UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO DE FISIOTERAPIA

Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

Efectos del ejercicio terapéutico en mujeres adultas con cáncer de mama sobre la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia basada en antraciclinas

AUTOR: Ortega de Toro, Lucía

TUTOR: Nouni García, Rauf

Departamento: Patología y cirugía

Curso académico: 2024 – 2025

Convocatoria: Junio

Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

ÍNDICE

RESUMEN **1**

ABSTRACT **2**

1. INTRODUCCIÓN **3**

2. OBJETIVOS **6**

2.1.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 6

2.2.PREGUNTA PICO 6

2.3.OBJETIVO PRINCIPAL 6

2.4.OBJETIVOS SECUNDARIOS 6

3. MATERIAL Y MÉTODOS **7**

3.1.FUENTES DE INFORMACIÓN, ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y PROCESO DE SELECCIÓN 7

3.2.CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD 7

3.3.RECOGIDA DE DATOS 9

3.4.RIESGO DE SESGO (EVALUACIÓN DE CALIDAD) 9

3.5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE DATOS 9

4. RESULTADOS **10**

4.1.CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN 10

4.2.CARACTERÍSTICAS DE LAS INTERVENCIONES MEDIANTE EJERCICIO TERAPÉUTICO 10

4.3.MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD 11

4.3.1. ECOCARDIOGRAFÍA 11

4.3.2. CAPACIDAD FUNCIONAL 12

4.3.3. BIOMARCADORES CARDÍACOS 12

4.3.4. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS 12

4.4.CALIDAD METODOLÓGICA 13

5. DISCUSIÓN **14**

5.1.EFECTOS DEL EJERCICIO TERAPÉUTICO SOBRE LA CARDIOTOXICIDAD 14

5.2.TIPOS Y PROTOCOLOS DE EJERCICIO MÁS EFECTIVOS 16

5.3.MOMENTO MÁS ADECUADO PARA LA INTERVENCIÓN 16

5.4.INFLUENCIA SOBRE BIOMARCADORES DE DAÑO CARDIACO Y CAPACIDAD FUNCIONAL 17

5.5.LIMITACIONES 17

6. CONCLUSIÓN **19**

7. ANEXO DE FIGURAS Y TABLAS **20**

ANEXO 1: Diagrama de flujo 20

ANEXO 2. Resumen de artículos analizados 21

ANEXO 3. Análisis de calidad metodológica según la escala PEDro 29

ANEXO 4. Análisis de calidad según la escala JBI Critical Appraisal Tools para estudios cuasi-experimentales. 30

ANEXO 5. Análisis de calidad según la escala JBI Critical Appraisal Tools para estudios de cohortes 31

ANEXO 6. Certificado autorización COIR 32

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS **33**

Biblioteca UNIVERSITAS Miguel Hernández

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión 8

Tabla 2: Estrategia de búsqueda. Elaboración propia..... 8

Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de mama es el más común entre las mujeres y su tratamiento, especialmente la quimioterapia basada en antraciclinas se asocia a efectos cardiotóxicos. El ejercicio terapéutico ha surgido como estrategia complementaria para intentar mitigar estas complicaciones.

OBJETIVOS: Analizar los efectos del ejercicio terapéutico sobre la cardiotoxicidad en mujeres adultas con cáncer de mama tratadas con quimioterapia basadas en antraciclinas. Se evaluaron el tipo, momento y parámetros más eficaces del ejercicio terapéutico para reducir daño cardiaco.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó una búsqueda en PudMed, Scopus y Embase. Se añadieron los filtros: publicados en los últimos 10 años; humanos; idioma en inglés o español; y ensayos clínicos y estudios observacionales.

RESULTADOS: Se incluyeron 7 estudios. El ejercicio terapéutico mejoró consistentemente la capacidad cardiorrespiratoria, y mostró posibles efectos protectores sobre biomarcadores cardíacos, parámetros hemodinámicos y función diastólica. No se observaron cambios significativos en los parámetros de función cardíaca. Las intervenciones más efectivas combinaron ejercicio aeróbico y de resistencia durante al menos 8 semanas, aplicadas preferentemente durante la quimioterapia.

CONCLUSIÓN: El ejercicio terapéutico parece ser una intervención segura y beneficiosa para reducir la cardiotoxicidad en mujeres con cáncer de mama, aunque no modifica parámetros de función cardiaca. Se requieren más estudios con diseños homogéneos y seguimiento a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Ejercicio terapéutico; Aptitud física; Enfermedad Cardiopulmonar; Trastornos químicamente inducidos; Cáncer de Mama.

Biblioteca

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast cancer is the most common cancer among women, and its treatment, particularly anthracycline-based chemotherapy, is associated with cardiotoxic effects. Exercise therapy has emerged as a complementary strategy to help mitigate these complications.

OBJECTIVES: To analyze the effects of exercise therapy on cardiotoxicity in adult women with breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. The most effective type, timing, and parameters of exercise therapy to reduce cardiac damage were evaluated.

MATERIAL AND METHODS: A literature search was conducted in PudMed, Scopus, an Embase. Filters applied included: articles published in the last 10 years, human studies, English or Spanish language, and clinical trial for observational studies.

RESULTS: 7 studies were included. Exercise therapy consistently improved cardiorespiratory capacity and diastolic function. No significant changes were observed in cardiac function parameters. The most effective interventions combined aerobic and resistance exercise for a minimum of eight weeks, preferably implemented during chemotherapy.

CONCLUSION: Exercise therapy appears to be a safe and beneficial intervention to reduce cardiotoxicity in women with breast cancer, although it does not modify cardiac function parameters. Further studies with homogeneous designs and long-term follow-up are needed.

KEYWORDS: exercise therapy, physical fitness, heart diseases, chemically induced, breast cancer.

Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el tumor maligno más diagnosticado en mujeres a nivel mundial y constituye la principal causa de muerte por tumores malignos en este grupo poblacional. En 2018, se diagnosticaron aproximadamente 2,089 millones de casos de CM en mujeres a nivel mundial, con mayor incidencia en países industrializados (1). Según los datos más recientes de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) 2024, la incidencia del CM en España es de 145 casos por cada 100.000 mujeres, lo que lo posiciona en el cáncer más prevalente en la población española en la actualidad, así como la tercera causa de muerte por éste (2).

A pesar de su potencial metastásico, capaz de diseminarse a órganos distantes como huesos, hígado, pulmones y cerebro, el diagnóstico temprano es fundamental para mejorar el pronóstico y aumentar las tasas de supervivencia (3).

Desde un punto de vista molecular e histológico, el CM se clasifica en tres subtipos: tumores con receptores hormonales (receptor de estrógeno [ER+] o receptor de progesterona [PR+]), los que sobreexpresan el receptor humano del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2+), y el cáncer de mama triple negativo (CMTN), que no expresa ninguno de los marcadores anteriores (4). Esta clasificación permite personalizar los tratamientos, adaptándolos a las características específicas del tumor de cada paciente, lo que ha mejorado significativamente los resultados terapéuticos (1).

El abordaje del CM incluye estrategias quirúrgicas y tratamientos oncológicos médicos. Entre estos últimos, el tratamiento adyuvante, que comprende quimioterapia (QT), radioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia o combinaciones de estas, se utiliza con el objetivo de reducir el riesgo de recurrencia tras la cirugía (1,5) . En casos de cáncer localmente avanzado o inoperable, la terapia neoadyuvante se emplea para reducir el tamaño tumoral y, en algunos casos, convierte tumores inicialmente inoperables en operables (6).

