The Role of Aberrant Metabolism in Cancer: Insights Into the Interplay Between Cell Metabolic Reprogramming, Metabolic Syndrome, and Cancer. *Front Oncol.* 2020;10(June):1–9.
3. GLOBAL CANCER OBSERVATORY of World Health Organization [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
4. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, Weinberg RA. *Cancer Principles and Practice of Oncology.* Novena. Health WK, editor. 2012. 2,800.
5. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):337–50.
6. Webber S. *International Diabetes Federation.* Vol. 102, Diabetes Research and Clinical Practice. 2013. 147–148 p.
7. Di Sebastiano KM, Pinthus JH, Duivenvoorden WCM, Mourtzakis M. Glucose impairments and insulin resistance in prostate cancer: the role of obesity, nutrition and exercise. *Obes Rev.* 2018;19(7):1008–16.
8. Kiwata JL, Dorff TB, Schroeder ET, Gross ME, Dieli-Conwright CM. A review of clinical effects associated with metabolic syndrome and exercise in prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet].* 2016;19(4):323–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/pcan.2016.25>
9. Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, Ando M, Song M, Tamimi RM, et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(10):656–73.
10. Granados Garcia M, Arrieta Rodriguez O, Cantú de León D. *Oncología y cirugía. Bases y principios.* Primera. 2013. 745 p.
11. Scharping NE, Delgoffe GM. Tumor microenvironment metabolism: A new checkpoint for anti-tumor immunity. *Vaccines.* 2016;4(4):1–15.
12. Neophytou CM, Panagi M, Stylianopoulos T, Papageorgis P. The role of tumor microenvironment in cancer metastasis: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Cancers (Basel).* 2021;13(9).
13. Squires RW, Shultz AM, Herrmann J. Exercise Training and Cardiovascular Health in Cancer Patients. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(3).
14. Gathirua-Mwangi WG, Monahan PO, Murage MJ, Zhang J. Metabolic syndrome and total cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Causes Control.* 2017;28(2):127–36.
15. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Jimenez MTB, et al. Vascular inflammation and oxidative stress: Major triggers for cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019.
16. Calderillo Ruiz M, Quintana Quintana G. *Oncología General Para Profesionales De La Salud De Primer Contacto [Internet].* Rivera Rivera S, editor. México; 2017. 106–116 p. Disponible en: www.permanyer.com
17. Stubblefield M, O'Dell MW. *Cancer Rehabilitation Principles and Practice.* Primera. 2009. 1093 p.
18. Institute National Cancer INH. Radioterapia para tratar el cáncer publicada originalmente por el

- Instituto Nacional del Cáncer. [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia/efectos-secundarios>
19. Chabner BA, Lynch TJJ, Longo DL. Harrison: Manual de Oncología. Primera. México, D.F.: MCGRAW-HILL / INTERAMERICANA DE MEXICO; 2009. 648 p.
 20. Institute National Cancer INH. Efectos secundarios de la inmunoterapia publicada originalmente por el Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/efectos-secundarios>
 21. López Chicharro J, Fernández Vaquero A. Fisiología del Ejercicio. En: 3a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 939–47.
 22. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(2):118–27.
 23. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, Dietert RR, Will Y, La Merrill MA, et al. Metabolic syndrome and associated diseases: From the bench to the clinic. *Toxicol Sci*. 2018;162(1):36–42.
 24. Organization WH. Cardiovascular Diseases [Internet]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
 25. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21):E997–1012.
 26. Organization WH. Hypertension [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/hypertension#tab=tab_1
 27. De Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, De Martins WA. Hypertension in patients with cancer. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(3):246–52.
 28. Defronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–95.
 29. Organization WH. Obesity and Overweight [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 30. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular Consequences of Metabolic Syndrome Johnathan. *Physiol Behav*. 2016;176(1):100–106.
 31. Ahima RS. Metabolic syndrome - A Comprehensive Textbook [Internet]. Vol. 43, Springer Reference. 2016. 1–880 p. Disponible en: <http://www.springer.com/us/book/9783319112503>
 32. Holden SE. Diabetes and cancer. *Endocr Dev*. 2016;31:135–45.
 33. Venturini E, Iannuzzo G, D'andrea A, Pacileo M, Tarantini L, Canale ML, et al. Oncology and cardiac rehabilitation: An underrated relationship. *J Clin Med*. 2020;9(6):1–25.
 34. Kabat GC, Kim MY, Lane DS, Zaslavsky O, Ho GYF, Luo J, et al. Serum glucose and insulin and risk of cancers of the breast, endometrium, and ovary in postmenopausal women. *Eur J Cancer Prev*. 2018;27(3):261–8.
 35. Shahid RK, Ahmed S, Le D, Yadav S. Diabetes and cancer: Risk, challenges, management and outcomes. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):1–21.
 36. British J, Societies D. The Management of Glycaemic Control in People with Cancer Guidance for the oncology and diabetes multidisciplinary team Report of a working party on behalf of the UK Chemotherapy Board and Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. 2021;(September).

