ADRIÁN CASTILLO, JAVIER S. MORALES Y PEDRO L. VALENZUELA

FISSAC

EL EJERCICIO UN MURO CONTRA EL CÁNCER

Hábitos saludables para combatir la enfermedad

ESPASA

Índice

PORTADA
SINOPSIS
PORTADILLA
DEDICATORIA
FISSAC, EL PRINCIPIO DE TODO
1. CÁNCER Y ESTILO DE VIDA, ¿DOS PANDEMIAS SINÉRGICAS?
2. DESENTRAÑANDO EL CÁNCER: MÁS QUE LAS CÉLULAS TUMORALES
3. EL TUMOR, UN CENTRO DE ALTO RENDIMIENTO
4. MÁS VALE PREVENIR QUE CURAR
5. EL EJERCICIO: UNA POLIPÍLDORA
6. UNA EXPLOSIÓN DE ENERGÍA
7. EN BUSCA DE PUNTOS DÉBILES PARA POTENCIAR LOS TRATAMIENTOS
8. LA IMPORTANCIA DE CADA INGREDIENTE PARA HACER UN BUEN PLATO
9. IMAGINANDO EL FUTURO
BIBLIOGRAFÍA
CRÉDITOS

Gracias por adquirir este eBook

Visita Planetadelibros.com y descubre una nueva forma de disfrutar de la lectura

¡Regístrate y accede a contenidos exclusivos!

Primeros capítulos
Fragmentos de próximas publicaciones
Clubs de lectura con los autores
Concursos, sorteos y promociones
Participa en presentaciones de libros

PlanetadeLibros

Comparte tu opinión en la ficha del libro
y en nuestras redes sociales:

Explora **Descubre** **Comparte**

SINOPSIS

¿Por qué tenemos cáncer? ¿Cómo puede el ejercicio ayudar a prevenirlo o incluso mejorar los tratamientos?

La actual pandemia de sedentarismo y obesidad es responsable de que una enfermedad que debería aparecer en la vejez cada vez afecte más a los jóvenes.

En *El ejercicio, un muro contra el cáncer*, los investigadores Adrián Castillo, Javier S. Morales y Pedro L. Valenzuela explican de manera rigurosa, pero con un lenguaje accesible y cercano, qué es el cáncer, cómo evoluciona y por qué el ejercicio físico actúa como una de las herramientas más poderosas en su prevención y que, además, tiene el potencial de ayudar a mejorar la eficacia de los tratamientos en pacientes que ya lo sufren.

Sumérgete en estas páginas y descubre cómo proteger tu salud a través de la actividad física.

ADRIÁN CASTILLO
JAVIER S. MORALES
PEDRO L. VALENZUELA

EL EJERCICIO, UN MURO CONTRA EL CÁNCER

Hábitos saludables para protegernos de la enfermedad

ESPASA

A nuestras familias
y a todas las personas que han luchado,
luchan y lucharán contra el cáncer.

FISSAC, EL PRINCIPIO DE TODO

Si este libro ha llegado a tus manos, muy probablemente ya has dado un gran paso: estás interesado en saber cómo el ejercicio físico puede ayudarte a mejorar tu salud y, en concreto, a luchar contra una de las grandes lacras de la sociedad actual, el cáncer. Pero antes de meternos en harina, nos gustaría contarte de manera breve la historia de este libro y, en definitiva, nuestra historia. La historia de Fissac.

Fissac nace en tres lugares geográficos distintos, pero confluye en un aula de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona en el otoño de 2014. Tras formarnos en Ciencias del Deporte, hace casi diez años, los tres autores de este libro nos conocimos en una clase de máster mientras estudiábamos lo que más nos apasionaba: la fisiología humana. Al comprender los cambios que el movimiento genera en el organismo, llegamos a la conclusión de que el ejercicio podría ser una herramienta terapéutica muy potente. A pesar de estar alejados de la medicina tal y como la entendíamos en aquel momento —la que sucede en los hospitales—, veíamos en el ejercicio una especie de combinado de fármacos encapsulados en forma de movimiento. Una polipíldora capaz de producir beneficios en prácticamente todos los sistemas del organismo.

Entusiasmados por todo lo que leíamos sobre el fascinante mundo de la fisiología del ejercicio y los efectos que este puede tener para la salud —gracias a investigadores como Alejandro Lucía, José López Calbet, Jonatan Ruiz o Javier Calderón—, emprendimos un viaje con el fin de que este mensaje no se quedase en los artículos científicos.

Desde el principio nuestro objetivo ha sido acercar a la sociedad el conocimiento que se genera en laboratorios y universidades, de modo que el máximo número de personas pueda conocer, con rigor científico, cómo la actividad física puede mejorar su salud. Aspirábamos a que el mensaje llegase no solo a los que ya son entusiastas del ejercicio. Entendiendo que es una herramienta universal, queríamos que médicos, fisioterapeutas, nutricionistas, enfermeros y otros profesionales del ámbito sanitario —y, por supuesto, también personas que solo quisieran mejorar su salud—, pudieran comprender por qué el ejercicio es medicina.

Para ello había que hacer las ciencias del ejercicio más comprensibles y atractivas. Y ese es, de hecho, uno de los sellos de Fissac, como muestra el origen de su nombre. Aunque Fissac se conoce en la actualidad como el acrónimo de Fisiología, Salud y Actividad Física, el nombre tiene raíces más profundas. Fue inspirado por una exposición del arquitecto Miguel Fisac. Y es que la evolución de Fissac siempre ha estado ligada a un gran interés por el diseño y las artes. Aunque pueda parecer un detalle menor, creemos que tener referentes cercanos a las humanidades ha facilitado nuestra capacidad para transmitir lo que dice la ciencia en un lenguaje más comprensible. Adaptando una expresión de Carlos Briones, escritor y científico del Centro Superior de Investigaciones Científicas: «Ciencia para entender el mundo, poesía para explicarlo».

Así nació Fissac, y progresivamente hemos alimentado nuestra tarea divulgativa con las experiencias personales y profesionales que íbamos adquiriendo. A lo largo de todo este tiempo hemos analizado desde los fundamentos de la fisiología del ejercicio hasta las últimas tendencias en entrenamiento para mejorar el rendimiento deportivo, pasando por la importancia del tejido muscular y la capacidad cardiorrespiratoria en la salud. También hemos tratado asuntos como la pandemia de sedentarismo y obesidad, los ritmos circadianos o la nutrición deportiva. Temas muy diversos, pero con un factor común: comprender cómo funciona el cuerpo humano en la salud y en la enfermedad.

Pero si hay algo en lo que nos hemos centrado es en el papel del ejercicio en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas: diabetes, hipertensión, alzhéimer… y, cómo no, el cáncer. Este último ha sido, de hecho, un pilar fundamental en las actividades de divulgación, investigación y formación que hemos realizado. En nuestra todavía corta carrera profesional hemos puesto un gran interés en conocer en mayor detalle los beneficios del ejercicio sobre el cáncer, tanto en términos de prevención como de tratamiento complementario en estos pacientes. Para ello, hemos intentado rodearnos de grandes expertos en el tema como el doctor Alejandro Lucía, uno de los mayores referentes internacionales en este campo. Por ejemplo, Javier —que es superviviente de cáncer, lo cual ha sido clave en su interés en esta temática— ha realizado la mayor parte de su investigación tratando de ayudar a los pacientes más vulnerables, lo que le llevó al Hospital Niño Jesús de Madrid, donde ha podido investigar el impacto del ejercicio físico en los niños con cáncer. Conociendo la enfermedad desde cerca, era aún más consciente de los beneficios del ejercicio físico. El resto hemos seguido líneas investigadoras más diversas, desde estudiar los beneficios del ejercicio en personas mayores hospitalizadas o analizar el rendimiento de algunos de los mejores deportistas de élite del mundo hasta incluso experimentar en células aisladas y en animales el rol del lactato en el sistema inmunitario. Pero todos los puntos confluyen y podían tener una aplicación común: entender los efectos del ejercicio físico en el organismo y, en concreto, cómo podía afectar a una enfermedad como el cáncer.

A nadie sorprende si decimos que el cáncer es hoy una de las principales causas de muerte. El riesgo de tenerlo aumenta conforme envejecemos, ya que la probabilidad de acumular mutaciones en el material genético es directamente proporcional a los años que vivimos. Los seres humanos hemos conseguido, gracias a los avances culturales en medicina, nutrición y estilo de vida, vivir más años de los que, *a priori*, nuestra biología nos tendría destinados. De hecho, en la actualidad la esperanza de vida en algunos países desarrollados supera ya los ochenta años. Sin embargo, este logro trae consigo desafíos. Mientras que la longevidad nos brinda más tiempo para disfrutar de la vida, también nos expone a un periodo más prolongado durante el cual podemos desarrollar enfermedades.

El cáncer, si bien tiene una larga historia, no ha sido tan común en la naturaleza hasta ahora como podríamos pensar. Hace millones de años, si un *sapiens* tenía un tumor, moría antes de que este se expandiera. Ahora convivimos con mayor frecuencia con una enfermedad que todavía sigue siendo tabú en muchos ámbitos de la sociedad.

Antes tener cáncer era casi sinónimo de mortalidad. La realidad está cambiando: los avances en medicina e investigación han hecho posible morir con cáncer y no de cáncer. Pero a su estrecha relación con la edad tenemos que sumarle un nuevo componente: el impacto del exposoma —la combinación del estilo de vida y las exposiciones ambientales que una persona

experimenta a lo largo de su vida—. El extraordinario desarrollo tecnológico que ha vivido la humanidad en las últimas décadas ha conllevado grandes cambios en el exposoma. La creciente disponibilidad de alimentos —principalmente, de ultraprocesados— y el que no tengamos la necesidad de movernos para sobrevivir, ha creado un caldo de cultivo que está disparando el riesgo de tener cáncer incluso entre la población más joven. Y a eso hay que añadirle otros agentes como la contaminación, el tabaquismo, el alcohol, el estrés o unos hábitos de sueño deficientes. En definitiva, un ambiente que multiplica exponencialmente el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Fieles al compromiso con el que nació Fissac, nuestra intención con este libro es ofrecer una visión integral del cáncer. A lo largo del mismo analizaremos de forma detallada el impacto del estilo de vida en su prevención y tratamiento. Explicaremos desde un punto de vista biológico y evolutivo su comportamiento con el objetivo de comprender por qué el ejercicio puede ser una herramienta muy eficaz en su prevención. Conocerlo bien nos puede ayudar a saber a qué nos enfrentamos. Además, examinaremos de manera minuciosa y rigurosa su potencial en las distintas etapas del tratamiento. Al fin y al cabo, el mejor modo de poder amortiguar su avance —más allá, por supuesto, de los tratamientos principales— es fortalecer y preparar al cuerpo para combatir lo que algunos autores describen como una enfermedad de alto rendimiento.

En Fissac apostamos por sumar el ejercicio a la vida de las personas, ya no solo en la salud, también en la enfermedad.

1
CÁNCER Y ESTILO DE VIDA, ¿DOS PANDEMIAS SINÉRGICAS?

Cada año, con motivo del Día Mundial contra el Cáncer, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publica un informe donde se recogen las últimas cifras sobre el cáncer en España. Según este informe, se estima que en España se diagnostican al año cerca de 280.000 nuevos casos de cáncer, siendo los más frecuentes los de colon y recto, mama, pulmón y próstata. A pesar de los avances en la investigación, la incidencia está creciendo rápidamente en todo el mundo. Por ejemplo, la *International Agency for Research on Cancer* —IARC por sus siglas en inglés— augura que en los próximos veinte años aumentará un 50%. Si ese dato no es de por sí revelador, espera a conocer este otro: se estima que uno de cada dos hombres y una de cada tres mujeres sufrirá cáncer a lo largo de su vida.

Este incremento se explica en parte por el aumento en la esperanza de vida de la población —en España la hemos duplicado en el último siglo—. De hecho, la edad es el principal factor de riesgo de desarrollar cáncer (figura 1). Dicho de otra manera, la probabilidad de padecerlo aumenta con el paso de los años. Así, la incidencia de cáncer después de los sesenta y cinco años se ha multiplicado por once en comparación con los adultos más jóvenes. Actualmente, la mitad de casos de cáncer se diagnostican antes de los sesenta y seis y la otra mitad después de esta edad,[1] mientras que para 2030 se espera que el 70 % de los nuevos diagnósticos de esta enfermedad ocurran en personas mayores de sesenta y cinco años.

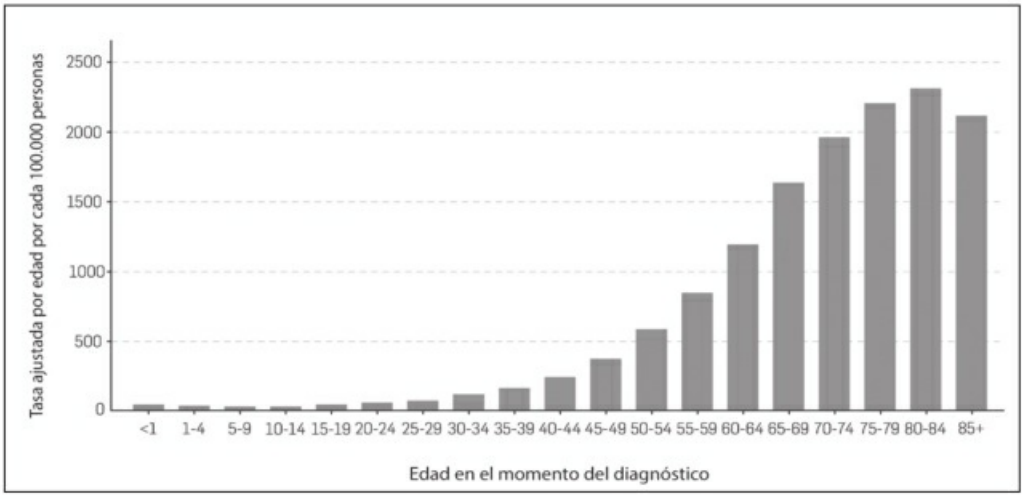


Figura 1. Tasas de incidencia de cáncer por edad en el momento del diagnóstico. Datos del National Cancer Institute, 2021.

Sin embargo, en los últimos años se está produciendo un hecho inusual, haciendo que se enciendan todas las alarmas entre la comunidad médica: una de cada cuatro personas diagnosticadas de cáncer de colon y recto es menor de cincuenta años. Estos datos se están confirmando en estudios recientes que muestran que, en los últimos veinte años, la incidencia y la mortalidad por cáncer han aumentado un 80 y un 28 %, respectivamente, entre los menores de cincuenta años.

Aunque los casos aumentan año tras año, no todas las noticias son negativas: la mortalidad causada por estos cánceres parece estar disminuyendo. Al menos eso se desprende de un reciente informe de la Unión Europea en el que se estima un descenso en la tasa de mortalidad por cáncer del 6,5 % y del 3,7 % en hombres y mujeres, respectivamente, entre 2018 y 2023. Según datos de este estudio, los avances en los sistemas de detección precoz o *screening* y la mejora en los tratamientos, entre otros factores, han posibilitado que en los últimos treinta y cinco años se hayan evitado cerca de seis millones de muertes por cáncer en la Unión Europea.

Si hablamos de supervivencia, el mayor estudio realizado hasta la fecha, con datos de más de treinta y siete millones y medio de pacientes de setenta y un países, destacó un aumento generalizado de la supervivencia a los cinco años desde el diagnóstico, incluso en algunos de los tumores con peor pronóstico.[2] Estos datos demuestran que, si bien la mayor esperanza de vida de la sociedad incrementa el riesgo de sufrir cáncer, las posibilidades de sobrevivir a la enfermedad son mayores debido a los avances en prevención, diagnóstico y desarrollo de nuevos tratamientos. Esto ha contribuido a que, en los últimos treinta años, la disminución de la mortalidad por cáncer haya disminuido un 33 %, lo que equivale a casi cuatro millones menos de muertes por esta enfermedad.[3]

A pesar de estos esperanzadores datos, el cáncer sigue constituyendo la segunda causa de muerte en España —26 % de los fallecimientos totales—, solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares —28 %—. No obstante, es relevante mencionar que, en Europa, las muertes por cáncer ya han superado a las causadas por enfermedades cardiovasculares en quince de los cincuenta y tres países para los hombres y en seis países para las mujeres.[4]

Estilo de vida en el siglo XXI: un potente factor de riesgo

El cáncer es una enfermedad con un claro componente genético, azarosa en muchos de los casos, y ligada al envejecimiento. No obstante, existen diversos factores de riesgo modificables —como puede ser el estilo de vida o la exposición a la contaminación— que han mostrado explicar hasta la mitad de los casos de cáncer. Por ejemplo, el cáncer que más personas mata está estrechamente relacionado con un hábito tan arraigado en la sociedad como es fumar, siendo el factor de riesgo que provoca más muertes tanto en hombres como en mujeres —34 % de los casos en hombres y 11 % en mujeres—.[5] De hecho, el cáncer de pulmón sigue siendo el responsable del mayor número de muertes. Este dato es llamativo y nos debe hacer reflexionar sobre la naturaleza de la enfermedad y sobre cómo podemos enfocar las políticas de prevención. No cabe duda de que diseñar tratamientos más eficaces puede mejorar la supervivencia de los pacientes, pero la batalla contra la enfermedad se tiene que luchar también en el campo de las políticas públicas de prevención.

Seguro que en alguna ocasión has escuchado algo así como que sufrir cáncer es cuestión de mala suerte, pero ¿realmente nuestro destino está escrito y no podemos hacer nada para prevenir esta enfermedad? Esto es lo que podría sugerirse a partir de los resultados de un estudio publicado en 2015 en la revista *Science*.[6] Los firmantes del trabajo, con Bert Vogelstein a la cabeza —uno de los mayores investigadores en cáncer—, sostenían que dos tercios de los cánceres se deben a factores intrínsecos. Específicamente, estos factores intrínsecos se refieren a mutaciones aleatorias durante la replicación del ADN cuando las células se dividen, o, en términos más coloquiales, al azar o a la «mala suerte».

Por el contrario, según los autores del estudio, solo un tercio se atribuiría a factores extrínsecos sobre los cuales podemos incidir a través de nuestro estilo de vida. Estos datos provocaron un extenso debate entre la comunidad científica y tan solo un año después, en la revista *Nature*, se publicaba un estudio afirmando que el exposoma —la combinación del estilo de vida y las exposiciones ambientales— era el responsable del desarrollo de un 70-90 % de los cánceres.[7] ¿Qué vendría a decir este nuevo hallazgo? Que más que el azar, las decisiones y acciones humanas pueden ser las principales culpables en el desarrollo del cáncer.

Aunque saber con exactitud por qué se desarrolla un determinado cáncer es complicado, la ciencia —sobre todo a través de los estudios epidemiológicos en los que se observan a grandes grupos de población— ha identificado diferentes factores extrínsecos que podrían modular el riesgo de sufrir cáncer. Hoy por hoy sabemos que, más allá del azar o la mala suerte, muchos tipos de cáncer están influenciados por el estilo de vida y factores ambientales. De hecho, un estudio de la Sociedad Americana del Cáncer calculó la contribución de varios de estos factores en el desarrollo de la enfermedad, encontrando que el 42 % de nuevos casos y el 45 % de muertes por cáncer fueron atribuibles a factores de riesgo prevenibles como el tabaco, la inactividad física, la obesidad o comer poca fruta o verdura.[8]

Esto demuestra que tenemos en la mano estrategias muy potentes con las que poder reducir —que no eliminar— el riesgo de sufrir cáncer. Como afirma el catedrático Carlos López Otín, uno de los científicos más prestigiosos en el campo del cáncer y el envejecimiento, ni la mejor terapia podría salvar tantas vidas como la prevención.

El estilo de vida actual, consecuencia del enorme desarrollo social y tecnológico que ha vivido el ser humano en los últimos años, ha cambiado por completo la forma en la que nos relacionamos con nuestro entorno. Nos movemos menos porque no necesitamos hacerlo para sobrevivir. Además, las nuevas tecnologías han hecho que actualmente la producción de comida exceda con mucho las necesidades energéticas del ser humano. Se produce tanta comida que, en países como Estados Unidos, dos tercios se desechan. Tenemos a nuestra disposición tantos alimentos que se estima que más de la mitad de las calorías que se ingieren en países desarrollados provienen de alimentos ultraprocesados. Estamos rodeados de un ambiente obesogénico fruto del actual modelo de sociedad. Asimismo, vivimos en un mundo cada vez más acelerado y con mucho estrés. Todo ello se relaciona con la prevalencia de enfermedades como el cáncer, la diabetes tipo II y las enfermedades cardiovasculares. Este nuevo escenario genera un impacto terrible sobre la salud pública.

LA INACTIVIDAD FÍSICA, UN COSTE INASUMIBLE PARA LOS SISTEMAS DE SALUD

La inactividad física ha sido considerada el problema de salud pública más importante del siglo XXI. Para ponerlo en perspectiva: una de cada tres personas es físicamente inactiva, siendo esta cifra incluso superior en algunos países.[9] Y la situación es aún más preocupante entre los adolescentes, en los cuales el porcentaje de inactividad se eleva por encima del 80 %.[10] ¿Pero qué es esto de la inactividad física?

Para la población general adulta y sana, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda realizar al menos entre 150-300 minutos a la semana de actividad física de intensidad moderada —lo que incluye actividades como andar, trote ligero, montar en bicicleta, o bailar a una intensidad a la que se puede mantener una conversación—, o 75-150 minutos de actividad física vigorosa —equivalente a una intensidad a la que cuesta hablar, como al correr, realizando deportes como el tenis, etc.—, o una combinación de ambas.[11] Toda aquella persona que no cumpliera ninguno de esos tres criterios tradicionalmente se ha considerado inactiva —aunque con el paso del tiempo esta definición ha evolucionado, pero eso te lo contaremos más adelante—. Una persona que haga entre 3 y 5 horas de ejercicio aeróbico a intensidad moderada en toda la semana —como puede ser sacar al perro todos los días— sería físicamente activa según la OMS. ¿Suficiente? Seguramente no, pero lo creamos o no, ya es más de lo que gran parte de la población realiza.

Si bien una parte de la responsabilidad recae en cada uno de nosotros, se trata de un problema que atiende a razones estructurales que nos obligan a repensar nuestro actual modo de vida. Si la gran mayoría de la población no cumple con las recomendaciones de actividad física no es porque todas se hayan puesto de acuerdo para no moverse. El nivel socioeconómico o el barrio en el que vives, entre otras razones, son factores que hacen que muchas personas tengan complicado poder llevar una vida activa, aun sabiendo que es imprescindible para nuestra salud. No es tan sencillo como decirle a una persona sedentaria que se mueva. Igual que no es tan fácil para una fumadora dejar de fumar. El sedentarismo tiene muchas aristas y, en algunos casos, van más allá de la voluntad de la persona. Si en el barrio donde vive no hay centros deportivos ni zonas verdes en las que pueda ejercitarse, lógicamente le será más difícil moverse con regularidad. Y esto, lamentablemente, tiene consecuencias para la salud.

La inactividad física es un importante factor de riesgo prevenible que está incrementando el número de nuevos casos de cáncer. Un estudio reciente que analizó a población estadounidense concluyó que el 3 % de los casos de cáncer se deben a la inactividad física, estimando en cuarenta y seis mil los casos anuales potencialmente evitables si la población hiciera al menos 5 horas de actividad moderada a la semana.[12] Además, en un demoledor documento, la OMS indicó que la inactividad física se trata de la principal causa de aproximadamente el 21-25 % de dos de los cánceres más prevalentes en los países occidentales: el de mama y el de colon.[13]

Si bien la economía no debería ser la principal razón a la hora de tomar decisiones en términos de salud, las consecuencias económicas derivadas de la inactividad física pueden acelerar los cambios políticos que se precisan para abordar esta cuestión. La carga para las arcas públicas está cerca de convertirse en una bomba de relojería. Para visualizarlo, un estudio publicado recientemente en *The Lancet* ha cuantificado cuál es el coste derivado de la inactividad física para los sistemas de salud.[14] Si la tendencia se mantiene, este problema alcanzaría los

47.600 millones de dólares al año durante la próxima década. Sabemos que cambiar este paradigma y la tendencia de sedentarismo —que lejos de ralentizarse, no para de crecer— es un reto mayúsculo. Por eso, se requieren acciones colectivas.

El nuevo *statu quo* de la sociedad en la que vivimos, propiciado en parte por el avance tecnológico experimentado en los últimos años, está haciendo que los índices de obesidad no paren de crecer en el último medio siglo. Los datos son alarmantes: en la actualidad, un 12 % de los adultos en todo el mundo tiene obesidad, es decir, más de seiscientos millones de personas. La situación es especialmente preocupante cuando se trata de la obesidad infantil, con un número estimado de cien millones de niños y niñas afectados.[15]

De hecho, si nos fijamos específicamente en el cáncer, el exceso de grasa corporal emerge como uno de los principales factores de riesgo para desarrollar la enfermedad. Los hallazgos son inequívocos: el estudio más amplio realizado hasta la fecha, que examinó doscientos cinco meta-análisis, revela una conexión significativa entre la obesidad y once tipos distintos de cáncer.[16] El riesgo se incrementa particularmente en los cánceres relacionados con el sistema digestivo, como el adenocarcinoma esofágico, el cáncer gástrico, así como los cánceres de colon, recto, vías biliares y páncreas. Además, también se encontró una fuerte relación con cánceres relacionados con las hormonas en las mujeres, como los de mama, endometrio y ovario.

Esta realidad no solo tiene un profundo impacto en el riesgo de sufrir múltiples tipos de cáncer, sino que también está mermando la forma física de la población año tras año. Por ejemplo, el consumo de oxígeno máximo —concepto conocido como VO_{2max} y del cual hablaremos a lo largo del libro—, quizá el marcador de salud y rendimiento más potente que tenemos, y que representa, de forma simple, la forma física aeróbica de una persona, se ha reducido casi un 8 % en los últimos cincuenta años (figura 2).[17] De hecho, un estudio que analizó a más de un millón de hombres que habían hecho el servicio militar en Suecia reveló datos muy clarificadores. Aquellos sujetos con un VO_{2max} elevado presentaban un menor riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer relacionados con la obesidad. En términos concretos, el riesgo de cáncer de esófago se redujo en un 39%, el de estómago en un 21 %, el de colon en un 18 % y el de páncreas en un 12 %. Estos hallazgos resaltan la importancia de mantener una buena capacidad cardiorrespiratoria como estrategia preventiva contra el cáncer.[18]

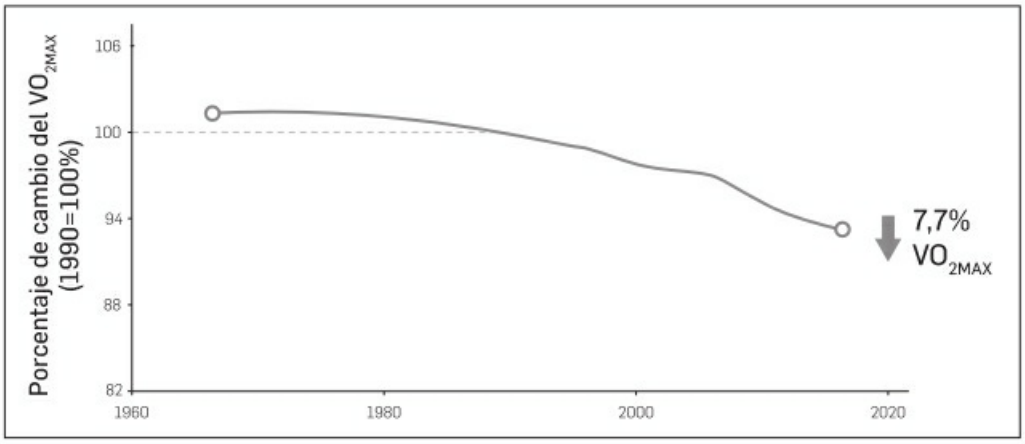


Figura 2. Evolución de la capacidad cardiorrespiratoria (medida como el consumo máximo de oxígeno) a lo largo del último medio siglo. Adaptada de Lamoureux *et al*., *Sports Med*, 2019.

Este trinomio compuesto por la inactividad física, el declive de la forma física y la obesidad ha dado lugar al concepto conocido como triada tóxica del cáncer. Mientras que cada uno de ellos por sí solo impacta sobre el riesgo de cáncer, la conjunción de los tres factores multiplica la probabilidad de padecerlo, además de que, una vez se tenga, empeorará su pronóstico. Siendo el cáncer una enfermedad tan agresiva, las personas activas, con una mejor forma física y un peso saludable tendrán más probabilidades de evitar desarrollarlo, y de sobrevivir en el caso de enfermar.

MÁS ALLÁ DE LA TRIADA TÓXICA: TABACO, ALCOHOL Y ESTRÉS

Como hemos visto, la inactividad física, tener un bajo VO_{2max} o sufrir obesidad son tres factores muy importantes para el devenir de la enfermedad. No obstante, los componentes de esta triada tóxica no son los únicos relevantes. El estilo de vida occidental ha ido incorporando tras la Revolución Industrial determinados hábitos que han afectado de forma muy perjudicial a la salud de la población en general.

Entre todos los factores de riesgo prevenibles, probablemente la relación entre el tabaco y el cáncer haya sido la más estudiada y, a su vez, la más contrastada en el tiempo. Por poner datos en perspectiva. En 1870, la media de consumo de tabaco en Estados Unidos era de apenas un cigarrillo por persona al año. Esta cifra ascendió a seiscientos treinta cigarrillos anuales por persona en 1920, lo que se traduce en casi dos cigarrillos diarios. Pero eso no es todo; para 1953, el consumo se había disparado hasta los tres mil quinientos cigarrillos por persona al año, es decir, una media de diez cigarrillos al día por individuo.[19] Ante esta realidad, de la que muchos aún no eran conscientes de su perjuicio para la salud, se intensificaron los esfuerzos para comprender por qué las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón eran cada vez mayores.

Hasta que en los años cincuenta el médico y epidemiólogo británico Richard Doll estableció la verdadera conexión que existía entre fumar y la enfermedad, justo en una época en la que una gran parte de la población adulta de Estados Unidos fumaba. En el «Estudio de médicos británicos» llevado a cabo junto con su colega Austin Bradford Hill en más de cuarenta mil médicos de entre treinta y cinco y setenta y cuatro años, examinaron la relación entre el tabaquismo y la salud. El estudio fue relativamente fácil de hacer: dividieron entre fumadores y no fumadores y les hicieron un seguimiento a lo largo del tiempo para ver cuál era la incidencia de diferentes enfermedades. Cincuenta y tres meses después de comenzar el estudio, los resultados eran rotundos: de las enfermedades analizadas, el cáncer de pulmón fue la única que se relacionó de forma clara y constante con la cantidad de tabaco que se fumaba. En concreto, aquellos que más fumaban —más de 25 gramos de tabaco al día, lo que puede equivaler a entre veinticinco y treinta cigarrillos— tuvieron una tasa de mortalidad por cáncer de pulmón veintitrés veces mayor que los no fumadores.[20]

En la actualidad, pocas personas se atreverían a cuestionar que fumar provoca cáncer. A pesar de ello, hoy en día mucha gente sigue fumando poniendo en riesgo su salud y, lo que es peor, la de sus seres queridos —lo que conocemos como fumadores pasivos—. Los fumadores pasivos también tienen más riesgo de tener cáncer de pulmón. Por ejemplo, un clásico estudio realizado en Japón nos advierte que las mujeres no fumadoras de maridos fumadores tenían al menos el doble de riesgo de cáncer de pulmón que las que no eran fumadoras pasivas.[21] Llamativo también es el mayor riesgo de cáncer que tienen los niños que conviven con fumadores a su alrededor.[22]

Alcohol, la droga más consumida y aceptada por la sociedad

El hecho de que el alcohol sea legal ha supuesto que a su alrededor se haya creado una especie de paraguas que amortigua sus verdaderos efectos perjudiciales. De ahí que, en España, entre el 40 % y el 60 % de la población mayor de quince años beba alcohol, disparándose este porcentaje por encima del 80% en algunos países de nuestro entorno.[23] Y aunque muchas personas reconocen que no es saludable, existe una creencia generalizada de que no es tan malo como parece. Sin embargo, centrémonos solo en el cáncer: el 3,6 % de los casos en todo el mundo están directamente relacionados con el consumo crónico de alcohol.[24]

Y no es necesario tomarse una botella al día para aumentar este riesgo. Aunque desde diferentes esferas —como determinados *lobbies* de la industria— se trata de asegurar que el alcohol tomado con moderación incluso puede ser beneficioso, disponemos de datos suficientes que abogan por la abstinencia total o, lo que es lo mismo, «cero alcohol». Solo en 2017 la ingesta de uno o dos vasos de alcohol al día —consumo definido como ligero o moderado— causó casi veintitrés mil nuevos casos de cáncer en la Unión Europea.[25]

Estrés, la pandemia silenciosa

Uno de los comentarios más habituales que podemos escuchar en nuestro día a día es: «Qué estresado/a estoy. Necesito bajar el ritmo». La carga de trabajo, conciliar la vida laboral con la social, la subida de precios o encontrar un hueco para hacer ejercicio son factores que conforman un cuello de botella, llevando a muchos de nosotros a sentir que el estrés afecta de forma negativa a nuestra salud. Pero aquí está el peligro: hemos llegado a normalizar algo que es absolutamente perjudicial para el organismo.

El estrés crónico no solo supone un desgaste psicológico; también es un detonante de múltiples enfermedades crónicas que comprometen la calidad de vida. Aunque su vínculo con el cáncer hasta hace pocos años no estaba muy claro, poco a poco se va descubriendo cómo activa mecanismos que pueden aumentar el riesgo de sufrir la enfermedad. Por ejemplo, enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, estrechamente relacionadas con el cáncer de colon, han mostrado ser especialmente sensibles al estrés crónico. Un estudio que examinó datos de medio millón de personas reveló que aquellos que padecían de altos niveles de estrés crónico tenían un 40 % más de probabilidad de desarrollar alguna forma de enfermedad inflamatoria en un seguimiento de una década, en comparación con los individuos que llevaban una vida menos estresante.[26]

Si bien los mecanismos que explican esta relación no se comprenden en su totalidad, algunos estudios sugieren que el estrés puede aumentar el riesgo de sufrir determinados tipos de cáncer o empeorar la progresión de la enfermedad.[27] El estrés crónico afecta al sistema inmunitario, lo que podría reducir la capacidad del cuerpo para combatir a potenciales células tumorales. Profundizando un poco más en este fenómeno, cuando una persona con predisposición a la enfermedad o con algún tipo de tumor latente experimenta estrés crónico, su sistema nervioso activa la producción de ciertas hormonas, como la norepinefrina, la epinefrina y el cortisol. Este ambiente hormonal puede «despertar» a estas células premalignas, favoreciendo la formación de nuevos vasos sanguíneos que las alimentan aumentando la liberación de ciertas enzimas que facilitan su crecimiento y propagación.