A pesar de los avances terapéuticos, la prolongación de la esperanza de vida puede asociarse con efectos secundarios que afectan distintos órganos. Entre ellos, las complicaciones cardiovasculares ocupan un lugar destacado debido al uso de fármacos cardiotóxicos como antraciclinas (ANT), trastuzumab, pertuzumab y taxanos, así como la radioterapia. Estas pueden manifestarse como disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca (IC), isquemia, arritmias y daño endotelial, lo que incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares a corto y largo plazo (7,8).

Actualmente, las ANT y los taxanos constituyen los principales grupos de fármacos empleados en el tratamiento del CM. En particular, las ANT se consideran esenciales tanto en terapias adyuvantes como paliativas, actuando sobre el ADN, interfiriendo en distintos niveles del ciclo celular, lo que impide la proliferación de las células cancerígenas (9). No obstante, las ANT siguen siendo uno de los agentes más cardiotóxicos utilizados en oncología. Esta toxicidad está directamente relacionada con la dosis acumulada, ya que, a mayor exposición, mayor es el riesgo de desarrollar efectos adversos cardiovasculares a largo plazo (10).

Para la evaluación de la cardiotoxicidad, la resonancia magnética cardíaca (RMC) se considera el estándar de oro para evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) debido a su alta precisión y reproducibilidad. Sin embargo, la detección temprana de cardiotoxicidad también se apoya en biomarcadores como troponinas (TnT y TnI) y péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP), cuya elevación puede predecir el daño miocárdico antes de que se presenten síntomas (11).

En este contexto, el ejercicio físico emerge como una estrategia complementaria prometedora para mitigar los efectos adversos del tratamiento oncológico (12). La práctica regular de ejercicio de intensidad moderada a vigorosa se asocia con una reducción del riesgo de mortalidad por diversas causas, incluidas enfermedades cardiovasculares (ECV), hipertensión, accidente cerebrovascular, síndrome metabólico, diabetes y cáncer. Además, las personas físicamente activas presentan una mayor esperanza de vida y menores tasas de mortalidad por ECV y cáncer en comparación con la población (13).

El ejercicio es seguro y eficaz para mejorar la condición cardiorrespiratoria, la composición corporal, la fuerza muscular y la calidad de vida de las pacientes con CM. Además, puede reducir la fatiga, moderar los efectos psicológicos adversos del tratamiento, mejorar el estado de ánimo y favorecer un mejor manejo de los síntomas secundarios.

No obstante, su implementación en la práctica clínica aún requiere estandarización basada en evidencia de mayor calidad (14). Al ser una intervención no farmacológica, de bajo coste, adaptable y con beneficios multisistémicos, el ejercicio presenta un recurso valioso para el cuidado integral de las pacientes. En este ámbito, los fisioterapeutas, desempeñan un papel clave en la prescripción, supervisión y ajuste de programas de ejercicio que se adapten a las necesidades específicas de cada paciente.

Aunque estudios previos han informado resultados mixtos e inconsistentes sobre los efectos del ejercicio en los resultados cardiovasculares, aún existen lagunas sobre el momento, tipo y dosis óptimos del ejercicio terapéutico (ET) para mitigar la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento del cáncer. Por ello, se necesitan modelos explicativos que respalden sus posibles beneficios y sirvan de base para futuros estudios clínicos (15–17).

Por todo lo anterior, el presente trabajo analiza los efectos del ET sobre la cardiotoxicidad en pacientes con CM. A través de una revisión bibliográfica, se pretende explorar cómo las intervenciones basadas en ejercicio pueden prevenir o mitigar las complicaciones cardiovasculares asociadas a los tratamientos oncológicos, en particular a la QT basada en ANT.

Este trabajo no solo pretende buscar la evidencia disponible sobre los efectos del ET en la cardiotoxicidad, sino también identificar vacíos en la investigación actual. Esto permitirá establecer una base sólida para futuras investigaciones y contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la evidencia que puedan integrarse en la práctica clínica de la fisioterapia oncológica y cardio-oncológica.

2. OBJETIVOS

2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los efectos del ET en mujeres adultas con CM sobre la cardiotoxicidad inducida por QT basada en ANT?

2.2. PREGUNTA PICO

P: Mujeres adultas (>18 años) con CM que reciben QT basada en ANT.

I: ET o programas de rehabilitación física administrados antes, durante o después de la QT basada en ANT.

C: Atención estándar sin intervención de ET o con un nivel mínimo de actividad física.

O: Medidas objetivas de cardiotoxicidad ((FEVI, biomarcadores cardíacos, incidencia de insuficiencia cardíaca (IC), deformidad longitudinal global (GLS)), y medidas de capacidad funcional (consumo máximo de oxígeno (VO_2máx), relación entre la velocidad de llenado temprano y auricular (E/A), entre otros).

2.3. OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer los efectos del ET en mujeres adultas con CM sobre la cardiotoxicidad tras recibir QT basada en ANT.

2.4. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar los tipos y protocolos de ET más efectivos para mitigar la cardiotoxicidad.
- Determinar el mejor momento para aplicar el ET y conseguir mitigar la cardiotoxicidad según la evidencia disponible (antes/durante/después del tratamiento).
- Evaluar la influencia del ET sobre parámetros indicativos de daño cardiaco (FEVI, biomarcadores cardiacos, VO_2máx…).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación ha sido aprobada por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche con el COIR: **TFG.GFI.RNG.LODT.250220** *(Anexo 6).*

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica utilizando las bases de datos Pubmed, Embase y Scopus, el 16 de mayo de 2025.

3.1. FUENTES DE INFORMACIÓN, ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y PROCESO DE SELECCIÓN

Se realizó la búsqueda de palabras clave a través de Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS). Las palabras clave empleadas en la búsqueda fueron "exercise therapy", "physical fitness", "exercise", "heart diseases", "chemically induced" y "breast cancer" como término MeSH y como término libre "cardiotoxicity". Estas se combinaron utilizando los operadores booleanos AND y/o OR.

Los filtros de búsqueda establecidos fueron los siguientes: publicados en los últimos 10 años; humanos; idioma en inglés y español; y ensayos clínicos y estudios observacionales.

La selección y extracción de datos se ha realizado siguiendo las normas internacionales PRISMA para revisiones sistemáticas (18).

3.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los estudios seleccionados en esta revisión incluyeron a mujeres mayores de 18 años con CM tratadas con QT basadas en ANT, quienes participaron en un programa de ejercicio terapéutico. Posteriormente, se evaluaron parámetros cardíacos para determinar su impacto en la cardiotoxicidad.