Disponibile en: <https://abcd.care/joint-british-diabetes-societies-jbds-inpatient-care-group>

37. Hammer M, Storey S, Hershey DS, Brady VJ, Davis E, Mandolfo N, et al. Hyperglycemia and Cancer: A State-of-The-Science Review. *Oncol Nurs Forum*. 2019;46(4):459–72.
38. Supabphol S, Seubwai W, Wongkham S, Saengboonmee C. High glucose: an emerging association between diabetes mellitus and cancer progression. *J Mol Med*. 2021;99(9):1175–93.
39. Kim DS, Scherer PE. Obesity, diabetes, and increased cancer progression. *Diabetes Metab J*. 2021;45(6):799–812.
40. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Nutrients*. 2019;11(7):1–18.
41. Yuanjie P, Groß M, Goyal A, Polycarpou-Schwarz M, Miersch T, Ernst A-S and etal. Diabetes, plasma glucose and incidence of fatty liver, cirrhosis and liver cancer: a prospective study of 0.5 million people. *Hepatology*. 2017;77(5):1–36.
42. Hu Y, Zhang X, Ma Y, Yuan C, Wang M, Wu K, et al. Incident Type 2 Diabetes Duration and Cancer Risk: A Prospective Study in Two US Cohorts. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(4):381–9.
43. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(sup):S140–57.
44. Chueh HW, Yoo JH. Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(2):82.
45. Zhang F, Wang S, Liang S, Yu C, Li S, Chen H, et al. Identification of Subclinical Myocardial Dysfunction in Breast Cancer Patients with Metabolic Syndrome after Cancer-Related Comprehensive Therapy. *Cardiol Res Pract*. 2021;2021.
46. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiología del ejercicio. Nutrición, rendimiento y salud*. 8th ed. 2015. 1089 p.
47. Mina DS, Sabiston CM, Au D, Fong AJ, Capozzi LC, Langelier D, et al. Connecting people with cancer to physical activity and exercise programs: A pathway to create accessibility and engagement. *Curr Oncol*. 2018;25(2):149–62.
48. Fiuzza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013;28(5):330–58.
49. Schmitz KH. Exercise Oncology: Prescribing Physical Activity Before and After a Cancer Diagnosis. *Exercise Oncology: Prescribing Physical Activity Before and After a Cancer Diagnosis*. 2020. 1–441 p.
50. Philippou A, Papadopetraki A, Maridaki M, Koutsilieris M. *Cancer Patients During and After*. 2020;(November).
51. Uclés Villalobos V, Espinoza Reyes RA. Prescripción del ejercicio en el paciente con cáncer. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD*. 2017;7(2):11–8.
52. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, Howe CL, Kushi LH, Caan BJ, et al. American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(3):230–62.
53. NCCN. Survivorship Guideline: Care for Healthy Living. *Natl Compr Cancer Cent* [Internet]. 2020;(Version 2.2020). Disponible en: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/survivorship-hl-patient.pdf>
54. Barbosa-Cortés L, López-Alarcón M, Mejía-Aranguré JM, Klünder-Klünder M, del Carmen Rodríguez-