Otra consecuencia del estrés es que salir de este círculo vicioso es complicado. Cuando estamos estresados, es más fácil adoptar un estilo de vida poco saludable: la calidad del sueño disminuye, perdemos la motivación para hacer ejercicio, y tenemos más ganas de comer, a menudo en mayores cantidades. Además, para aquellos que ya son fumadores o bebedores, es más probable que aumenten su consumo de tabaco y alcohol. Todos estos factores juntos elevan significativamente el riesgo de desarrollar cáncer.

Los aspectos que afectan a la salud son múltiples y están interconectados. Vivimos en un ambiente obesogénico, caracterizado por altos niveles de sedentarismo y un acceso casi ilimitado a alimentos ultraprocesados. Asimismo, comportamientos como fumar y beber alcohol, así como vivir bajo constante estrés, conforman una realidad en la que muchas personas se ven atrapadas cotidianamente.

Debemos ser conscientes de cómo afecta a la salud la forma en la que vivimos. Más aún, no podemos abordar nuestro bienestar de forma fragmentada; cada uno de los hábitos influye de manera significativa en el resto de aspectos de nuestras vidas. Sabiendo todo esto, un paso necesario para conocer qué podemos hacer para reducir el riesgo de tener cáncer en un futuro, y en el caso de tenerlo, poder afrontarlo de la mejor forma posible, es conocer qué es el cáncer. El desafío es monumental, ya que uno de los principales obstáculos es el estigma y la desinformación que rodean a esta enfermedad. Nuestro objetivo es explicar su comportamiento y por qué algunos de sus puntos fuertes pueden convertirse, paradójicamente, en la puerta de entrada para la prevención y la lucha contra la enfermedad.

2
DESENTRAÑANDO EL CÁNCER: MÁS QUE LAS CÉLULAS TUMORALES

Semanas después de los ataques de Al Qaeda el 11 de septiembre de 2001 en Nueva York, el presidente George W. Bush anunció un ataque contra el grupo terrorista en Afganistán, quien según fuentes estadounidenses daba cobijo a los ideólogos del atentado. Así comenzaba una invasión que tenía como objetivo reconstruir un Estado fallido y establecer una democracia al estilo occidental. En cambio, dejó un país arrasado y sumido en la pobreza extrema. Veinte años después, el 30 de agosto de 2021, el ejército americano abandonó Afganistán, que volvía a estar en manos de los talibanes.

Esta parte de nuestra historia más reciente, a pesar de que *a priori* no pueda tener relación con el cáncer, nos va a ayudar a ilustrar una realidad de su biología que ha podido pasar desapercibida, pero que es determinante en el rumbo de esta enfermedad tan compleja. Hablamos del ecosistema del cáncer, el campo de batalla donde se libra el destino de los tumores y de los férreos mecanismos de los que dispone nuestro organismo para frenar el crecimiento de las células que han decidido iniciar un «viaje» en contra de los intereses generales. Es este microambiente el que nos va a permitir explicar, al menos en parte, por qué la actividad física es una de las principales estrategias de prevención de la enfermedad. Y también por qué en personas que ya la padecen, el ejercicio físico podría ser un tratamiento coadyuvante —es decir, complementario— con el potencial de mejorar la eficacia de los tratamientos principales.

La concepción que tienen los científicos y oncólogos de esta enfermedad nos debe hacer reflexionar sobre la naturaleza del cáncer: las células tumorales son células de alto rendimiento, crecen más rápido, son más eficientes para nutrirse y rendir en ambientes extremos. Es en estas virtudes de las células tumorales donde ahora muchos investigadores están intentando encontrar puntos débiles con los que contrarrestar su fuerza. Aunque paradójico, sus fortalezas son pistas importantes para el desarrollo de terapias y estrategias de prevención efectivas. Así, creemos que la mejor forma de poder prevenir y tratar el cáncer es comprender cuáles son los procesos que lo gobiernan.

Si hablamos de cáncer, no nos referimos a una única enfermedad, sino a un conjunto de enfermedades que comparten una característica común: la división descontrolada de las células. Y esta aventura egoísta que algunas células comienzan lejos de los controles minuciosos del organismo tiene su punto de partida en la mutación de los genes que se encargan de regular la división y la muerte celular. Partiendo de esta premisa, la evolución de cada tumor fluye por tantos caminos posibles como cantidad de mutaciones que puede adquirir una célula: casi infinitos. Podemos analizar dos cánceres de colon y comprobaremos que sus mapas mutacionales

son diferentes; incluso en un mismo tumor, las células van desarrollando mutaciones que las van diferenciando del resto de células tumorales. Todo ello con el propósito de conformar un ecosistema tan heterogéneo que dificulte al organismo defenderse de su avance.

Como dice el oncólogo Siddhartha Mukherjee, autor de la más que recomendable obra *El emperador de todos los males: una biografía del cáncer*, el tumor representa una versión perfeccionada de cada uno de nosotros. Esta afirmación recoge una paradoja realmente perturbadora; si las células cancerígenas son una versión 2.0 de las células normales, esto quiere decir que el cáncer forma parte de nuestro genoma. Cuando un bebé crece lo hace a partir de mecanismos que implican que sus células tengan que dividirse para ir formando sus tejidos y órganos definitivos. Cuando una persona se «rompe» un músculo, se activan una serie de respuestas para reparar la zona dañada y que ese tejido pueda recuperar su función y estructura normal. Todos estos procesos están controlados para que el área lesionada no termine siendo un amasijo de células. Precisamente los mismos genes que regulan estas acciones fundamentales para la vida son los que, en su versión mutante, desencadenan el cáncer. Los genes que controlan la división celular para crear un hígado sano son los mismos que pueden hacer que se pueda crear un tumor hepático. Los genes que permiten crear nuevos vasos sanguíneos en los tejidos son los mismos que ayudan a formar la red vascular que alimentará y suministrará con oxígeno al tumor. Los genes que capacitan a las células inmunes para moverse son los que facilitan la migración de las células metastásicas.

¿Cómo podemos combatir una enfermedad que es el reflejo patológico de los procesos que permiten una vida saludable? ¿Qué hace que una célula pueda convertirse en maligna?

TODO COMENZÓ CON UNAS GALLINAS

A pesar de que el cáncer es una enfermedad que nos ha acompañado como especie, no ha sido hasta este último siglo cuando hemos empezado a entender algunos de los engranajes que explican su funcionamiento. Posiblemente, uno de los hitos más importantes se produjo en la década de 1910, cuando Francis Peyton Rous, médico y virólogo estadounidense, en una serie de experimentos puso las bases para comprender cómo se iniciaban los procesos tumorales. Rous estaba investigando un tumor muy común en algunas aves que crece en zonas como las alas, la cabeza o las patas, y vio que, si extraía el tumor de una gallina enferma, lo trituraba y lo inyectaba en una sana, este crecía hasta convertirse en mortal.[1] Posteriormente, refinó su método y utilizó un filtro de porcelana para separar las células tumorales y conseguir un «concentrado» del tumor. De nuevo, si inyectaba este filtrado en las alas de las gallinas sanas conseguía transmitirles el tumor. Lo que contenía este filtrado era un virus que pasó a llamarse virus del sarcoma de Rous, un descubrimiento que le valió el Nobel de Fisiología y Medicina en 1966.

¿Por qué fue importante este virus? Porque cuando se investigó la manera en la que el virus facilitaba la transmisión del cáncer se descubrió el primer oncogén descrito de la historia. A la hora de analizar su genoma, el cual estaba compuesto por solo cuatro genes, se vio que uno de ellos era el causante del cáncer. Lo llamaron oncogén *src*.[2] Pero como hemos dicho antes, el cáncer no es ajeno a nosotros, forma parte de nuestro código genético.

En 1976, J. Michael Bishop y Harold Varmus demostraron que este gen también estaba presente en el genoma de todas las células normales de aves, y que el virus del sarcoma de Rous activaba este gen de forma inapropiada, lo que conducía a la división acelerada de las células y al desarrollo de tumores.[3] El virus del sarcoma de Rous es un retrovirus, y al contrario que, por ejemplo, el de la gripe, que no afecta directamente al ADN de la célula huésped, este puede insertar su propio material genético en el genoma de la célula huésped y, de esta forma, cambiar su ADN. Así es cómo el virus descubierto por Rous infectaba a las células con un oncogén mutado convirtiéndolas en células con una capacidad desmesurada para duplicarse. De la misma manera que en todas las aves estaba presente el gen *src*, que en su versión mutada pasaba a ser el acelerador de la división celular que provocaba los tumores, los humanos tenemos también nuestra propia versión de este oncogén, en este caso llamado gen *ras*. Pero este no es el único que tenemos. La integridad celular no puede depender únicamente de un gen, esto sería demasiado peligroso.

En cada una de las células tenemos numerosos genes guardianes que de forma estricta regulan todos los procesos que tienen que ver con el crecimiento, la división y la muerte celular. Los procesos evolutivos han creado mecanismos casi perfectos que no dejan nada al azar, por lo que los seres vivos tenemos dos tipos de genes que nos protegen de la aparición del cáncer: los protooncogenes y los supresores tumorales. Para visualizar cómo funcionan es muy común utilizar la metáfora de un coche. Imagina que una célula es como un coche que necesita un equilibrio adecuado entre el acelerador y el freno para circular de manera segura. Los genes supresores de tumores son como los frenos del automóvil. Cuando funcionan de forma correcta, ayudan a controlar el crecimiento celular y a prevenir la formación del cáncer. Si el sistema de frenos falla o se daña, el automóvil podría acelerar sin control y causar un accidente. En este caso si muta un supresor tumoral, las células no recibirán las señales de que es necesario parar la división celular, y se multiplicarán sin control. Por otro lado, los protooncogenes son como el acelerador. Cuando funcionan bien, promueven el crecimiento y la proliferación celular, de la misma manera que el acelerador permite que el automóvil avance y alcance la velocidad deseada. Sin embargo, si el acelerador se atasca, como les sucede a los oncogenes activados, el automóvil acelera con rapidez y termina estrellándose. Un oncogén hiperactivado abre la puerta a una división celular patológica. El gen que transmitía el virus de Rous era una versión mutada del oncogén *src* de las aves.

¿Por qué no tenemos más cáncer?

Está claro que el cáncer es una enfermedad genética, ¿pero una mutación en un gen clave implica siempre que se vaya a desarrollar un cáncer? Según diferentes estimaciones el cuerpo humano está compuesto por unos cincuenta billones de células. Desde el momento en el que nacemos y a lo largo de nuestra vida cada una de las células está expuesta a posibles mutaciones, se ve atacada por la radiación ultravioleta, por el daño oxidativo derivado del propio metabolismo celular y por los fallos que acumulan cuando se produce la división celular. De esta manera, los errores inherentes a los procesos de replicación celular, por la contaminación y el humo del tabaco, la inactividad física, el incremento de las tasas de obesidad y, por supuesto, el

propio envejecimiento, pueden provocar la activación de oncogenes y la desactivación de muchos supresores de tumores. Sin embargo, lejos de perder el control y volverse autónomas, las células no parecen formar tantos cánceres como cabría esperar. Es una de las enfermedades más prevalentes entre los seres humanos, pero parecemos estar mucho más protegidos de lo que *a priori* podríamos pensar. Por ello, tal vez la pregunta que nos tendríamos que plantear no es tanto ¿por qué tenemos cáncer?, sino ¿por qué no tenemos más cáncer?

Cada célula del cuerpo puede acumular alrededor de veinte mutaciones al año. Estudios recientes han demostrado que muchos de nuestros tejidos están plagados de clones celulares que acumulan alguna mutación asociada al cáncer.[4] De hecho, en personas muy mayores algunas capas epiteliales del esófago, del endometrio o de la piel pueden estar ocupadas por hasta un 50 % de células con alguna mutación oncogénica. Tejidos y órganos que, si bien están envejecidos y no funcionan como los de una persona joven, siguen realizando sus funciones sin la presencia de cáncer. Hablamos de que ancianos libres de la enfermedad pueden albergar en su organismo unos cien mil millones de células que tienen al menos una mutación en su ADN que predispone al cáncer.[5] Tal es así que debemos ser conscientes de que hay una gran parte de la población que desarrolla tumores que permanecen en estado latente durante su vida y no lo sabe. A lo largo de su ciclo vital, un grupo de células acumula mutaciones en algunos de los genes clave del cáncer, por un tiempo estas células presentan un crecimiento anormal y, en lugar de avanzar en su crecimiento, algo ocurre para que lo que podría convertirse en un tumor maligno se quede en un tumor *in situ* que no pone en riesgo ni la estructura ni la función del tejido donde habita.

Una de las primeras veces que se habló sobre ello fue en un estudio publicado por el patólogo estadounidense Arnold Rich en 1935, quien después de hacer la autopsia a hombres que habían muerto por causas no relacionadas con el cáncer, encontró que un 14 % tenía «carcinomas pequeños» en la próstata.[6] Más de una de cada diez personas analizadas tenía un tumor premaligno en estado latente y no lo sabía. Pero la incidencia podría ser mayor que la señalada por Rich en su investigación. Un artículo muy famoso publicado en *Nature* titulado «Cancer without disease» —lo que se traduciría al español como «cáncer sin enfermedad»— revela que en las autopsias de más de un tercio de mujeres de entre cuarenta y cincuenta años que murieron por causas no relacionadas con el cáncer, se encontraron tumores *in situ* en el pecho —esto significa que las células anormales estaban en la capa superficial del tejido mamario, sin invadir tejidos adyacentes—. En cambio, solo el 1 % de las mujeres de esta edad tiene realmente la enfermedad. Números similares se encuentran en hombres con cánceres *in situ* en la próstata. Un dato todavía más sorprendente es el que hace referencia a la tiroides; prácticamente todas las personas autopsiadas de cincuenta a setenta años tienen carcinomas *in situ* en la glándula tiroides, mientras que solo el 0,1 % de las personas en este grupo de edad son diagnosticadas con cáncer de tiroides.[7]

¿Qué hace que un grupo de células que tienen en su genoma uno o más oncogenes mutados no desencadenen en células malignas? A pesar de que durante muchos años se pensó que una simple mutación genética podía convertir a una célula en cancerígena, a medida que se profundiza en los mecanismos, parece evidente que además de la genética, hay algo más.

¿Se puede cambiar el destino de una célula?

Una mutación genética es un requisito imprescindible en la carcinogénesis, pero parecen existir otras «fuerzas» que inhiben o aceleran el crecimiento de un tumor que se salen de los códigos del ADN. Para visualizarlo volvamos a los experimentos de Peyton Rous y sus gallinas.

En 1910 Rous demostró cómo podía transmitir el cáncer a gallinas sanas con la simple inyección de células extraídas del tumor de gallinas que tenían un tipo de cáncer llamado sarcoma. Pero esto parecía no cumplirse en todos los casos. Algunos informes realizados por el médico español Francesc Duran i Reynals en las décadas de 1930 y 1940 habían sugerido la posibilidad de que el contexto embrionario podría inhibir la infección del virus de Rous.[8] Es decir, si se inyectaba el virus en embriones de gallinas, estos parecían no desarrollar cáncer. Si bien estos resultados deberían haber cuestionado la tesis de Rous, no se tuvieron muy en cuenta porque se consideraron artefactos del proceso de investigación.

Pero hubo científicos que sí siguieron esa línea de investigación. Años más tarde, el laboratorio de Mina Bissell, una de las investigadoras que ha revolucionado la concepción del cáncer y su relación con el ecosistema donde crece, demostró que, si inyectaba el virus del sarcoma de Rous en las alas de los embriones, efectivamente el oncogén se expresaba en la mayoría de sus órganos. Pero como ya se había sugerido hacía décadas, los embriones se desarrollaban normalmente sin la presencia de tumores. En cambio, si extraían algunas células de estos embriones y las cultivaban en laboratorio, en tan solo 24 horas las placas se llenaban de masas celulares malignas.[9]

Resultados similares obtuvo Beatrice Mintz en un estudio muy ilustrativo: Mintz y su equipo utilizaron células de teratocarcinoma, un tipo de tumor maligno que se origina en células germinales (células encargadas de formar los óvulos y espermatozoides para la reproducción). Cuando estas células las trasplantaban en un embrión, no había rastro de cáncer. Los ratones, que tenían una mezcla de células normales y células derivadas del teratocarcinoma, se desarrollaron sanos, sin signos de tumores. En cambio, si las células de teratocarcinoma se trasplantaban a ratones adultos, crecían multitud de cánceres.[10]

Estos estudios fueron revolucionarios porque desafiaban la idea de que las células cancerosas son siempre irreversiblemente malignas y no se puede redirigir su destino hacia un comportamiento normal. Se demostraba que el microambiente embrionario anulaba la capacidad de potentes oncogenes para causar una transformación maligna. Sin embargo, esta inhibición no era absoluta: si se aislaban las células, el cáncer aparecía. Además, en el caso de las gallinas de Bissell, a medida que los embriones eclosionaban y el microambiente de las células portadoras del oncogén cambiaba, los vasos sanguíneos de las alas comenzaban a mostrar signos de deformación y desintegración.

Todos estos resultados hicieron preguntarse a los investigadores varias cuestiones. ¿Qué protegía a los embriones en las primeras etapas contra la actividad del oncogén? ¿Por qué los tejidos de los embriones conseguían inhibir las señales de crecimiento desmedido y en cambio las células aisladas en tan solo unas horas se volvían cancerígenas? ¿Qué hacía que en las gallinas adultas crecieran tumores únicamente en las alas a pesar de que el virus circulaba por toda la sangre?

Para contestar a estas preguntas Bissell y su equipo desarrollaron una idea que ayudó a entender por qué algunas células con una mutación oncogénica seguían la senda del cáncer mientras que otras se quedaban en un estado latente. Una idea que ampliaba el foco del cáncer

más allá de la genética.

MASTER AND COMMANDER: EL PODER DEL MICROAMBIENTE

A pesar de que todas tienen la misma información genética, las células de los organismos superiores no poseen un propósito por sí mismas. Si esto fuera así, si cogiésemos una célula del corazón y la sembrásemos en un cultivo celular, esta debería seguir funcionando como lo haría en el órgano. Y esto no sucede así. Las células aisladas y fuera de su ambiente pierden su funcionalidad. De la misma manera, una célula con un potente oncogén en un embrión puede tener una función fisiológica normal, mientras que fuera de ese contexto se comporta de forma aberrante. Las células forman los tejidos y órganos, pero lo hacen integrándose en una red tridimensional de proteínas y otros componentes extracelulares denominada matriz extracelular. Como si fuera la estructura de un edificio, las vigas, cerchas y pilares de las células son fundamentales para que una célula se comporte de una determinada manera.

Para explicarlo, Bissell y su equipo propusieron el modelo de reciprocidad dinámica, el cual sugiere que las células se comunican entre sí con la matriz extracelular a través de uniones y receptores, hormonas y otros factores solubles. Es este intercambio de información entre las células y su entorno lo que permite la organización funcional de las células en tejidos y guía la organogénesis durante el desarrollo. Las células son sensibles a factores secretados por la matriz extracelular y, a su vez, son capaces de modular su microambiente en un diálogo bidireccional cuyo resultado final es un sistema integrado que permite que en el hígado un hepatocito se comporte como un hepatocito, y en el cerebro una neurona haga las veces de una neurona, a pesar de tener las dos el mismo material genético. Si el microentorno no fuera dominante, cada célula seguiría su propio camino y el resultado sería un bulto destinado al caos absoluto. La composición y estructura de la matriz en cada órgano es esencial para permitir que las células cumplan con sus funciones específicas en el tejido correspondiente.

Este modelo de Bissell revolucionó la idea que tenían los científicos de por qué las células se comportan de forma diferente en función del tejido en el que residan, y sentó las bases de la importancia del contexto en los procesos de carcinogénesis. Además, dio explicación a por qué en el experimento de Rous crecían tumores en las alas de las aves sanas cuando inyectaba células de tumores de gallinas con cáncer. Al replicar el estudio de Rous, el equipo de Bissell observó que la clave para el crecimiento de los tumores en las alas parecía residir en la herida provocada por la aguja utilizada para inocular el virus del sarcoma de Rous. Los tumores únicamente aparecían en la zona donde se inyectaba el virus, a pesar de que este circulaba libremente por todo el organismo. La herida parecía iniciar una serie de mecanismos inflamatorios que creaban un ecosistema en el que los oncogenes desplegaban toda su malignidad. Y en la herida, como ocurre en la escena donde se comete un crimen, aparecía siempre un actor que desempeñaba una función clave en el inicio del cáncer: el factor de crecimiento transformante β (TGF-β).[11] Lo llamativo de esta molécula es que es una proteína que actúa como un potente supresor tumoral al inhibir el crecimiento de células premalignas. ¿Por qué aparecía siempre? Porque si bien en un

tejido sano el TGF-β participa en la inmunosupresión y controla su crecimiento, en un ambiente inflamatorio crónico puede ser utilizado por células premalignas para crear un ambiente inmunosupresor que acelera la progresión del tumor.

Esto demostraba que la liberación de TGF-β durante la respuesta de curación de la herida era un elemento clave en el ambiente de transición hacia la progresión del tumor. Entonces, ¿cómo es posible que una molécula que es clave en suprimir el crecimiento tumoral lo pueda acelerar? La respuesta está en el contexto. Como dice Bissell, los procesos fisiológicos que ayudan a regular la homeostasis pueden convertirse en agentes de destrucción. Por ello las células en contextos diferentes hacen cosas diferentes. Si bien el TGF-β y el resto de procesos inflamatorios que se activan cuando un tejido se daña son fundamentales para resolver una lesión, el cáncer aparece como un estado crónico de los procesos que intervienen en la resolución de las mismas. Por ello, se ha llegado a decir que el cáncer es una herida que nunca se cura. De esta manera, si juntamos en una misma ecuación a una potente mutación oncogénica, a una lesión tisular y a una inflamación crónica, el resultado es el inicio de un proceso tumoral.

La lesión de la que habla Bissell, necesaria para que se inicie la transición hacia la malignidad de las células, daña la matriz extracelular —la red tridimensional de macromoléculas que proporciona soporte arquitectónico para que las células permanezcan unidas—. Por lo tanto, si moléculas como la cadherina o las integrinas, que intervienen en el ensamblaje de los tejidos, se ven alteradas, el resultado es una pérdida de organización que puede contribuir a la formación y progresión del tumor. Según este supuesto, Bissell hizo una hipótesis inversa: si es verdad que la estructura y el ambiente son dominantes, entonces una célula cancerosa debería de volver a la normalidad si se restablece su arquitectura.

Para resolver este planteamiento revolucionario, el equipo de Bissell llevó a cabo una serie de experimentos en los que cultivaron células tumorales en una membrana tridimensional para dotarlas de estructura. El resultado fue que consiguieron revertir el fenotipo maligno de las células, algunas incluso metastásicas, recuperando su funcionalidad normal.[12] Dotar de arquitectura a células malignas inhibió las señales genéticas que animaban a las células a duplicarse sin fin.

Si bien estas investigaciones están desarrolladas *in vitro*, y es casi imposible replicarlas en modelos humanos, se demuestra, tal y como hipotetizó Bissell, que el comportamiento maligno de las células depende de la organización de los tejidos, que depende, a su vez, de la matriz extracelular y del ambiente celular.

La forma y función de las células está íntimamente ligada. Si una célula pierde su estructura, deja de funcionar correctamente y comienza a producirse una transición que puede terminar en un tumor maligno. Así, la interrupción de la integridad del tejido y el inicio de procesos inflamatorios parecen ser pasos obligatorios para la cascada cancerígena. Es innegable que el ADN es fundamental para todos los procesos biológicos, pero referenciando de nuevo a Bissell, nuestros genes son como las teclas de un piano y el ambiente es el que crea la música. En resumen, el microambiente que rodea a las células puede llegar a limitar genotipos cancerígenos, haciendo que células que contienen mutaciones claves en oncogenes y supresores tumorales no desarrollen malignidad. ¿Cómo se puede explicar, si no, que los embriones de gallinas a las que les inocularon un potente oncogén que recorría todo su organismo no explotaran de cáncer? Y también, ¿por qué muchas personas mueren sin saber que tenían tumores en estado de latencia?

El suelo y la semilla

Si bien ahora conocemos la importancia que tiene el ambiente de los tejidos para tocar las teclas de nuestro genoma, ya en 1889 un cirujano inglés llamado Stephen Paget nos dejó pistas de que no solo las mutaciones que se producen en nuestro ADN son las que explican el inicio y la progresión del cáncer. En un artículo titulado «Distribución de crecimientos secundarios en cáncer de mama», Paget buscaba investigar qué es lo que hacía que las metástasis del cáncer de mama llegaran a unos tejidos u otros.[13] Para ello, Paget examinó las autopsias de setecientas treinta y cinco mujeres con cáncer de mama y le llamó la atención la diferencia en la distribución de las metástasis. Órganos como el hígado, los ovarios y los huesos presentaban una incidencia muy alta, mientras que el bazo muy baja. Paget concluyó su informe diciendo que los órganos no son tejidos pasivos e indiferentes al desarrollo de tumores. Dependiendo de factores metabólicos y estructurales, tenemos tejidos y ambientes celulares en los que es más fácil que una célula cancerígena pueda desarrollar su malignidad y, por el contrario, existen contextos donde los mecanismos que desatan el cáncer se ven restringidos. Así nació lo que él llamó la hipótesis del suelo y la semilla, la cual explica que son las condiciones del medio las que potencian o inhiben el crecimiento de las células con un genotipo tumoral.

Al igual que cuando una semilla cae en un suelo fértil con suficiente disponibilidad de nutrientes y agua tiene muchas posibilidades de germinar, si una célula precancerosa o metastásica reside en un ambiente inflamatorio, envejecido, desestructurado y/o con una elevada disponibilidad energética, existen más posibilidades de que avance hacia la malignidad en comparación con un ambiente que le es hostil. La hipótesis del suelo y la semilla no es más que la manifestación de que el desarrollo del cáncer depende del diálogo entre las células y los tejidos en los que se encuentran.[14] ¿Qué hace que un ambiente sea hostil o permisivo al avance del cáncer? ¿Por qué a medida que envejecemos nuestros tejidos son más permisivos al avance del cáncer? Para responder a estas preguntas antes debemos comprender cómo la evolución ha creado sistemas de protección contra el cáncer y cuándo esta protección se acaba.

Theodosius Dobzhansky —figura central de la biología evolutiva— afirmaba que nada tiene sentido en biología si no es a la luz de la evolución. Desde una perspectiva evolutiva, el cáncer es un fenómeno asombrosamente raro. La Tierra tiene unos cuatro mil quinientos millones de años y la vida surgió en forma de organismos unicelulares hace unos tres mil setecientos millones de años. Hace algo más de quinientos millones de años, la vida se desbocó y aparecieron los organismos multicelulares complejos, la base de lo que son los actuales animales modernos. Es decir, las formas más complejas de vida han existido solo durante el último 10 % de la historia más reciente de nuestro planeta.[15]

Toda esta perspectiva muestra que la evolución ha tenido que ir creando mecanismos que permitieran resolver un problema obvio en el momento que la vida pasó de ser unicelular a pluricelular. Fomentar la cooperación por encima del egoísmo. El desafío era inhibir la división ilimitada de las células creando fórmulas que fomentaran la cooperación por encima del egoísmo que encierra la vida compuesta por una sola célula. Este proceso se fue perfeccionando a lo largo de muchos años de historia, creando un sistema de protección que elevaba al organismo por

encima de los intereses particulares de las células. Así, la mayoría de seres vivos complejos, incluso los de mayor tamaño, tienen potentes herramientas que hacen que la mayor parte de sus vidas estén libres del cáncer.

Un ejemplo muy visual lo vemos en los animales más grandes, organismos con una gran cantidad de células. ¿Tiene más riesgo de cáncer un elefante que un ratón? Aunque podamos pensar que es lógico que cuantas más células tenga un ser vivo el riesgo de cáncer debería ser mayor, existen especies animales de un gran tamaño con índices de cáncer muy bajos. El epidemiólogo Richard Peto, que dio nombre a esta paradoja —la Paradoja de Peto—, vio que la incidencia de cáncer en ratones y humanos era similar, a pesar de que los humanos tenemos mil veces más células y vivimos treinta veces más que estos roedores.[16]

Esta falta de relación entre tamaño y riesgo de cáncer se repite en otras especies como cetáceos o elefantes, los cuales parecen ser muy resistentes a la aparición del cáncer a pesar de ser los animales más grandes de nuestro planeta. Esto se debe en parte a que estas especies han desarrollado una selección natural de mecanismos —como los supresores tumorales— que les permite vivir la mayor parte de su vida sin cáncer. Por ejemplo, los elefantes tienen veinte copias de un gen llamado *TP53* en su genoma, mientras que los humanos y otros mamíferos tienen solo uno. Este gen es un potente supresor tumoral y se activa cuando las células sufren alteraciones en su ADN, codificando una proteína llamada p53 que repara el daño o inicia mecanismos para inducir la apoptosis, es decir, la muerte celular.[17]

Como hemos visto, en la mayoría de especies el cáncer es una enfermedad inusual durante la mayor parte de sus vidas. Pero llega un momento en el que los férreos mecanismos de protección que tenemos en los primeros años de vida se deterioran. ¿Por qué puede ocurrir esto? La respuesta parece estar en la premisa que antes mencionábamos de Dobzhansky. Y esto nos lleva al objetivo más elemental de la biología: la selección natural optimiza los procesos que controlan la salud si estos contribuyen a un mayor éxito reproductivo. Aunque pueda parecer reduccionista, los seres vivos estamos en este planeta para perpetuar nuestros genes. En la medida que un organismo puede dejar descendencia, los sistemas para mantener sus tejidos sanos funcionan a pleno rendimiento. Cuando la etapa reproductiva se va alejando, los mecanismos de reparación y control tumoral se van perdiendo.

ENVEJECIMIENTO, UN CALDO DE CULTIVO

Los tejidos jóvenes normalmente son supresores de tumores y no favorecen la aparición de clones mutantes —tengan o no mutaciones oncogénicas—, mientras que los tejidos más envejecidos favorecen la proliferación de clones mutantes con elevada carga oncogénica que reducen su función y rendimiento. Esto ayuda a explicar cómo en los experimentos de Bissell y Mintz los entornos embrionarios protegían a los animales de potentes oncogenes, mientras que en animales adultos estos desencadenaban una gran cantidad de tumores. Para visualizar el poder del contexto a la hora de activar o no mutaciones relacionadas con el cáncer, si se trasplantan células madre sanguíneas con mutaciones en oncogenes a la médula ósea de ratones jóvenes, estos genes no se activan y por lo tanto no se crean tumores. En cambio, si se trasplantan al

entorno hematopoyético de un ratón anciano, las células comienzan a expandirse.[18] Esto demuestra cómo el microambiente de un tejido envejecido permite e, incluso, promueve la expansión competitiva de los clones celulares más aptos, tengan o no mutaciones oncogénicas.[19]

¿Cómo se manifiesta la pérdida de protección en los tejidos? Tal y como vio Bissell, existen varios factores clave. Los dos principales: la pérdida de estructura y la inflamación. Como ya hemos visto, si se deteriora el ensamblaje que da soporte a las células de un determinado órgano, estas dejan de funcionar de forma óptima, ya que son el contexto tisular, la matriz extracelular y las citocinas circulantes las que determinan la función de una célula. Si la comunicación entre cada una de las células que lo componen se pierde, estas empiezan a comportarse de forma caótica.

Una de las razones por las que un tejido envejecido puede promover un ambiente protumoral es que durante el envejecimiento se producen cambios complejos en la estructura de células, tejidos y órganos. En términos arquitectónicos, el andamiaje poco a poco se va cayendo. Por ejemplo, la piel va perdiendo colágeno y la matriz extracelular se va deteriorando, afectando a la capacidad de las células inmunitarias de poder desplazarse. Esto hace que la incidencia de metástasis por cáncer de melanoma aumente. Un tejido envejecido es un ambiente fértil para células tumorales. Pero al igual que en los experimentos de Bissell con células cancerígenas, si a ratones ya mayores se les reconstituye la estructura de la piel utilizando un modelo 3D, no solo se recupera la función inmunitaria, sino que también se inhibe la metástasis.[20] Este es otro ejemplo en el que se muestra cómo el ambiente determina la función de las células.

Además de la pérdida de estructura, las células con mutaciones malignas en su ADN también se alimentan de procesos inflamatorios cronificados para iniciar la carcinogénesis. Si recuerdas, en la herida del ala de las gallinas de Rous, Bissell encontró una citocina clave de la inflamación que es determinante en la progresión del tumor y de la metástasis, el TGF-β. Para que una célula con genotipo tumoral desarrolle su potencial maligno necesita de un entorno proinflamatorio; la inflamación pulsa las teclas tumorales desencadenando las vías involucradas en la división celular desmedida.

¿Por qué el envejecimiento predispone al cáncer? Porque existe una inflamación crónica de bajo grado generalizada en la mayoría de tejidos envejecidos. Si bien la inflamación es un proceso altamente regulado en los seres vivos más jóvenes y sanos que permite la reparación de tejidos, la eliminación de células dañadas y la lucha contra agentes patógenos, en la vejez este proceso se descontrola. Conforme nos hacemos mayores nuestros tejidos van acumulando células inmunitarias que secretan unas moléculas de perfil proinflamatorio —como por ejemplo, el factor de necrosis tumoral (TNF) o la interleucina 6 (IL-6)— y que poco a poco van dañando los tejidos, deteriorando su estructura y acelerando los procesos mutagénicos de las células. A este proceso se le denomina *inflammaging*, un concepto inglés que combina los términos inflamación y envejecimiento.