Los criterios de selección resumidos se muestran en la *Tabla 1:*

Tabla 1: *Criterios de inclusión y exclusión*

CRITERIOS DE INCLUSION	- Mujeres adultas que están por recibir, en tratamiento o en seguimiento reciente tras QT para CM. - CM de cualquier tipo y estadio. - Estudios experimentales y estudios observacionales. - Intervención de ejercicio terapéutico de cualquier tipo (resistencia, aeróbico, anaeróbico…) - Medidas cardiacas para medir la cardiotoxicidad.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	- Supervivientes de CM en las intervenciones (más de 5 años). - Tratamiento oncológico que no sea con QT (radioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal…)

Las ecuaciones de búsqueda se muestran en la *Tabla 2***:**

Tabla 2: *Estrategia de búsqueda. Elaboración propia*

PUBMED	(((((("exercise therapy"[Title/Abstract]) OR ("physical fitness"[Title/Abstract])) OR ("exercise"[Title/Abstract])) AND ("cardiotoxicity"[Title/Abstract])) OR ("heart diseases"[Title/Abstract])) AND ("breast cancer"[Title/Abstract])
EMBASE	(('exercise':ti,ab OR 'fitness':ti,ab OR 'kinesiotherapy':ti,ab) AND 'cardiotoxicity':ti,ab OR 'heart disease':ti,ab OR 'chemically induced':ti,ab) AND ('breast cancer'/exp OR 'breast cancer')
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY (exercise) OR TITLE-ABS-KEY (exercise AND therapy) OR TITLE-ABS-KEY (physical AND activity) AND TITLE-ABS-KEY (cardiotoxicity) OR TITLE-ABS-KEY (heartdiseases) OR TITLE-ABS-KEY (chemically AND induced) AND TITLE-ABS-KEY (breast AND cancer) AND TITLE-ABS-KEY (clinical AND trial) OR TITLE-ABS-KEY (rct))

3.3. RECOGIDA DE DATOS

La extracción de datos fue realizada por un único investigador. Los datos a extraer fueron: autor principal, año de publicación y lugar en que se llevó a cabo el estudio; criterios de selección de la población incluida en el estudio; tamaño muestral del estudio, intervención, mediciones de los parámetros y resultados obtenidos.

3.4. RIESGO DE SESGO (EVALUACIÓN DE CALIDAD)

Tras la selección, se evaluaron metodológicamente los resultados mediante las escalas PEDro para ensayos clínicos (19) y las herramientas propuestas por JBI tolos para estudios cuasi-experimentales(20) y de cohortes (21).

La escala PEDro clasifica los ensayos clínicos como de calidad excelente (9-10), buen (6-8), regular (4-5) y mala (<4) (19). Las herramientas del Joanna Briggs Institute (JBI) no cuentan con una clasificación por puntuación, ya que su enfoque es cualitativo. Sin embargo, para facilitar la interpretación, se aplicó una categorización práctica basada en el número de ítems afirmativos: “alta calidad” ≥75%, “moderada” 50-74%, “baja” <50% (20,21).

3.5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó una síntesis descriptiva de las características de los estudios incluidos en la revisión y una síntesis narrativa para describir los efectos del ejercicio terapéutico sobre la cardiotoxicidad en mujeres con CM.

4. RESULTADOS

La búsqueda identificó 123 artículos, de los cueles 6 fueron eliminados por estar duplicados. Se realizó el primer cribado de título y abstract de 117 estudios, excluyendo 92 de ellos. Se revisó el texto completo de 25 para valorar su elegibilidad, incluyendo finalmente 7 estudios en esta revisión. El *Anexo 1* muestra el diagrama de flujo PRISMA y los motivos de exclusión. Entre los artículos incluidos encontramos 5 ensayos clínicos aleatorizados, 1 cuasiexperimental y 1 de cohortes. La información extraída se encuentra en la *Anexo 2.*

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La población total estuvo compuesta por mujeres mayores de 18 años diagnosticadas de CM, tratadas con QT basadas en ANT antes o durante de la intervención de ET. Participaron en un programa de entrenamiento, y posteriormente se evaluaron parámetros cardíacos para determinar su impacto en la cardiotoxicidad.

Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

Los estudios analizaron un total de 248 participantes en los grupos de ET, y 224 en los grupos controles, siendo 100% mujeres. La edad media de los participantes fue de 46,76 años.

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS INTERVENCIONES MEDIANTE EJERCICIO TERAPÉUTICO

La mayoría de los programas combinaron ejercicio aeróbico y de fuerza, o actividad de mayor intensidad (22–25), mientras que otros aplicaron exclusivamente ejercicio aeróbico (26–28). Las sesiones duraban en promedio 60 minutos. Algunos estudios subdividieron al grupo de ejercicio (EG): en dos subgrupos, según las semanas de intervención (22); en tres cambiando los días de entrenos por semana y duración de la intervención (24); el resto mantuvo un único grupo (23,25–28).

En cuanto al grupo control (CG), algunos permitieron ET sin supervisión (22,24,25,27) mientras que otros permanecieron inactivos (23,26,28). En cinco estudios la QT se administró simultáneamente al ET

(22–26). En un estudio, se realizó una única sesión 24 horas antes del primer ciclo de QT (27), mientras que, en otro, se aplicó 24 horas antes de cada ciclo, siendo 4 en total (28).

La duración de éstas varía entre los estudios: una sola sesión (27); 8 o 12 semanas (22); 6 a 9 semanas (28); 16 semanas (26); 12,14 y 26 semanas (24). Dos estudios no especificaron la duración exacta, pero informaron una frecuencia de 3 sesiones semanales (25), mientras que otro de 4 a 5 sesiones por semana (23).

Respecto al seguimiento después del tratamiento, este osciló entre las 24-48 horas (27), y los 5 años (22).

4.3. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD

4.3.1. ECOCARDIOGRAFÍA

- FEVI:

  Todos los estudios incluyeron la FEVI como marcador clave para medir la cardiotoxicidad, siendo la ecocardiografía la técnica más utilizada (22–28). En general, el ET mostró un efecto estabilizador sobre esta variable.

- GLS:

  El GLS, evaluado por ecocardiografía como predictor de cardiotoxicidad antes de que se altere la FEVI, se analizó en el 28.6% de los estudios (25,28).

- Parámetros de función diastólica y mecánica ventricular:

  Además de las anteriores, también se recogieron los datos del twist ventricular(27,28); volumen ventricular izquierdo (VVI) (27); el tiempo de desaceleración (DT) y el tiempo de relajación isovolumétrica (IVRT) (26), así como las dimensiones del ventrículo izquierdo (VI) (28).

  En el 57,1% de los estudios, se examinó la relación entre las ondas E y A (E/A) (23,26–28); la relación entre las velocidades de las ondas Doppler transmitrales (e/A); velocidades de la onda

Doppler de tejido (ea/Aa) y la relación entre las velocidades de las ondas E (transmitral) y Ea (E/ea) se analizó en un único estudio (23).

4.3.2. CAPACIDAD FUNCIONAL

- VO_2pico/ VO_2máx:

Para evaluar la capacidad funcional, el 42,86% de los estudios utilizaron el volumen de oxígeno pico (VO_2pico) (22,24,25), mientras que uno de ellos empleó el VO_2máx (26). Fue una de las variables que mostró mejoras más consistentes en los estudios.

Varios estudios reportaron mejoras en VO_2pico en los grupos de ET en comparación con el CG (22,24–26), además de un desarrollo positivo en VO_2máx y VO2max/kg (26). Por el contrario, estas variables no fueron evaluadas en el 42.86% de los estudios (23,27,28).

Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

4.3.3. BIOMARCADORES CARDÍACOS

Diversos estudios coinciden en que el ET puede atenuar el aumento de marcadores de daño miocárdico inducidos por QT, los cuales constituyeron uno de los principales métodos para evaluar la cardiotoxicidad, obtenidos mediante análisis de sangre.

Entre los más utilizados se encuentran la troponina T (cTnT) (22,27,28), la troponina I (cTnI) (24) y la troponina T ultrasensible (hs-TnT) (25). También se midió el péptido natriurético tipo B (BNP) (22,24) y propéptido natriurético cerebral NT-terminal (NT-proBNP), empleado en un 57.14% de los estudios (25–28). Además, se consideraron otros marcadores como las fosfoquinasas (CK-MB) y creatinina sérica (SCr) (26).