- Zepeda M, Rivera-Márquez H, et al. Adipokines, insulin resistance, and adiposity as a predictors of metabolic syndrome in child survivors of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia of a developing country. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1–13.
55. Kelly L, Holmberg PM, Schroeder ET, Loza A, Lin X, Moody A, et al. Effect of home-based strength training program on IGF-I, IGFBP-1 and IGFBP-3 in obese Latino boys participating in a 16-week randomized controlled trial. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;1–9.
56. Wang Y, Jin B, Paxton RJ, Yang W, Wang X, Jiao Y, et al. The effects of exercise on insulin, glucose, IGF-axis and CRP in cancer survivors: Meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(1):1–10.
57. Wall BA, Galvão DA, Fatehee N, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, et al. Exercise improves VO₂max and body composition in androgen deprivation therapy-treated prostate cancer patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(8):1503–10.
58. Paul KL. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(5 Suppl 1):76–82.
59. Bordignon C, Dos Santos BS, Rosa DD. Impact of Cancer Cachexia on Cardiac and Skeletal Muscle: Role of Exercise Training. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):1–15.
60. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Publica Mex*. 2004;46(6):559–84.
61. Bruno E, Roveda E, Vitale J, Montaruli A, Berrino F, Villarini A, et al. Effect of aerobic exercise intervention on markers of insulin resistance in breast cancer women. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27(2):1–9.
62. Lee MK, Kim JY, Kim D II, Kang DW, Park J hye, Ahn KY, et al. Effect of home-based exercise intervention on fasting insulin and Adipocytokines in colorectal cancer survivors: a randomized controlled trial. *Metabolism [Internet]*. 2017;76:23–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.07.005>
63. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA, et al. Effects of aerobic and resistance exercise on metabolic syndrome, sarcopenic obesity, and circulating biomarkers in overweight or obese survivors of breast cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):875–83.
64. de Paulo TRS, Winters-Stone KM, Viesel J, Rossi FE, Simões RR, Tosello G, et al. Effects of resistance plus aerobic training on body composition and metabolic markers in older breast cancer survivors undergoing aromatase inhibitor therapy. *Exp Gerontol [Internet]*. 2018;111(July):210–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.07.022>
65. Lee K, Tripathy D, Demark-Wahnefried W, Courneya KS, Sami N, Bernstein L, et al. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Intervention on Cardiovascular Disease Risk in Women with Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(5):710–4.
66. Christensen JF, Sundberg A, Osterkamp J, Thorsen-Streit S, Nielsen AB, Olsen CK, et al. Interval Walking Improves Glycemic Control and Body Composition after Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):3701–12.
67. Katsourakis A, Vrabas I, Dimitriadis C, Apostolidis S, Aggelopoulos S, Chatzis I, et al. How Exercise Can Influence Oxidative Stress and Glucose Levels after Pancreatic Resection: A Randomised Controlled Trial. *Dig Surg*. 2020;37(3):205–10.
68. Chang JS, Kim TH, Kong ID. Exercise intervention lowers aberrant serum WISP-1 levels with insulin

resistance in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67794-w>

69. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):1–21.
70. Howden EJ, Bigaran A, Beaudry R, Fraser S, Selig S, Foulkes S, et al. Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for the prevention of cardiovascular dysfunction in breast cancer patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(3):305–15.
71. J.K. D, T.B. D, E. TS, C.J. L, M.E. G, C.M. D-C. Impact of resistance training on body composition and metabolic syndrome variables during androgen deprivation therapy for prostate cancer: A pilot randomized controlled trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2018;18(1):1–15. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621506743%0A> <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4306-9>
72. van Vulpen JK, Schmidt ME, Velthuis MJ, Wiskemann J, Schneeweiss A, Vermeulen RCH, et al. Effects of physical exercise on markers of inflammation in breast cancer patients during adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018;168(2):421–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4608-7>
73. Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, Stickland MK, Fairey AS, North S, et al. Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: A phase 2 randomized controlled trial. *Cancer*. 2017;123(20):4057–65.
74. Hagstrom AD, Marshall PWM, Lonsdale C, Papalia S, Cheema BS, Toben C, et al. The effect of resistance training on markers of immune function and inflammation in previously sedentary women recovering from breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(3):471–82.
75. Papadopetraki A, Maridaki M, Zagouri F, Dimopoulos, Koutsilieris M, Philippou A. Physical Exercise Restrains Cancer Progression through Muscle-Derived Factors. *Cancers (Basel)*. 2022;14(8):1–16.