Al incremento de moléculas inflamatorias se le suma que muchos de los mecanismos regulados que reducen la aparición de cáncer en la juventud, van fallando poco a poco. La muerte programada de las células no funciona de forma correcta, por lo que muchas células deterioradas en lugar de autodestruirse entran en un estado de latencia llamado senescencia. La senescencia en tejidos sanos permite parar el ciclo de división de las células dañadas, reduciendo las posibilidades de que estas se conviertan en células malignas. Lo que ocurre es que los tejidos

envejecidos acumulan una gran cantidad de células senescentes creando un ambiente inflamatorio que favorece la mutación de ADN y la transición de células premalignas a estadios tumorales.

Este caldo de cultivo promueve lo que se denomina inmunosenescencia, un proceso por el que el sistema inmunitario sufre un deterioro en su capacidad para responder de manera efectiva a los agentes patógenos y otros estímulos externos a medida que envejecemos. Si cuando somos jóvenes el organismo funciona casi como un reloj suizo para eliminar las primeras amenazas cancerosas, el envejecimiento reduce nuestra capacidad de inmunovigilancia, el proceso por el cual el sistema inmunitario detecta y elimina las células cancerosas que surgen a lo largo de la vida.

Si bien es cierto que el envejecimiento es irremediable y que, además, es normal que los mecanismos que nos protegen del cáncer vayan menguando en los últimos años de nuestra vida, actualmente a este declive biológico hay que sumarle otros factores que hacen que el riesgo de cáncer se dispare en la edad adulta. La inflamación asociada al envejecimiento puede exacerbarse por el incremento de la obesidad visceral, el tabaco, el estrés, cambios en la composición de la microbiota y/o el estrés oxidativo inducido por mitocondrias disfuncionales. Si durante la vejez se crea un microambiente que propicia la aparición de tumores, nuestro estilo de vida actual hace que los mecanismos que nos protegen del cáncer se deterioren antes y que, además, en las personas más mayores el riesgo de tener la enfermedad se pueda disparar. Hoy la sociedad cultiva un suelo fértil para el desarrollo de cáncer a edades cada vez más tempranas.

EL FACTOR HUMANO

El cáncer es una enfermedad muy común entre los seres humanos si nos comparamos con el resto de especies, donde se estima que el riesgo de tener cáncer es del ~5 % o incluso casi inexistente para algunas de ellas.[21] Esto tiene mucho que ver con que la mayoría de especies, pasado el punto en el que dejan de ser fértiles, sufren un deterioro en la mayoría de tejidos que compromete su supervivencia. Para muchos animales salvajes lo normal es morir de hambre, de frío, de infecciones o ser víctimas de depredadores más fuertes. Este valor del 5 % solo se incrementa en especies que viven en cautividad, en regiones contaminadas, o que están expuestas a infecciones o a procesos endogámicos. Es decir, el cáncer en la naturaleza existe, pero no es muy común.

En cambio, en los seres humanos el cáncer representa alrededor del 11-25 % de la mortalidad y se estima que, en un futuro cercano, el 40 % tendrá la enfermedad.[22] Esta prevalencia tiene su origen según diferentes expertos en condiciones asociadas a la ecología humana actual: cada vez somos más longevos, nuestro estilo de vida incrementa el riesgo de obesidad y de inflamación crónica de bajo grado, y la elevada exposición a la contaminación y al tabaco aumenta la tasa de mutaciones en nuestro ADN.

En términos de longevidad, si nos fijamos en nuestros parientes primates más cercanos, la esperanza de vida de chimpancés y gorilas es de alrededor de 45-50 años, y pocos llegan a los 65. En cambio, nosotros, un pequeño grupo de chimpancés de la selva de Uganda y las orcas, somos de los pocos animales que vivimos muchos más años pasada nuestra edad reproductiva.[23]

Este aumento de la esperanza de vida tiene una lógica en términos de éxito reproductivo. Los abuelos ahorran una gran cantidad de energía a las madres durante el embarazo y la lactancia, dos procesos que tienen un elevado coste energético para las mujeres embarazadas —en el caso de las abuelas chimpancé de Uganda esto no sucede porque sus hijas se marchan del grupo siendo jóvenes y no tienen nietos a los que cuidar—. Que nuestros abuelos vivan más ha permitido a los seres humanos multiplicar su descendencia. Esta adaptación evolutiva aumenta la reproducción en nuestra especie, y lo hace a pesar de incrementar el riesgo de que los seres humanos tengamos cáncer. Esto sucede porque a ojos de la evolución el éxito lo marca la descendencia.

LA OBESIDAD, UN DOPAJE ENERGÉTICO

Otra cuestión relacionada con el riesgo de cáncer es el aumento de las tasas de obesidad que tienen que ver con el estilo de vida actual. Debido a la industrialización y al desarrollo tecnológico que hemos tenido los países más desarrollados, ahora no necesitamos movernos para llevar a cabo el trabajo diario y, además, la cantidad de comida ultraprocesada que tenemos al alcance es, en términos energéticos, casi ilimitada. Esto se ha traducido en un descenso dramático de los niveles de actividad física y en un incremento de la ingesta calórica. Resultado: el balance energético positivo está promoviendo unas mayores reservas de grasa.

Los seres humanos almacenamos grasa con más facilidad que las especies más parecidas a nosotros. Si nos comparamos con los chimpancés, que tienen un porcentaje graso del 2-9 %, las sociedades que viven como nuestros antepasados tienen porcentajes superiores; en poblaciones de cazadores-recolectores —por ejemplo, los tsimanés de Bolivia o los hadzas de Tanzania—, las mujeres tienen un 15-25 %, mientras que los hombres entre un 10-15 %. Si hablamos de población occidental industrializada, la cantidad de grasa corporal sube: 23-31 % para los hombres y 32-42 % para las mujeres.[24]

Esta realidad, que hace miles de años era una ventaja evolutiva cuando no teníamos las despensas llenas y necesitábamos movernos para alimentarnos, ahora se ha convertido en un arma de doble filo. La tendencia a almacenar grasa nos ha permitido soportar mayores niveles de actividad física, tener periodos de lactancia muy prolongados y la capacidad de alimentar a la descendencia incluso en periodos donde el balance energético era negativo. En un contexto de sedentarismo y de disponibilidad muy elevada de alimentos, la deriva parece tener un destino claro: incremento de las reservas de grasa y de un ambiente proinflamatorio de bajo grado.

Si volvemos a la hipótesis del suelo y la semilla, el ambiente obesogénico propiciado por el estilo de vida actual se convierte en un suelo fértil para las semillas precancerosas que, en otro contexto, se mantendrían latentes. A pesar de que los vínculos moleculares entre la obesidad y el cáncer aún no se han dilucidado por completo, se sabe que la obesidad por sí misma es responsable de un estado inflamatorio crónico en respuesta a un exceso de nutrientes y energía. Y ya hemos visto que esta inflamación crónica es un catalizador de los procesos que dan origen al cáncer. Si ampliamos el foco, observamos una característica relacionada también con los procesos oncogénicos: la grasa visceral crea un contexto ambiental que deteriora la estructura de los órganos y tejidos que rodea. La inflamación crónica de bajo grado degenera la matriz

extracelular, alterando el andamiaje celular que conforman órganos como el hígado o el riñón, factor que sabemos que es determinante en la transición de células con mutaciones hacia la malignidad.

Además, en un ambiente de obesidad, los macrófagos —células del sistema inmunitario que son imprescindibles para limpiar, reparar y regenerar tejidos— adquieren un perfil senescente, aumentando la secreción de citocinas proinflamatorias —como la IL-6 o el TNF— y reduciendo la sensibilidad a la insulina en los adipocitos. Por si esto fuera poco, en algunas regiones donde se almacena la grasa visceral, el oxígeno comienza a llegar con dificultad, ya que la red vascular que riega las reservas de grasa se deteriora poco a poco por la inflamación de bajo grado, creando un entorno hipóxico que amplifica más si cabe las señales oncogénicas derivadas de la obesidad. Como veremos, la hipoxia genera un estrés celular que convierte el ambiente del tejido visceral y de los órganos que envuelve en un círculo vicioso; células inmunitarias con perfil proinflamatorio que poco a poco dañan las estructuras de los tejidos, y células cada vez más resistentes a esta falta de oxígeno. Resultado: la hipoxia tisular desencadena mecanismos que potencian el lado egoísta de las células. Impera la ley del sálvese el más fuerte.

Si el envejecimiento favorece un suelo que incrementa el riesgo de que germinen las células cancerígenas, la obesidad lo abona con fertilizantes potenciando su efecto oncogénico.

Descenso del éxito reproductivo en una época de opulencia energética

Hemos visto que existen determinados ambientes que reducen el riesgo de cáncer. Por ejemplo, los experimentos con embriones de animales a los que les inyectan potentes oncogenes y no desarrollan tumores desvelan que, en el contexto embrionario, la división celular está muy controlada. Por el contrario, un ambiente rico en hormonas reproductivas puede incrementar el riesgo de padecerlo. El caso más claro es el de los estrógenos. Los estrógenos tienen una gran variedad de funciones fisiológicas que van desde la regulación del ciclo menstrual y la reproducción hasta la modulación de la densidad ósea, la función cerebral y la movilización del colesterol. A pesar de las acciones fisiológicas normales y beneficiosas de los estrógenos en las mujeres, los niveles anormalmente altos de esta hormona se asocian con una mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer, especialmente los de mama y endometrio.

¿Qué ocurre hoy con los niveles de estrógenos? Que las mujeres tienen niveles más elevados en comparación con generaciones anteriores o con sociedades que todavía viven como nuestros ancestros, las llamadas sociedades cazadoras-recolectoras. Hay varias causas que lo explican. Una de las principales es que el número de ciclos menstruales a lo largo de la vida de la mujer es superior al de generaciones anteriores debido a que el número de embarazos que tiene es menor. Si en ambientes ancestrales tenían de media alrededor de 100 - 150 ciclos menstruales por la amenorrea inducida por la lactancia y el embarazo, en las sociedades modernas superan los 400.[25]

Los estrógenos ayudan a preparar al cuerpo de la mujer para un posible embarazo estimulando la división celular en el tejido mamario, los ovarios y el útero. Por ello, durante la ovulación, la producción de estrógenos, que son secretados principalmente por los ovarios

durante el ciclo menstrual, se puede multiplicar por diez. Esto crea unas condiciones ambientales que disparan el riesgo de cáncer de mama y endometrio entre las mujeres que viven en las sociedades más desarrolladas, donde la tasa de embarazos ha disminuido de forma significativa.

El cuerpo de la mujer está diseñado bajo la premisa que gobierna la evolución: el éxito de las especies se determina por tener la mayor descendencia que sea posible. Hormonas sexuales como los estrógenos cumplen un papel determinante a la hora de conseguir este objetivo reproductivo, pero si se desvirtúa el contexto que ha sido habitual durante la mayor parte de nuestra historia como seres humanos, el riesgo de cáncer se eleva.

Los embarazos y la propia lactancia reducen el riesgo de cáncer porque durante estos periodos disminuye la exposición a estas hormonas reproductivas. La protección es mayor conforme aumenta el número de embarazos y el tiempo de lactancia. Así, por ejemplo, se estima que las mujeres que han dado a luz a cinco o más hijos tienen la mitad de riesgo de cáncer de mama que las que nunca han dado a luz.[26]

Si a esta tendencia de tener menos hijos le sumamos el estilo de vida donde prima la inactividad física y el consumo de dietas hipercalóricas con la consiguiente acumulación de grasa visceral, se crea un cóctel que potencia el desarrollo de cánceres de mama y de endometrio. Los cálculos basados en modelos teóricos sugieren que, hasta los sesenta años, las mujeres occidentales tienen un riesgo de cáncer de mama hasta cien veces mayor que el de las preagrícolas.[27]

En este punto la obesidad tiene una gran parte de culpa. Las mujeres premenopáusicas sintetizan principalmente estrógenos en los ovarios. Sin embargo, en mujeres posmenopáusicas la biosíntesis ovárica es reemplazada por la producción en tejidos periféricos, principalmente el adiposo. Por ello, en mujeres posmenopáusicas con obesidad, la grasa es la principal fuente de biosíntesis de estrógenos. De esta manera, las mujeres posmenopáusicas con obesidad tienen niveles significativamente más elevados de estrógenos, lo que se relaciona con el incremento del riesgo de cáncer de mama y endometrio. Además, también influye la forma en la que se sintetizan estos estrógenos. El principal mediador de la biosíntesis de estrógenos en mujeres posmenopáusicas es la aromatasa, un complejo de enzimas que se encuentra en el tejido adiposo de la mama —así como en el propio tejido tumoral— que se encarga de convertir los andrógenos producidos por la corteza suprarrenal y el ovario posmenopáusico en estrógenos.

Este mecanismo de producción hace que los niveles locales de estrógenos en el tejido mamario y en los propios tumores sean hasta diez veces más altos en comparación con la circulación sanguínea.[28] Es como si se creara un concentrado de estrógenos en el pecho. Por ello muchos de los tratamientos para el cáncer de mama tienen como objetivo la inhibición de la aromatasa. Si a esto le sumamos la inflamación asociada a la obesidad, se desencadena la tormenta perfecta. Citocinas proinflamatorias secretadas por los adipocitos como el TNF o la IL-6 pueden estimular la producción de aromatasa, creando un círculo vicioso que genera un ambiente carcinogénico: inflamación crónica de bajo grado, producción elevada de estrógenos y aumento de las reservas de grasa.

De esta manera, dos características que han incrementado nuestra capacidad de multiplicar la descendencia —la facilidad para acumular grasa y las funciones de las hormonas reproductoras—, en un contexto diferente se han convertido en adaptaciones de destrucción.

BATALLA DE CLONES, ¿QUÉ LES OCURRE A LOS PULMONES DE UN EXFUMADOR?

Si existe un hábito que se sabe con certeza que aumenta el riesgo de cáncer ese es el de fumar. El cáncer de pulmón mata a más personas en todo el mundo que cualquier otro tipo de cáncer, y entre el 80 % y el 90 % de esas muertes se atribuyen a la exposición al tabaco.[29, 30]

El tabaco contiene más de sesenta carcinógenos que, junto con otros efectos indirectos como la inflamación, la inmunosupresión y las infecciones asociadas, promueven un ambiente que se convierte en una bomba de relojería para la aparición del cáncer. Por ello, los pulmones de los fumadores contienen decenas de miles de mutaciones en sus células, algunas de las cuales —se calcula que alrededor de veinte— determinan la biología del cáncer.[31, 32]

Pero ¿qué ocurre si una persona deja de fumar? El riesgo disminuye casi desde el mismo momento en el que lo hace. Y aquí se produce una situación que a muchos investigadores les ha llamado la atención. Imagina que dos personas fuman el mismo número de cigarrillos a lo largo de su vida, noventa mil. Una de ellas ha fumado tres mil cigarrillos al año durante treinta años mientras que la otra ha fumado más durante menos tiempo, cuatro mil quinientos al año durante veinte años. En principio, si las dos han fumado lo mismo deberían haber desarrollado el mismo número de mutaciones y, por lo tanto, el riesgo de cáncer debería ser el mismo en las dos. En cambio, la evidencia nos dice que la que lleva más tiempo sin fumar tiene menos riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. ¿Por qué? ¿Qué hace que una persona que ha podido adquirir el mismo número de mutaciones pueda estar más protegida del cáncer?

A pesar de que se ha hipotetizado mucho al respecto, no ha sido hasta la publicación de una investigación reciente en la revista *Nature* cuando hemos conocido la respuesta.[33] En este estudio los investigadores examinaron el tejido pulmonar de dieciséis personas, algunas de las cuales eran fumadoras, otras exfumadoras y otras nunca habían fumado. Para ello analizaron una gran cantidad de células con el fin de secuenciar su ADN y encontrar marcas mutacionales asociadas al cáncer y al tabaco. ¿Qué es lo que vieron? En primer lugar, y como era de esperar, casi la totalidad de las células de los no fumadores estaban sanas y tenían un genotipo normal. En cambio, el 90 % de las células pulmonares de los fumadores tenían hasta diez mil mutaciones no deseadas en su genoma. Y de este 90 %, más del 25 % de estas células contenían mutaciones asociadas al cáncer. Es decir, en términos bélicos, los pulmones de los fumadores tenían pequeñas bombas con temporizador que esperaban a una señal para explotar su malignidad.

Sin embargo, y aquí empiezan las buenas noticias, en los pulmones de los fumadores quedaban todavía espacios por colonizar: hasta un 10 % del epitelio de las vías respiratorias estaba formado por células sanas en las que no aparecía rastro de mutaciones asociadas al tabaquismo. Estas células eran tan saludables como las de los no fumadores y tenían un bajo riesgo de cáncer de pulmón. Y, llamativamente, había cuatro veces más de estas células sanas en los exfumadores que en los que fumaban actualmente. De hecho, estas células podrían llegar a ocupar hasta un 40 % del epitelio pulmonar de las personas que habían dejado de fumar.

Estos resultados muestran, en primer lugar, que dejar de fumar es eficaz para reducir el riesgo de tener cáncer. Este estudio lanza un mensaje muy potente a la sociedad: nunca es tarde para cambiar de hábitos y mejorar la salud. Además, nos permite conocer mecanismos hasta ahora desconocidos en la manera en la que el organismo nos protege del cáncer; se demuestra

cómo los tejidos pueden combatir la aparición de células con mutaciones malignas inhibiendo el inicio del cáncer repoblando el tejido dañado con células sanas. Para que esto suceda es necesario que se paren las agresiones derivadas en este caso del humo del tabaco.

Si bien este estudio ayudó a vislumbrar que, más allá del sistema inmunitario, tenemos otros mecanismos que nos protegen del cáncer, ha sido otra investigación catalogada de histórica y liderada por el científico español Bartomeu Colom la que ha explicado estos mecanismos.[34]

El laboratorio de Colom investigó cómo mutan las células en el epitelio del esófago de ratones a los que trataban con un mutágeno presente en el humo del tabaco. Después del tratamiento, el esófago de los ratones se convirtió en un mosaico de clones celulares con una gran cantidad de mutaciones, algunas de las cuales se asocian al desarrollo del cáncer. En cambio, la estructura y la función del esófago permanecían intactas. Pasados diez días del tratamiento aparecieron cientos de microtumores en los esófagos de los ratones, pero la mayoría de ellos desaparecieron tan pronto como surgieron. Curiosamente, este fenómeno se produjo tanto en ratones con el sistema inmunodeprimido como en ratones normales. ¿Qué estaba ocurriendo? Según Colom, en tejidos como el esófago, que está lleno de células que llevan mutaciones que pueden impulsar el cáncer, son los clones mutantes que se cancelan entre sí los que ayudan a mantener el tejido saludable. Estos resultados muestran que, en lugar de ser vistos solo como el origen potencial del cáncer, los clones mutantes en el epitelio sano también tienen un papel supresor de tumores al eliminar microtumores emergentes.

A pesar de recibir una ingente cantidad de agresiones, la evolución ha diseñado un sistema que es capaz de mantener la arquitectura y función de los tejidos de una forma casi milagrosa. El cuerpo tiene barreras físicas y un sistema inmunitario que nos protege. De lo que no éramos conscientes es que en cada uno de los tejidos tenemos células que pueden mejorar su rendimiento adquiriendo mutaciones beneficiosas con el fin de reducir la aparición de tumores —es lo que se denomina clones mutantes—.

En los organismos más jóvenes, estos clones confieren una alternativa benigna a las mutaciones malignas, retrasando la posible aparición del cáncer. En cambio, los clones que reducen la función del tejido o promueven la malignidad aumentarán su frecuencia en las últimas etapas de la vida cuando el éxito reproductivo vaya disminuyendo.

Si bien una persona joven tiene muchas menos probabilidades de contraer cáncer que una mayor, somos conscientes de que estos casos pueden ocurrir, incluso en aquellas que no tienen factores de riesgo. Los cánceres son causados por mutaciones que pueden ser de origen hereditario, inducidas por factores ambientales o resultantes de errores de replicación del ADN. Y este último punto es imposible de controlar y tiene un gran peso en el riesgo de poder desarrollar la enfermedad. De hecho, una fracción muy significativa de las mutaciones de los genes impulsores del cáncer se debe a factores replicativos del ADN, es decir, a fallos en el momento en el que las células duplican su ADN para iniciar la división celular normal. El cáncer tiene un punto muy importante de mala suerte.

Siendo conscientes de esta realidad, lo cierto es que, a medida que envejecemos, un número cada vez mayor de células va acumulando agresiones en su ADN, lo que reduce su función, capacidad de rendir y competir —muchos investigadores denominan a este proceso como declive del rendimiento celular—, así como de interactuar y cooperar correctamente con el microambiente que les rodea. En este escenario, existe una mayor probabilidad de que los clones

mutantes mejoren su rendimiento por encima del resto, se desvinculen del bien común, proliferen de forma independiente e inicien un proceso de carcinogénesis. Esto explicaría que la edad sea el principal factor de riesgo de tener cáncer.

Con todo ello, si durante años el sistema inmunitario ha sido el principal campo de estudio para desarrollar tratamientos dirigidos, ahora sabemos que en cada uno de los órganos se está librando una batalla soterrada al más puro estilo *La guerra de los clones* de *Star Wars*, en la que ganan las células que mejor rendimiento adquieren. Para que estos mecanismos de defensa funcionen durante el mayor tiempo posible es fundamental que el contexto potencie un estado de cooperación y desarrollo sostenible. De nuevo el microambiente de los tejidos ayuda a fortalecer los mecanismos de defensa cincelados a lo largo de nuestra evolución.

Las células tumorales están sujetas, al igual que el resto de organismos, a los principios darwinianos. Las células con el mayor rendimiento dentro de un ecosistema tendrán una ventaja proliferativa y, por lo tanto, serán seleccionadas. El rendimiento es el que favorece el éxito reproductivo. El desarrollo del cáncer es un proceso evolutivo que, en muchos sentidos, se asemeja a la evolución de las especies.[35] De esta manera la selección de las mejores células tumorales dependerá de la relación que tengan con el medio en el que habitan. Cada célula debe tener cierto grado de plasticidad para aclimatarse a los cambios ambientales. Sin embargo, es importante señalar que los organismos vivos también afectan al ecosistema y pueden modularlo. Así, algunas especies desarrollan estrategias en las que modifican su entorno de manera que las beneficie, a menudo a expensas de los competidores.

Los castores son un buen ejemplo de una especie que altera su entorno para adaptarlo a sus necesidades. Construyen presas y estanques en ríos y arroyos utilizando ramas, piedras y lodo. Al hacerlo, crean un hábitat acuático donde pueden protegerse de los depredadores y acceder a alimentos como los árboles y las plantas acuáticas. Otro ejemplo muy claro es el cáncer.

El microambiente del tumor puede ser modulado por las células cancerígenas para favorecer su crecimiento. Es lo que se conoce como construcción de nicho. Quizá la construcción de nicho más clara es la angiogénesis, es decir, los mecanismos puestos en marcha por las células tumorales para crear nuevos vasos sanguíneos que les ayuden, por un lado, a captar los nutrientes y el oxígeno necesarios para seguir dividiéndose, y por otro, a eliminar metabolitos que pueden acidificar el medio tumoral. Es decir, lo normal sería que el tumor crease un entorno con el suficiente oxígeno y nutrientes, y con un pH normal, para que pueda crecer con normalidad. En cambio, la realidad podría ser otra. Se sugiere que las células tumorales generan un entorno ácido y pobre en oxígeno, incrementando la producción de energía fuera de la mitocondria con el fin de producir condiciones ambientales más adversas —este tema lo vamos a desarrollar en detalle más adelante—.

De esta manera, las células tumorales que se adaptan a un ambiente ácido e hipóxico obtienen una ventaja proliferativa sobre las competidoras que no logran hacerlo. Lo normal sería suponer también que los tumores crecen a pesar de la agresividad que impera en el ambiente tumoral. Sin embargo, evolucionan precisamente por estas condiciones ambientales, dentro de las cuales las células cancerosas se adaptan mejor que las células normales. Este entorno ofrece un caldo de cultivo idóneo en el que se necesita evolucionar para sobrevivir. Esto provoca un sinfín de mutaciones en el ADN que acrecientan una lucha entre clones agresivos en los que solo

sobrevivirán los más fuertes. El cáncer se adapta al medio, pero también promueve un ambiente más hostil con el fin de seleccionar cualidades que le permitan proliferar de forma cada vez más veloz.

3
EL TUMOR, UN CENTRO DE ALTO RENDIMIENTO

Imagina un centro de entrenamiento situado a tres mil quinientos metros de altitud donde los deportistas, después de entrenar, se encuentran con que no hay suficiente comida para todos. Extasiados por la carga de entrenamiento y por la mayor dificultad para respirar, deben competir entre ellos para alimentarse. Esta situación puede provocar que haya deportistas que, ante la falta de energía, no soporten el estrés fisiológico y necesiten abandonar la estancia en altura. En cambio, la combinación de entrenar en hipoxia, el pasar hambre en algunos momentos, y el robar comida a sus compañeros puede hacer que algunos desarrollen mecanismos que les permitan ser más eficientes metabólicamente, adaptarse al entorno y, en última instancia, mejorar su rendimiento. Este entorno hostil acelera la selección de los más aptos. Impera la ley del más fuerte.

Una situación parecida a la de este peculiar centro de alto rendimiento tiene lugar en el ambiente tumoral. Las células tumorales, como los deportistas más fuertes, son capaces de vivir en un entorno donde el oxígeno escasea y no hay nutrientes para todas las células. Esta mezcla explosiva de hipoxia y competencia por el alimento hace que las células cancerosas desarrollen un mapa genético que les permite adaptarse, sobrevivir y proliferar en unas condiciones extremas a expensas del resto de células sanas. El microambiente del cáncer potencia y selecciona características malignas que les hacen rendir por encima de las células inmunitarias y de los clones mutantes que deberían defendernos.

En este ambiente se produce, además, un acontecimiento que muestra la perversión del cáncer: algunas células del sistema inmunitario, en lugar de proteger los intereses del organismo, favorecen paradójicamente el crecimiento tumoral, ya sea apoyando procesos de angiogénesis para la creación de nuevos vasos sanguíneos que abastezcan de oxígeno y nutrientes al tumor o, simplemente, suprimiendo la acción de otras células inmunes. De esta manera, el principal mecanismo de defensa que tenemos para protegernos del cáncer es capaz de pasar a formar parte del bando enemigo.

Pongamos un ejemplo con un tipo de células inmunitarias que son muy importantes en la reparación y regeneración de tejidos dañados: los macrófagos. Estas son células muy plásticas que muestran una amplia gama de fenotipos en respuesta a los estímulos ambientales que reciben. Según el ambiente que les rodea, realizan una función u otra. De forma muy simplificada, los macrófagos M1 —también llamados macrófagos proinflamatorios— promueven mecanismos de inflamación nada más producirse una lesión en algún tejido u órgano con el fin de limpiar las zonas que se han dañado. En una segunda etapa, necesaria para resolver la lesión, los macrófagos cambian su fenotipo hacia un perfil antiinflamatorio y regenerador —llamados M2— con el fin de restaurar el tejido y que este vuelva a tener una función normal.

¿Qué es lo que ocurre en un ambiente tumoral? Como son células muy plásticas y su función depende del medio en el que residen, en el ambiente tumoral, que es rico en lactato y tiene muy poca concentración de oxígeno, estos macrófagos activan mecanismos antiinflamatorios y pasan a desarrollar funciones de reparación, regeneración y creación de nuevos vasos sanguíneos. Normalmente, estas funciones las desempeñan en favor del organismo; por ejemplo, cuando se necesita regenerar un tejido. El problema radica cuando estas acciones las hacen en el microambiente tumoral. Los macrófagos son capaces de ayudar al tumor a crecer más rápido.

Si recuerdas la frase de Bissell, podemos darnos cuenta de cómo el cáncer es capaz de pervertir el funcionamiento del organismo haciendo que los sistemas que nos defienden puedan ser los mismos que nos destruyan.

Una de las condiciones más características que tienen la mayoría de tumores es que la presencia de oxígeno no está asegurada. A medida que crecen los tumores, los vasos sanguíneos no logran llevar la suficiente cantidad de oxígeno y de nutrientes para sostener el crecimiento desmesurado del tumor. En consecuencia, los niveles de oxígeno en el tumor caen —desde casi la anoxia total hasta ~8 % de oxígeno en las regiones tumorales más oxigenadas— y se establece un ambiente hipóxico y pobre en nutrientes donde se acumulan metabolitos que, entre otras cosas, reducen la capacidad del sistema inmunitario de luchar contra el tumor.[1] Además, la hipoxia es determinante para ir erosionando la estructura de las células. Y ya sabemos que estructura y función van de la mano.

Aquí empieza un círculo vicioso difícil de parar. Como falta oxígeno, los tumores mandan señales para crear nuevos vasos sanguíneos, pero como todo en el tumor es aberrante, los vasos sanguíneos que se crean tienen una estructura disfuncional que, en lugar de reducir la hipoxia, pueden llegar a aumentarla. Por ello, la hipoxia, paradójicamente, puede generar más hipoxia. Esto aumenta la agresividad del tumor y reduce la efectividad de los tratamientos.

Si los canales que conectan al tumor no son los adecuados, las células inmunitarias, la quimioterapia o la inmunoterapia no podrán llegar a todas las regiones del microambiente tumoral para contrarrestar su avance. Por ello, uno de los principales objetivos es permeabilizar la llegada de oxígeno al tumor para así reducir su agresividad y asegurar la llegada de los fármacos diseñados para atacarlo.

UN METABOLISMO (CASI) IMBATIBLE

La hipoxia y la presencia de células inmunitarias que se alían con el tumor son dos de las características más importantes que gobiernan el ambiente tumoral. La tercera pata de este *ménage à trois* del cáncer lo forma el perfil metabólico de las células tumorales. Estas adquieren fenotipos metabólicos muy diversos con el fin de resistir los desafíos complejos que implica la progresión del cáncer. Las células tumorales son capaces de eludir el sistema inmunitario, de sobrevivir y proliferar en ambientes donde una célula sana no lo puede hacer y, además, establecen una lucha metabólica por el sustrato energético con el resto de células para incrementar su disponibilidad energética y poder dividirse y perpetuar su supervivencia.

Al igual que un deportista de élite es capaz de consumir una gran cantidad de energía con el fin de ejecutar sus movimientos con gran velocidad y precisión, una célula cancerígena incrementa de manera significativa su consumo de glucosa para satisfacer unas demandas energéticas que van encaminadas a aumentar su capacidad proliferativa. Otra de las características que tienen los mejores deportistas del mundo es que son capaces de producir y oxidar una gran cantidad de lactato.

El lactato es un metabolito muy interesante porque se origina en una ruta metabólica denominada glucólisis —de la cual hablaremos mucho a lo largo del libro— que tiene lugar fuera de la mitocondria. Es decir, es un producto que se genera sin necesidad de oxígeno. Normalmente, las células prefieren esta vía cuando se necesita aumentar la velocidad de producción de energía, como sucede cuando incrementamos la intensidad del ejercicio. Otro ejemplo es el cáncer.

En un ambiente donde el principal objetivo es perpetuar el crecimiento celular, las células tumorales presentan un metabolismo acelerado que se caracteriza por un aumento de la glucólisis, lo que desencadena en una elevada concentración de lactato dentro del tumor. Teniendo en cuenta que el rango fisiológico en el cuerpo oscila entre 0 y 2 mmol/L, en el ambiente tumoral sus concentraciones pueden dispararse hasta 50 mmol/L.[2] Este producto es un actor principal de todos los procesos que protegen al tumor y permiten que acelere su progresión. En condiciones normales, el lactato ayuda a la regeneración y reduce la inflamación. Pero en el microambiente tumoral, este mismo lactato se convierte en un aliado del cáncer, debilitando al sistema inmunitario, promoviendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos para el tumor y fomentando la expansión de las células cancerosas. Además, como en el resto de tejidos, puede servir también como sustrato energético para la producción de energía dentro de la mitocondria, incluso por encima de la glucosa. El lactato es uno de los principales alimentos de las células tumorales.

El efecto Warburg

A lo largo de la historia ha habido descubrimientos que han marcado un antes y un después en la comprensión de fenómenos para los que hasta entonces no había una respuesta clara. Uno de los enigmas que han existido históricamente alrededor del cáncer es cómo las células tumorales sostienen una actividad metabólica tan desmesurada que les permite dividirse sin fin.

Fue en 1923 cuando el fisiólogo Otto Warburg empezó a dar forma a la que hoy es una de las principales líneas de investigación —junto con la inmunoterapia— para comprender el cáncer y buscar tratamientos que lo puedan combatir. El científico alemán describió un proceso muy peculiar en las células cancerígenas: producían una cantidad asombrosamente alta de lactato en comparación con tejidos normales. Por ejemplo, el tejido tumoral generaba doscientas veces más lactato que el músculo de una rana en reposo.[3]

Lo que estaba viendo Warburg era un vínculo que determina el destino del cáncer: el tumor necesita producir lactato para seguir creciendo. Es decir, obtiene gran parte de su energía de forma independiente al oxígeno, aunque haya disponibilidad. Y aquí empiezan a surgir las preguntas, algunas de ellas todavía hoy sin respuesta.

Si nos atenemos a términos de eficiencia energética, la glucólisis aeróbica —se denomina aeróbica porque, a pesar de que esta vía no utiliza oxígeno, hay disponibilidad del mismo—, que es como se conoce al efecto Warburg, produce menos adenosín trifosfato (ATP) —la moneda energética de la célula— por cantidad de glucosa en comparación con la oxidación de glucosa, la cual sí se lleva a cabo en las mitocondrias.

Esto plantea la siguiente cuestión: ¿por qué las células tumorales eligen un programa metabólico que es menos eficiente para generar energía? La búsqueda de por qué ocurría este fenómeno llevó a formular a Warburg la hipótesis de que era un síntoma de deterioro del metabolismo oxidativo.[4] Pensaba que existía una lesión irreversible de la mitocondria que caracterizaba al cáncer. Pero investigaciones posteriores demostraron que esto no era así.

LOS TUMORES NECESITAN MITOCONDRIAS

Los tumores necesitan de mitocondrias funcionales para perpetuar cada uno de los procesos del cáncer, incluida la metástasis. La batalla metabólica entre células sanas y tumorales es tal que no luchan únicamente por el sustrato, sino también por las fábricas de energía, las mitocondrias.