4.3.4. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

Algunos estudios incluyeron parámetros hemodinámicos adicionales como el gasto cardiaco (GC) (22,24,26–28); la frecuencia cardiaca (FC) (27), frecuencia cardiaca máxima (FCmax) (22,26) o FC en

reposo (28); la presión arterial (PA) (23,27); la resistencia vascular sistémica (RVS) (27,28) y volumen sistólico (VS) (22,24).

4.4. CALIDAD METODOLÓGICA

La calidad de los estudios se evaluó en función de su diseño. Los ensayos clínicos aleatorizados (24–28) fueron valorados con la escala PEDro, obteniendo entre 6 y 8 puntos, lo que indica buena calidad metodológica (19). Ninguno incluyó cegamiento de terapeutas ni asignación oculta, aunque cumplieron con criterios de selección, aleatorización, similitud de grupos, seguimiento, comparaciones estadísticas y mediciones por grupo (*Anexo 3*).

El estudio cuasiexperimental (22) se evaluó con la herramienta JBI para estudios cuasiexperimentales (20), obteniendo 6/9 puntos, lo que indica una calidad moderada (*Anexo 4*).

El estudio observacional de cohortes (23), fue valorado con la herramienta JBI para estudios de cohortes (21), logrando 9/11 puntos, lo que refleja una calidad metodológica excelente (*Anexo 5*).

Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

5. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta revisión sistemática fue analizar los efectos del ET sobre la cardiotoxicidad en mujeres adultas con CM sometidas a QT basadas en ANT. En general, los estudios revisados sugieren que el ET ejerce un efecto protector sobre el sistema cardiovascular, mejora la capacidad funcional y atenúa algunos biomarcadores representativos de daño cardiaco. Pese a la heterogeneidad metodológica y la variabilidad en los protocolos de intervención, la mayoría de las intervenciones muestran beneficios funcionales relevantes, especialmente cuando el ET se aplica durante la QT y es combinando (aeróbico y resistencia). No obstante, los resultados sobre variables estructurales cardiacas y biomarcadores aún son inconsistentes, lo que evidencia la necesidad de estudios con mayor homogeneidad en el diseño, rigor metodológico y seguimiento a largo plazo.

5.1. EFECTOS DEL EJERCICIO TERAPÉUTICO SOBRE LA CARDIOTOXICIDAD

Cuatro artículos (22,24,26,27) mostraron aumentos significativos en la FEVI en los grupos de ET. Por otro lado, algunos autores (23,25,28) no reportaron diferencias significativas para esta variable. Esta disparidad podría atribuirse a la duración y modalidad de las intervenciones o al momento de medición.

En cuanto a GLS, algunos autores no encontraron diferencias significativas entre grupos (25,28), lo que podría indicar que el ET no produce cambios estructurales detectables o que la técnica no fue suficientemente sensible.

Nagy y cols. (23) reportaron mejoras en parámetros de función diastólica (relación E/A, Ea/Aa y E/Ea) al año y una menor incidencia de IC a los 5 años en mujeres activas en comparación con inactivas (19.45% vs. 68,42%), sin cambios estructurales en el corazón. Esto refuerza la hipótesis de que los beneficios del ET podrían manifestarse más a nivel funcional que anatómico. Además, otro estudio encontró cambios significativos para E/A (28).

En cuanto a los biomarcadores cardíacos, algunos autores no encontraron diferencias significativas entre grupos para la cTnI ni para la cTnT (22,28). Sin embargo, otros trabajos reportan un menor aumento de cTnI en el grupo experimental tras el ET ($p=0.002$) (24). Respecto al NT-proBNP, un estudio no lo consideró un marcador predictivo (28), otros observaron aumentos significativos en el CG ($p\leq0.01$) (27) y en ambos grupos tras la intervención ($p<0.05$) (26). En este último caso, Ma y cols. también reportaron incrementos en otros marcadores como SCr y CK-MB. Estos hallazgos sugieren que el ET podría atenuar la liberación de ciertos biomarcadores de cardiotoxicidad, aunque los resultados son variables y poco concluyentes.

Respecto a la capacidad funcional, cuatro estudios (22,24–26) reportaron mejoras significativas en VO_2pico y VO_2max en los grupos de ejercicio, reflejando mejor tolerancia al esfuerzo y posible protección cardiovascular. Esto es relevante clínicamente, ya que el VO2max tiende a deteriorarse durante la enfermedad, como evidenciaron Jones y cols. (29).

Los estudios indican que el ET puede inducir adaptaciones hemodinámicas beneficiosas en mujeres con CM. Se encontraron aumentos significativos en GC y FC en reposo y una disminución de la RVS en el EG (28). Además, identificaron al GC basal como predictor de capacidad funcional post-QT (22), lo que refuerza su relevancia como marcador clínico de pronóstico. Estos hallazgos destacan la importancia de considerar parámetros hemodinámicos en la evaluación y seguimiento de pacientes oncológicas sometidas a tratamiento, así como el papel del ET como intervención complementaria en el manejo integral del CM. Por último, se asociaron la mejora del VO2pico con un aumento de GC, VS y la reserva contráctil del VI y derecho (24).

La revisión sistemática de Fernández y cols. (30) muestra resultados consistentes con los del presente trabajo, concluyendo que el ET mejora significativamente el VO_2pico y la capacidad funcional en mujeres con CM, aunque no genera cambios relevantes en la FEVI, GLS y la relación de las ondas E/A. Sin embargo, el ejercicio podría atenuar síntomas y reducir biomarcadores de cardiotoxicidad aguda, como el NT-proBNP, durante el tratamiento inicial.

5.2. TIPOS Y PROTOCOLOS DE EJERCICIO MÁS EFECTIVOS

Algunos autores (23,25), no reportaron con precisión la duración del entrenamiento, ya que dependió del tratamiento de QT, lo que introduce variabilidad y complica la comparación de los resultados. Excluyendo los dos estudios anteriores, así como el de Kirkham y cols. en 2017 quienes incluyeron una sola sesión (27), tres protocolos de diferentes autores duraron más de 8 semanas. De estos, dos combinan ejercicio aeróbico con resistencia, mientras que el otro solo aeróbico (22–24). A pesar de estas diferencias, los tres estudios reportaron mejoras significativas en VO_2pico en los grupos de ET, coincidiendo con los resultados de otro trabajo (31), que observó mejoras significativas de VO_2pico en los pacientes que realizaron ejercicio aeróbico y de resistencia.

Varios estudios (32–34) destacan que el entrenamiento combinado (aeróbico y resistencia) mejora la capacidad cardiorrespiratoria y la salud cardiometabólica en sobrevivientes de CM. Lee y cols. observaron menor riesgo cardiovascular a 10 años y mejoras en el colesterol LDL/HDL, PA y diabetes (32). De manera similar, otros autores subrayan mejoras en la aptitud física y salud cardiovascular, sugiriendo su efectividad en la prevención de ECV a largo plazo (33,34).

5.3. MOMENTO MÁS ADECUADO PARA LA INTERVENCIÓN

El momento de implementación del ET parece influir en los resultados. En el estudio de Kirkham y cols. en 2017, realizaron una única sesión 24 horas antes del inicio de la QT consiguiendo aumentos significativos en biomarcadores, parámetros hemodinámicos ($p \leq 0.01$), mejoras en la FEVI y la velocidad de strain sistólico ($p < 0.01$) en el EG (27). En cambio, en 2018 repitió el protocolo antes de 4 ciclos de QT, observando una menor ganancia de peso en el EG ($p < 0.05$) (28). Estas diferencias podrían atribuirse a la frecuencia y duración del ET, además del momento en que realizaron las mediciones después de las intervenciones: 24-48h en el estudio de 2017 (27) y 7-14 días en el de 2018 (27,28).