XII ANEXOS

1 Escala PEDro para la evaluación de la calidad metodológica

La escala PEDro está basada en la lista Delphi desarrollada por Verhagen y colaboradores en el Departamento de Epidemiología, Universidad de Maastricht (*Verhagen AP et al (1998). The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology, 51(12):1235-41*). En su mayor parte, la lista está basada en el consenso de expertos y no en datos empíricos. Dos ítems que no formaban parte de la lista Delphi han sido incluidos en la escala PEDro (ítems 8 y 10). Conforme se obtengan más datos empíricos, será posible “ponderar” los ítems de la escala, de modo que la puntuación en la escala PEDro refleje la importancia de cada ítem individual en la escala.

El propósito de la escala PEDro es ayudar a los usuarios de las bases de datos PEDro a identificar con rapidez cuales de los ensayos clínicos aleatorios (ej. RCTs o CCTs) pueden tener suficiente validez interna (criterios 2-9) y suficiente información estadística para hacer que sus resultados sean interpretables (criterios 10-11). Un criterio adicional (criterio 1) que se relaciona con la validez externa (“generalizabilidad” o “aplicabilidad” del ensayo) ha sido retenido de forma que la lista Delphi esté completa, pero este criterio no se utilizará para el cálculo de la puntuación de la escala PEDro reportada en el sitio web de PEDro.

La escala PEDro no debería utilizarse como una medida de la “validez” de las conclusiones de un estudio. En especial, avisamos a los usuarios de la escala PEDro que los estudios que muestran efectos de tratamiento significativos y que puntúen alto en la escala PEDro, no necesariamente proporcionan evidencia de que el tratamiento es clínicamente útil. Otras consideraciones adicionales deben hacerse para decidir si el efecto del tratamiento fue lo suficientemente elevado como para ser considerado clínicamente relevante, si sus efectos positivos superan a los negativos y si el tratamiento es costo-efectivo. La escala no debería utilizarse para comparar la “calidad” de ensayos realizados en las diferentes áreas de la terapia, básicamente porque no es posible cumplir con todos los ítems de la escala en algunas áreas de la práctica de la fisioterapia.

Última modificación el 21 de junio de 1999. Traducción al español el 30 de diciembre de 2012

Escala PEDro-Español

1. Los criterios de elección fueron especificados no si donde:
 2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos) no si donde:
 3. La asignación fue oculta no si donde:
 4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes no si donde:
 5. Todos los sujetos fueron cegados no si donde:
 6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados no si donde:
 7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados no si donde:
 8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos no si donde:
 9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por "intención de tratar" no si donde:
 10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave no si donde:
 11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave no si donde:
-

Notas sobre la administración de la escala PEDro:

- Todos los criterios **Los puntos solo se otorgan cuando el criterio se cumple claramente.** Si después de una lectura exhaustiva del estudio no se cumple algún criterio, no se debería otorgar la puntuación para ese criterio.
- Criterio 1 Este criterio se cumple si el artículo describe la fuente de obtención de los sujetos y un listado de los criterios que tienen que cumplir para que puedan ser incluidos en el estudio.
- Criterio 2 Se considera que un estudio ha usado una designación al azar si el artículo aporta que la asignación fue aleatoria. El método preciso de aleatorización no precisa ser especificado. Procedimientos tales como lanzar monedas y tirar los dados deberían ser considerados aleatorios. Procedimientos de asignación cuasi-aleatorios, tales como la asignación por el número de registro del hospital o la fecha de nacimiento, o la alternancia, no cumplen este criterio.
- Criterio 3 *La asignación oculta* (enmascaramiento) significa que la persona que determina si un sujeto es susceptible de ser incluido en un estudio, desconocía a que grupo iba a ser asignado cuando se tomó esta decisión. Se puntúa este criterio incluso si no se aporta que la asignación fue oculta, cuando el artículo aporta que la asignación fue por sobres opacos sellados o que la distribución fue realizada por el encargado de organizar la distribución, quien estaba fuera o aislado del resto del equipo de investigadores.
- Criterio 4 Como mínimo, en estudios de intervenciones terapéuticas, el artículo debe describir al menos una medida de la severidad de la condición tratada y al menos una medida (diferente) del resultado clave al inicio. El evaluador debe asegurarse de que los resultados de los grupos no difieran en la línea base, en una cantidad clínicamente significativa. El criterio se cumple incluso si solo se presentan los datos iniciales de los sujetos que finalizaron el estudio.
- Criterio 4, 7-11 *Los Resultados clave* son aquellos que proporcionan la medida primaria de la eficacia (o ausencia de eficacia) de la terapia. En la mayoría de los estudios, se usa más de una variable como una medida de resultado.
- Criterio 5-7 *Cegado* significa que la persona en cuestión (sujeto, terapeuta o evaluador) no conocía a que grupo había sido asignado el sujeto. Además, los sujetos o terapeutas solo se consideran "cegados" si se puede considerar que no han distinguido entre los tratamientos aplicados a diferentes grupos. En los estudios en los que los resultados clave sean auto administrados (ej. escala visual analógica, diario del dolor), el evaluador es considerado cegado si el sujeto fue cegado.

- Criterio 8 Este criterio solo se cumple si el artículo aporta explícitamente *tanto* el número de sujetos inicialmente asignados a los grupos *como* el número de sujetos de los que se obtuvieron las medidas de resultado clave. En los estudios en los que los resultados se han medido en diferentes momentos en el tiempo, un resultado clave debe haber sido medido en más del 85% de los sujetos en alguno de estos momentos.
- Criterio 9 El análisis por *intención de tratar* significa que, donde los sujetos no recibieron tratamiento (o la condición de control) según fueron asignados, y donde las medidas de los resultados estuvieron disponibles, el análisis se realizó como si los sujetos recibieran el tratamiento (o la condición de control) al que fueron asignados. Este criterio se cumple, incluso si no hay mención de análisis por intención de tratar, si el informe establece explícitamente que todos los sujetos recibieron el tratamiento o la condición de control según fueron asignados.
- Criterio 10 Una comparación estadística *entre grupos* implica la comparación estadística de un grupo con otro. Dependiendo del diseño del estudio, puede implicar la comparación de dos o más tratamientos, o la comparación de un tratamiento con una condición de control. El análisis puede ser una comparación simple de los resultados medidos después del tratamiento administrado, o una comparación del cambio experimentado por un grupo con el cambio del otro grupo (cuando se ha utilizado un análisis factorial de la varianza para analizar los datos, estos últimos son a menudo aportados como una interacción grupo x tiempo). La comparación puede realizarse mediante un contraste de hipótesis (que proporciona un valor "p", que describe la probabilidad con la que los grupos difieran sólo por el azar) o como una estimación de un tamaño del efecto (por ejemplo, la diferencia en la media o mediana, o una diferencia en las proporciones, o en el número necesario para tratar, o un riesgo relativo o hazard ratio) y su intervalo de confianza.
- Criterio 11 Una *estimación puntual* es una medida del tamaño del efecto del tratamiento. El efecto del tratamiento debe ser descrito como la diferencia en los resultados de los grupos, o como el resultado en (cada uno) de todos los grupos. Las *medidas de la variabilidad* incluyen desviaciones estándar, errores estándar, intervalos de confianza, rango intercuartílicos (u otros rangos de cuantiles), y rangos. Las estimaciones puntuales y/o las medidas de variabilidad deben ser proporcionadas gráficamente (por ejemplo, se pueden presentar desviaciones estándar como barras de error en una figura) siempre que sea necesario para aclarar lo que se está mostrando (por ejemplo, mientras quede claro si las barras de error representan las desviaciones estándar o el error estándar). Cuando los resultados son categóricos, este criterio se cumple si se presenta el número de sujetos en cada categoría para cada grupo.