Un estudio publicado en *Cell Metabolism* demostró que las células tumorales a las que se les eliminaba el ADN mitocondrial —las mitocondrias disponen de ADN propio derivado de su pasado evolutivo bacteriano— mostraban un crecimiento más lento, lo que confirma de nuevo que las mitocondrias son indispensables para que el tumor siga creciendo.[5] Lo relevante de este estudio fue que los investigadores vieron que las células tumorales conseguían hacerse con el ADN mitocondrial de las células sanas de los ratones, restableciendo la respiración mitocondrial y acelerando la progresión tumoral. Se demuestra así que los tumores también respiran y que las mitocondrias son fundamentales en la oncogénesis. La capacidad plástica de las células cancerosas les permite superar situaciones adversas como puede ser el daño extremo del ADN de sus mitocondrias robando el mapa de instrucciones de las fábricas de energía de otras células. Por lo tanto, al menos en algunos tipos de tumores, lejos de tener un déficit mitocondrial, parece que incluso ven incrementada su capacidad oxidativa y se protegen contra las mutaciones mitocondriales. El cáncer pone en marcha toda la maquinaria energética para acelerar su progresión.

¿POR QUÉ PREFIERE UNA CÉLULA TUMORAL PRODUCIR LACTATO?

A pesar de que las mitocondrias funcionan y son necesarias para que el tumor crezca, las células tumorales prefieren producir energía fuera de ella. Y eso que aparentemente no tiene sentido, ya que se produce menos energía que con la vía mitocondrial. Tiene que haber alguna razón para que cambien su fenotipo metabólico hacia uno que aparentemente es menos beneficioso para su supervivencia. Aquí aparece una cuestión interesante para comprender por qué el efecto Warburg confiere ventaja competitiva al tumor: la diferencia entre cooperación y egoísmo.

Desde el punto de vista energético, las células deben encontrar un equilibrio entre el rendimiento, que es la cantidad de energía que pueden conseguir de un determinado sustrato, y la tasa de producción, que es la cantidad de energía generada en forma de ATP por unidad de tiempo. Es decir, cuánta energía producen por cantidad de glucosa y cuál es la velocidad a la que la producen. Si hablamos de rendimiento, la respiración mitocondrial tiene mayor rendimiento que la glucólisis aeróbica. Treinta y dos moles frente a dos moles de ATP por mol de glucosa. Pero la glucólisis tiene una mayor tasa de producción. Esto significa que es más rápido producir ATP fuera de la mitocondria con la glucólisis aeróbica.[6]

Pongamos un ejemplo cotidiano. Cuando un deportista hace un *sprint* y necesita energía de forma muy rápida, pone en marcha la glucólisis como vía principal de obtención de energía. Aunque sea menos eficiente en términos de ATP por cantidad de glucosa, su velocidad en la producción de energía compensa esa falta de eficiencia. Esto encierra uno de los fundamentos por los cuales el efecto Warburg es esencial para mantener el ciclo de energía del cáncer.

Para entender la importancia de este mecanismo en el ámbito tumoral, vamos a explicar las dos variables que influyen en la producción de energía celular: rendimiento y tasa de producción. Conjugar las dos es vital para el buen funcionamiento de las células dentro del ecosistema de cada tejido y órgano. Para que un sistema esté sano necesita que sus células generen energía, salvaguardando el principio que gobierna al organismo: la cooperación y el bien común.

¿Bajo qué condiciones es favorable usar una vía con alto rendimiento, pero baja velocidad, en contraposición a una que ofrezca bajo rendimiento pero alta velocidad? En entornos cooperativos y espacialmente organizados, una célula que utiliza una vía metabólica con alto rendimiento y baja tasa de producción puede producir más ATP —y, por lo tanto, asegurar su descendencia— a partir de una cantidad de recursos determinada. Por esta razón, cuando se dispone de oxígeno, la oxidación de la glucosa emerge como la opción más eficiente para el organismo, ya que permite generar una gran cantidad de ATP a una velocidad moderada.

Sin embargo, esta situación desaparece en situaciones de competencia —como ocurre en el cáncer, donde lo individual está por encima de lo colectivo—. En este caso los recursos desaparecen porque existen células que los acaparan para generar energía a una gran velocidad. Comienza una lucha por el sustrato y ganan la batalla aquellas células que consumen los recursos a mayor velocidad. La consecuencia es que comienzan a seleccionarse características genéticas que permiten a las células producir energía de forma muy rápida. Es decir, la glucólisis aeróbica, si bien no produce la mayor cantidad de ATP posible a partir de la glucosa, sí permite generar energía a gran velocidad. Y lo hace a costa del resto de células del ambiente donde se encuentra. Aquí comienza a darse una característica fundamental del cáncer. La cooperación da paso al egoísmo. La glucólisis aeróbica es imprescindible porque da soporte al egoísmo característico del cáncer.

UNA RUTA METABÓLICA PARA AUMENTAR LA DIVISIÓN CELULAR

El lactato es el producto principal de la glucólisis aeróbica y, como hemos visto, resulta fundamental para el desarrollo del cáncer, ya que es uno de los principales sustratos energéticos del tumor. Pero además de la mayor producción de lactato —que es lo que vio Warburg cuando

cultivaba células tumorales—, la glucólisis aeróbica cumple una función principal en el desarrollo del cáncer: además de cubrir las necesidades nutricionales, esta vía metabólica facilita la división celular.

¿Cómo lo hace? Los mecanismos que lo explican se acaban de descubrir recientemente. Un estudio publicado en *Molecular Cell* nos muestra cómo las células tumorales cambian la forma en la que producen energía —de la oxidación en la mitocondria a la glucólisis fuera de ella— para regenerar una molécula crucial para la síntesis de ADN y otros componentes esenciales para la construcción de nuevas células. Estamos hablando de la nicotinamida adenina dinucleótido, más conocida por sus siglas, NAD+.[7]

Imaginemos que las células tumorales son como una empresa de construcción que se ha expandido demasiado rápido. Tienen tanta demanda que comienzan a quedarse sin los materiales básicos necesarios para seguir construyendo; en este caso, el material básico sería el NAD+. Las células están creciendo a un ritmo tan acelerado que agotan sus reservas de NAD+ más rápido de lo que pueden reponerlas. Esta velocidad de crecimiento les hace acumular más ATP del que pueden utilizar y necesitar más NAD+ del que pueden producir. Es como si la empresa tuviera más proyectos de construcción de los que puede manejar con sus suministros actuales. Por ello, tienen que adaptar su estrategia para garantizar un flujo constante de materiales y seguir con su expansión.

¿Cómo solucionan esto las células tumorales? Cambiando su maquinaria metabólica hacia un método menos eficiente de producción de ATP, la glucólisis aeróbica. Esto les permite en cambio generar más NAD+, lo que les ayuda a crecer más rápido. En otras palabras, el efecto Warburg es un proceso metabólico que ayuda a conseguir energía de una forma más rápida —aunque menos eficiente que la respiración mitocondrial— y a dar soporte a los procesos fundamentales de la división celular. Desde un punto de vista evolutivo, los mecanismos que gobiernan el cáncer son una versión optimizada de los procesos que sustentan la vida. Gracias al efecto Warburg, las células cancerosas son capaces de consumir una gran cantidad de energía y multiplicarse casi sin control. Consiguen un balance casi óptimo entre rendimiento y velocidad de producción de energía. Eso sí, todo ello a costa del organismo.

El cáncer es una enfermedad de los genes, pero la historia no acaba en ellos. Hemos visto cómo un gran número de personas mueren con pequeños tumores sin saberlo. Hemos visto cómo los fumadores pueden adquirir un gran número de mutaciones a lo largo de su vida, pero si dejan de fumar sus pulmones son de nuevo colonizados por células sanas. Hemos visto a animales crecer con potentes oncogenes activados y no desarrollar tumores. Si bien nuestros genes constituyen la partitura, es el ambiente el que realmente dirige la sinfonía. En nuestra particular lucha por reducir el riesgo de tener cáncer —sabiendo que la suerte también está presente—, es necesario fomentar un suelo infértil para las potenciales células tumorales. El contexto ambiental es capaz de atenuar las señales malignas que puedan tener algunas de nuestras células mutadas.

Piensa en Afganistán después de la invasión que siguió a los ataques del 11-S. Una minoría logró metastatizar en un país ya debilitado por la guerra y el desgobierno. Este caldo de cultivo hostil acabó favoreciendo la supervivencia de los más adaptados al caos.

La comprensión del cáncer ha cambiado en los últimos años. Ahora sabemos que el ambiente puede determinar la aparición y progresión de la enfermedad. Por ello, es imprescindible desarrollar terapias que vayan dirigidas a modificar el ambiente sistémico del

organismo para reducir el riesgo de cáncer en un futuro y, en el caso de que se haya desarrollado la enfermedad, poder modular en la medida de lo posible los tres pilares fundamentales sobre los que se sostiene: hipoxia, sistema inmunitario y metabolismo.

¿Es posible hacerlo? ¿Qué estrategias han demostrado eficacia? Estas son las preguntas que vamos a intentar responder en los siguientes capítulos.

4
MÁS VALE PREVENIR QUE CURAR

A estas alturas no debería ser necesario explicar que la actividad física es beneficiosa para la salud. Conforme el tiempo avanza, lo hace también la ciencia, aunque la evidencia alrededor de sus bondades viene de muchos años atrás.

Uno de los estudios más famosos e ilustrativos fue llevado a cabo por Jeremy Morris, un prestigioso epidemiólogo británico, en la década de 1950. En el archiconocido «Estudio de los autobuses de Londres», observó que los conductores de los típicos autobuses de dos plantas —los cuales trabajan sentados durante toda su jornada laboral— tenían un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares que los revisores de estos mismos autobuses —que trabajan de pie subiendo y bajando las escaleras—.[1] Los conductores no solo tenían un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular —aproximadamente, un 42% más—, sino también de padecerla a edades más tempranas, además de tener un peor pronóstico en el caso de sufrir un infarto de miocardio. Es decir, de forma simple se demostraba que moverse reducía el riesgo de que el corazón enfermara y, en el caso de sufrir un evento cardiaco, las posibilidades de recuperación parecían ser mayores.

Los trabajos de Morris mostraban así la posible relación directa entre la actividad física y la salud, sentando las bases científicas sobre las que se han sustentado las innumerables publicaciones posteriores en torno al vínculo entre la práctica regular de ejercicio y la salud. Para muestra este dato: el número de artículos publicados en este ámbito se disparó a partir de 1950, llegando a cerca de setenta y cinco mil a principios de los años 2000. El legado de Morris y otros muchos investigadores certifica algo que desde la antigua Grecia venían promulgando filósofos como Platón: «La actividad física es una necesidad para el cuerpo».

Centrándonos en el cáncer, también tenemos evidencia desde hace décadas de los beneficios de la actividad física. Ya en 1922 Sivertsen y Dahlstrom señalaron un nuevo factor en la etiología del cáncer: la relación entre el ejercicio y el desarrollo de la enfermedad.[2] Este pionero estudio venía a concluir que en los granjeros retirados era común la aparición de cáncer, algo que rara vez pasaba en los que aún se mantenían activos. Los autores sugirieron que el aumento en la incidencia podría estar relacionado con la adopción masiva de maquinaria. Con la automatización en la agricultura y la industria, las personas se volvieron menos activas y adoptaron hábitos sedentarios, lo que podría estar relacionado con el mayor riesgo de cáncer según la hipótesis del estudio.

Como aspecto curioso, también observaron que la incidencia de cáncer era mayor en animales domésticos que en los salvajes. En general, los primeros tienen menos oportunidades para ejercitarse y estar físicamente activos en comparación con los segundos, lo que podría estar

relacionado nuevamente con la hipótesis establecida por los autores que vinculaba el cáncer con los niveles de actividad física. Por lo tanto, ya a principios del siglo pasado se empezó a identificar cómo la inactividad podía influir en el desarrollo de la enfermedad.

Aunque ha sido en los últimos años cuando realmente la investigación en este ámbito ha sufrido un verdadero *boom* sin precedentes, fue a partir de los ochenta cuando empezó a tomar fuerza la relación entre el cáncer y los niveles de actividad física.

Uno de los estudios más emblemáticos en este campo es el «Nurses' Health Study» —conocido como «El estudio de las enfermeras»—, iniciado en 1976 en Estados Unidos. Esta investigación siguió a más de cien mil enfermeras a las que cada dos años les preguntaban sobre su estilo de vida y la evolución de su salud.[3] Los resultados revelaron que aquellas más activas cuando se inició esta encuesta presentaban un menor riesgo de desarrollar dos de los principales tipos de cáncer: el de mama y el de colon. En concreto, tuvieron una reducción del 18% y el 46% en el riesgo para cada tipo de cáncer, respectivamente, en comparación con las menos activas.[4, 5]

Otras investigaciones posteriores siguieron estudiando con gran detalle el posible papel de la actividad física en la prevención del cáncer. Un ejemplo es la realizada por científicos finlandeses que compararon el riesgo del de mama entre profesoras de educación física y profesoras de lengua con un estatus socioeconómico similar, pero entre las cuales existían claras diferencias en el nivel de actividad en su jornada laboral.[6] Los resultados siguieron confirmando que moverse más era sinónimo de menos riesgo de cáncer.

Al comparar ambos grupos se descubrió que las de educación física tenían menos probabilidad de desarrollarlo en comparación con las de lengua. A lo largo de treinta y tres años, de 1967 a 2000, resulta que las profesoras de lengua tuvieron aproximadamente un 23 % más de riesgo de tener cáncer de mama en comparación con las de educación física. Pero eso no fue todo. Al centrarse en un grupo más pequeño de profesoras —doscientas dos de educación física y ciento ochenta y cinco de lengua— se encontró que el 30 % de las de educación física realizaban más de una hora de actividad física al menos dos o tres veces a la semana. En contraste, solo el 10 % de las de lengua alcanzaban ese nivel de actividad semanal. Estos hallazgos empezaron a confirmar la importancia de mantener un estilo de vida activo para prevenir una enfermedad como el cáncer.

ACTIVIDAD FÍSICA: CUANTO ANTES, MEJOR

Rose Epstein Frisch fue una pionera en el estudio de los mecanismos biológicos de la fertilidad y el cáncer en la mujer. En sus investigaciones, hace ya cerca de cuarenta años, la doctora Frisch y su equipo siguieron a mujeres que habían sido deportistas universitarias —un 82 % de las cuales ya practicaba deporte antes de llegar a la universidad— y las compararon con sus compañeras de clase que no lo habían sido. El fin era estudiar la prevalencia de cáncer de mama y otros cánceres del sistema reproductivo. Los resultados fueron reveladores: las mujeres que habían realizado actividad física de jóvenes mostraban una reducción del 14 % y del 53% en el del de mama y del sistema reproductivo, respectivamente, en comparación con las que no habían realizado actividad física.[7, 8]

Una de las razones que aducían para explicar sus resultados se basaba en el hecho de que las mujeres que practicasen deporte de jóvenes adquirieron un estilo de vida saludable asociado con el entrenamiento que, probablemente, mantendrían durante su etapa adulta. Este estilo de vida podría incluir no solo el mantenerse activas, también evitar el consumo de alcohol y tabaco, además de seguir una dieta equilibrada y sana.

Un concepto interesante del que nos habla Frisch es el de la fracción prevenible. Esta medida contabiliza la proporción de casos que se podrían prevenir, o al menos serían potencialmente evitables, si se diera la exposición a un factor específico o a una acción determinada. Dicho de otra manera: la proporción de casos de cáncer de mama que se podrían prevenir si las jóvenes empezaran a practicar deporte antes o durante su etapa universitaria. Pues bien, según el equipo de Frisch este valor sería del 17 %, lo que remarca la importancia de practicar ejercicio desde las edades más tempranas. Empezar a entrenar o a practicar alguna disciplina deportiva es una medida efectiva para reducir el riesgo de tener cáncer en el futuro.

Pero no todos mantenemos un estilo de vida activo desde la juventud. Aunque gran parte de la investigación científica se ha enfocado en el impacto de los niveles de actividad física durante edades jóvenes e intermedias, cada vez más estudios están explorando lo que se conoce como las trayectorias de actividad física. Estas reflejan cómo las personas pueden cambiar sus niveles de actividad con el tiempo. Es decir, no se limitan a examinar solo lo realizado en un momento determinado de la vida, sino que estudian cómo estos comportamientos evolucionan.

Es el caso de un reciente estudio que analizó diferentes trayectorias de frecuencia de actividad física durante siete años sobre el riesgo de desarrollar cáncer.[9] Como era de esperar, mantener una alta frecuencia de actividad física se asoció con un menor riesgo de desarrollar cáncer en general. Además, pasar de ser sedentario a muy activo, disminuía el riesgo de tener cáncer. De igual manera, pasar de ser muy activo a casi no moverse, lo aumentaba.

Los cambios en el comportamiento social en la nueva era de la tecnología han desencadenado consecuencias que hasta ahora eran desconocidas. Nuestra forma de vida ha cambiado por completo. Si nos movemos menos porque no lo necesitamos para sobrevivir y si tenemos más disponibilidad de alimentos procesados, el riesgo de obesidad y de cáncer, como hemos visto, se verá incrementado. Por ello, se están buscando soluciones que vayan en dirección contraria a la tendencia actual.

Dado que sabemos que moverse poco aumenta el riesgo de tener cáncer, una herramienta para protegernos de esta enfermedad es moverse más. Es un escenario que recuerda a cuando los casos de cáncer de pulmón se dispararon en la época en la que el tabaco inundó las calles de muchos países. En aquel entonces se llevaron a cabo una serie de estudios que comenzaron a relacionar el consumo de tabaco con este tipo de cáncer. Uno de los más significativos fue el de los «médicos británicos», liderado por Richard Doll. ¿Qué se hizo para atajar este problema mayúsculo? Medidas que fuesen destinadas a acabar con un hábito eminentemente cancerígeno. En la actualidad, estamos en una situación parecida. La relación de la inactividad física y la obesidad con el cáncer es clara, y por ello, están emergiendo medidas que tienen como objetivo parar la tendencia creciente de cáncer vinculado a un estilo de vida sedentario.

Uno de los estudios más importantes en este contexto es el publicado en la revista *JAMA Internal Medicine* y que puso cifras a la capacidad que tiene la actividad física en la reducción de veintiséis tipos de cáncer. La potencia de esta investigación se muestra en que se analizaron a

casi un millón y medio de personas.[10] Los datos fueron claros y contundentes. La actividad física se asoció con una reducción del riesgo de padecer varios tipos de cáncer —tales como los de colon, mama, estómago o pulmón— en un rango del 10 al 42 %.

Una relación parecida se ha observado, por ejemplo, en un estudio reciente publicado en la *British Medical Journal*, aunque en este caso no analizaron los niveles de actividad física, sino la forma física —medida mediante el VO_{2max}—.[11] Después de analizar el VO_{2max} de más de un millón de militares a los que se les hizo un seguimiento de más de treinta años, se observó que tener una mayor forma física se asociaba a una menor incidencia de cáncer, con reducciones significativas en distintos tipos como el de esófago, estómago y colon.

Cabe aclarar que no todo son buenas noticias. Aunque la actividad física ha demostrado ser en gran medida beneficiosa, en los dos estudios anteriores se asoció con una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de próstata y de piel (5-7 % y 27-31 %, respectivamente). La razón de este aumento del riesgo de cáncer de piel podría ser la mayor exposición al sol de las personas activas, ya que en muchos casos la actividad se realiza al aire libre, exponiendo a la piel a un mayor riesgo de quemaduras solares, que pueden desembocar en el desarrollo futuro de cáncer. Estos resultados ponen el foco en la importancia de utilizar protección solar cuando vamos a estar al sol durante mucho tiempo, pues la radiación ultravioleta es uno de los principales factores que causan mutaciones en las células de la piel. Así, el uso de protector solar no solo nos protege de las quemaduras solares, sino que también puede ayudar a prevenir mutaciones que podrían llevar a la formación de células cancerosas. En este sentido el uso regular de una crema solar del factor 15 o superior puede reducir el riesgo de desarrollar el carcinoma de células escamosas en un 40 % aproximadamente.

Más difícil de explicar puede ser la asociación entre la actividad física y el cáncer de próstata. De hecho, parece no haber ninguna razón fisiológica que lo explique. Sin embargo, los autores de dichos estudios hipotetizaron que la causa podría deberse a que los hombres físicamente activos son más propensos a cuidarse y, con ello, a realizarse controles de salud —como tactos rectales o análisis de antígeno prostático específico, más conocido como PSA—, lo que aumentaría la probabilidad de diagnosticarlo. Este hecho pone de manifiesto las limitaciones que suelen tener los estudios observacionales. Con este tipo de estudios, aunque se identifique una fuerte asociación, no se puede establecer de manera concluyente una relación de causalidad entre un factor de riesgo, como la actividad física en este caso, y una enfermedad como el cáncer. No obstante, como veremos en próximos capítulos, esto no significa que no exista causalidad. Hay pruebas mecanísticas que no solo llenan vacíos en nuestra comprensión, sino que también refuerzan la posibilidad de una relación causal entre los niveles de actividad física y el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer. Cuando se combinan estos diferentes tipos de evidencia, el argumento para una relación causal se vuelve mucho más robusto.

¿Qué actividad realizar para prevenir el cáncer?

Decir que la actividad física es buena para la salud equivale a decir que un determinado analgésico te puede ayudar a reducir el dolor de cabeza: es algo que ya sabemos. Ahora bien, ¿sabrías cuánta actividad física tenemos que realizar para aprovecharte de sus beneficios o qué cantidad de ese medicamento has de tomar para que se te pase el dolor de cabeza? Igual que para

que los medicamentos sean efectivos se deben administrar en una dosis concreta, para beneficiarnos de los efectos de la actividad física se requiere de un grado de intensidad y de cierto volumen. Esto lo explica de forma muy gráfica el fisiólogo chileno Carlos Saavedra afirmando que pasear al perro al que le hace bien es al perro.

¿Qué impacto real tiene seguir las recomendaciones de la OMS en la prevención del cáncer? Un estudio meta-analítico liderado por investigadores de la Universidad de Wuhan en China buscó responder a esta pregunta. Los resultados demostraron que el mero hecho de cumplirlas —realizar el mínimo recomendado— disminuye en un 7 % el riesgo de cáncer, principalmente de mama y colorrectal, con mayores beneficios conforme se aumenta la cantidad de ejercicio.

Nuestro modo de vida actual, lleno de responsabilidades y tareas que realizar, nos dificulta en muchos casos alcanzar las recomendaciones mínimas de actividad física. Si eres de esas personas a las que le cuesta horrores sacar tiempo, no te preocupes, traemos buenas noticias: movernos algo, por poco que sea, siempre va a ser mejor que nada. Y tan solo 11 minutos al día de actividad aeróbica de intensidad moderada a vigorosa serían suficientes para reducir el riesgo de cáncer. Es lo que han determinado recientemente científicos de la Universidad de Cambridge en un meta-análisis a gran escala —ciento noventa y seis estudios y más de treinta millones de participantes—.[12] Mientras que realizar el equivalente a las recomendaciones de la OMS —una media de 22 minutos al día— se asoció con un 12 % menos riesgo de cáncer, realizar la mitad —únicamente 11 minutos al día— fue suficiente para reducir el riesgo de cáncer en un 7 %.

En esta misma línea, un estudio publicado en *JAMA Oncology*, después de analizar los datos de más de veinte mil adultos, mostró que tan solo 5 minutos al día de actividad física vigorosa —por ejemplo, al correr para coger el autobús, subir las escaleras o hacer sentadillas— se asocian con una reducción del riesgo de un 20 %. Solo 5 minutos. Ante la falta de tiempo que muchos aluden para no hacer ejercicio, ahora se están planteando lo que se conocen como *snacks* de movimiento. Por ejemplo, realizar algo tan simple como subir escaleras —sesenta escalones, aproximadamente 20 segundos— a la mayor intensidad posible tres veces al día durante seis semanas parece suficiente para mejorar la capacidad cardiorrespiratoria en personas sedentarias.[13] Otra posibilidad puede ser hacer una pequeña sesión en bicicleta de solo 10 minutos; tres *sprints* de 20 segundos con 2 minutos de descanso han mostrado mejorar la sensibilidad a la insulina, la capacidad oxidativa muscular y la capacidad cardiorrespiratoria de forma similar a una sesión con una duración cinco veces mayor —50 minutos—, pero realizada a intensidad moderada.[14]

En este contexto no siempre menos es más. La evidencia no deja lugar a dudas: cuanto más ejercicio hagamos, mejor. Si bien es cierto que es bueno buscar fórmulas que nos ayuden a optimizar el escaso tiempo que invertimos en ejercitarnos, tampoco debemos engañarnos. La dosis de actividad física es esencial en términos de mejora de la salud.

Esta ha sido la conclusión de un estudio publicado en la *Journal of Clinical Oncology*.[15] Los investigadores del Instituto Nacional del Cáncer y de la Sociedad Americana del Cáncer, tras analizar a más de 650.000 personas, confirmaron que seguir las recomendaciones de actividad física reduce el riesgo de padecer hasta siete tipos de cáncer diferentes. No obstante, la dosis determinaba los beneficios: un total de 15 MET horas/semana resultó en una mayor reducción del riesgo que con solo 7,5 MET horas/semana —entre un 10-27 % de reducción para 15 MET horas/semana y 6-18 % para 7,5 MET horas/semana—. Para entender mejor este parámetro de

nivel de actividad física, un MET —definido así por las siglas en inglés de equivalente metabólico— es la cantidad de energía que gasta una persona media cuando está completamente en reposo, como cuando está sentada, por ejemplo. Así, un MET equivale a 3,5 ml de O_2/kg/min, por lo que si hacemos una actividad de 10 MET a la hora significa que estamos utilizando 35 ml de O_2/kg/min. Por ejemplo, Miguel Induráin, el cinco veces ganador del Tour de Francia, cuando subía un puerto de montaña a máxima intensidad podía llegar a necesitar 90 ml de O_2/kg/min, veinticinco veces más que si estaba en el sofá descansando. Entonces, 15 MET horas/semana significa que estamos quemando quince veces la energía que necesitaríamos en reposo durante una hora, pero distribuida en una semana. Para ponerlo en términos prácticos y que puedas visualizar la cantidad de ejercicio que supondría, proponemos un listado de actividades que en conjunto sumarían unos 15 MET horas a la semana:

— Caminar a paso rápido durante 30 minutos cuatro días a la semana. Esta actividad supone una intensidad aproximada de 3,8 MET, por lo que en media hora gastas 1,9 MET. Si la haces durante cuatro días, el total acumulado es de 7,6 MET horas a la semana.
— Montar en bicicleta a velocidad moderada durante 30 minutos. Pedaleando a una intensidad de 6 MET una vez a la semana, contribuyes con 3 MET horas al total.
— Correr a ritmo lento durante 20 minutos dos días a la semana. Correr a una intensidad de 6 MET durante 20 minutos equivale a 2 MET. Al hacerlo dos días, acumulas 4 MET horas a la semana.
— Entrenamiento de fuerza. Una sesión de 20 minutos a la semana equivale a alrededor de 1 MET. Si lo sumas al resto de actividades, el cómputo global será de 15,6 MET horas a la semana.

En definitiva, el descenso del riesgo es mayor entre aquellas personas que hacían más actividad física o a mayor intensidad. Es decir, se produce una relación dosis-repuesta entre la actividad física que hacemos y el riesgo de tener cáncer. Cuanto mayores son los niveles de actividad física y la intensidad a la que la realizamos, menor es el riesgo de cáncer (figura 1). Lo bueno es que el abanico de posibilidades es muy amplio.

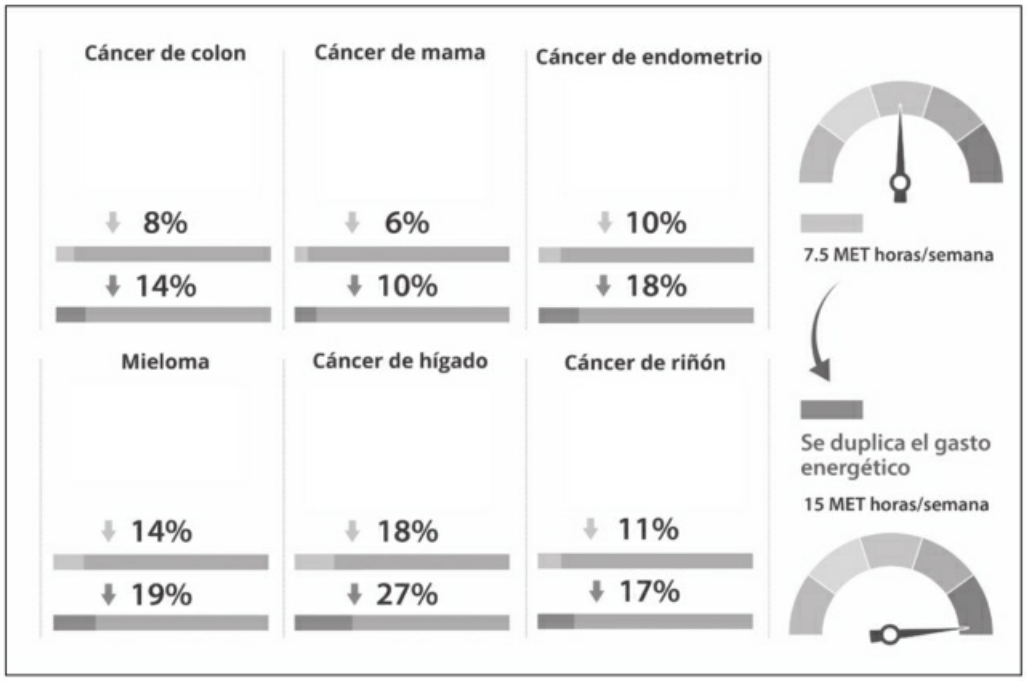


Figura 1. El descenso del riesgo es mayor entre aquellas personas que hacen más actividad física o a mayor intensidad. Figura adaptada de Matthews *et al. Journal of Clinical Oncology*, 2019.

EL EJERCICIO, UN INVENTO DE NUESTRA SOCIEDAD

Si hay un denominador común en numerosos estudios que hemos analizado es que indican que la actividad física vinculada al trabajo —como en el caso de las enfermeras o de los revisores de los autobuses— resulta suficiente para reducir el riesgo de tener cáncer. En décadas pasadas, los niveles de sedentarismo eran más bajos, precisamente, porque una gran parte de la población necesitaba moverse para desempeñar su trabajo diario. Esto conllevaba un mayor gasto energético, menores índices de obesidad y, por lo tanto, menos probabilidades de sufrir cáncer.

Debido a la elevada prevalencia de sedentarismo, la sociedad actual ha tenido que buscar fórmulas que compensen ese balance energético positivo y reducir de esta manera el riesgo de sufrir todas las enfermedades asociadas a la falta de actividad física. Uno de estos inventos, que muchos consideramos como algo natural en nuestra especie, es un tipo de actividad física que tiene como objetivo mejorar la salud: el ejercicio físico.

Decimos esto porque la mayoría de nuestros antepasados realizaban actividad física, no ejercicio físico. Este segundo concepto tiene una historia mucho más reciente para nuestra especie. Aunque muchas personas confunden estos dos términos, es muy importante entender por qué son diferentes.

Cuando vas a trabajar o a la universidad andando o en bicicleta es actividad física. Cuando subes las escaleras del metro, paseas al perro, limpias el jardín o te vas a recoger moras por el campo es actividad física. En cambio, actividades que miles de años antes eran impensables, como levantar pesas en el gimnasio o correr una maratón, ahora son comunes porque tienen un

objetivo claro, gastar calorías para compensar lo poco que gastamos el resto del día. Por lo tanto, el ejercicio físico es una herramienta que hemos incorporado recientemente para compensar el descenso en los niveles de actividad física que hemos tenido en las últimas décadas. Por esta razón, ahora es imprescindible incorporar el ejercicio físico en nuestro tiempo libre para mejorar la salud.

Que la fuerza te acompañe

Siempre se han aconsejado actividades de tipo aeróbico para una gran parte de la población: salir a pasear, nadar, montar en bici, etc. Fue a partir de mediados de la primera década de los 2000 cuando el entrenamiento de fuerza se empezó a tener en cuenta como parte de las guías de actividad física y ejercicio de las diferentes organizaciones. De hecho, en la actualidad la OMS y el Colegio Americano de Medicina del Deporte —ACSM, por sus siglas en inglés— recomiendan un mínimo de dos sesiones a la semana. A pesar de que cada vez son más conocidos los beneficios para la salud de levantar pesas, trabajar con bandas elásticas o utilizar el propio peso corporal como resistencia —por ejemplo, el entrenamiento de calistenia o sentarse y levantarse de una silla—, solo entre un 10 y un 30 % de la población entrena fuerza al menos dos veces a la semana.[16]

Esos datos son preocupantes, sobre todo si tenemos en cuenta que, según un estudio que analizó a casi cuatrocientas mil personas, una sesión de fuerza a la semana podría reducir en un 9 % la probabilidad de tener cáncer.[16] Lo interesante es que los beneficios pueden ampliarse si se realizan dos sesiones: otro estudio que analizó a ochenta mil adultos encontró que quienes realizaban dos sesiones de entrenamiento de fuerza a la semana experimentaban una disminución del 34 % en el riesgo de mortalidad por esta enfermedad.[17]

Al margen de las actividades aeróbicas, los mayores beneficios del entrenamiento de fuerza en la prevención del cáncer parecen darse con 30-60 minutos a la semana, lo que *a priori* parece una cantidad de tiempo factible.[18] Por lo tanto, se vuelve a confirmar que incluso pequeños esfuerzos podrían tener un gran impacto sobre la salud. Sin embargo, la combinación de entrenamiento de fuerza y aeróbico parece que es la que mayores beneficios proporciona. Este enfoque integral reúne lo mejor de ambos mundos para potenciar diferentes aspectos cruciales. Por un lado, contribuye a mejorar la masa muscular y los aspectos neuromusculares y, por otro, aporta beneficios relacionados con parámetros cardiovasculares. Así nos lo sugiere la literatura científica. Por ejemplo, el entrenamiento combinado reduce en un 40 % el riesgo de morir por cáncer en comparación con ser inactivo. En cambio, la reducción del riesgo es menor cuando se realiza un solo tipo de entrenamiento —del 11 % si se entrena solo fuerza y del 29 % si se hace solo aeróbico—.[19] Por lo tanto, lo más conveniente sería combinar ambas modalidades de entrenamiento: fuerza y aeróbico. No obstante, hasta ahora poco se sabía sobre la combinación ideal de ambas modalidades para maximizar sus beneficios. En este caso, un estudio publicado en 2023 por el prestigioso epidemiólogo español Borja del Pozo Cruz ha dado algunas respuestas.[20] En adultos sanos, una combinación equilibrada de actividad física aeróbica y de fuerza podría reducir en un 50 % el riesgo de mortalidad por cáncer. ¿De qué cantidad estamos hablando? En concreto, a la semana sería necesario realizar más de 300 minutos de actividad

aeróbica moderada, hasta 75 minutos a intensidad vigorosa y al menos dos sesiones de entrenamiento de fuerza. Estos datos reflejan la necesidad de reajustar las actuales recomendaciones de actividad física para la salud.