En los demás estudios, el ET se realizó durante la QT, obteniendo efectos positivos sobre la discapacidad funcional, minimizando las alteraciones estructurales y funcionales cardiacas (22–26). Cuatro de ellos mostraron aumentos significativos en VO_2pico en el EG (22,24–26).

Ningún estudio evaluó el ET tras finalizar la QT, por lo que no se dispone de evidencia en esta fase. El estudio de Chen y cols. (35), también señalan la falta de consenso sobre los efectos del ejercicio aeróbico concomitante o posterior al tratamiento en la cardiotoxicidad inducida por ANT.

5.4. INFLUENCIA SOBRE BIOMARCADORES DE DAÑO CARDIACO Y CAPACIDAD FUNCIONAL

El ET durante la QT muestra efectos positivos sobre la capacidad cardiorrespiratoria especialmente reflejada en el VO_2pico .

Este efecto funcional positivo contrasta con la variabilidad observada en los biomarcadores de daño cardiaco, donde los hallazgos son menos concluyentes. Si bien algunos trabajos no reportaron diferencias significativas en troponinas ni NT-proBNP entre grupos (22,27,28), otros evidenciaron un menor incremento de estos marcadores en quienes realizaron ET (24). Esto sugiere que ciertas intervenciones podrían reducir el riesgo de cardiotoxicidad, mientras que en ausencia de estas puede haber daño cardíaco subclínico reflejado en el aumento de estos marcadores.

5.5. LIMITACIONES

Esta revisión cuenta con limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Esta revisión presenta varias limitaciones metodológicas. Aunque los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) fueron priorizados por su mayor rigor científico, también se contemplaron estudios observacionales, de los cuales solo se identificó uno. La estrategia de búsqueda se limitó a tres bases de datos, sin considerar literatura gris ni estudios en otros idiomas distintos al inglés y español, lo que podría haber generado sesgos de selección, publicación o localización, respectivamente. Asimismo, el uso de ciertos filtros podría haber excluido trabajos relevantes, especialmente aquellos con resultados

negativos, que suelen tener menor probabilidad de publicación o visibilidad, suponiendo un sesgo de literatura publicada.

Al centrarse exclusivamente en tratamientos de QT basados en ANT, fue necesario excluir numerosos estudios en los que este tratamiento se administraba con otras terapias, como la radioterapia (36,37).
Otra limitación puede estar en la evaluación metodológica, ya que al tratarse de una revisión narrativa fue un único investigador quien la realizó.

Pese a los resultados prometedores, los estudios incluidos presentan limitaciones: heterogeneidad en los protocolos (tipo de ejercicio, intensidad, frecuencia, duración); diferentes momentos de aplicación del ET; muestras pequeñas (22,27,28), lo que reduce el poder estadístico; ausencia de cegamiento de terapeutas o evaluadores en casi todos los estudios; variabilidad en las mediciones y seguimiento a largo plazo; y diferencias en la evaluación de la cardiotoxicidad.

El ET muestra un efecto prometedor para reducir la cardiotoxicidad en mujeres tratadas con ANT, pero se requieren estudios futuros con mayor rigor metodológico, muestras más amplias y seguimiento prolongado. Es fundamental identificar el tipo, intensidad y momento óptimo del ejercicio. Un ejemplo relevante es el protocolo propuesto por Postigo y cols. (15), actualmente en fase experimental, quieres subrayan la importancia de la intervención del fisioterapeuta en la prevención o mitigación de la cardiotoxicidad en mujeres con CM, estableciendo dosis adecuadas y prescripción correcta del ET.
En este contexto, los fisioterapeutas desempeñan un papel esencial en la prescripción, supervisión y adaptación de programas individualizados, facilitando su integración en la atención oncológica y mejorando la calidad de vida y salud cardiovascular de las pacientes.

6. CONCLUSIÓN

No se han observado cambios significativos en el GLS, aunque sí se registraron mejoras en la FEVI. Los biomarcadores cardíacos como cTnI, cTnT y NT-proBNP podrían reflejar un posible efecto cardioprotector. Se evidenciaron adaptaciones hemodinámicas relevantes, cardiorrespiratorias (VO_2pico) y mejoras en parámetros de función diastólica.

Las intervenciones más efectivas combinan ejercicio aeróbico y de resistencia durante al menos 8 semanas.

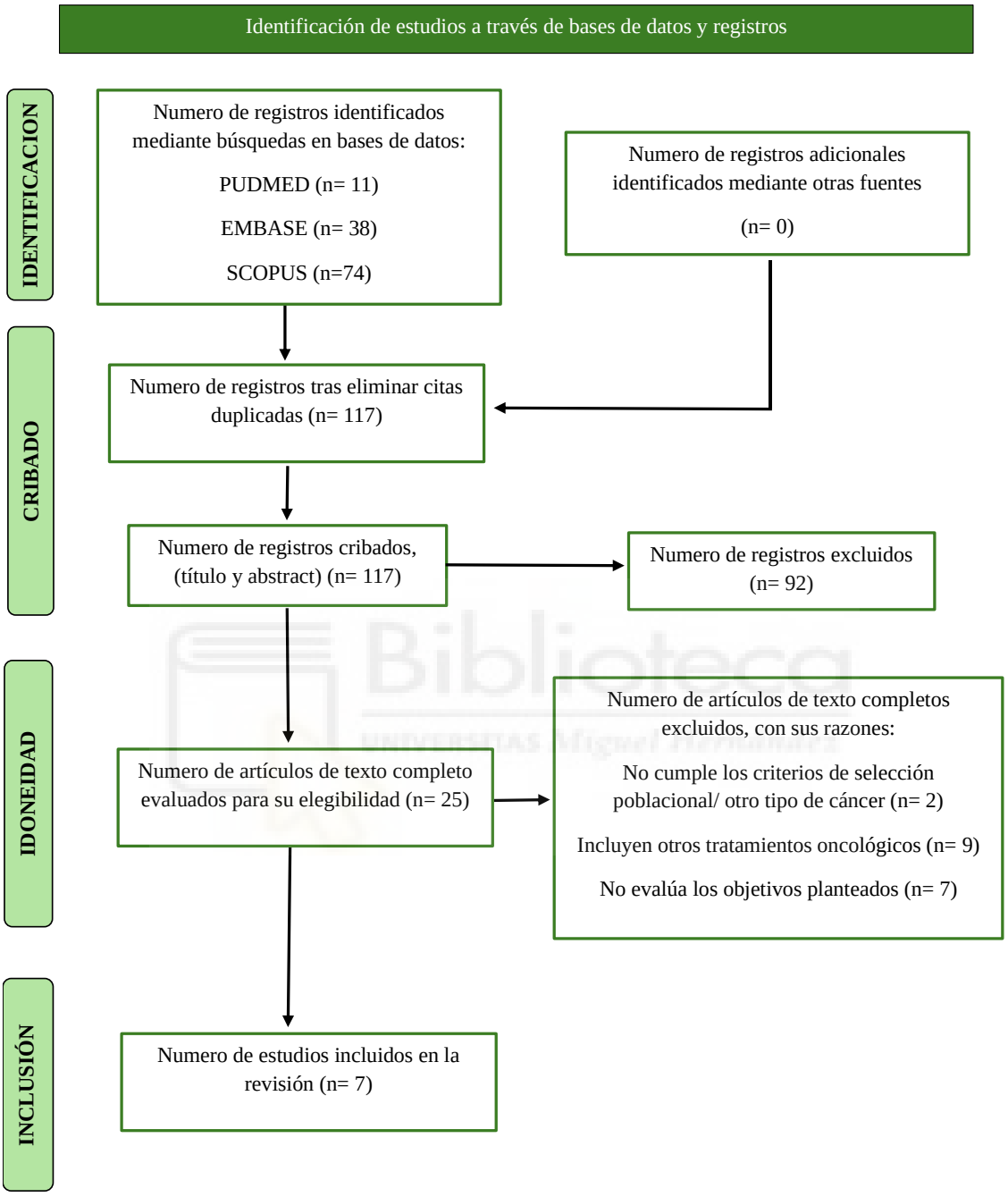
El momento más adecuado para aplicar el ET parece ser durante la QT, ya que no hay evidencia concluyente sobre su eficacia antes o después.

El ET mejora la capacidad cardiorrespiratoria y podría predecir daño miocárdico, reflejado en una menor incidencia de IC. Se perfila como una estrategia complementaria segura y eficaz frente a la cardiotoxicidad.

Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández

7. ANEXO DE FIGURAS Y TABLAS

ANEXO 1: Diagrama de flujo. Elaboración propia.



ANEXO 2. Resumen de artículos analizados. Elaboración propia.

AUTOR / AÑO / LOCALIZACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN/ MUESTRA	INTERVENCIÓN	MEDICIONES	RESULTADOS
Howden y cols., 2019, Australia y EE.UU. (22)	Ensayo clínico controlado prospectivo, no aleatorizado (cuasiexperimental)	28 mujeres con CM en etapa temprana, pendientes para recibir tratamiento de QT basada en ANT (doxorrubicina/ ciclofosfamida). EG: n=14. CG: n=14.	Se inicia después del 1º tratamiento (durante 8/12 semanas). - EG: entrenamiento supervisado 2 sesiones/ semana (60 min cada una), ejercicio aeróbico + resistencia + 1 sesión domiciliaria aeróbica (30-60 min/semana). - CG: atención médica estándar, no recomendaciones específicas de ejercicio (sin impedimento de hacerlo).	- Cardiotoxicidad: cTnT, BNP. Ecocardiografía: FEVI, GLS. CMR: VS, GC pico. - Capacidad funcional: VO2pico - Bioquímica: muestras de sangre venosa periférica	- Menor reducción de VO2pico durante la QT en EG (4%), en comparación con CG (15%) [P=0.010]. - Menor proporción de discapacidad funcional (VO2pico) en EG (7%) frente a GC (50%) después de la QT [P=0.01]. - Post-QT, la FCmax en EF aumentó [P=0.003] y el VS disminuyo [P=0.006]. - Reducción de FEVI en reposo, pasando de 63% ± 5% a 60% ± 5% [P=0.002].

					La troponina I aumentó a 28.5 ± 22.4 ng/mL [P<0.0001]. No diferencias significativas entre grupos. - El GCmax basal: predictor más fuerte de la capacidad funcional post-QT.
Nagy y cols., 2017, Hungría (23)	Estudio prospectivo observacional (cohorte)	55 mujeres diagnosticadas y operadas de CM del lado derecho que no han recibido QT antes y no presentan factores de riesgos cardiovasculares Grupo ejercicio (PA): n= 36	- PA: ejercicio intenso 30 minutos, 4-5 veces/semana + deporte individual o equipo. - PNA: no activas	- Examen físico: PA, pulso, ECG - Cardiotoxicidad: FEVI, dimensiones del VI. - Mediciones de Doppler tisular: e/A, ea/Aa, E/ea. - Síntomas de IC: registrados al inicio	- TI: no diferencias significativas en parámetros fisiológicos ecocardiográficos estándar. - T2: índice E/A (PA 1.1 ± 0.25, PNA 0.95 ± 0.22) no hubo una diferencia significativa (p>0.05). - T3: o Indice E/A diferencia

		Grupo control (PNA): n=19		(T1), 6 meses (T2), 1 año (T3) y 5 años (T5) después del inicio del tratamiento.	significativa (PA 1.05 ± 0.28, PNA 0.86 ± 0.25 (p = 0.038)). o Índice Ea/Aa: disminución en PNA, volviéndose significativa en comparación con PA (p = 0.007). o Índice E/Ea: Aumento en ambos grupos significativo (p = 0.012). - T5= Síntomas de IC: PA 19.45%, PNA 68.42%. Significativamente menor en PA.
Foulkes y cols., 2023, Australia	ECA	77 mujeres adultas con CM en estadios I a III y programadas para	- ExT: o 12 sem: 3 días/sem, RM (30-60 min, FC 5-30 lpm),	- DF: V02pico. - FC y cardiotoxicidad: ecocardiografía (FEVI,	- DF se previno por completo a los 12 meses en ExT. - ExT atenuó DF a los 4

Biblioteca UNIVERSITAS Miguel Hernández

(24)		cirugía de ablación. Grupo ejercicio (ExT) n= 49 Grupo control (CU) n= 28	tiempo 35 min + intervalos de alta intensidad (>85% FC máxima). o 14 sem: 4 días/sem, = intensidades. o 26 sems: ejercicios de mantenimiento sin supervisión, 4 días/sem + apoyo remoto + 6 citas presenciales. - CU: atención habitual (físicamente activos durante y después de la terapia).	GLS), muestra de sangre (troponina I cardiaca y BNP.	meses (p=0.03) pero no a los 12 (p= 0.07). - En comparación con CU, ExT se asoció con una mejora neta de 3.5-mL·kg−1·min−1 en el VO2pico, que coincidió con mayor GC, VS y reserva de FEVI y derecho (P<0.001 para todos). - La troponina cardiaca I posterior a la QT aumentó menos en ExT que en CU (p=0.002).
Antunes y cols., 2023, Portugal (25)	ECA controlado	78 mujeres adultas con CM en etapa temprana (no metastásico),	SETP: 3 sesiones/semana durante la QT. - Aeróbico: cinta rodante,	- FC: ecocardiografía (FEVI, GLS en reposo).	- No diferencias significativas entre grupos en FEVI al final de los ciclos QT

		programadas para recibir QT basada en ANT. Grupo ejercicio físico (SETP): n= 32 CG: n=46.	bicicleta estática o step. - Resistencia: fortalecimiento MMSS Y MMII. - Intensidad: 20 min < 50% de la frecuencia cardíaca de reserva, llegando hasta 30 min al 65-80%. - CG: ninguna guía de ejercicio durante este periodo.	- CRF: VO2 pico. - Biomarcadores cardiovasculares: NT-proBNP y hs-TnT (historiales clínicos)	(p=0.349) ni a los 3 meses después. - En comparación con el CG, VO2pico estimado aumento en SETP al final de QT (p=0.041) y 3 meses después (p<0.001). - NO diferencias entre grupos de GLS y NT-proBNP, hs-TnT.
Ma y cols., 2018, China (26)	ECA controlado	64 mujeres con CM post-cirugía. EG: n= 31. CG: n= 33.	Ambos grupos recibieron 4 ciclos de QT con ANT. - EG: entrenamiento aeróbico supervisado durante 16 semanas (3 sesiones/semana, 50 min + intensidad 60-95% HRmax).	- Capacidad aeróbica: VO2max, VO2max/kg, VO2max/FC, FCmax. - Cardiotoxicidad: NT-proBNP, SCr, CK-MB (análisis	- En EG, VO2max aumentó un 42% y VO2max/kg un 54% (p<0.05), mientras que el CG no mostró cambios significativos. - NT-proBNP, SCr y CK-MB aumentaron