Al analizar toda la evidencia presentada, parece confirmarse que la actividad física actúa como una especie de barrera protectora que nos ayuda a reducir las probabilidades de desarrollar cáncer o incluso de morir a causa de él en el futuro. Si bien hemos visto que incluso pequeñas dosis ejercen efectos muy significativos, la realidad es clara: cuanta más actividad física hagamos y a más intensidad, mayor será este muro de contención. Estos datos, por sí mismos, ya constituyen un sólido argumento para cambiar la percepción de muchas personas respecto a los beneficios innegables del ejercicio como forma de medicina preventiva.

¿MÁS ES SIEMPRE MEJOR?

Entonces, si parece existir una asociación entre el volumen o la intensidad de ejercicio y los beneficios contra el cáncer, podría hipotetizarse que los deportistas de élite, que representan el paradigma del ejercicio físico y el entrenamiento, tendrían un menor riesgo de cáncer que la población general. ¿Es en realidad así? ¿Cómo afecta el cáncer a estos deportistas? Si nos ponemos a pensar, quizás podamos recordar solo unos pocos casos de cáncer en deportistas. Tal vez, por su impacto mediático, los más conocidos hayan sido los casos de Lance Armstrong o el futbolista del F. C. Barcelona, Éric Abidal. Pero como siempre, lo importante no es lo que podamos pensar, sino lo que nos dice la evidencia científica. Veamos algunos ejemplos.

En primer lugar, uno de los estudios que mejor refleja cómo los altos niveles de ejercicio físico, incluso en su límite más elevado, pueden protegernos contra el cáncer, es el que se llevó a cabo con ciclistas que participaron en el Tour de Francia. Estos deportistas soportan casi sin lugar a dudas las mayores cargas de entrenamiento gastando de forma regular una cantidad ingente de calorías. De hecho, su gasto energético puede llegar a multiplicar por cinco su metabolismo basal. Por poner un ejemplo, un ciclista en la vuelta francesa puede gastar de media unas seis mil calorías, pudiendo llegar a casi ocho mil en las etapas más duras.[21] Este estudio que analizó a ciclistas que habían participado en el Tour entre 1947 y 2012 mostró que tienen un 44 % menor riesgo de mortalidad por cáncer que la población general.[22] Es decir, estos datos sugieren que en términos de prevención, aquellos que más calorías gastan parecen estar más protegidos de la enfermedad.

Siguiendo la estela del deporte de alto rendimiento, otro estudio realizado entre deportistas de élite finlandeses de diversas disciplinas ya retirados mostró que la incidencia de cáncer fue un 11 % menor en comparación con población no deportista.[23] De forma llamativa, este menor porcentaje de cáncer en deportistas se disparó hasta casi el 50 % al comparar solo a los corredores de resistencia con la población general.

De nuevo, aquellos deportistas que tienen la mejor forma física aeróbica, los de resistencia, parecen ser los que más protegidos están. Si bien lo analizaremos en detalle más adelante, parte del secreto podría estar en sus pequeñas fábricas de energía celular, sus mitocondrias, las cuales son capaces de generar una gran cantidad de energía de una manera muy eficiente.

¿Cómo se traduce esta mayor protección en años de vida? De acuerdo con los datos anteriores, un reciente estudio publicado en la *British Journal of Sports Medicine* no ha dejado lugar a dudas: los deportistas de élite viven de media cinco años más que la población general.[24] El trabajo evaluó la longevidad de deportistas que habían participado en los Juegos Olímpicos —de invierno o verano— en los últimos cien años. En concreto, los autores estimaron que la menor mortalidad por cáncer asociada al deporte de élite supone de media alrededor de año y medio más de esperanza de vida.

¿Cuál puede ser el motivo? Tal vez sea una perogrullada decir que estos deportistas siguen rutinas que nada tienen que ver con las del común de los mortales. No suelen fumar ni consumir alcohol, siguen una dieta equilibrada que, por lo general, evita los alimentos ultraprocesados, practican actividad física de manera regular, cuidan su sueño y descanso, poseen en la mayoría de los casos un alto nivel socioeconómico y reciben controles médicos de manera periódica. Como resultado, su estado de salud es superior a la media de la población. Esto se refleja en lo que se conoce como efecto del trabajador saludable. Este efecto se da porque la población más activa físicamente, como es el caso de los deportistas de élite, tiende a estar más sana que la población general, que incluye a personas que no siguen un estilo de vida tan saludable y que incluso en algunos casos no pueden trabajar debido a enfermedades o discapacidades.

EVITAR EL SEDENTARISMO

Un estilo de vida sedentario provoca una serie de cambios en el organismo que se traducen en una mala salud metabólica. Esto puede convertirse en un círculo vicioso. Así, cuando una persona no se mueve, y este estado se mantiene en el tiempo, se aceleran los procesos de degeneración sistémica, provocando una pérdida de la capacidad cardiorrespiratoria y de la fuerza muscular, lo que hace que cada vez le resulte más difícil moverse.

Por eso, otra recomendación reciente incluida por la OMS, que a menudo olvidamos, es la de reducir en la medida de lo posible el tiempo empleado en actividades sedentarias —por ejemplo, ver la televisión, jugar con el ordenador, transporte en automóvil, trabajo de oficina, etc.—. Este último punto es importante, ya que esconde en muchos casos una realidad muy generalizada entre una gran parte de la población.

Muchos de nosotros solemos entrenar varios días a la semana en el gimnasio, vamos a correr o salimos con los amigos en bicicleta. Sin embargo, por nuestra actividad laboral el resto del día, nos vemos abocados a pasar la mayor parte del tiempo sentados frente al ordenador, lo que también es tremendamente perjudicial. En este sentido, el sedentarismo en el puesto de trabajo se asocia con un aumento del 15 % en el riesgo de padecer cáncer de mama.[25]

Pero no solo el tiempo sedentario en el trabajo es negativo para la salud. De hecho, ser demasiado sedentario —ya sea en el trabajo o en casa— aumenta el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer como son el de colon, endometrio y pulmón.[26] Por cada dos horas al día sentados el riesgo se incrementa entre un 6 y un 10 %. Además, una actividad tan habitual como ver la televisión fue la que mostró la relación más fuerte con el riesgo de cáncer. Esto implica que, si bien es fundamental mantenerse activo, al menos es igual de importante reducir en la medida de lo posible el tiempo que destinamos a actividades sedentarias.

Queda claro el potencial que tiene el movimiento como muro de contención contra la enfermedad. Los datos son rotundos. Sin embargo, en ciencia no basta solo con los datos, también hay que buscar su porqué. Llegados a este punto nos podríamos hacer la siguiente pregunta: ¿qué posibles causas explican la capacidad del ejercicio para reducir el riesgo de tener cáncer? ¿Cómo puede el ejercicio físico reducir las posibilidades de que un tumor se convierta en maligno?

5
EL EJERCICIO: UNA POLIPÍLDORA

No cabe duda de los importantes avances conseguidos en los tratamientos contra el cáncer en los últimos años, como muestran los aumentos en las tasas de supervivencia para la mayoría de tipos de cáncer. Por ejemplo, cuando a una persona le diagnosticaban un cáncer en 1970, tenía menos de un 25 % de posibilidades de sobrevivir más allá de diez años, mientras que hoy en países occidentales esa cifra se ha duplicado.[1] Y eso teniendo en cuenta todos los tipos de cáncer —incluyendo algunos asociados a una gran mortalidad como el de páncreas—, pero existen algunos casos en los que los tratamientos han avanzado más aún y están asociados a más de un 80-90 % de supervivencia, como es el caso del de mama, testículos o piel.

Hoy en día las personas diagnosticadas con cáncer sobreviven más a la enfermedad, y además lo hacen durante más años. Sin embargo, este aumento de la supervivencia y de la esperanza de vida ha sacado a la luz algunos efectos colaterales de la propia enfermedad o de los tratamientos usados contra la misma, los cuales pueden afectar de forma negativa a la salud del paciente —y, en general, a su calidad de vida— mientras tiene el cáncer o incluso una vez ya curado del mismo. Hace décadas el cáncer mataba al paciente y esos efectos adversos a largo plazo no quedaban tan patentes. Pero ahora, gracias a los avances científicos, los pacientes sobreviven mucho más, aunque eso tenga como contrapunto la necesidad de luchar contra esas consecuencias negativas.

Y es aquí donde entra en juego el ejercicio físico. Imaginemos un fármaco que tuviese efectos beneficiosos en prácticamente todos los sistemas del organismo: sistema cardiovascular, inmune, musculoesquelético, endocrino… Nadie dudaría en tomarlo, ¿no? Pues algo parecido es lo que hace el ejercicio, hasta tal punto que ha sido denominado como una polipíldora no farmacológica.

El término polipíldora fue acuñado a comienzos de siglo por los catedráticos británicos Wald y Law, quienes lo utilizaron para referirse a un cóctel de diversos fármacos que conseguían reducir de forma conjunta algunas de las principales enfermedades cardiovasculares en más del 80 %. Cada fármaco ejercía una acción diferente, y estas acciones tenían efectos sinérgicos al ser aportados en conjunto. Con el ejercicio ocurre algo parecido.

No solo sirve para contraer los músculos, hacer trabajar al corazón o gastar calorías; los efectos van mucho más allá. Esto queda reflejado por el papel de las denominadas exercinas; moléculas que son liberadas durante el ejercicio por los músculos principalmente, pero también por otros tejidos, y que son transportadas a través de la sangre para ejercer efectos beneficiosos en todo el organismo, desde el propio músculo hasta órganos tan diversos como el hueso, la microbiota o el cerebro —hablaremos de ellas en próximos capítulos—. Se han descubierto ya cientos de exercinas, con diferentes orígenes y diferentes acciones en el organismo. Por lo tanto,

cuando hacemos ejercicio es como si estuviésemos tomando distintos fármacos con multitud de efectos beneficiosos: efectos antihipertensivos, antidiabéticos, adelgazantes, contra la ateroesclerosis… y, encima, mejoramos la forma física.

Por ello, más allá de posibles efectos fisiológicos que podrían ayudar —potencialmente— de forma directa o indirecta en la lucha contra el crecimiento y la metástasis tumoral —que bienvenidos sean si se confirman en estudios a gran escala en humanos—, los principales beneficios del ejercicio estarán relacionados con la atenuación de algunos de los principales efectos adversos del cáncer y sus tratamientos multisistémicos y, en última instancia, con la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Veamos algunos de estos efectos adversos sobre los que puede actuar el ejercicio físico (puedes ver un resumen en la figura 1).

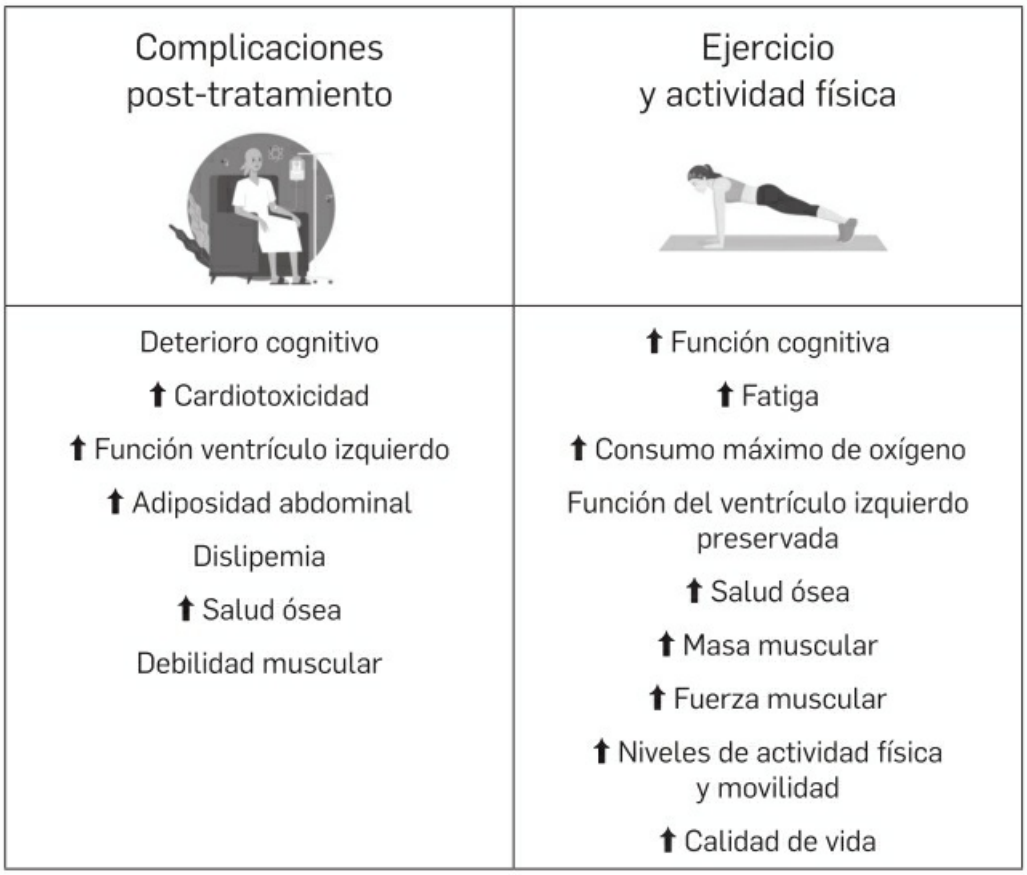


Figura 1. Beneficios del ejercicio que pueden ayudar a contrarrestar algunos de los efectos adversos que produce el cáncer y sus tratamientos.

CARDIOTOXICIDAD

Las enfermedades cardiovasculares suponen en la actualidad la principal causa de muerte en el mundo —aunque en países desarrollados, el cáncer ha ganado ya la primera posición—. Pero la problemática de estas enfermedades es mayor aún en los pacientes que tienen o han tenido cáncer, pues ambas patologías parecen estar en muchos casos interrelacionadas. Esto es debido

en parte a que uno de los órganos más afectados por el cáncer y sus tratamientos es el corazón, hasta el punto de que ha surgido la necesidad de una nueva especialidad para mejorar la atención de estos pacientes: la cardio-oncología.

Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de sufrir patologías cardiovasculares a medio y largo plazo en comparación con las personas que no lo han sufrido. Un estudio publicado en la revista del Colegio Americano de Cardiología que incluyó casi cinco millones de participantes observó que aquellas que habían sufrido cáncer tenían un 33% mayor riesgo de morir por un evento cardiovascular. Este riesgo incluía un 44 % más de probabilidades de sufrir un ictus y un 62 % más de riesgo de insuficiencia cardiaca.[2] Tal es así que, en pacientes mayores que se han curado de un cáncer —a partir de los sesenta años—, la enfermedad cardiovascular, y no la letalidad del cáncer, pasa a ser en muchas ocasiones la principal causa de muerte.[3]

Entre los numerosos motivos que pueden explicar el deterioro de la salud cardiovascular de los pacientes con cáncer —como puede ser un peor estilo de vida— se encuentran también los efectos adversos de los tratamientos. Por ejemplo, las antraciclinas, probablemente el tratamiento con mayor eficacia contra el cáncer, es también uno de los que ha mostrado tener un mayor potencial cardiotóxico. En 1972, un ya clásico estudio observó que uno de cada diez pacientes tratados con antraciclinas—en concreto aquellos tratados con las mayores dosis de este fármaco — presentaba alteraciones electrocardiográficas, y en torno al 3 % presentaba insuficiencia cardiaca que resultó ser consecuencia de una degeneración de los cardiomiocitos —las células contráctiles del corazón—.[4]

Desde entonces, los tratamientos han experimentado grandes avances, pero la preocupación acerca de los efectos cardiotóxicos de ciertos medicamentos, como las antraciclinas, sigue en aumento. De manera específica, la toxicidad cardiaca asociada a las antraciclinas parece estar relacionada con una elevada producción de radicales libres, moléculas inestables que tienen el potencial de dañar las células. Este aumento de radicales libres es uno de los mecanismos de acción por el que este fármaco es efectivo contra el cáncer, pero de forma secundaria puede producir daño oxidativo a las células contráctiles del corazón y otras células del sistema cardiovascular como las células endoteliales. Por ello, altas dosis de antraciclinas se asocian a una disminución de la función de los cardiomiocitos y con ello de la fracción de eyección —es decir, de la capacidad del corazón para bombear sangre—, con el consiguiente riesgo de eventos cardiovasculares como la insuficiencia cardiaca. De hecho, se estima que un 6 % de los pacientes tratados con este fármaco desarrollan cardiotoxicidad crónica.[5]

Pero no solo las antraciclinas pueden tener efectos cardiotóxicos, otros tratamientos usados en la quimioterapia también podrían producir efectos adversos sobre el sistema cardiovascular. Por ejemplo, el sunitinib —utilizado en el tratamiento de diferentes cánceres— es un fármaco que realiza una función antiangiogénica —es decir, evita que se generen nuevos vasos sanguíneos para, así, aislar al tumor e impedir que este siga nutriéndose—. Sin embargo, este fármaco se asocia también con una mayor prevalencia de hipertensión arterial, que está presente en alrededor del 60 % de los pacientes. De hecho, este aumento de tensión arterial se ha propuesto como un marcador asociado a su eficacia. Si aumenta la tensión arterial, es que el fármaco está haciendo su efecto. La *Journal of the National Cancer Institute* publicó un estudio en el que se observó que los pacientes tratados con sunitinib que desarrollaban hipertensión tras recibir el tratamiento tenían una mayor supervivencia que los que no la habían desarrollado.[6]

Algo parecido ocurre con otros fármacos como el bevacizumab, un anticuerpo que también reduce la vascularización del tumor, pero que parece aumentar la incidencia de hipertensión y otras condiciones cardiovasculares como la isquemia cerebral o cardiaca. Incluso la radioterapia se ha asociado con un empeoramiento de la salud cardiovascular a largo plazo, lo cual parece deberse en parte a un incremento de la producción de citocinas proinflamatorias y estrés oxidativo que podría dañar el endotelio vascular, acelerando la aterosclerosis y acrecentando el riesgo de eventos cardiovasculares. De hecho, estudios a gran escala confirman que el tratamiento con radioterapia es un factor de riesgo para sufrir eventos cardiovasculares en el futuro.

Estos efectos adversos no deben ni mucho menos poner en duda la efectividad de los tratamientos contra el cáncer; gracias a ellos las posibilidades de sobrevivir han aumentado. Sin embargo, sí que deben poner de manifiesto la necesidad de implementar estrategias que nos permitan atenuar sus consecuencias. Aquí aparece el ejercicio físico. Como todos sabemos, uno de los sistemas que más se beneficia de un estilo de vida activo es el cardiovascular: mejora la función y estructura del corazón, evita la aterosclerosis —acumulación de placas en las arterias que pueden restringir el flujo sanguíneo—, mejora la distensibilidad de los vasos sanguíneos… En definitiva, cuando hacemos ejercicio mejoramos la capacidad de bombear sangre y de trasladarla a todos los tejidos. Y estos beneficios son también aplicables a los pacientes con cáncer.

En mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia, por ejemplo, las intervenciones de ejercicio a largo plazo —en especial, a partir de los tres meses— han mostrado atenuar el deterioro de la fracción de eyección ventricular;[7] es decir, la disminución en la cantidad de sangre bombeada por el corazón en cada latido, la cual sí se observaba en las pacientes que no habían hecho ejercicio. Y dichos beneficios no se obtienen solo con el entrenamiento planificado —aunque siempre que se pueda es recomendable—; mayores niveles de actividad física en el día a día —ya sea haciendo ejercicio, desplazándose de forma activa, o con actividades como la jardinería, etc.— también se asocian a un mejor funcionamiento del corazón en pacientes con cáncer.[8]

Todos estos beneficios tienen más repercusiones de las que, *a priori*, podríamos pensar, sobre todo si tenemos en cuenta el elevado riesgo cardiovascular de los pacientes con cáncer, como refleja un estudio realizado en un instituto de rehabilitación cardiaca en Calgary (Canadá). En dicho estudio analizaron a todos los pacientes con cáncer y alto riesgo cardiovascular a los que se les había propuesto participar en un programa de ejercicio de doce semanas entre 1996 y 2016. Los resultados mostraron que, de los cerca de quinientos pacientes analizados durante esas fechas, aquellos que habían completado las doce semanas de ejercicio tenían un menor riesgo de mortalidad por evento cardiovascular que aquellos que no habían acudido a las sesiones de ejercicio —63 % frente a 80 % de riesgo—.[9] Solo tres meses de ejercicio reducían el riesgo de mortalidad en casi un 20 %.

CAPACIDAD CARDIORRESPIRATORIA

Cuando hablamos de condición o forma física, es difícil saber a qué nos estamos refiriendo exactamente: fuerza, equilibrio, composición corporal, flexibilidad, resistencia… Sin embargo, uno de los indicadores más utilizados para evaluar la forma física es la denominada capacidad cardiorrespiratoria. Esta se suele evaluar mediante la medición del VO_{2max} durante una prueba de esfuerzo en el laboratorio, aunque existen otros métodos para estimarlo como el famoso test de Cooper que muchos sufríamos en las clases de educación física, y en el cual teníamos que recorrer la mayor distancia posible en 12 minutos. De hecho, hoy los relojes inteligentes estiman de una forma cada vez más precisa este parámetro, retroalimentando con las sesiones de entrenamiento y la actividad física diaria los algoritmos que cada marca ha ido desarrollando. Así, la población tiene al alcance de su mano una estimación de un valor muy importante en términos de salud y rendimiento físico.

La función cardiorrespiratoria y en concreto el VO_{2max} representan la capacidad del organismo para obtener y metabolizar el oxígeno. Nos muestra en un solo valor la capacidad funcional de una persona; su motor. Este valor se suele expresar en mililitros de oxígeno metabolizado por kilo de peso corporal en cada minuto (ml/kg/min) o en MET. ¿Pero por qué es importante conocer este marcador?

El VO_{2max} es el indicador más famoso en el ámbito del rendimiento deportivo; cualquier deportista de alto nivel, especialmente los de resistencia, sabe su VO_{2max}, y en función de ese valor somos casi capaces de predecir si un deportista puede llegar o no a triunfar en su deporte. Por ejemplo, en el caso del ciclismo se estima que ningún ganador del famoso Tour de Francia, una de las pruebas reinas de este deporte, presenta menos de 80 ml/kg/min de VO_{2max}. Pero este valor no solo es importante en alto rendimiento, sino que también tiene un papel fundamental en la salud. Pese a que no ha recibido la misma importancia que otros famosos marcadores de riesgo cardiovascular como la tensión arterial o el colesterol, tenemos datos suficientes que apoyan que el VO_{2max}podría ser, al menos, un indicador tan importante de enfermedad cardiovascular y salud en general como otros más conocidos. Hace ya casi veinte años, un estudio publicado en la *New England Journal of Medicine* mostró la importancia del VO_{2max} como uno de los principales predictores de salud. En dicho estudio evaluaron a más de seis mil adultos que habían realizado una prueba de esfuerzo en la que se les midió su VO_{2max} —además de medirse otros factores de riesgo como la hipertensión, la enfermedad pulmonar obstructivo crónica, la diabetes, los niveles de colesterol, variables ecocardiográficas y electrocardiográficas, o la cantidad de cigarrillos que fumaban a diario—. Tras un seguimiento durante los siguientes seis años, los resultados reflejaron que, independientemente de la edad, el mejor predictor de mortalidad durante esos años posteriores a la prueba de esfuerzo fue el VO_{2max}, aumentando la probabilidad de supervivencia en un 12 % por cada aumento de 3,5 ml/kg/min en el VO_{2max} (figura 2).[10]

Este estudio resalta una cuestión muy significativa: aquellas personas con una mejor capacidad cardiorrespiratoria —es decir, mejor VO_{2max}— tienen menor riesgo de mortalidad, incluso si tienen algún factor de riesgo asociado como hipertensión o colesterol elevado. Las personas con diabetes o que fumaban y, además, tenían una baja capacidad cardiorrespiratoria tenían el doble de riesgo de mortalidad que aquellas con una capacidad cardiorrespiratoria alta. Y estos efectos se observan también en pacientes con cáncer, en los que la capacidad

cardiorrespiratoria se asocia de forma dosis-dependiente —es decir, cuanto menor, peor— con el riesgo de mortalidad por cáncer.[11] Por lo tanto, enfrentarse al cáncer con una capacidad cardiorrespiratoria alta debería ser un objetivo primordial para aumentar las probabilidades de supervivencia.

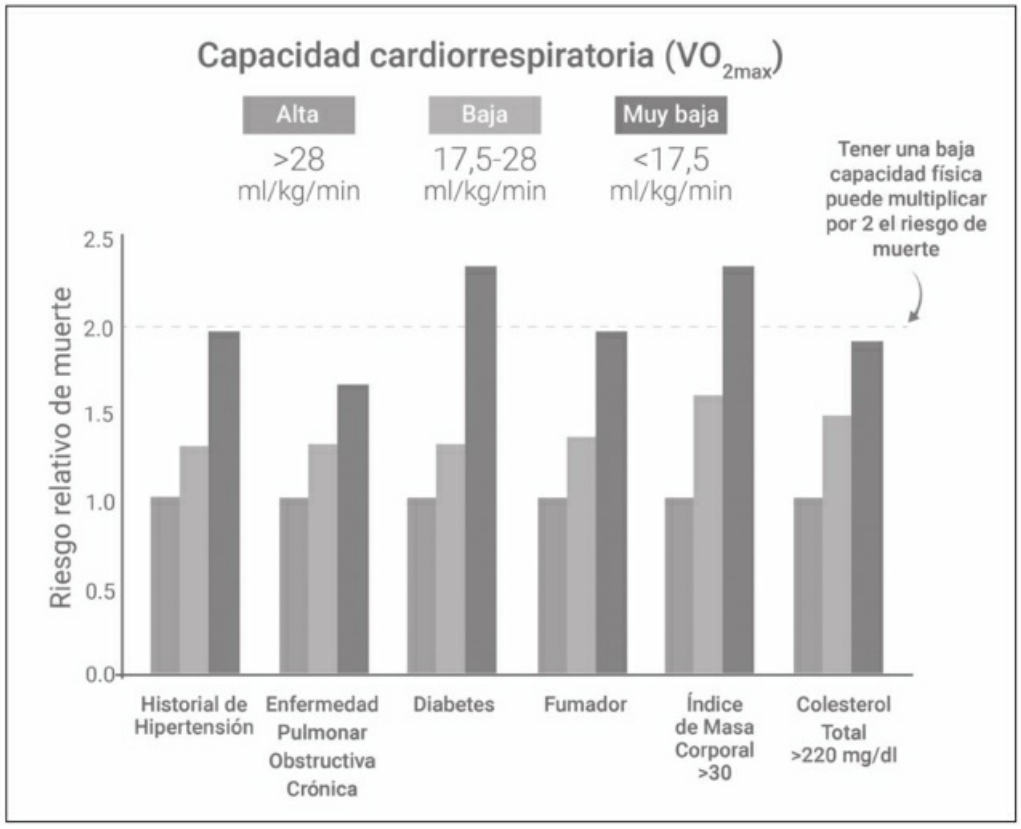


Figura 2. Una buena condición física reduce más o menos a la mitad el riesgo de mortalidad incluso en personas que presentan otros factores de riesgo tradicionales. Adaptada de Myers *et al. The New England Journal of Medicine*, 2002.

Este contexto pone de manifiesto las principales consecuencias que puede tener una baja capacidad cardiorrespiratoria en la población general y, en concreto, en los pacientes con cáncer, lo cual es desgraciadamente bastante común. Por ejemplo, se ha observado que pacientes con diversos tipos de cáncer presentan un VO_{2max} un 25 % menor —equivalente a más de 1 MET de diferencia, lo que significa 3,5 ml/kg/min si lo expresamos en valores de VO_{2max}— que personas de la misma edad sin cáncer, con el consiguiente aumento en el riesgo de mortalidad.[12] Resultados parecidos se han observado en otros cánceres como el linfoma de Hodgkin, disminuyendo el VO_{2max} de estos pacientes un 8 % más que el de adultos sanos por cada década después de ser tratados con radioterapia. Además, los pacientes cuyo VO_{2max} empeora más tienen un mayor riesgo de eventos fatales. ¿Pero por qué afecta el cáncer a la capacidad cardiorrespiratoria?

Los seres vivos necesitamos energía para poder vivir y realizar nuestras funciones vitales, y el oxígeno es imprescindible para convertir los nutrientes en el combustible de las células. La capacidad cardiorrespiratoria y en concreto el VO_{2max} es un reflejo de cómo funcionan todos los sistemas que captan y transportan oxígeno desde el aire que respiramos hasta las células de nuestro cuerpo. Esta capacidad se ve afectada por diversos factores: desde la habilidad de nuestros pulmones para absorber oxígeno, hasta la eficiencia del corazón y del sistema circulatorio para distribuir la sangre oxigenada. También influyen otros elementos como la hemoglobina, que transporta el oxígeno en la sangre, la perfusión muscular y la función de las mitocondrias en los músculos. Todos estos factores desempeñan un papel crucial en este importante indicador de salud. De esta manera, el VO_{2max} muestra la integración de los principales sistemas fisiológicos en un único valor.

Como hemos comentado, diversos tratamientos contra el cáncer se asocian a efectos cardiotóxicos —principalmente, a una disminución de la fracción de eyección—, lo que comprometerá la capacidad del corazón para bombear sangre y de los tejidos encargados de su transporte.

Asimismo, el cáncer se asocia a una alta prevalencia de anemia, es decir, niveles bajos de hemoglobina y por lo tanto una menor capacidad para transportar oxígeno. Por ejemplo, se ha observado que un tercio de los pacientes con cáncer presenta anemia o, lo que es lo mismo, valores de hemoglobina inferiores a 12 g/dL.[13] Y no solo eso, un 63 % de los que cuando comenzaron a recibir quimioterapia no tenían anemia, la desarrollaron durante los seis meses posteriores.

La anemia asociada al cáncer puede darse por múltiples factores, desde una mielosupresión —menor actividad de la médula ósea, el tejido dentro de los huesos encargado de fabricar las células sanguíneas— hasta pérdida de sangre, hemólisis —destrucción de glóbulos rojos— o deficiencia de hierro funcional, habiéndose propuesto la inflamación como un factor central en el desarrollo de la misma. Además, estudios en modelos animales muestran que los tratamientos quimioterapéuticos con antraciclinas podrían, a través del aumento de estrés oxidativo entre otros mecanismos, afectar a la capacidad oxidativa de las mitocondrias, con los consiguientes efectos negativos para la capacidad cardiorrespiratoria.

Frente a todas estas malas noticias tenemos el gran potencial del ejercicio para mejorar la capacidad cardiorrespiratoria y en concreto el VO_{2max}. Sabemos que el ejercicio puede mejorar todos y cada uno de los factores implicados en este marcador: mejora la capacidad pulmonar, mejora la función cardiaca, mejora la salud mitocondrial… De hecho, el aumento del VO_{2max} es uno de los principales beneficios del ejercicio en la población general, hasta el punto de que se ha observado que cualquier persona puede mejorar su VO_{2max} —eso sí, siempre y cuando el estímulo de entrenamiento sea suficiente—.[14] De esta forma se refuta la existencia de lo que se ha denominado tradicionalmente como no respondedores al ejercicio; es decir, personas que no mejoraban o incluso empeoraban su forma física con el entrenamiento. Si la dosis de ejercicio es la adecuada, se deben producir mejoras.

Estos beneficios se observan también en los pacientes con cáncer. Investigadores españoles, con la experta en ejercicio físico y cáncer Soraya Casla a la cabeza, mostraron que tan solo doce semanas de ejercicio físico no solo podían evitar la pérdida de VO_{2max} que ocurre en los

pacientes que no lo realizan, sino que incluso mejoraron el VO_{2max} de los pacientes en más de 5 ml/kg/ min (figura 3).[15] Se dice pronto, pero es importante tener en cuenta la relevancia de esta mejora. Un mayor VO_{2max} permitirá a los pacientes tener una mayor capacidad para realizar sus actividades de la vida diaria, e incluso a soportar mejor los efectos adversos que inducen a menudo el cáncer y los tratamientos. Y por si eso no fuese suficiente, un dato más: en pacientes con cáncer, cada mejora de 3,5 ml/kg/min en el VO_{2max} se ha estimado que supone un 25 % menos riesgo de mortalidad.[16]

Como hemos visto, las adaptaciones detrás de esta mejora en el VO_{2max} son multisistémicas. El ejercicio físico incrementa la funcionalidad del corazón —incluyendo marcadores de gran relevancia como la fracción de eyección—, o al menos atenúa su pérdida en situaciones de alto riesgo como son los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia. Por lo tanto, la capacidad de eyectar sangre oxigenada del corazón hacia los músculos se ve preservada o incluso mejorada. Además, la capacidad para transportar dicho oxígeno también podría verse beneficiada. Por ejemplo, en modelos animales el ejercicio ha demostrado, en parte debido a un mayor equilibrio inflamatorio, aumentar la supervivencia de los glóbulos rojos durante el cáncer y, con ello, reducir la anemia asociada a esta enfermedad.[17]

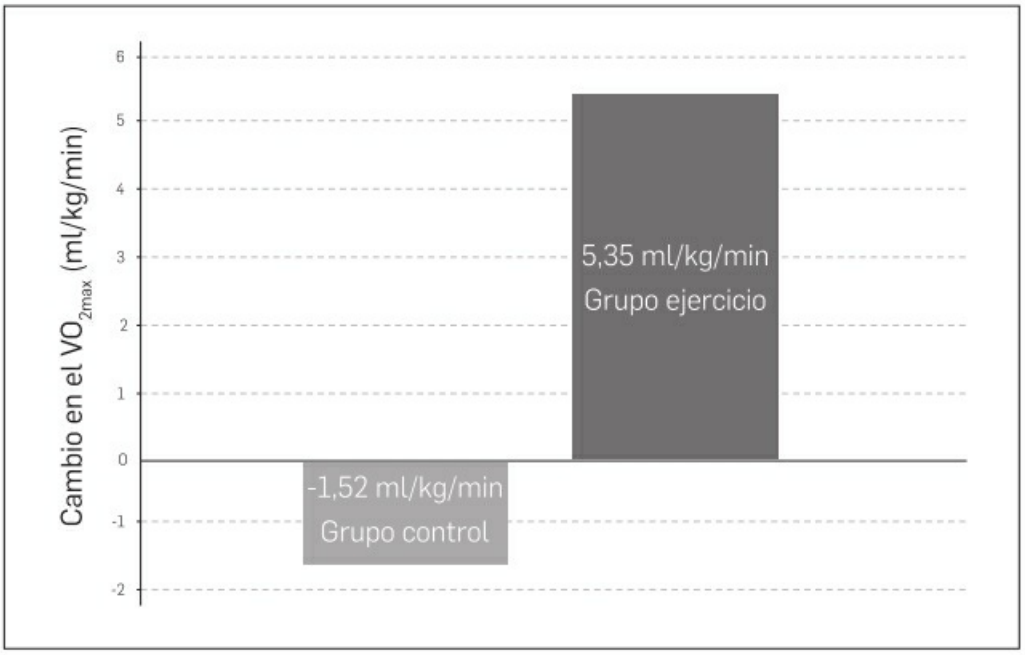


Figura 3. Mientras que en los pacientes con cáncer que no realizan ejercicio se produce una disminución de la forma física (medida mediante el consumo máximo de oxígeno) tras los tratamientos, tres meses de entrenamiento pueden ser suficientes para revertir esta tendencia. Adaptada de Casla et al. *Breast cancer research and treatment,* 2015.