			- CG: no intervención de ejercicio.	hematológico) Ecocardiografía: FEVI, E/A, DT, IVRT.	significativamente en CG ($p<0.05$), pero no en EG. FEVI aumentó significativamente en EG ($p<0.05$) y disminuyó en CG ($p<0.05$).
Kirkham y cols., 2017, Canadá y Reino Unido (27)	ECA controlado	24 mujeres con CM en estadio I-III, en las que todas recibiendo doxorrubicina como parte de su tratamiento. EG: n= 13. CG: n=11.	- EG: sesión de 30 min de ejercicio aeróbico en cinta a intensidad vigorosa (70% de la FC de reserva según la edad) realizada 24 h antes de la primera dosis de doxorubicina. - CG: sin ejercicio vigoroso 72 h antes ni 48 h después del tratamiento.	- Cardiotoxicidad: NT-proBNP, cTnT. Ecocardiografía: VVI, FEVI, GLS, twist cardíaco, RVS, FC, PA.	- En CG, NT-proBNP, volúmenes telediastólico y sistólico, GC, ratio E/A, strain, velocidad de strain diastólico, twist y velocidad de untwist aumentaron significativamente (todo con $p \leq 0.01$). - La FEVI ($p=0.02$) y velocidad de strain sistólico ($p<0.01$) aumentaron en EG.

					- En comparación con CG, el EG tuvo un NT-proBNP significativamente menor ($p<0.01$) y una reducción del riesgo del 46% de exceder el punto de corte utilizado para excluir ICA.
Kirkham y cols., 2018, Canadá (28)	ECA	Mujeres adultas con CM en estadio I-III programadas para recibir QT con doxorrubicina y que pudieron completar la evaluación basal antes de su primer tratamiento. EG: n= 13.	24h antes de cada tratamiento con doxorrubicina (4 ciclos durante 6-9 semanas): - EG: 10 min de calentamiento, 30 min de cinta rodante a intensidad vigorosa (70% FCR), 5 min enfriamiento. - CG: atención estándar sin ejercicio previo.	- Cardiotoxicidad: cTnT, NT-proBNP Ecocardiografía: LV, twist ventricular, FEVI - Hemodinámica: presión arterial, GC, FC en reposo, resistencia vascular sistémica.	- No diferencias significativas entre ambos grupos en GLS, twist cardiaco o la troponina cardiaca (cTnT). - En EG hubo un aumento del GC ($p<0.01$), de la FC en reposo ($p<0.01$) y una disminución de la RVS ($p<0.01$). - No se observaron cambios

		CG: n=11.			significativos en la masa del VI, la FEVI, volúmenes del VI ni la relación E/A - El EG experimentó una menor ganancia de peso corporal en comparación con CG (p< 0.05).

CM= cáncer de mama; ECA = ensayo clínico aleatorizado; CG= grupo control; EG= grupo ejercicio; ANT= antraciclinas; QT= quimioterapia; n= número; FEVI= fracción de FEVI= eyección del ventrículo izquierdo; GLS= deformidad longitudinal global; VO2pico= volumen máximo de oxígeno; VS= volumen sistólico; GC= gasto cardiaco; BNP= péptido natriurético tipo B; CMR= resonancia magnética cardiaca; cTnT= Troponina T cardiaca; LV= strain longitudinal del ventrículo izquierdo; FC= frecuencia cardiaca; RVS= resistencia vascular sistémica; NT-proBNP= propéptido natriurético cerebral NT-terminal; SCr= músculo hemolítico; CK-MB= fosfoquinasa; E/A= Relación entre las ondas E y A del llenado ventricular izquierdo; DT= tiempo de desaceleración; IVRT= tiempo de relación isovolumétrica; VVI= volumen ventricular izquierdo; PA= presión arterial; ICA= insuficiencia cardiaca aguda; hs-TnT= Troponina T ultrasensible; CRF= aptitud cardiorrespiratoria; RM= entrenamiento resistencia moderada; DF= discapacidad funcional; ECG= electrocardiograma; : e/A= relación entre las velocidades de las ondas Doppler transmitrales ; ea/Aa= velocidades de la onda Doppler de tejido; E/ea= relación entre las velocidades de las ondas E (transmitral) y Ea (Doppler de tejido); IC= insuficiencia cardiaca

ANEXO 3. Análisis de calidad metodológica según la escala PEDro. Elaboración propia.

	1. Criterios de selección	**2.** Asignación aleatoria	**3.** Asignación oculta	**4.** Grupos similares	**5.** Sujetos cegados	**6.** Terapeutas cegados	**7.** Investigadores cegados	**8.** Seguimiento	**9.** Intención de tratar	**10.** Comparación entre grupos	**11.** Medidas grupales	PUNTUACIÓN TOTAL
1. Kirkham y cols., 2017 (27)	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	6/10
2. Ma y cols., 2018 (26)	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	6/10
3. Kirkham y cols., 2018 (28)	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	6/10
4. Antunes y cols., 2023 (25)	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	7/10
5. Foulkes y cols., 2023 (24)	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	7/10

Biblioteca UNIVERSITAS Miguel Hernández

ANEXO 4. Análisis de calidad según la escala JBI Critical Appraisal Tools para estudios cuasi-experimentales. Elaboración propia.

	1. Claridad entre "causa" y "efecto"	**2.** Similitud de los participantes	**3.** Tratamiento similar	**4.** Grupo control	**5.** Múltiples mediciones	**6.** Seguimiento	**7.** Mediciones iguales entre grupos	**8.** Mediciones de resultados fiables	**9.** Análisis estadístico adecuado	PUNTUACIÓN TOTAL
1. Howden y cols., 2019 (22)	1	1	"poco claro"	"poco claro"	1	1	1	0	1	6/9

Biblioteca UNIVERSITAS Miguel Hernández

ANEXO 5. Análisis de calidad según la escala JBI Critical Appraisal Tools para estudios de cohortes. Elaboración propia.

	1. Grupos simulares y misma población	**2.** Mediciones de forma similar	**3.** Mediciones validas y confiables	**4.** Factores de confusión	**5.** Estrategias para factores confusión	**6.** Participantes libres del desenlace al	**7.** Los desenlaces de forma valida y	**8.** Tiempo de seguimiento suficiente	**9.** Seguimiento competo	**10.** Estrategias para seguimiento	**11.** Análisis estadístico apropiado	PUNTUACION TOTAL
1. Nagy y cols., 2017 (23)	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	9/11

Biblioteca UNIVERSITAS Miguel Hernández

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smolarz B, Zadrożna Nowak A, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). Cancers (Basel) [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Jan 26];14(10):2569. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9139759/

2. Dimensiones del cáncer | AECC Observatorio [Internet]. [cited 2025 Feb 8]. Available from: https://observatorio.contraelcancer.es/explora/dimensiones-del-cancer

3. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. Int J Biol Sci [Internet]. 2017 [cited 2025 Jan 26];13(11):1387. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5715522/

4. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. Int Immunopharmacol. 2020 Jul 1;84:106535.

5. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. J Nucl Med [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Jan 26];57 Suppl 1:9S-16S. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834110/

6. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. Pharm Nanotechnol [Internet]. 2019 Jan 22 [cited 2025 Jan 26];7(3):3. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6691849/

7. Bikiewicz A, Banach M, von Haehling S, Maciejewski M, Bielecka-Dabrowa A. Adjuvant breast cancer treatments cardiotoxicity and modern methods of detection and prevention of cardiac complications. ESC Heart Fail [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Jan 26];8(4):2397. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8318493/

8. Martel S, Maurer C, Lambertini M, Pondé N, De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2017 Sep 2 [cited 2025 Jan 26];16(9):1021–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697311/

9. Cai F, Luis MAF, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. Mol Clin Oncol [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 May 6];11(1):15. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6535635/

10. Varghese SS, Eekhoudt CR, Jassal DS. Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in women with breast cancer. Mol Cell Biochem [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 May 13];476(8):3099–109. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835331/

11. Valiyaveettil D, Joseph D, Malik M. Cardiotoxicity in breast cancer treatment: Causes and mitigation. Cancer Treat Res Commun. 2023 Jan 1;37:100760.

12. Adraskela K, Veisaki E, Koutsilieris M, Philippou A. Physical Exercise Positively Influences Breast Cancer Evolution. Clin Breast Cancer [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Jan 26];17(6):408–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606800/

13. Elad B, Habib M, Caspi O. Cardio-Oncology Rehabilitation—Present and Future Perspectives. Life [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Feb 8];12(7):1006. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9320714/

14. Wilson RL, Christopher CN, Yang EH, Barac A, Adams SC, Scott JM, et al. Incorporating Exercise Training into Cardio-Oncology Care: Current Evidence and Opportunities: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jan 26];5(5):553. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10635898/

15. Postigo-Martin P, Peñafiel-Burkhardt R, Gallart-Aragón T, Alcaide-Lucena M, Artacho-Cordón F, Galiano-Castillo N, et al. Attenuating Treatment-Related Cardiotoxicity in Women Recently Diagnosed With Breast Cancer via a Tailored Therapeutic Exercise Program: Protocol of the ATOPE Trial. Phys Ther [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Feb 19];101(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33528004/

16. Cheng L, Tian W, Mu H. Effects of aerobic combined with resistance exercise on cardiorespiratory fitness and cardiometabolic health in breast cancer survivors: A Systematic Review, meta-analysis and meta-regression. Heliyon [Internet]. 2024 Feb 29 [cited 2025 Feb 19];10(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38384575/

17. Ma Z yue, Yao S shan, Shi Y yan, Lu N ning, Cheng F. Effect of aerobic exercise on cardiotoxic outcomes in women with breast cancer undergoing anthracycline or trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Feb 19];30(12):10323–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36322246/

18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Antes G, Atkins D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2025 Apr 10];6(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621072/

19. de Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. Aust J Physiother [Internet]. 2009 [cited 2025 Apr 10];55(2):129–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19463084/

20. Barker TH, Habibi N, Aromataris E, Stone JC, Leonardi-Bee J, Sears K, et al. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for quasi-experimental studies. JBI Evid Synth [Internet]. 2024 Mar 30 [cited 2025 Apr 7];22(3):378–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38287725/

Biblioteca UNIVERSITAS Miguel Hernández

21. Barker TH, Hasanoff S, Aromataris E, Stone J, Leonardi-Bee J, Sears K, et al. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for cohort studies. JBI Evid Synth [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 10];23(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39177422/

22. 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 [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Feb 24];26(3):305–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30376366/

23. Nagy AC, Gulacsi-Bardos P, Cserep Z, Hangody L, Forste T. Late cardiac effect of anthracycline therapy in physically active breast cancer survivors – a prospective study. Neoplasma. 2017;64(1):92–100.

24. Foulkes SJ, Howden EJ, Haykowsky MJ, Antill Y, Salim A, Nightingale SS, et al. Exercise for the Prevention of Anthracycline-Induced Functional Disability and Cardiac Dysfunction: The BREXIT Study. Circulation. 2023 Feb 14;147(7):532–45.

25. Antunes P, Joaquim A, Sampaio F, Nunes C, Ascensão A, Vilela E, et al. Effects of exercise training on cardiac toxicity markers in women with breast cancer undergoing chemotherapy with anthracyclines: a randomized controlled trial. Eur J Prev Cardiol. 2023 Jul 1;30(9):844–55.

26. Ma Z. Effect of anthracycline combined with aerobic exercise on the treatment of breast cancer. Vol. 31, Pak. J. Pharm. Sci. 2018.

27. Kirkham AA, Shave RE, Bland KA, Bovard JM, Eves ND, Gelmon KA, et al. Protective effects of acute exercise prior to doxorubicin on cardiac function of breast cancer patients: A proof-of-concept RCT. Int J Cardiol [Internet]. 2017 Oct 15 [cited 2025 Feb 26];245:263–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735755/

28. Kirkham AA, Eves ND, Shave RE, Bland KA, Bovard J, Gelmon KA, et al. The effect of an aerobic exercise bout 24 h prior to each doxorubicin treatment for breast cancer on markers of cardiotoxicity and treatment symptoms: a RCT. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2018 Nov 6 [cited 2025 Feb 26];167(3):719–29. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110150/

29. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM, et al. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer: Survivorship continuum. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2012 Jul 10 [cited 2025 May 8];30(20):2530–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614980/

30. Fernández-Casas A, Leirós-Rodríguez R, Hernandez-Lucas P, González-Represas A. Protective effects of exercise on cardiotoxicity induced by breast cancer treatments: A systematic review and meta-analysis. Maturitas [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 May 7];183:107932. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512224000276?via%3Dihub

31. Ma Z yue, Yao S shan, Shi Y yan, Lu N ning, Cheng F. Effect of aerobic exercise on cardiotoxic outcomes in women with breast cancer undergoing anthracycline or trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis. Supportive Care in Cancer [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 May 7];30(12):10323–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36322246/

32. 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 [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 May 9];5(5):710. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6512455/

33. Fonnegra OEH, Landázuri P, María García-Cardona D, Chamorro L, Calderón Bonilla V, Ángel M, et al. Efectos del ejercicio combinado (aeróbico y de fuerza) sobre la composición corporal y la condición física de pacientes y sobrevivientes de cáncer de mama: Una revisión sistemática

de ensayos clínicos. Retos: nuevas tendencias en educación física, deporte y recreación, ISSN-e 1988-2041, ISSN 1579-1726, Nº 56, 2024, págs 1096-1110 [Internet]. 2024 [cited 2025 May 8];56(56):1096–110. Available from: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9575267&info=resumen&idioma=ENG

34. Cheng L, Tian W, Mu H. Effects of aerobic combined with resistance exercise on cardiorespiratory fitness and cardiometabolic health in breast cancer survivors: A Systematic Review, meta-analysis and meta-regression. Heliyon [Internet]. 2024 Feb 29 [cited 2025 May 8];10(4):e26318. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10879027/

35. Chen JJ, Wu PT, Middlekauff HR, Nguyen KL. Aerobic exercise in anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review of current evidence and future directions. Am J Physiol Heart Circ Physiol [Internet]. 2016 [cited 2025 May 7];312(2):H213. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6734062/

36. Lavín-Pérez AM, Collado-Mateo D, Hinojo González C, de Juan Ferré A, Ruisánchez Villar C, Mayo X, et al. High-intensity exercise prescription guided by heart rate variability in breast cancer patients: a study protocol for a randomized controlled trial. BMC Sports Sci Med Rehabil [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 May 6];15(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36890601/

37. Bellissimo MP, Canada JM, Jordan JH, Ladd AC, Reding KW, Moore TL, et al. Physical Activity During Breast Cancer Therapy Associates With Preserved Exercise Capacity and Cardiac Function (WF97415). JACC CardioOncol [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 May 6];5(5):641–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37969655/