Estos resultados han sido confirmados también en humanos. Un estudio en mujeres mayores con cáncer de mama que estaban recibiendo quimioterapia mostró que las que no realizaban ejercicio sufrían una disminución de sus niveles de hemoglobina y glóbulos rojos. Por el

contrario, las que participaron en un programa de ejercicio durante tres meses no solo mantuvieron los valores iniciales, sino que los aumentaron.[18] Además, el ejercicio aumenta el número y la funcionalidad de las fábricas de energía encargadas de metabolizar el oxígeno, las mitocondrias, las cuales pueden verse afectadas negativamente por el estrés oxidativo derivado del propio cáncer o los tratamientos.

RIESGO METABÓLICO

Otro de los factores de mayor relevancia en los pacientes con cáncer y sobre el cual puede tener efectos beneficiosos el ejercicio físico es el riesgo metabólico. Hablamos de riesgo metabólico para referirnos a una serie de factores que suelen ocurrir de forma sinérgica y que se asocian con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, como puede ser un infarto, un ictus o la diabetes.

La dislipidemia —altos niveles de lípidos en sangre—, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial o la obesidad están involucradas en el riesgo metabólico. De hecho, cuando una persona presenta estos factores a la vez, se considera que tiene síndrome metabólico.

En concreto, la obesidad ha ganado un gran interés en los últimos años como pieza central en el riesgo metabólico, ya que el tejido adiposo es considerado un órgano endocrino capaz de liberar citocinas proinflamatorias cuando hay un exceso de grasa en el organismo. Estas citocinas —conocidas como adipocinas cuando son liberadas por este tejido— contribuyen a crear un estado de inflamación crónica de bajo grado que incrementa el riesgo de disfunción vascular y de resistencia a la insulina.

Hablar de riesgo metabólico y cáncer es complicado, pues pueden tratarse de dos caras de una misma moneda. Como hemos comentado, la presencia de riesgo metabólico —como puede ser, por ejemplo, debido a unos elevados niveles de grasa— se relaciona con una mayor incidencia de cáncer. Por esta razón es probable que estos pacientes, una vez curados, sigan presentando diversos factores asociados a un perfil metabólico desfavorable.

Sin embargo, el propio cáncer o los tratamientos usados contra el mismo parecen también aumentar el riesgo de síndrome metabólico en pacientes que no lo tenían. En mujeres con cáncer de mama en estadio temprano y que no presentaban ningún factor de riesgo se ha observado que, tras pocos meses de quimioterapia, se producía un aumento de marcadores como la tensión arterial, la obesidad —con un aumento medio del peso corporal de cinco kilos—, los niveles de colesterol y triglicéridos, la resistencia a la insulina o la inflamación.[19] Por lo tanto, incluso en personas sin ningún factor de riesgo metabólico previo y con el cáncer poco desarrollado, un periodo bastante corto de tratamiento puede ser suficiente para que se den cambios clínicamente reseñables.

Otros tipos de cáncer también se han asociado a una mayor incidencia de factores de riesgo metabólico. Por ejemplo, los pacientes con cáncer testicular que han recibido quimioterapia, especialmente a altas dosis, suelen tener no solo un mayor riesgo de síndrome metabólico —incluyendo mayor obesidad, hipertensión e hipercolesterolemia— que quienes no han tenido cáncer, sino también mayor riesgo que otros pacientes con cáncer que reciben cirugía en vez de quimioterapia.[20] Estos resultados han sido confirmados en otros tipos de cáncer, observando que

más de la mitad de los pacientes con cáncer de próstata que habían recibido terapia de deprivación androgénica presentaba síndrome metabólico, suponiendo esta cifra el doble en comparación con los pacientes que no habían recibido dicha terapia.[21]

Los factores que se encuentran detrás de estos cambios pueden ser múltiples, incluyendo cambios en el estilo de vida causados en parte por un evento tan traumático como es el diagnóstico de un cáncer y el comienzo de sus tratamientos. No obstante, otros factores ajenos al paciente podrían ejercer un efecto negativo en la salud metabólica. Por ejemplo, algunos tratamientos oncológicos como la radiación craneal provocan una disfunción en el eje hipotálamo-hipófisis, lo cual causa cambios en la producción de algunas hormonas —como disminución de los niveles de hormona del crecimiento, testosterona o estrógenos, e incluso de las hormonas tiroideas— que favorecería la acumulación de tejido graso, aumentando así el riesgo metabólico.

Otros tratamientos como la radioterapia, el tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina —que inhibe la producción de andrógenos y estrógenos en cánceres con alto componente hormonal, como el de próstata o el de mama— o la orquiectomía —extirpación quirúrgica de los testículos— también pueden asociarse a un descenso en los niveles de testosterona, lo cual produce una mayor acumulación de grasa y resistencia a la insulina.

De forma similar, tanto la ovariectomía —la extirpación quirúrgica de los ovarios— como ciertas formas de radioterapia y quimioterapia pueden disminuir los niveles de estrógenos en el cuerpo. Por ejemplo, la radioterapia aplicada en la región abdominal o que afecta al eje hipotálamo-hipófisis, así como la quimioterapia con agentes alquilantes —compuestos químicos que dañan el ADN de las células cancerosas para evitar su reproducción—, se asocian a una menor producción de estrógenos. Esta reducción hormonal puede aumentar el riesgo de obesidad, lo cual, a su vez, eleva el riesgo metabólico. Sin embargo, estos son solo algunos de los múltiples factores que pueden provocar un mayor riesgo metabólico en supervivientes de cáncer, ya que muchos otros —como el daño endotelial provocado por la quimioterapia, o cambios en el estilo de vida como consecuencia del cáncer— pueden también ocasionar un mayor riesgo.

Ante este contexto, conviene recordar los amplios beneficios que puede aportar el ejercicio sobre la salud metabólica en la población general, y que también se observan en pacientes con cáncer. Al aumentar el gasto calórico, el ejercicio es una opción eficaz para conseguir un balance energético negativo, el cual es necesario para perder grasa corporal. En resumidas cuentas, el ejercicio físico nos puede ayudar a quemar más calorías de las que ingerimos.

No obstante, como hemos comentado, los beneficios del ejercicio van mucho más allá del peso o la grasa corporal: mejora la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa en general. Esto se debe, en parte, gracias a aumentar la cantidad y calidad de masa muscular, así como los receptores que se encargan de introducir la glucosa en el músculo. Además, reduce los niveles de colesterol, disminuye la inflamación y mejora la salud vascular, entre otros efectos.

Por ejemplo, en pacientes con cáncer de mama —una población que a menudo se caracteriza por tener un elevado riesgo metabólico, especialmente tras recibir los tratamientos—, se ha observado que participar en un programa de ejercicio que combine tanto aeróbico como fuerza mejora los componentes del síndrome metabólico, reduciendo la obesidad, aumentando la masa muscular y mejorando los niveles de insulina.[22] De forma similar, incrementar los niveles

de actividad física en pacientes con cánceres como el de colon o el de próstata —incluso en pacientes con deprivación androgénica, la cual aumenta el riesgo metabólico— reduce los niveles de grasa corporal, mejora la resistencia a la insulina y disminuye los niveles de lípidos en sangre y diversos marcadores inflamatorios.[23, 24] Por lo tanto, mejorar el perfil metabólico de los pacientes con cáncer podría ser una estrategia para reducir los efectos adversos de la enfermedad.

SARCOPENIA Y CAQUEXIA

El músculo está cobrando cada vez un papel más importante en la salud. Frente a la visión más tradicional que primaba el clásico ejercicio aeróbico —como salir a pasear, correr, nadar o montar en bici— como el más saludable y a la capacidad cardiorrespiratoria como el mejor indicador de forma física, en los últimos años la ciencia ha puesto de manifiesto la gran importancia de tener unos niveles óptimos de masa y fuerza muscular.

El músculo tiene un papel funcional obvio, permitiéndonos levantar peso y, en definitiva, mejorar nuestra movilidad en el día a día. Pero también se ha resaltado en los últimos años su papel metabólico: el músculo es vital como órgano endocrino, ayudando a mejorar el metabolismo de la glucosa y secretando diversas sustancias al contraerse —las ya mencionadas exercinas— que contribuyen a la mejora de la salud sistémica de todo el organismo. El diálogo cruzado que se produce entre el músculo y el resto de tejidos cuando hacemos ejercicio permite preservar la salud de órganos como el cerebro, el hígado o el corazón. Por ello, no es difícil comprender que, al igual que comentábamos con la capacidad cardiorrespiratoria, exista una amplia evidencia que muestra una asociación entre mayores niveles de masa muscular y/o fuerza y menor riesgo de mortalidad.[25] De hecho, se ha demostrado que las personas que realizan tanto ejercicio físico aeróbico como de fuerza tienen un menor riesgo de mortalidad que las que solo realizan ejercicio aeróbico —hasta un 40 % de reducción si se hacen ambos tipos de ejercicio en comparación con los que no hacen nada, mientras que la reducción es del 11-29 % si solo se hace una de las dos modalidades—.[26]

Pese a toda esta evidencia, todavía muchos se sorprenden si ven una persona con cáncer entrenando fuerza. Sin embargo, este tipo de entrenamiento tendrá incluso mayor importancia en estos pacientes que en la población general. Tal y como hemos resaltado para la población sana, en los pacientes con cáncer también se ha demostrado que mayores niveles de masa muscular pueden servir en parte de seguro para aumentar las posibilidades de supervivencia. Tener una masa muscular baja se ha asociado a casi el doble de riesgo de mortalidad por el propio cáncer, así como a un 16 % más riesgo de recurrencia del cáncer una vez curado.[27] Además, mantener unos niveles óptimos de masa muscular ha mostrado mejorar los efectos de la quimioterapia. Por ejemplo, mayores niveles de masa muscular se han asociado a una menor toxicidad del tratamiento de quimioterapia con antraciclinas, lo cual ayudaría a conseguir la dosis óptima y con ello mejorar la supervivencia de estas pacientes.[28] Por el contrario, los pacientes con mayores niveles de grasa corporal han mostrado tener menos posibilidades de recibir la dosis óptima de quimioterapia, con los consiguientes riesgos. Esto es debido a que la mayoría de los tratamientos de quimioterapia se prescriben en función del peso o del área de superficie corporal, sin tener en cuenta la composición corporal. Por lo tanto, ante un mismo peso corporal, una persona con más

masa muscular podría tolerar mejor los efectos de la quimioterapia que otra persona con mayores niveles de grasa, la cual podría tener una menor tolerancia y requerir una disminución de la dosis.

Queda claro que en los pacientes con cáncer mantener la masa muscular debe ser un objetivo prioritario. Sin embargo, el propio cáncer y algunos de los tratamientos administrados ejercen la acción contraria. Diferentes estudios revelan que hasta un 60-80 % de los pacientes desarrollan una condición denominada caquexia. Esta se caracteriza por una marcada pérdida de peso involuntaria, determinada de forma convencional como una reducción del peso corporal de más del 5 % en los últimos seis meses o una pérdida superior al 2 % en personas que ya presentan bajo peso, consecuencia de una pérdida acelerada de masa muscular.

Estas cifras son preocupantes, especialmente si tenemos en cuenta que el motivo de la muerte de uno de cada cuatro pacientes es precisamente la caquexia.[29] Pero incluso en ausencia de caquexia, la pérdida de masa y fuerza muscular por sí misma —condición denominada sarcopenia— es también negativa, ya que como hemos comentado conlleva efectos negativos para la funcionalidad física, la calidad de vida e, incluso, la eficacia de la quimioterapia.

Los mecanismos que aumentan el riesgo de caquexia o sarcopenia son múltiples. Sin embargo, como cualquier proceso que involucra pérdida de peso y, en concreto, masa muscular, se pueden resumir en términos de un desequilibrio. Por un lado, hay un desbalance entre la ingesta calórica y el gasto energético. Por otro lado, existe un desajuste entre la síntesis de nuevas proteínas musculares y la degradación de las existentes. El mecanismo más obvio causante de la caquexia es la disminución de ingesta calórica por saciedad precoz o falta de apetito: comen mucho menos de lo que gastan. Sin embargo, es importante remarcar también que los tumores, como tejido activo que son, necesitan de un elevado consumo de glucosa y aminoácidos —especialmente glutamina— para obtener energía. Por ejemplo, en el caso de la glutamina, que se almacena sobre todo en el músculo, su consumo por parte de los tumores puede acrecentar la pérdida de masa muscular durante la enfermedad. Así, el tumor incrementa el consumo energético y la degradación proteica, afectando al balance energético y proteico.

Además, el cáncer supone un proceso proinflamatorio, ya que tanto las células tumorales como las del sistema inmune liberan diversas sustancias que aumentan los mecanismos inflamatorios, proceso que se ve a su vez aumentado con algunos tratamientos. Este incremento de la inflamación, que en el caso del sistema inmunitario se activa para intentar frenar la progresión del tumor, también puede activar vías de señalización involucradas en los procesos de atrofia muscular. Es, por lo tanto, un arma de doble filo.

Por otro lado, como venimos comentando, diversos tratamientos pueden tener efectos colaterales, disminuyendo los niveles de hormonas anabólicas —por ejemplo, la testosterona o la hormona del crecimiento— y comprometiendo así la masa muscular. Por todo ello, la caquexia se convierte en una condición compleja y, en algunos casos, difícil de revertir, que reúne factores que se retroalimentan entre sí reduciendo la eficacia de los tratamientos y empeorando el pronóstico de la enfermedad: desgaste muscular pronunciado, estado proinflamatorio y alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina.

Para luchar contra estos procesos catabólicos debemos llevar a cabo estrategias que ayuden a favorecer la creación —o, al menos, el mantenimiento— de la masa muscular. Un primer esfuerzo pasará por aumentar la ingesta calórica y en concreto el consumo de proteína para poder

tener sustrato para crear músculo. Pero que no se nos olvide el paso principal: el ejercicio físico y, en especial, el entrenamiento de fuerza.

Estos beneficios del ejercicio en general y del entrenamiento de fuerza en particular sobre la masa y la fuerza muscular se han observado en cánceres como el de mama, tanto durante el tratamiento —con los consiguientes beneficios para reducir la toxicidad de la quimioterapia, como hemos comentado— como una vez finalizado el mismo.[30] De hecho, el ejercicio de fuerza ha mostrado ser superior al aeróbico para aumentar la masa muscular y la fuerza en pacientes con cáncer, estando asociado además a una mayor eficacia de la quimioterapia.[31] Por lo tanto, si bien la caquexia es una condición compleja condicionada por la agresividad de la propia enfermedad y de los tratamientos, el entrenamiento, principalmente el de fuerza, puede convertirse en una estrategia importante para atenuar la pérdida acelerada de masa muscular en estos pacientes.

El hueso, objetivo prioritario

El hueso es a menudo el gran olvidado en los pacientes con cáncer, pese a que también puede verse afectado de manera importante por la enfermedad y sus tratamientos. La osteopenia, entendida como una baja densidad mineral en los huesos, es una condición que se da con mucha frecuencia en algunos tipos de cáncer. El hueso poco a poco va perdiendo estructura y fuerza para soportar las tensiones que se generan cuando nos movemos.

Además del potencial impacto negativo que el propio cáncer podría tener en los huesos, en especial en casos de metástasis óseas, ciertos tratamientos también pueden afectar la salud ósea. Esto es relevante en cánceres donde hormonas sexuales como los andrógenos y los estrógenos desempeñan un papel clave. Estas hormonas ayudan a mantener la densidad mineral de los huesos, y su disminución a causa de los tratamientos puede acarrear efectos secundarios negativos en el tejido óseo. Es el caso de algunos de los tratamientos usados, por ejemplo, contra el cáncer de mama —quimioterapia, ovariectomía, y otros tratamientos— o el de próstata —terapia de deprivación androgénica u orquiectomía—, que buscan una disminución de la producción de hormonas sexuales. Sin embargo, estos estados hipogonadales hacen que en el hueso, que es un tejido activo que está buscando un continuo equilibrio entre reabsorción —degradación de tejido óseo— y crecimiento, aumente la osteoclastia —es decir, su degradación — y con ello el riesgo de osteopenia y fracturas. Algo parecido a lo que ocurre con el envejecimiento, pero acelerado por los tratamientos contra el cáncer.

Por ejemplo, los pacientes con cáncer de próstata que son tratados con terapia de deprivación androgénica presentan una disminución de la densidad mineral ósea en los doce meses posteriores al tratamiento entre cinco y diez veces mayor que los que no reciben este tratamiento.[32] De forma similar, la quimioterapia y la hormonoterapia administradas durante el cáncer de mama pueden disminuir de forma directa o indirecta —a través de una disminución de la función ovárica— la producción de estrógenos, repercutiendo así de manera negativa en la densidad mineral ósea. Por ejemplo, las mujeres con cáncer de mama que reciben terapia hormonal como parte de su tratamiento sufren una disminución del 11 % de la densidad mineral ósea en la columna vertebral, la cual parece no terminar de recuperarse por completo hasta pasados dos años de finalizar el tratamiento.[33]

Esta disminución puede tener importantes consecuencias: las mujeres con cáncer de mama —sobre todo las tratadas con inhibidores de la aromatasa, que recordemos reduce los niveles de estrógenos— tienen en torno al 25 % más riesgo que la población general de sufrir fracturas óseas.[34] Por ello, en cualquier tipo de cáncer y especialmente en aquellos que pueden suponer una reducción de las hormonas sexuales, será primordial controlar que los niveles de densidad mineral ósea no disminuyan en exceso.

En la población general el ejercicio físico ha mostrado ser una estrategia osteogénica, es decir, que favorece el mantenimiento de la masa ósea. Pero no cualquier ejercicio vale. Parece necesitarse cierto impacto para que se genere el estímulo necesario para inducir la creación de nuevo material óseo. Por ejemplo, actividades como andar, correr, saltar o levantar pesas, las cuales inducen un estímulo mecánico, son más osteogénicas que otras como la natación o el ciclismo. Tal es así que incluso entre deportistas de élite, los que pasan más horas sin recibir estímulos de impacto como los ciclistas o los nadadores, presentan una peor salud ósea que los que sí reciben impactos durante la práctica deportiva. De hecho, y esto es representativo de lo que queremos resaltar, pese a sus grandes volúmenes de entrenamiento, los nadadores y ciclistas no presentan una mejor composición mineral ósea que la población general sedentaria.[35]

Algo parecido ocurre en los pacientes con cáncer. La evidencia hasta el momento señala que el ejercicio es beneficioso para aumentar la densidad mineral ósea, pero no cualquier modalidad. Así, solo aquellos programas que incluyen entrenamiento de fuerza junto con actividades de impacto —como correr o realizar saltos— parecen ejercer efectos positivos en la densidad mineral ósea de estos pacientes. Por ello, las recomendaciones tradicionales de «haga natación» que muchos hemos escuchado, parecen no ser la mejor estrategia para fortalecer los huesos.

Linfedema

El linfedema es una condición que, lamentablemente, también ocurre con bastante frecuencia en pacientes con cáncer. El linfedema es una acumulación de líquido intersticial como consecuencia de daños producidos en el sistema linfático, provocando un hinchamiento de las regiones corporales afectadas, en especial tras algunos tratamientos anticáncer como la cirugía o la radioterapia. Si bien es cierto que gracias a los avances en los tratamientos —por ejemplo, la biopsia de ganglio centinela o el uso de radioterapia dirigida de forma local y no general— han contribuido a disminuir la incidencia y severidad del linfedema, esta condición sigue estando presente en un gran porcentaje de los pacientes con cáncer. De hecho, se estima que en torno a uno de cada siete pacientes con cáncer presenta linfedema, siendo esta cifra mayor en los pacientes sometidos a radiación.[36]

Es importante tener en cuenta que, aunque lo más visual sea el hinchamiento del miembro afectado, el linfedema va más allá de un mero problema estético, ya que está asociado a importantes consecuencias para los pacientes. Por ejemplo, la revista *Journal of Clinical Oncology* publicó un estudio realizado en más de mil mujeres con cáncer de mama —uno de los más afectados por el linfedema— en el que se observó que las que habían desarrollado linfedema o síntomas relacionados en los brazos —incluyendo hinchamiento, baja funcionalidad, incomodidad o dolor— tenían una peor calidad de vida tanto física como mental en comparación

con aquellas sin linfedema, disminuyendo el bienestar personal y social conforme aumentaban los síntomas.[37] Además, esta condición también va a suponer un importante coste económico para los sistemas sanitarios y los propios pacientes, pues requieren de hasta siete veces más gasto sanitario por el mayor uso de medicación y mayor riesgo de hospitalización y complicaciones médicas, así como un mayor gasto por su parte en medias compresivas, fisioterapia y otros tratamientos físicos o farmacológicos.[38]

Ante esta problemática, los pacientes deben recibir un tratamiento multidisciplinar que incluya diferentes componentes como fisioterapia, nutrición… y ejercicio físico. Por un lado, la combinación de ejercicio de fuerza y aeróbico puede prevenir o atenuar en parte el linfedema al mejorar la circulación y actuar el músculo como una bomba durante la contracción muscular, lo cual favorecería el drenaje venoso y linfático. De hecho, aunque falta más evidencia al respecto, algunos estudios señalan que incluso en pacientes que ya habían desarrollado linfedema, el ejercicio dinámico a intensidades elevadas —como montar en bicicleta en el caso de linfedema en miembros inferiores— podría reducir instantáneamente el volumen del miembro afectado en comparación con el uso aislado de herramientas compresivas.[39]

Pero más allá de que el ejercicio físico consiga reducir o no el volumen del miembro, el principal beneficio vendrá dado en la funcionalidad. De hecho, la literatura científica nos muestra que el ejercicio físico, sobre todo el de fuerza, no solo es seguro en estos pacientes, sino que mejora de forma sustancial la funcionalidad de los miembros afectados.[40]

FATIGA: UNO DE LOS GRANDES FANTASMAS

Aunque desde el exterior puede considerarse como un efecto adverso mucho más abstracto que otros más tangibles como la caquexia o el linfedema, uno de los síntomas más limitantes y más comúnmente experimentados por los pacientes con cáncer —presente en más de la mitad de los pacientes— es la sensación de fatiga física y emocional. De hecho, aunque la fatiga esté ya presente antes de los tratamientos oncológicos, aumenta aún más cuando estos comienzan. Tal es así que uno de cada tres pacientes la presenta incluso años después de haber finalizado el tratamiento.[41] En algunos casos llega a ser tan incapacitante la sensación de fatiga que se ha estimado que uno de cada cuatro participantes tiene que dejar o cambiar su empleo por este motivo.[42] No hay más que escuchar lo que decía sobre la fatiga asociada al cáncer el ciclista Lance Armstrong, quien tuvo cáncer de testículos con veinticinco años y afirmaba que la quimioterapia le había producido una sensación de debilidad y fatiga como nunca antes había tenido. Si producía esa sensación en una persona acostumbrada a soportar esfuerzos casi inhumanos durante varias semanas consecutivas recorriendo cientos de kilómetros, imaginémonos qué supondrá para el resto de los mortales.

Cuando hablamos de algo tan subjetivo como la fatiga, cuesta buscar un origen concreto. La etiología de la fatiga asociada al cáncer es de hecho multifactorial, y existen factores socioeconómicos que van desde la edad y la situación económica hasta el estado civil del paciente. Sin embargo, además de la gran influencia que pueden tener también los factores psicológicos, algunos mecanismos biológicos parecen claves en el desarrollo de la fatiga, incluyendo los efectos adversos asociados al cáncer y sus tratamientos que hemos comentado:

disminución de la capacidad cardiorrespiratoria, pérdida de masa y función muscular, o aumento de masa grasa, entre otros. Por ejemplo, existe evidencia de que la inflamación juega un papel central en la fatiga asociada al cáncer. El aumento de citocinas proinflamatorias propiciado por la enfermedad y sus tratamientos parece afectar al funcionamiento del sistema nervioso central, el cual genera esos síntomas de fatiga y otros cambios en procesos neurales —incluyendo mecanismos asociados con riesgo de depresión—.[43]

También se ha propuesto que las alteraciones neuroendocrinas —en concreto, por disfunción del eje hipotálamo-hipofisarioadrenal— asociadas a algunos cánceres podrían contribuir a la aparición de fatiga, ya sea de forma directa o indirecta mediante su contribución al estado proinflamatorio. Así, los pacientes con cáncer parecen presentar una menor producción de glucocorticoides —como el cortisol, una hormona liberada en respuesta al estrés— o una menor sensibilidad a los mismos.[44] De hecho, se ha observado que estos pacientes pueden tener unos ritmos circadianos alterados como consecuencia de alteraciones en los niveles de cortisol, con mayor producción de esta hormona por la noche —lo que empeoraría el sueño—, pero menor durante el día.[45] El cáncer parece alterar los ritmos circadianos, con las repercusiones que esto conlleva para el descanso y la salud cardiometabólica.

Frente a esta sensación de fatiga, y aunque resulte paradójico, el ejercicio físico puede tener grandes beneficios. Es difícil que una persona con esa sensación de debilidad y agotamiento emplee sus fuerzas y motivación en hacer ejercicio, sobre todo si creen que el efecto va a ser más perjudicial que beneficioso. Sin embargo, si atendemos a la evidencia científica los beneficios parecen claros y, sobre todo, queda patente que los efectos no van a ser perjudiciales. Numerosos ensayos clínicos han mostrado que el ejercicio físico, y en especial el aeróbico, produce grandes beneficios sobre la fatiga asociada al cáncer, independientemente del tipo de cáncer. Como menciona la doctora Ana Ruiz, oncóloga en el Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid), si algo beneficia al paciente con fatiga es el ejercicio, y hay que explicarle que la fatiga asociada al cáncer presenta unas características especiales y diferentes de la fatiga reactiva al esfuerzo.

Uno de los mejores ejemplos que podemos poner es el programa VEnCE (Vive, Entrena, Cáncer, Enfrenta), liderado por oncólogos y profesionales del ejercicio españoles, y del que nosotros mismos formamos parte del equipo investigador. En dicho estudio participaron supervivientes de cáncer de mama diagnosticadas con fatiga asociada a la enfermedad, y observamos que participar en un programa de entrenamiento aportaba mejoras no solo en variables como la masa muscular, el perfil inflamatorio o la circunferencia de cintura, sino también en la percepción de fatiga y la calidad de vida en general.[46] Además, las pacientes que realizaron ejercicio de alta intensidad —que *a priori* podría ser más fatigante de forma aguda— obtuvieron incluso mayores mejoras que las que realizaban un programa de ejercicio de intensidad moderada.

Estos beneficios del ejercicio físico en la fatiga pueden deberse a numerosos motivos. Entre ellos no debemos olvidar los efectos positivos psicosociales por el hecho de realizar ejercicio, especialmente si es en grupo y con una motivación intrínseca. Muchas veces esta parte psicológica es tan o más importante que la biológica. Pero por supuesto, otros beneficios como puede ser la mejora de la forma física, de la composición corporal o incluso la del estado inflamatorio pueden contribuir en parte a atenuar la sensación de fatiga. Por ello, una vez más el ejercicio físico debe ser una piedra angular en el tratamiento de pacientes con cáncer.

QUIMIOCEREBRO

Aunque es un efecto adverso menos conocido que otros como el linfedema o la cardiotoxicidad, se ha estimado que alrededor de tres de cada cuatro pacientes pueden presentar un proceso denominado quimiocerebro; es decir, cierto nivel de deterioro cognitivo —incluyendo pérdida de memoria, de concentración o velocidad de procesamiento— por la quimioterapia, el cual puede durar meses o incluso años tras completar el tratamiento y que afecta de manera significativa a las actividades diarias de los pacientes.[47] De hecho, estudios que han analizado mediante pruebas de imagen el cerebro de pacientes después de la quimioterapia revelan daños estructurales y funcionales en el mismo.[48] Por ello, resulta necesario desarrollar estrategias que tengan como objetivo prevenir o incluso revertir los problemas asociados al quimiocerebro derivados del tratamiento por quimioterapia.

Uno de los tratamientos que parece estar asociado al quimiocerebro es el cisplatino, el cual actúa sobre la mitocondria e inhibe los procesos de replicación y reparación celular, disminuyendo la producción de energía de las células tumorales. Si bien este proceso reduce el crecimiento tumoral al actuar sobre células cancerosas, el cisplatino también puede intervenir sobre células sanas. Por ejemplo, al ingresar en el cerebro, afecta a las mitocondrias de las neuronas y deteriora su función. Por lo tanto, la disfunción de la fábrica de energía de la célula parece ser la base del daño neuronal y de los déficits cognitivos inducidos por la quimioterapia. De esta manera, mantener la función mitocondrial es vital para atenuar o incluso revertir los efectos adversos en el quimiocerebro, y de hecho estudios preliminares muestran que una técnica tan novedosa como es el trasplante de mitocondrias podría ayudar a reducir el daño neuronal y cognitivo asociado al cisplatino en ratones.[49] Pero a la espera de que esto sea una realidad… ¿hay alguna otra forma más factible de que los humanos podamos mejorar la función mitocondrial o, en definitiva, la función cognitiva? La respuesta parece estar en el ejercicio físico.

Existe una amplia evidencia de que el ejercicio produce beneficios cognitivos en la población general. Sabemos que los efectos de esa polipíldora que es el ejercicio también alcanzan al cerebro, existiendo diversas moléculas generadas durante el ejercicio en el propio músculo y en otros tejidos que ejercen funciones neurotróficas —creando o reparando el tejido cerebral—. De hecho, el ejercicio ha mostrado contrarrestar en parte el deterioro cognitivo asociado a la edad, atenuando incluso el riesgo de patologías como el alzhéimer en un 20 %.[50]

Además, aunque la evidencia que respalda al ejercicio como terapia para reducir los efectos del quimiocerebro en humanos es preliminar, resultados en animales sugieren que el ejercicio se debe tener en cuenta como terapia para reducir los efectos secundarios de la quimioterapia en la función cognitiva. Por ejemplo, el ejercicio podría prevenir la disminución del rendimiento cognitivo y de la neurogénesis del hipocampo en animales tratados con quimioterapia, lo cual estaría explicado en parte por una mejora en la función mitocondrial y de la capacidad antioxidante.[51]

Hay que ser conscientes de que en humanos la evidencia es todavía limitada, aunque también apunta hacia un posible impacto positivo del ejercicio sobre los efectos adversos de la quimioterapia en la función cognitiva. Por ejemplo, un reciente meta-análisis concluyó que las intervenciones de ejercicio mejoran de forma significativa la cognición, en especial si se seguían

aplicando una vez finalizados los tratamientos anticáncer —y no solo mientras se recibían los mismos—.[52] De esta forma, el ejercicio físico adecuadamente prescrito es quizás la terapia con mayor capacidad para contrarrestar los efectos adversos del quimiocerebro en la actualidad.

Recurrencia del tumor y mortalidad

Para terminar, no podemos dejar de hablar de una de las variables más importantes asociadas al cáncer. Si hablamos de sus consecuencias negativas, está claro que la principal es la mortalidad. Lamentablemente muchos pacientes siguen muriendo de forma precoz pese a los grandes avances médicos. Además, la lucha contra el cáncer es una carrera de fondo, ya que cantar victoria es muchas veces complicado debido al riesgo de recurrencia, es decir, de que el cáncer aparezca de nuevo una vez curado. Por ejemplo, en un cáncer tan prevalente como es el de colon y recto, se estima que un 40-50 % de los pacientes, una vez curados, vuelven a presentar el cáncer en un periodo de diez años.[53] Cifras parecidas, aunque algo más prometedoras, se observan en otros cánceres como el de mama, donde se estima un riesgo de recurrencia del 16 % pasados entre diez y treinta y dos años desde el diagnóstico.[54]

En anteriores capítulos hemos visto que ser activo cuando se está sano reduce el riesgo de tener cáncer. Pero una vez te diagnostican no cambia la tendencia, sino todo lo contrario. Si bien en la población general ser físicamente muy activo —en concreto, realizar más de 300 minutos de actividad física moderada a la semana o 150 de actividad física vigorosa, es decir, el doble de la recomendación mínima de la OMS— ha mostrado reducir el riesgo de fallecer por cáncer en un 14 %, en el caso de los pacientes ya diagnosticados con cáncer mantener estos niveles de actividad física ha revelado ser incluso más beneficioso. En concreto, mantenerse activo —es decir, cumplir las recomendaciones de la OMS— tras el diagnóstico reduciría el riesgo de mortalidad en un 27 % en comparación con ser inactivo, y esta cifra aumenta hasta más del 35 % en los pacientes más activos (figura 4).[55] Se dice pronto, pero disminuir un tercio el riesgo de fallecer por cáncer es un dato abismal.

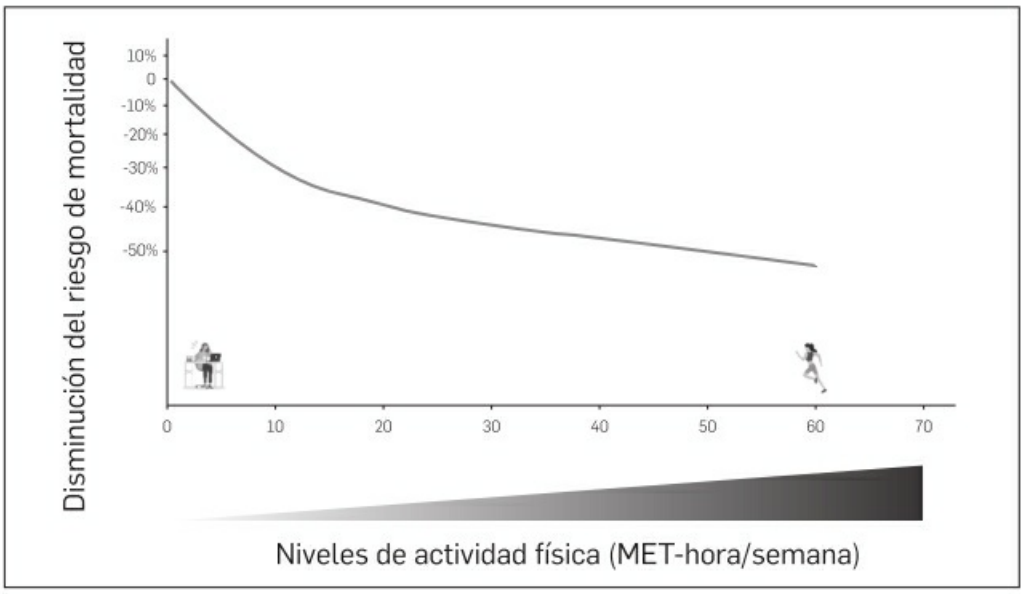


Figura 4. Asociación entre los niveles de actividad física tras el diagnóstico en personas con cáncer y el riesgo de mortalidad. A más actividad física, menor riesgo de mortalidad, al menos hasta cierto punto. Adaptada de Li *et al.* *Sports Medicine*, 2016.

Y eso es hablando de niveles de actividad física general; es decir, ya sea desplazándose, trabajando, haciendo jardinería o sacando al perro. Pero también tenemos datos muy alentadores sobre los beneficios de participar en programas de ejercicio físico estructurado. En general, participar en un programa de ejercicio una vez se ha sido diagnosticado de cáncer ha mostrado reducir el riesgo de mortalidad por dicho cáncer en un 24 %.[56] Y no solo eso. El riesgo de recurrencia del cáncer se reduce a la mitad. Datos parecidos nos muestra un estudio realizado en cientos de mujeres australianas que habían sido diagnosticadas de cáncer de mama.[57] En dicho estudio se observó que, entre las mujeres que participaban en un programa de ejercicio de ocho meses tras ser operadas —en concreto, seis semanas después—, un 5 % fallecía en los ocho años posteriores; por el contrario, entre las mujeres que no habían participado en un programa de ejercicio, esta cifra ascendía al 11 %. Por supuesto que estos datos no aplican a cada paciente individualmente; cada paciente es un caso único. Pero sí que son datos que nos hablan de una tendencia general muy positiva.

6
UNA EXPLOSIÓN DE ENERGÍA

La película *Oppenheimer*, de Christopher Nolan, basada en la vida de Robert Oppenheimer, físico americano que creó la primera bomba atómica, destaca un momento icónico. Durante un intenso debate sobre si emplear o no la bomba contra los japoneses, Oppenheimer argumenta que no la temerían hasta que no la entendieran y que no la entenderían hasta que no la hubieran utilizado. Sus palabras ilustran muy bien uno de los comportamientos inherentes al ser humano: no nos contentamos con saber que algo funciona, queremos entender por qué funciona. La magnitud de destrucción de la bomba solo podía ser comprendida si se entendía la física que la explicaba y, lamentablemente, si la utilizaban.

Algo parecido puede ocurrir con el ejercicio. La evidencia que hemos analizado es abrumadora. Fomentar la actividad física emerge como una de las mejores estrategias para prevenir la enfermedad. Además, en el caso del cáncer, podría ayudar a atenuar sus efectos adversos y potenciar la eficacia de tratamientos como la quimioterapia y la inmunoterapia. No obstante, la gran cantidad de datos que confirman sus beneficios parecen no ser suficientes para que la mayor parte de la población entienda su verdadero potencial. De hecho, las tasas de sedentarismo son cada vez mayores. Y si nos fijamos en el mundo de la medicina, el desconocimiento generalizado de qué ocurre en el cuerpo cuando nos ejercitamos, cuando llevamos al cuerpo al límite, hace que se pasen por alto adaptaciones físicas que podrían ser enormemente valiosas para muchos pacientes.

Si nos paramos a pensar, ¿qué hito fisiológico es capaz de crear una coreografía biológica alterando más de nueve mil moléculas a la vez? En la naturaleza no existe un evento biológico que ponga toda la maquinaria del organismo a pleno rendimiento con el objetivo de movilizar recursos metabólicos hacia los músculos para que podamos seguir corriendo, nadando, escalando, haciendo judo, yoga o jugando al tenis. Por ello, si deseamos posicionar el ejercicio como una herramienta esencial para mejorar la salud, es fundamental que tanto la población general como pacientes y médicos puedan responder a la siguiente pregunta: ¿qué le ocurre a mi cuerpo cuando hago actividad física?

Volviendo a la época de Oppenheimer en plena carrera por el desarrollo de la bomba atómica, hubo un descubrimiento que cambió por completo la relación de los seres humanos con el mundo que nos rodeaba. Fue la energía nuclear. De forma muy simplificada, la energía nuclear se desencadena a través de una reacción en cadena. En esta reacción un átomo de uranio o plutonio se divide, liberando una gran cantidad de energía en el proceso. Pero no solo eso, también libera neutrones que, a su vez, chocan con otros átomos, provocando que estos también se dividan y liberen más energía y más neutrones. Esta serie de divisiones se alimenta a sí misma, creando una reacción en cadena que, cuando se controla adecuadamente, puede producir una fuente constante de energía.

Tomando la energía nuclear como metáfora, cuando nos ponemos en movimiento y empezamos a hacer ejercicio, las demandas de energía de los músculos experimentan un efecto similar a una reacción en cadena. Con cada contracción muscular se libera energía, provocando un efecto dominó para seguir produciendo energía y alimentar la rueda del ejercicio. Mientras que la reacción nuclear en cadena puede iluminar ciudades, las reacciones bioquímicas que ocurren en el cuerpo alimentan cada movimiento que hacemos. Y estos procesos son esenciales para nuestra salud debido a los mecanismos que involucran.

DE CERO A CIEN EN CUESTIÓN DE SEGUNDOS

Imagina que estás sentado en el sofá viendo la televisión. En ese momento tu cuerpo está consumiendo aproximadamente 3,5 ml de oxígeno por kilogramo de peso por minuto. Esta cifra refleja el consumo de oxígeno necesario para que tu organismo metabolice nutrientes como la glucosa o las grasas para producir energía, además de muchos otros procesos. Es lo que durante todo el libro hemos denominado como VO_2. Sería como el consumo de gasolina de un coche cuando decimos que gasta, por ejemplo, ocho litros a los cien kilómetros. En términos científicos, el VO_2 en reposo se expresaría así: 3,5 ml de O_2/kg/min.

Ahora imagina que te levantas y empiezas a correr a máxima intensidad, y decides subir todas las escaleras de tu edificio lo más rápido posible —suponiendo, por ejemplo, que vives en un primero y el edificio tiene veinte plantas—. En esta situación, tu VO_2 experimentaría un cambio drástico. Pasaría de esos 3,5 ml de O_2/kg/min a valores de entre 40-60 en personas sanas, y podría alcanzar incluso entre 70-90 si eres deportista de élite. Hablamos de que la cantidad de oxígeno que consumes puede llegar a multiplicarse por veinte.

La velocidad a la que tu cuerpo necesita energía aumenta conforme lo hace la intensidad del esfuerzo que estás llevando a cabo. Mientras vas subiendo las escaleras a la máxima capacidad que puedes, tus músculos utilizan hasta cien veces más glucosa que si estás sentado.[1] Si en cambio decides subir a una intensidad media, a un 50 % de tu VO_{2max}, el consumo de glucosa se incrementa «solo» quince veces. Las mitocondrias se ponen en marcha para quemar la mayor cantidad de glucosa con el fin de que puedas subir cada una de las escaleras hasta el último piso sin desfallecer.

En este punto es crucial detenernos para comprender la enorme capacidad del organismo para metabolizar nutrientes mientras nos ejercitamos. Cuando estamos en reposo, normalmente los músculos captan la glucosa con la ayuda de la insulina, la hormona que inicia la cascada de señalización que abre la puerta de entrada a las células. Esta hormona moviliza a un transportador llamado GLUT4, que actuaría como una llave para abrir los canales de entrada al interior de la célula muscular. El GLUT4 se transporta a la membrana de la célula y permite el paso de la glucosa. Es decir, la insulina es imprescindible para que los tejidos utilicen este hidrato de carbono en reposo.

El problema actual es que la pandemia de obesidad hace que una gran cantidad de personas en el planeta tengan diabetes tipo II, una patología que se caracteriza por tener resistencia a la acción de la insulina. La diabetes tipo II representa casi el 90% de los más de quinientos millones

de casos de diabetes en todo el mundo.[2] A diferencia de la diabetes tipo I, en la que el páncreas es incapaz de producir insulina, en la tipo II las células β pancreáticas sí son capaces de producir insulina durante las primeras etapas de la enfermedad, pero los tejidos periféricos son resistentes a su acción. Como resultado, tanto pacientes con diabetes tipo I como con tipo II muestran niveles elevados de glucosa en la sangre.

Una de las grandes ventajas del entrenamiento, tanto para personas sanas como para aquellas con resistencia a la insulina, es que el músculo puede captar glucosa sin la necesidad de esta hormona. Cuando hacemos ejercicio y nuestros músculos se contraen, el GLUT4 se sitúa en la membrana celular sin necesidad de la insulina. Este mecanismo potencia la capacidad de la célula para introducir glucosa, un proceso debido entre otros motivos al aumento de la temperatura muscular que se produce cuando hacemos ejercicio.

Imagina que tienes delante una puerta cerrada —que representa a la célula muscular— y dos tipos de llaves. Una es la insulina y la otra es el ejercicio. Mientras que mucha gente tiene problemas para usar la llave de la insulina debido a que no encaja muy bien por estar oxidada la cerradura, la llave del ejercicio siempre encaja, abriendo la puerta y permitiendo la entrada de glucosa. El ejercicio es como una llave maestra que te garantiza el acceso a este recurso. De no ser así, su acumulación en la sangre puede derivar en múltiples problemas, incluyendo inflamación crónica de bajo grado, un estado metabólico que es caldo de cultivo para el cáncer.

Por lo tanto, si las células aumentan sus demandas de nutrientes —se estima que el intercambio de energía se multiplica por doscientos cincuenta a máxima intensidad— es indispensable que también se abra el grifo de los vasos sanguíneos con el fin de que llegue más sangre a cada célula muscular. Sería como abrir las compuertas de una presa. Esto se visualiza en que si tu corazón bombea cinco litros de sangre por minuto en reposo —visualiza una garrafa de agua de este volumen—, el gasto cardiaco de una persona joven no muy entrenada se eleva a veinte litros por minuto durante el ejercicio máximo. Y hasta cuarenta litros por minuto en el caso de deportistas profesionales.

Imagina el corazón del ciclista Tadej Pogačar bombeando la misma cantidad de sangre que ocho garrafas de cinco litros por minuto mientras sube un puerto de montaña a casi doscientas pulsaciones por minuto (figura 1). En definitiva, lo que sucede cuando haces ejercicio es una reacción en cadena de todos los sistemas con el fin de proveer de oxígeno y nutrientes a los músculos.

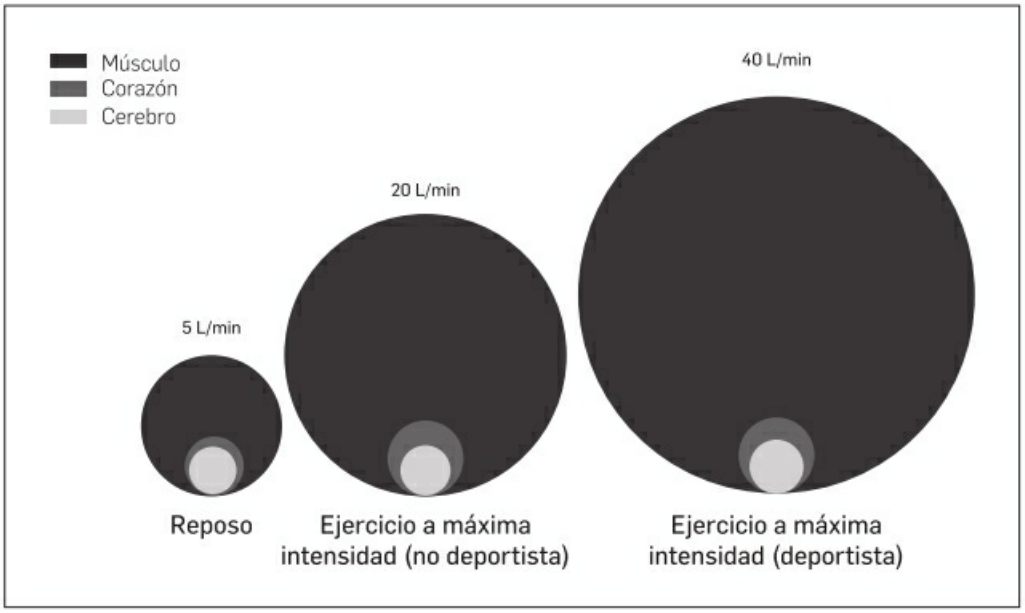


Figura 1. Representación que muestra la distribución del flujo sanguíneo en reposo, durante ejercicio intenso en un joven no entrenado y en un atleta de resistencia de élite. Adaptada de Joyner y Casey. *Physiological Reviews*, 2015.

Con toda la información que hemos analizado, ahora estamos en posición de responder a la pregunta: ¿qué le ocurre a mi cuerpo cuando hago ejercicio? Podemos visualizar la tormenta perfecta que supone para nuestra fisiología ponernos en movimiento.

Para sintetizar todo lo explicado, vamos a utilizar un artículo publicado hace más de un siglo en la *British Medical Journal*, exactamente en 1918. El autor fue sir Hermann David Weber, un médico alemán que ejerció durante casi toda su vida en Inglaterra y que, además de ser un experimentado montañero, era un firme defensor del ejercicio saludable. El artículo, titulado «On the influence of muscular exercise on longevity» —en español se traduciría como «Sobre la influencia del ejercicio muscular en la longevidad»—, lo escribió a la edad de 94 años, y en él identifica diez acciones clave que suceden cuando hacemos ejercicio y sus potenciales beneficios para la salud.[3] Un siglo después, sus enseñanzas siguen vigentes hoy en día:

1. Aumento del flujo de sangre a los músculos con cada contracción.
2. Aumento de la nutrición del músculo combinado con un metabolismo mejorado y producción de calor corporal.
3. Incremento del intercambio de líquido entre la sangre y los tejidos.
4. Facilitación de la eliminación de productos de desecho.
5. Preservación de la elasticidad del tórax y los pulmones.
6. Suministro abundante de oxígeno para la sangre y el metabolismo.
7. Mantenimiento de la salud del sistema circulatorio, desde el corazón hasta las arterias más pequeñas, capilares y vasos linfáticos.

8. Estimulación y mantenimiento de los huesos para preservar la salud del esqueleto y la médula ósea, lo que contribuye a la producción de sangre capaz de luchar contra bacterias perjudiciales.
9. Incremento de la resistencia del cuerpo contra enfermedades.
10. Mantenimiento de la capacidad operativa de los centros cerebrales, esenciales para activar los distintos grupos musculares.

Este conocimiento nos permite examinar en profundidad la verdadera naturaleza del ejercicio. Y aunque ha sido infrautilizado hasta ahora, basándonos en la fisiología, se nos revela un mundo lleno de posibilidades para mejorar la salud de las personas.

Si analizamos el ejercicio físico desde una perspectiva clínica, como lo hacen los médicos al revisar los resultados de un paciente, encontramos una paradoja que resalta muchos de sus beneficios. Imagina que estás ante un informe médico con los siguientes valores alterados: aumento de la frecuencia cardiaca, tensión arterial elevada, mayor movilización de ácidos grasos y glucosa, resistencia a la insulina y elevada concentración de lactato.

Si estos valores los vemos en la consulta de un hospital, donde acuden personas enfermas, lo normal sería pensar que nos encontramos ante un posible caso de enfermedad cardiometabólica. Lo que ocurre es que el diagnóstico puede cambiar en función del contexto. Si comparamos muestras de sangre y valores de frecuencia cardiaca y tensión arterial de alguien que está haciendo ejercicio intenso con alguien que tiene síndrome metabólico, hallamos marcadores similares. Nos resultaría difícil a simple vista distinguir entre quien está entrenando y quien padece la enfermedad. La explicación es que cuando hacemos ejercicio se produce un síndrome metabólico agudo que tiene como objetivo satisfacer las demandas energéticas de los músculos.

Por ello, entrenar de manera regular actúa de forma similar a una vacuna: reduce significativamente la incidencia de la mayoría de patologías crónicas que afectan al mundo desarrollado. Esto se debe a que el ejercicio adapta al organismo para enfrentar y superar pequeñas dosis de estrés metabólico. Cada sesión de entrenamiento puede ser vista como un minisíndrome metabólico y evento cardiovascular que, al ser superados, nos ayudan a reducir las posibilidades de sufrir estas patologías a largo plazo.

El ejercicio físico es una perfecta sinfonía que sirve de espejo para nuevas terapias en el campo de la medicina. De hecho, la industria farmacéutica busca replicar sus efectos para el desarrollo de nuevos medicamentos. Si bien crear un fármaco que simule los efectos del ejercicio parece improbable, recientemente se está planteando una posible terapia que logre reunir las adaptaciones asociadas al ejercicio: el trasplante de plasma de sujetos entrenados. La idea consiste en extraer sangre de personas entrenadas y realizar transfusiones a personas con enfermedades que, según la evidencia, podrían beneficiarse del ejercicio.

El principal enfoque está en las enfermedades neurodegenerativas, dada la evidencia de los efectos positivos del ejercicio en la salud cerebral. Por ejemplo, un estudio publicado en la revista *Science* en 2020 mostró cómo los beneficios del ejercicio físico sobre la neurogénesis —creación de nuevas neuronas— y la función cognitiva se pueden transmitir a ratones sedentarios de edad avanzada inyectándoles plasma de ratones entrenados.[4] Los investigadores vieron que el trasplante potenciaba la formación de nuevas neuronas en el hipocampo, la concentración de

factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro —BDNF, por sus siglas en inglés, que se relaciona, precisamente, con la neurogénesis y la plasticidad sináptica— y mejoraba la capacidad de aprendizaje y memoria en los ratones ancianos.

Encapsular millones de años de evolución en un solo fármaco se antoja una utopía. El posible desarrollo de medicamentos con efectos miméticos al ejercicio podría ayudar a mejorar enfermedades crónicas, incluso para las que todavía no existen terapias muy eficaces. No obstante, conociendo la multitud de beneficios para la salud que ofrece el ejercicio, su uso en el ámbito hospitalario en la prevención y tratamiento de enfermedades debería plantearse ya como una prioridad.

CÓMO EL EJERCICIO VUELVE INFÉRTIL EL ECOSISTEMA DEL CÁNCER

Sabiendo ya cómo impacta el ejercicio en nuestra fisiología, ahora queda por responder una pregunta que resulta fundamental: ¿cómo previene la actividad física el cáncer? Si bien los mecanismos no están del todo descritos, parece ser que existe una doble vertiente que promueve estos beneficios: la mejora del metabolismo, por un lado, y del sistema inmunitario por otro.

Para entender el impacto del ejercicio en la prevención del cáncer vamos a retomar las investigaciones de Mina Bissell en las que demostraba que el entorno tumoral puede condicionar su destino. El ejercicio puede crear un ambiente menos propicio para las células potencialmente premalignas y atenuar así las señales que podrían impulsarlas hacia una transformación maligna.

Sabemos que niveles muy elevados de actividad física a lo largo de la vida previenen la acumulación de grasa y la inflamación crónica de bajo grado —factores que aceleran la oncogénesis— porque la energía destinada a formarla se emplea en la contracción muscular y en la posterior regulación de la homeostasis corporal. Este último punto algunas veces no se tiene en cuenta, pero es significativo. La actividad física supone un estrés para el organismo que induce pequeñas microrroturas en los tejidos que desencadenan respuestas de reparación y mantenimiento: producción de antioxidantes, limpieza de metabolitos, procesos inflamatorios, mejora de la dinámica mitocondrial, etc.

Todas estas acciones tienen un elevado coste energético. De hecho, Daniel Lieberman, uno de los mayores expertos en ejercicio y antropología, ha calculado las diferencias a largo plazo que supone este gasto adicional relacionado con la reparación tras el ejercicio. Los hallazgos son impresionantes. Imagina a dos personas de setenta kilos, una sedentaria y otra activa. La sedentaria invertiría al año alrededor de 4.000 kcal en mecanismos de reparación y mantenimiento, mientras que la activa destinaría unas 17.000 kcal. Esto nos da una diferencia de aproximadamente 260.000 kcal en veinte años (figura 2). Además, a esto hay que sumarle el propio gasto energético derivado del ejercicio físico.[5]

Para entender esto en términos de grasa, se estima que un kilo de grasa corporal almacena cerca de 7.700 kcal. Así, esas 260.000 kcal equivaldrían a casi 34 kilos de grasa. Esta sería la diferencia energética entre estas dos personas en dos décadas. La acumulación de tejido adiposo progresiva incrementa la disponibilidad de productos metabólicos clave en las personas con obesidad: glucosa, insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina —conocido por sus siglas en inglés como IGF-1— y la leptina —una hormona liberada por los adipocitos para

regular el apetito, aunque en un contexto de obesidad nos volvemos resistentes a sus señales—. Todas estas moléculas activan de forma crónica numerosas rutas de señalización anabólicas, es decir, aquellas que aceleran el crecimiento y la proliferación celular.

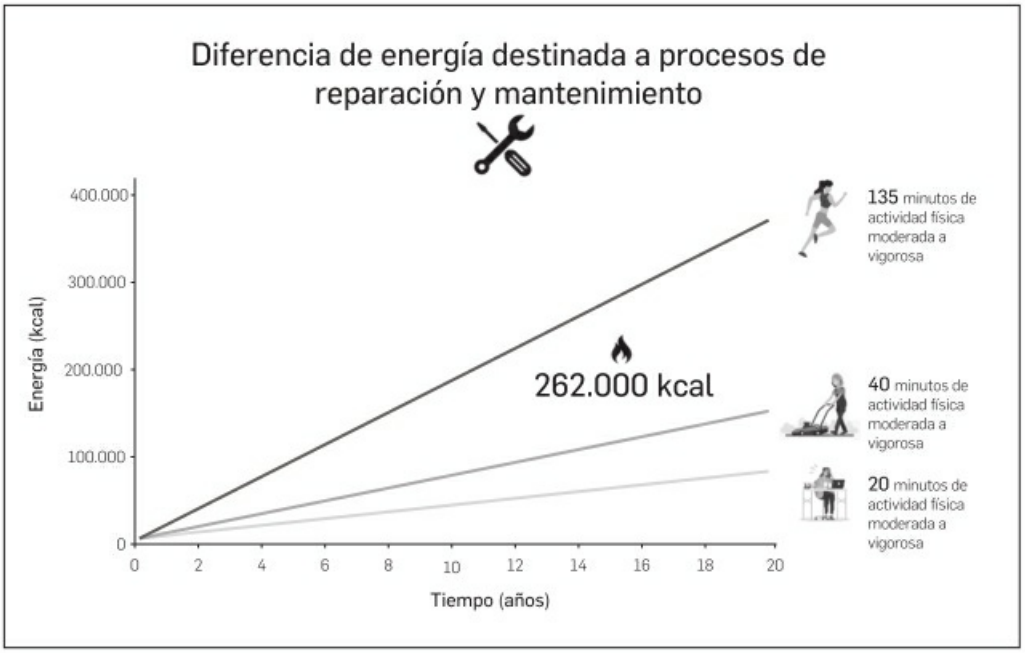


Figura 2. Gasto energético acumulado en reparación y mantenimiento por actividad física durante veinte años (sin contar la energía destinada al propio ejercicio). Adaptada de Lieberman *et al. PNAS*, 2021.

Por lo tanto, mantenernos activos previene la acumulación de grasa y favorece un correcto funcionamiento del organismo. El daño agudo producido por la actividad física es necesario para promover una estructura tisular cada vez más fuerte y resistente a las enfermedades. Por poner un ejemplo visual, algunos de nosotros conocemos casos de coches que, por diferentes razones, se usan muy poco y permanecen en el garaje tras salir del concesionario. Si no se utilizan ni reciben el mantenimiento adecuado, con el tiempo el motor pierde potencia y se estropean muchas piezas. Cuando quieres volver a conducirlo, empiezan a salir problemas mecánicos por todos lados. Sin embargo, si un coche se usa regularmente y se reemplazan o reparan las piezas que se van desgastando, su vida útil será mucho mayor.

De forma similar, el estrés inducido por la actividad física promueve una mayor presencia de células inmunitarias —linfocitos T citotóxicos o macrófagos— en los tejidos, que, además de ayudar a reparar los tejidos lesionados, podrían contribuir a eliminar posibles células precancerosas, reduciendo así el riesgo de tener cáncer en el futuro.

Retomando el símil del suelo y la semilla de Stephen Paget, una célula precancerosa en un ambiente inflamatorio y con alta disponibilidad energética tiene más posibilidades de avanzar hacia la malignidad. Por el contrario, el contexto sistémico de una persona activa, con un perfil antiinflamatorio y niveles de glucemia controlados por la insulina, ofrece un terreno infértil que reduce el riesgo de que células premalignas progresen hacia la malignidad.

Un caso ilustrativo es el del cáncer de colon, cuyo riesgo aumenta con la obesidad y con enfermedades inflamatorias intestinales como la de Crohn. Sin embargo, mantener niveles elevados de actividad física puede disminuir las probabilidades de padecer la enfermedad de Crohn en casi un 40 %.[6] Además, el ejercicio atenúa la reducción de las criptas del colon —característica de un contexto inflamatorio— y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias como TNFα e IL-6.

El papel de las hormonas sexuales

Si hay un tipo de cáncer ligado al ambiente hormonal y a la disponibilidad energética, ese es, sin duda, el de mama. Como hemos visto, las mujeres en la actualidad tienen niveles de hormonas sexuales más elevados que las de generaciones anteriores debido sobre todo al menor número de embarazos y de periodos de lactancia y al aumento en las tasas de obesidad. El que se queden menos embarazadas implica que muchas mujeres pueden llegar a tener hasta tres veces más ciclos menstruales que las mujeres cazadoras-recolectoras de antaño.[7] Esto hace que las mujeres actuales presenten niveles más elevados de estrógenos, lo que podría ser una de las causas por las que la incidencia del cáncer de mama está aumentando entre las más jóvenes. Por ejemplo, en las mujeres de Estados Unidos menores de cincuenta años, los casos se incrementaron en un 8 % de 2010 a 2019.[8] Además, los diagnósticos de cáncer de mama en estadios avanzados y graves también han experimentado un aumento. En menores de cuarenta años, la tasa ha crecido alrededor de un 3 % cada año de 2000 a 2019.[9]

Ante este contexto, en el ámbito de la investigación del cáncer de mama, algunas intervenciones convencionales, como la cirugía y las terapias hormonales, se centran en reducir la exposición a los estrógenos. Estos tratamientos son relevantes para mujeres que tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama —debido sobre todo a la presencia de mutaciones genéticas, una historia familiar de la enfermedad o incluso niveles anormalmente altos de hormonas sexuales—. Pero además de estos tratamientos, el ejercicio también podría ser una estrategia viable y sin efectos secundarios para reducir los niveles de hormonas. Por ejemplo, un ensayo controlado aleatorizado que analizó a 139 mujeres de entre 18 y 50 años estudió la relación entre el volumen de ejercicio y la concentración de estrógenos en mujeres con elevado riesgo de cáncer de mama.[10] Para ello, las participantes fueron aleatorizadas en dos grupos de ejercicio aeróbico diferentes —a cada participante se le proporcionó una cinta de correr para que pudieran entrenar en casa—: uno en el que realizaban 150 minutos de ejercicio a la semana y otro, 300 minutos. La intensidad de la actividad se estableció en el 65-70 % de la frecuencia cardiaca máxima durante las cuatro primeras semanas, y del 70-80 % para el resto del estudio. Además, había un grupo control que debía mantener sus niveles de actividad física en menos de 75 minutos a la semana. Los resultados mostraron una relación dosis-respuesta entre el ejercicio y la reducción de estrógenos. Cada 100 minutos adicionales de ejercicio semanal —respecto al grupo control— se asociaron con una disminución de casi el 4 % en los niveles de estrógenos durante la fase folicular del ciclo menstrual.

En esta misma línea un estudio piloto analizó a un pequeño grupo de mujeres premenopáusicas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. Después de identificar sus niveles hormonales basales, las mujeres siguieron un programa de ejercicio aeróbico de cinco horas a la semana a una intensidad del 80-85 % de su VO_{2max} durante cinco ciclos menstruales.[11] Los análisis de orina revelaron que, al terminar el programa de entrenamiento, la concentración de estrógenos se redujo en un 19 % y los de progesterona en un 24 %.

¿Tiene el ejercicio el potencial de reducir la velocidad a la que crece el cáncer?

El organismo regula y controla las señales de ciertas células impidiendo que estas evolucionen hacia un tumor maligno. En este contexto, la actividad física emerge como un factor clave para potenciar estos mecanismos de defensa. Así lo sugiere una reciente revisión en *Nature Metabolism*, que destaca la viabilidad biológica del ejercicio para ralentizar procesos oncogénicos en ciertos tipos de cáncer basándose en estudios realizados en animales.[12]

En este sentido, tenemos estudios de hace casi ochenta años que van en esta línea. Remontándonos a mediados del siglo pasado, los primeros indicios en este ámbito provienen de una investigación realizada en 1944 por Rusch y Kline.[13] En ella utilizaron ratones a los que les trasplantaron un tipo específico de cáncer, el fibrosarcoma. El diseño experimental fue meticuloso y bastante innovador para la época. Las jaulas en las que estaban los ratones estaban montadas de tal manera que podían moverse mediante un motor eléctrico a dos revoluciones por minuto. Este motor se encendía y apagaba automáticamente con un reloj de temporización especial, lo que permitía programar los periodos de ejercicio con precisión. Después de un periodo preliminar de una semana de ejercicio, todos los ratones fueron inoculados con fibrosarcoma que provenía del oído de un ratón que había sido expuesto de manera continua a radiación ultravioleta. Los ratones se ejercitaban 2 o 16 horas diarias. Los resultados obtenidos fueron reveladores. El ejercicio parecía enlentecer el crecimiento tumoral. Concretamente, aquellos que se ejercitaron durante 2 horas al día vieron disminuido el crecimiento tumoral en un 34 %, mientras que los que lo hicieron durante 16 horas al día experimentaron una reducción del ~25%, en comparación con un grupo control que mantenía una dieta con las mismas calorías, pero sin hacer ejercicio. En este caso, más ejercicio no supuso una mayor reducción.

Desde entonces, la ciencia ha continuado esta línea de investigación arrojando resultados prometedores y, sobre todo, mostrando algunas de las claves por las que el ejercicio puede ser considerado como un potencial muro de contención contra el cáncer. Vamos a desgranarlas.

Navegando en la paradoja inmunológica

El principal garante de la integridad del organismo es el sistema inmunitario. Compuesto por una gran variedad de células, cada una con funciones diferentes, vigilan la posible aparición de células maliciosas con el objetivo de acabar con ellas y preservar el orden en los tejidos. Veamos a las principales implicadas en el contexto del cáncer:

Linfocitos T

Son protagonistas de la respuesta inmunitaria adaptativa, esa capacidad única del sistema inmunitario de aprender y recordar agentes dañinos, ya sean patógenos externos como virus y bacterias o amenazas internas como células cancerosas. Existe una amplia gama de linfocitos T, pero en el contexto del cáncer, nos centraremos en tres tipos esenciales:

— Linfocitos T citotóxicos. Células especializadas que reconocen y atacan otras infectadas por patógenos o células anómalas, como las cancerosas. Una vez que identifican una amenaza, pueden destruirlas directamente. Serían como soldados de élite preparados para misiones de reconocimiento y eliminación.
— T reguladores. Estas células actúan como una especie de árbitro en el sistema inmune, asegurándose de que las reacciones inflamatorias no se excedan o se vuelvan contra el propio cuerpo, lo que se conoce como autoinmunidad. Ayudan a mantener la respuesta inmunitaria en equilibrio al inhibir la actividad de otros linfocitos T para evitar respuestas excesivas. Aunque son esenciales para la homeostasis inmunológica, en el contexto del cáncer pueden ser problemáticas, ya que pueden frenar la respuesta inmunitaria contra las células tumorales.
— T *naïve*. También conocidas como células T vírgenes, son un subtipo que no han encontrado aún su antígeno específico y, por lo tanto, no han sido activadas. En el contexto del cáncer, su inexperiencia es crucial, ya que estos linfocitos representan un reservorio para ser activados y diferenciados en células efectoras contra células tumorales. Su capacidad de adaptación y de convertirse en células T citotóxicas especializadas las hace valiosas en estrategias de inmunoterapia, donde se busca potenciar o redirigir la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. En términos simples, pueden considerarse como soldados sin entrenar, pero listos para ser especializados en la lucha contra el cáncer.

Linfocitos B

Produciendo anticuerpos, estos linfocitos tienen la capacidad de identificar y marcar células cancerosas. Una vez marcadas, otras células inmunitarias pueden reconocer y eliminar estas células más fácilmente.

Células *Natural Killer* (NK)

Estas células tienen una capacidad innata de reconocer y destruir células enfermas, incluidas las cancerosas. Son muy efectivas en la detección temprana de células malignas, antes de que se formen tumores. En el contexto del ejercicio físico y el cáncer, parecen tener un papel destacado.

Macrófagos

Como vimos en el capítulo «Desentrañando el cáncer: más que las células tumorales», más allá de su papel como limpiadores y reparadores de tejidos lesionados, estas células tienen dos caras en el ámbito del cáncer. En primer lugar, los llamados macrófagos proinflamatorios

desempeñan funciones antitumorales. En cambio, los macrófagos pueden ser reclutados por el tumor y convertirse en lo que se llaman macrófagos asociados a tumores. Estos pueden apoyar el crecimiento del tumor ayudando a construir el ecosistema tumoral.

Neutrófilos

Son el tipo más abundante de glóbulos blancos y forman la primera línea de defensa contra infecciones. En el caso del cáncer, desempeñan un papel dual. Por un lado, tienen efectos antitumorales, ya que se pueden infiltrar en los tumores, reconocer y atacar células cancerosas. Sin embargo, al igual que los macrófagos, pueden ser secuestrados por el microambiente tumoral y ayudar en la progresión del cáncer.

Viendo este pequeño manual de instrucciones del sistema inmune, nos damos cuenta de que existe un equilibrio regulado entre cada población de células para hacer frente a la amenaza del cáncer. Sin embargo, los tumores tienen mecanismos para evadir o incluso suprimir estas respuestas inmunitarias. Paradójicamente, aunque podríamos esperar que la acumulación de células inmunes en el entorno del tumor fuese beneficiosa, no siempre es así. Algunas poblaciones de neutrófilos, linfocitos T reguladores y macrófagos, cuando se concentran en el microambiente tumoral, son piezas clave para crear un espacio inmunodeprimido.

Estas células inmunitarias pueden ayudar a formar nuevos vasos sanguíneos que suministran oxígeno y nutrientes al tumor e inhibir la acción destructora de células inmunes —linfocitos T citotóxicos y células NK— que, en teoría, deberían estar combatiendo al cáncer.

Este punto es determinante. Si bien el cáncer tiene la capacidad de secuestrar al sistema inmunitario, la evidencia sugiere que el ejercicio puede ayudar a potenciarlo y reducir la capacidad inmunosupresora que tiene lugar en el entorno tumoral. Siguiendo la estela del trabajo de Rusch y Kline, un estudio más reciente publicado en 2009 alumbró nuevos mecanismos sobre cómo el ejercicio físico podría frenar el avance del cáncer.[14] En este estudio, utilizando un modelo de cáncer de mama, los ratones se sometieron a un protocolo de entrenamiento de natación durante seis semanas —cinco días a la semana, 1 hora al día a una intensidad del 50 % de su capacidad máxima—, mientras que el grupo control no se ejercitaba. Los resultados fueron reveladores: el volumen del tumor fue aproximadamente un 270% mayor en los sedentarios en comparación con los entrenados. Además, la acumulación intratumoral de macrófagos y de neutrófilos fue significativamente menor en los que se ejercitaron. Un resultado que no debemos pasar por alto fue que los ratones mejoraron su resistencia física de forma muy significativa, reflejándose en un incremento del 440 % en el tiempo que podían hacer ejercicio al 50% de su capacidad máxima.

Como vemos, el ejercicio tiene el potencial de ralentizar el crecimiento del tumor en modelos animales, una observación respaldada por numerosos estudios publicados en las últimas décadas. Uno de los mecanismos propuestos es que el ejercicio podría reducir la presencia en el ambiente del tumor de poblaciones inmunosupresoras —especialmente macrófagos y neutrófilos, células clave en la formación de ese centro de alto rendimiento para el cáncer—.

Un punto también importante es que el ejercicio es capaz de mejorar el rendimiento físico. Este detalle es crucial; si un paciente puede entrenar a mayor intensidad, las adaptaciones y beneficios que puede obtener son superiores, fortaleciendo así la principal línea de defensa

contra la progresión de la enfermedad: el propio cuerpo.

Al igual que ocurre con las respuestas metabólicas y cardiovasculares, cuando hacemos ejercicio se produce un cambio brusco en la actividad y dinámica de las células del sistema inmunitario. Imagina de nuevo que estás sentado en el sofá de tu casa, como te planteábamos al principio de este capítulo. Si en ese momento decides salir a correr a un ritmo moderado, no necesariamente a máxima intensidad, tus glóbulos blancos comienzan a movilizarse de forma extraordinaria. Es lo que se conoce como respuesta bifásica del sistema inmunitario durante el ejercicio. Veamos en qué consiste:

Fase de linfocitosis

Durante o justo después de hacer ejercicio, se produce un incremento muy importante en la cantidad de linfocitos en la sangre. Esta fase se debe a factores como el aumento de la tensión arterial, la producción de hormonas de estrés como la adrenalina, y las fuerzas de cizallamiento que ejerce el flujo de sangre en los vasos sanguíneos, similar a lo que ocurre con la fuerza que el agua de un río ejerce contra las orillas. Los linfocitos, en especial las células NK y los linfocitos T citotóxicos —los subtipos de células inmunitarias con mayor capacidad antitumoral—, son liberados de reservorios en órganos como el pulmón, hígado y bazo, y se movilizan hacia la circulación periférica. Por ejemplo, en el bazo se produce lo que se llama contracción esplénica, un mecanismo mediante el cual el órgano reduce temporalmente su volumen —como cuando apretamos una esponja (representando el estímulo del ejercicio) y el agua (linfocitos) es expulsada al exterior— liberando así cantidades significativas de linfocitos y glóbulos rojos almacenados hacia el torrente sanguíneo.

Es importante señalar que la respuesta de movilización de estas células citotóxicas está directamente relacionada con la intensidad del ejercicio: a mayor intensidad, mayor es la movilización de estas células. Por ejemplo, durante ejercicios de alta intensidad, un subconjunto de linfocitos T citotóxicos aumentan hasta un 450 %, mientras que los linfocitos T *naïve* lo hacen en un 84%. Además, las células NK citotóxicas experimentan una movilización de hasta casi un 1.000 % en comparación con el reposo.[15] Una verdadera explosión inmunitaria.

Fase de linfopenia

Una vez terminado el ejercicio, comienza a reducirse el recuento de linfocitos en sangre. No desaparecen del organismo, los linfocitos se redistribuyen a los tejidos para llevar a cabo labores de reparación. Por lo tanto, esta linfopenia es temporal y las concentraciones de linfocitos eventualmente vuelven a sus niveles basales pasadas veinticuatro horas. Lo importante es que, al contrario de lo que se pensaba años atrás, durante esta ventana inmunológica no estamos inmunodeprimidos. Al contrario, se sugiere incluso que es un periodo en el que aumenta la vigilancia inmunológica, momento en el que los glóbulos blancos se movilizan hacia áreas que pueden requerir labores de protección y reparación.

Llegados a este punto, queda claro que el ejercicio provoca una descarga inmunitaria. Y lo que es más importante todavía, se movilizan sobre todo aquellas que tienen un perfil citotóxico. Así, además de reducir las células inmunitarias aliadas del tumor, el ejercicio podría estimular la

presencia de células antitumorales, tanto en la circulación como en el ambiente tumoral.

LUCHA O HUIDA: CÓMO EL ESTRÉS DEL EJERCICIO POTENCIA EL SISTEMA INMUNE

El ejercicio suele ser descrito como un modelo de estrés fisiológico. Desde que elevamos la intensidad de nuestra actividad física, el cuerpo responde con una serie de cambios metabólicos e inmunitarios. Estas respuestas, que hemos analizado, son orquestadas por el principal regulador del organismo: el sistema nervioso. Concretamente, la rama simpática del sistema nervioso —la encargada de activar las respuestas de lucha o huida— envía señales a las glándulas suprarrenales, situadas justo encima de los riñones, para liberar catecolaminas, un grupo de neurotransmisores y hormonas, como la adrenalina o la noradrenalina. Así, cuando el cuerpo detecta una amenaza o, sencillamente, hacemos ejercicio, estas hormonas de estrés activan respuestas para facilitar la llegada de sangre a los músculos: aumento de la frecuencia cardiaca, redistribución del flujo sanguíneo, estimulación de la producción de glucosa y su liberación a la circulación, entre otras. Pero también posibilitan la movilización de células NK, algo que puede ser muy importante para atacar las células tumorales.

Un estudio pionero dirigido por la joven doctora Pernille Hojman, quien falleció recientemente debido al cáncer, arrojó hallazgos reveladores sobre estos mecanismos. Publicado en la revista *Cell*, la investigación utilizó varios modelos de cáncer en ratones. Los resultados fueron sorprendentes: en los ratones que corrieron diariamente entre cuatro y siete kilómetros durante seis semanas (cuatro semanas antes de la inoculación del tumor y dos semanas después de la misma) se observó una reducción del crecimiento tumoral de aproximadamente el 60%.[16] Los tumores de los ratones que habían entrenado eran notablemente más pequeños y presentaban una mayor infiltración de células NK. Este efecto se atribuyó a que el ejercicio estimulaba la movilización de estas células en el ambiente tumoral, y lo hacía a través de la secreción de catecolaminas y de la IL-6. Esta interleucina, como hemos mencionado, se secreta por el músculo durante el ejercicio —también puede secretarse por los glóbulos blancos como factor proinflamatorio—, facilitando tanto la disponibilidad energética como la respuesta inmunitaria. De hecho, su secreción puede multiplicarse por cien cuando hacemos ejercicio. La cantidad producida está directamente relacionada con la duración e intensidad del ejercicio. Es decir, a mayor intensidad y masa muscular involucrada, mayor será el aumento de la IL-6.

Lo que vieron los investigadores fue que, si eliminaban las células NK de los ratones, el efecto del ejercicio en la reducción del crecimiento tumoral se perdía. Lo mismo ocurría si se bloqueaban las catecolaminas o la IL-6. Por lo tanto, estos resultados sugieren que existe un diálogo cruzado entre el tejido muscular y las hormonas de estrés cuando hacemos ejercicio, que facilitaría la llegada de células NK al tumor para combatirlo.

En humanos, no contamos con evidencia directa de que el ejercicio pueda modular el crecimiento tumoral, pero sí sabemos que puede favorecer la movilización de células NK en la circulación. Entonces la siguiente cuestión que deberíamos hacernos es: ¿puede el ejercicio dirigir estas células específicamente al entorno tumoral? Esta es la pregunta que han contestado recientemente algunos de los mayores exponentes en el campo del ejercicio y el sistema inmune —entre los que se encuentra el doctor Alejandro Lucía— en una editorial publicada en *BJU International*, una importante revista en el área de la urología.[17]

Centrándose en el cáncer de próstata, los investigadores analizaron los escasos estudios que se han hecho hasta la fecha y sugieren que podría ser necesaria más de una sola sesión de ejercicio para aumentar la presencia de estas células en el tumor. En pacientes con cáncer de próstata, si bien una única sesión de ejercicio aumenta las células NK en la circulación sanguínea, no se observa un incremento similar en la próstata. Sin embargo, un ensayo clínico que planteó un programa de entrenamiento de ocho semanas vio que existía una correlación entre el volumen de entrenamiento y la infiltración de células NK. Específicamente, aquellas personas que llegaron a hacer cuatro entrenamientos a la semana tipo HIIT (las siglas en inglés de «entrenamiento interválico de alta intensidad») durante esos dos meses tuvieron una mayor infiltración tumoral al final de la intervención —un cambio medio de +1,60 células/mm^2— en comparación con los controles que no realizaron ejercicio (+0,44 células/mm^2).[18]

Entrenar puede producir beneficios, pero la evidencia nos sugiere que, a mayor volumen e intensidad, los efectos se amplifican. No obstante, hay que tener cautela. Si bien estos resultados son esperanzadores, la evidencia al respecto es limitada y quedan preguntas por responder.

UNA FARMACIA DE EXERCINAS PARA EL ORGANISMO

Al hacer ejercicio, tu músculo actúa como una farmacia secreta, dispensando medicamentos al torrente sanguíneo. Produce proteínas como las interleucinas IL-6, IL-7, IL-15, o metabolitos como el lactato, entre otras.

Muchas de estas moléculas se transportan en pequeños paquetes denominados exosomas, que actúan como cápsulas de mensajería liberadas por las células. Imagina que, al contraerse, los músculos envían vesículas cargadas de RNA, proteínas y lípidos, facilitando un intercambio de información entre distintos órganos del cuerpo. A estos productos liberados por nuestra farmacia muscular se les conoce como miocinas. En la batalla contra el cáncer, una de las miocinas más importantes, además de la IL-6, es la SPARC. Esta ha demostrado inhibir la proliferación y promover la apoptosis —muerte programada— en ciertas líneas de células cancerosas del colon en ratones.

Pero la ciencia nos ha revelado un descubrimiento aún más sorprendente: no es solo el músculo el que tiene su propia farmacia. Otros órganos también producen y liberan moléculas en respuesta a la actividad física. Por eso, al conjunto de moléculas que se secretan cuando hacemos ejercicio se les denomina exercinas. Un ejemplo es la adrenalina liberada por las glándulas suprarrenales, de la que ya hemos hablado.

Y aunque no lo parezca, otro tejido que produce estas exercinas es la grasa. Si bien muchas personas lo ven solo como un simple almacén de energía y el origen de muchas enfermedades, en realidad desempeña un papel crucial regulando diversas acciones del metabolismo. Así, cuando hacemos ejercicio, el lactato producido por el músculo estimula en los adipocitos la producción de una exercina llamada TGF-β2. Esta molécula impulsa beneficios metabólicos como la mejora en la oxidación de grasas y la tolerancia a la glucosa. Cuando hacemos ejercicio, la grasa, al igual que el músculo, se comunica con el resto de órganos para mejorar la regulación metabólica.

Esto es paradójico, ya que, si recuerdas las heridas en las alas de las aves de Mina Bissell que desarrollaban cáncer, siempre aparecía un actor en la escena del crimen: el TGF-β, el cual tiene una función clave en su progresión. En cambio, dentro del contexto del ejercicio, una familia de esta molécula pasa por desempeñar un papel importante en la regulación de la glucosa. Las moléculas en contextos diferentes hacen cosas diferentes.

Todo este combo farmacológico hace que el ejercicio pueda ser utilizado como un medicamento en potencia. Un ejemplo muy visual se puede ver en un estudio con pacientes con cáncer de próstata que siguieron un programa de doce semanas de entrenamiento que consistió en tres sesiones de fuerza a la semana, y ejercicio aeróbico de intensidad media a vigorosa todos los días.[19] Además del entrenamiento, llevaron a cabo cambios nutricionales como reducción de la ingesta calórica y suplementación proteica.

Al concluir el programa, los participantes mejoraron de forma significativa parámetros de rendimiento físico y de composición corporal. Aumentaron su masa muscular en un 2 %, redujeron su masa grasa en un 1,3 % y presentaron mejoras en test de fuerza como el *press* de pierna —con un incremento de veintiséis kilos— y el *press* de banca —un aumento de siete kilos —. Pero no solo eso, sino que lo verdaderamente sorprendente se observó en las moléculas circulantes.

Nada más terminar de entrenar, los sujetos presentaban niveles elevados de un tipo de exercina, la oncostatina M. Esta proteína, que pertenece a la familia de la IL-6, es conocida por su capacidad para regular diversas funciones celulares, incluida la inflamación y, potencialmente, la proliferación celular.

Con estos datos en la mano, los investigadores se plantearon si la sangre de los participantes que habían entrenado podría tener un efecto sobre el crecimiento tumoral. Cultivaron células tumorales *in vitro* usando suero de los pacientes antes y después del programa de doce semanas. Y el hallazgo fue sorprendente: las células expuestas al suero previo al entrenamiento proliferaban a un ritmo más acelerado en comparación con aquellas expuestas al suero postentrenamiento (figura 3). Es decir, algo en el nuevo suero después de la intervención estaba frenando el crecimiento de las células cancerosas. La sangre de pacientes entrenados, aunque se desconocen los mecanismos exactos que lo promueven, parece tener algo así como una combinación de fármacos en forma de exercinas que puede ayudar a reducir la velocidad a la que prolifera el cáncer.

Debido a que muchos de estos estudios presentan limitaciones, especialmente al basarse en modelos *in vitro* y en animales, es difícil extrapolar evidencia contundente para pacientes con cáncer. Sin embargo, la investigación crece alrededor del poder que puede llegar a tener el ejercicio en la mejora de diferentes aspectos que pueden influir de manera directa en la evolución y el pronóstico del cáncer. Estos trabajos nos muestran que la función protectora del ejercicio podría no solo limitarse a la prevención, sino que puede desempeñar un papel activo en la mitigación de la progresión de la enfermedad.

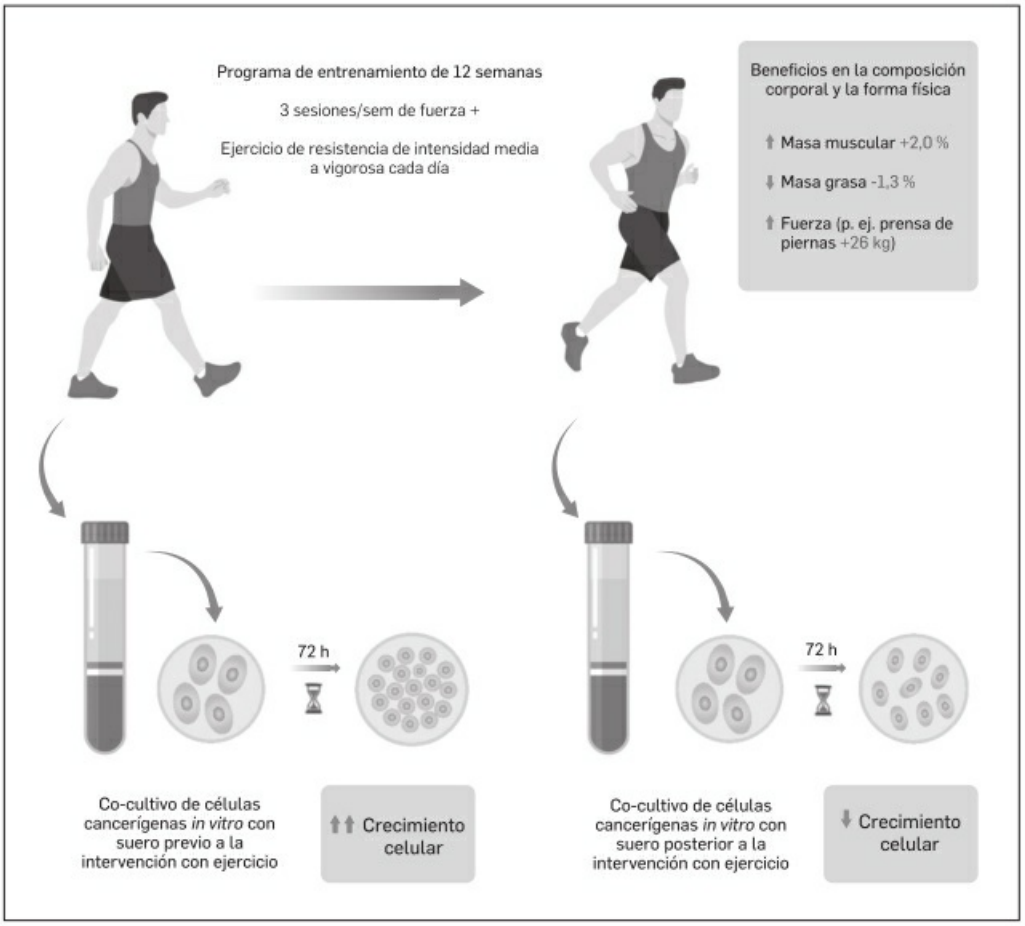


Figura 3. Tras un programa de doce semanas de entrenamiento, los participantes con cáncer de próstata mejoraron su composición corporal y rendimiento físico. Además, se evidenció un menor crecimiento en las células tumorales cultivadas en suero de pacientes que habían entrenado. Adaptada de Kim *et al. Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2021.

De hecho, ya contamos con indicios preliminares en humanos. Por ejemplo, un ensayo clínico realizado con más de doscientos participantes a los que se les había realizado colonoscopias y estaban en seguimiento, investigó si un programa de ejercicio de un año de duración podría influir en la proliferación celular en el colon, que es un factor de riesgo de desarrollar cáncer.[20] La intervención propuesta consistió en ejercicio aeróbico de intensidad moderada a vigorosa, 60 minutos al día, seis días a la semana. Para determinar el potencial impacto del ejercicio, analizaron los cambios en el número de células que resultaban positivas para Ki-67 en las criptas mucosas del colon, un marcador reconocido de proliferación celular.

Sorprendentemente, los resultados a los doce meses indicaron que aquellos hombres que entrenaron más de cuatro horas a la semana o que mostraron un incremento de más del 5 % en su VO_{2max} tuvieron una disminución en los índices de proliferación. Es decir, a mayor volumen de entrenamiento o mejora del rendimiento físico, los valores de proliferación eran más bajos. Es importante mencionar, no obstante, que en mujeres ni la cantidad de ejercicio ni el aumento en el VO_{2max} condujeron a cambios significativos en los marcadores de proliferación.

Estos datos demuestran que queda todavía mucho por investigar sobre las diferencias de género y cómo afectan las respuestas fisiológicas y celulares al ejercicio. Es posible que existan factores hormonales, genéticos o metabólicos que influyan en la manera en que hombres y mujeres responden a este tipo de intervenciones. Al igual que ocurre con los fármacos, es necesario individualizar la dosis y el tipo de ejercicio en función de cada paciente. Por ello, a medida que avanzamos en este campo, es esencial tener en cuenta estas variables para proporcionar recomendaciones más precisas y efectivas en el tratamiento tanto del cáncer como de otras enfermedades.

El ejercicio representa uno de los estresores fisiológicos más potentes a los que se puede enfrentar el organismo. Esto ha quedado claro. La explosión energética, inmunológica y de exercinas mejora la salud de forma integral. Sin embargo, ante una enfermedad como el cáncer, tan agresiva, evasiva y flexible, el ejercicio por sí solo no puede plantearse ni mucho menos como un tratamiento aislado. El verdadero potencial del ejercicio, más allá de fortalecer al organismo para luchar contra el avance del tumor, es abrir espacios de oportunidad para que los tratamientos principales como la quimioterapia o la inmunoterapia puedan mejorar su eficacia. Son estos espacios los que vamos a tratar en el siguiente capítulo.

7
EN BUSCA DE PUNTOS DÉBILES PARA POTENCIAR LOS TRATAMIENTOS

El 26 de abril de 1986, el reactor número cuatro de la central nuclear de Chernóbil explotó, liberando una cantidad masiva de radiación que afectó a gran parte de Europa. Se evacuaron poblaciones enteras y la región se convirtió en una zona de exclusión, un sitio demasiado peligroso para la vida humana. Sin embargo, con el tiempo, algo inesperado ocurrió: la naturaleza comenzó a reclamar ese espacio. Bosques, animales y toda una biodiversidad emergieron en un emplazamiento que una vez fue el epicentro de un desastre, lo que convirtió al lugar en un laboratorio natural para el estudio de la resiliencia ecológica.

En el ecosistema del cáncer, muchos tumores crean su propia zona de exclusión, un microambiente hostil que dificulta la vida de las células sanas y la entrada de las células inmunitarias. Este entorno inhóspito, que el cáncer utiliza como su bastión para aislar al sistema inmunitario, es también el objetivo de múltiples terapias farmacológicas. Estas buscan disminuir los nutrientes que alimentan al tumor, principalmente la glucosa y el lactato, y facilitar la llegada de sangre intratumoral para reducir la hipoxia y la acidez. Al igual que el área alrededor de Chernóbil pasó de ser un desierto radiactivo a un ecosistema resiliente, estos tratamientos aspiran a transformar un ambiente tumoral frío y desfavorable en uno más cálido y benigno. Pero ¿tiene el ejercicio físico la capacidad de calentar este desierto inmunológico? ¿Puede realmente modular el ambiente tumoral y ayudar a mejorar la eficacia de los tratamientos principales? En este capítulo, intentaremos encontrar respuestas a estas preguntas cruciales.

LA DIETA COMPARTIDA DEL MÚSCULO Y DEL TUMOR

Cuando estudias la fisiología de dos mundos en apariencia tan lejanos como son el del ejercicio y el cáncer, te das cuenta de que la distancia se va acortando si hacemos algunas comparaciones relacionadas con su propia naturaleza metabólica y con la dependencia que tienen ambos por determinados sustratos energéticos. De forma coloquial podríamos hablar del tipo de dieta que tienen tanto el tejido muscular como el tumor.

Si analizamos el comportamiento metabólico durante el ejercicio, ya vimos cómo el músculo puede multiplicar por cien el consumo de glucosa con respecto a cuando está en reposo. De la misma forma, las células metastásicas pueden triplicar sus necesidades de consumo de glucosa en comparación con células cancerosas no tan agresivas. Por ello, uno de los principios que gobiernan tanto a la célula muscular como a la tumoral es que ambas necesitan una gran cantidad de energía para desempeñar sus funciones. Y lo que vemos es que esta demanda

energética es proporcional a la intensidad: cuanto mayor es la intensidad del ejercicio, más glucosa necesitan nuestros músculos (figura 1), y cuanto mayor es la agresividad del cáncer, más energía consume (figura 2).

La segunda comparación hace referencia al tipo de sustrato energético que utilizan. De forma resumida, la glucosa y el lactato son la base nutricional que utilizan tanto el músculo —durante el ejercicio— como el tumor. Sin embargo, a la dieta del tumor se debe añadir un ingrediente que, aunque obviado durante mucho tiempo, hoy en día es reconocido como esencial: la glutamina.

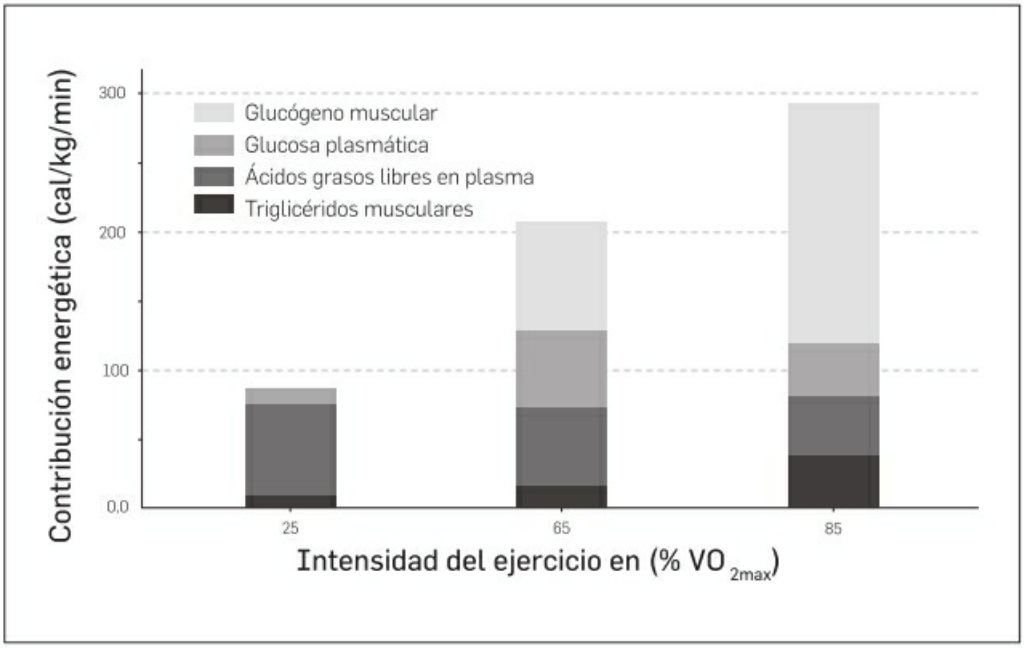


Figura 1. La intensidad del ejercicio determina el sustrato energético que utiliza el músculo para producir energía. Adaptada de Hargreaves *et al. Nature Metabolism*, 2020.

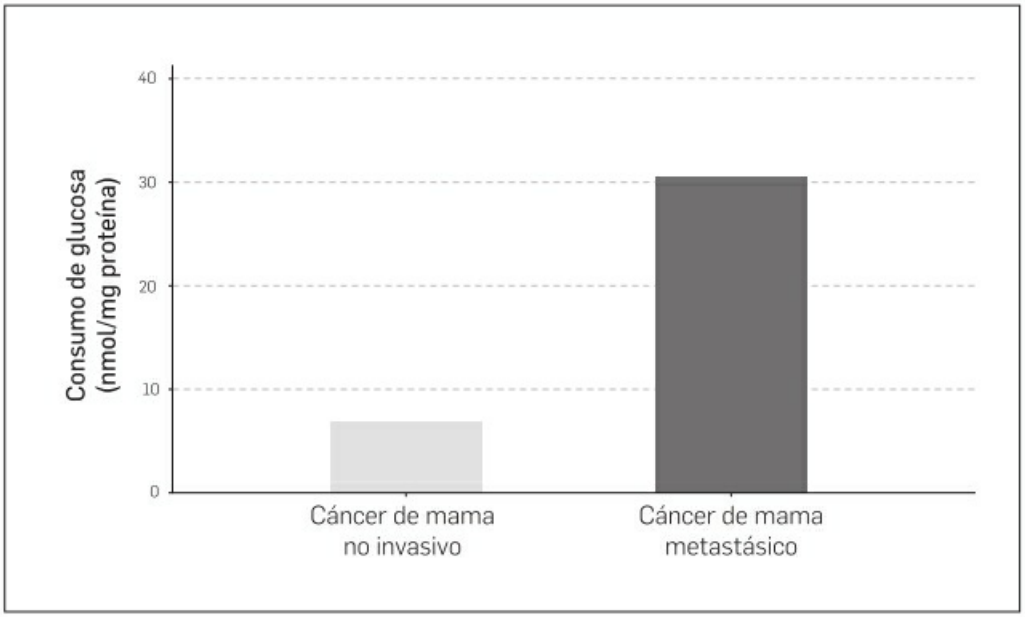


Figura 2. Consumo de glucosa en dos líneas celulares de cáncer de mama no invasivo y metastásico. Adaptada de Gatenby y Gillies. *Nature Reviews Cancer*, 2004.

UNA COMPETICIÓN POR LA GLUCOSA Y EL LACTATO

Respecto a la glucosa, casi todos sabemos que las células utilizan este hidrato de carbono para producir energía. De hecho, es uno de sus alimentos preferidos. Sin embargo, el lactato, hasta hace unas pocas décadas, no se reconocía como un alimento celular. Si bien los seres humanos no ingerimos lactato directamente a través de la dieta, es un sustrato preferencial para muchos de los órganos. Y como hemos analizado en capítulos anteriores, también de los tumores.

De forma simplificada, la célula tiene dos formas de poder consumir glucosa. Una, utilizando oxígeno dentro de la mitocondria y, la otra, fuera de la mitocondria sin necesidad de utilizar oxígeno. La primera es más lenta y la segunda, más rápida. Esta última recordemos que se llama glucólisis. El producto final de esta vía es el lactato, que lejos de ser un simple producto de desecho se convierte en un bien preciado para aquellos tejidos con demandas energéticas muy elevadas. De esta manera sirve como fuente de energía reciclada, ya que puede salir de la célula donde se ha producido y oxidarse en las mitocondrias de órganos como el cerebro, el corazón y, por supuesto, el mismo músculo. De hecho, este tejido se alimenta constantemente de lactato, sobre todo cuando hacemos ejercicio. Y esto, tal y como vamos a ver, es clave para el tratamiento del cáncer.

LA OXIDACIÓN DE LACTATO, MARCADOR DE SALUD METABÓLICA

La capacidad de las mitocondrias musculares para reciclar el lactato es un indicador de salud metabólica. Por eso, una de las principales diferencias entre una persona activa y una sedentaria no es solo que la primera tiene más mitocondrias en sus músculos —recordemos que son las centrales de energía de las células—, sino que, además, estas mitocondrias son capaces de limpiar de forma constante el lactato para generar más energía. Este mecanismo nos podría ayudar a comprender la relevancia del ejercicio físico en enfermedades como el cáncer. Por ello, una manera de evaluar la salud metabólica de una persona es conocer la capacidad de sus células musculares para consumir lactato, tanto en reposo como durante el ejercicio. Si la concentración de lactato en reposo es elevada —normalmente debería oscilar entre 0-2 mmol/L—, esto puede indicar que tiene dificultades para metabolizarlo, lo que sugiere que las mitocondrias no están trabajando como deberían.

Analizando a las mejores mitocondrias del mundo

De la misma forma que muchos automóviles modernos incorporan tecnologías desarrolladas inicialmente para la Fórmula 1, en el ámbito de la salud deberíamos aspirar a aprender de las máquinas cardiometabólicas más eficientes y potentes. Para ilustrar este punto, vamos a comparar dos ejemplos extremos en cuanto a salud mitocondrial: los mejores deportistas de resistencia del mundo frente a pacientes con síndrome metabólico. Mientras los primeros poseen mitocondrias extraordinariamente eficientes en la oxidación de sustratos energéticos, los segundos presentan una capacidad notablemente limitada para hacerlo.

En un estudio llevado a cabo por Íñigo San Millán y George A. Brooks —el primero es entrenador del doble ganador del Tour de Francia, Tadej Pogačar, y también investigador en el ámbito del cáncer, y el segundo es el científico más reconocido en el mundo en el campo del lactato—, se comparó la flexibilidad metabólica entre ciclistas profesionales y personas sedentarias con resistencia a la insulina.[1] En otras palabras, analizaron la capacidad de poder utilizar determinados sustratos energéticos, incluido el lactato, a diferentes intensidades de ejercicio.

El organismo utiliza diferentes vías metabólicas y nutrientes en función de la velocidad a la que necesita producir energía. Algunas de estas vías, como la oxidación de grasas y de la glucosa, son más lentas, pero generan una gran cantidad de energía. Por otro lado, la glucólisis es una vía más rápida, aunque metabólicamente menos eficiente (figura 3). Por ello, a menos intensidad, una persona con buena salud mitocondrial debería oxidar preferiblemente grasas y a medida que aumenta el esfuerzo comenzaría a utilizar más glucosa.

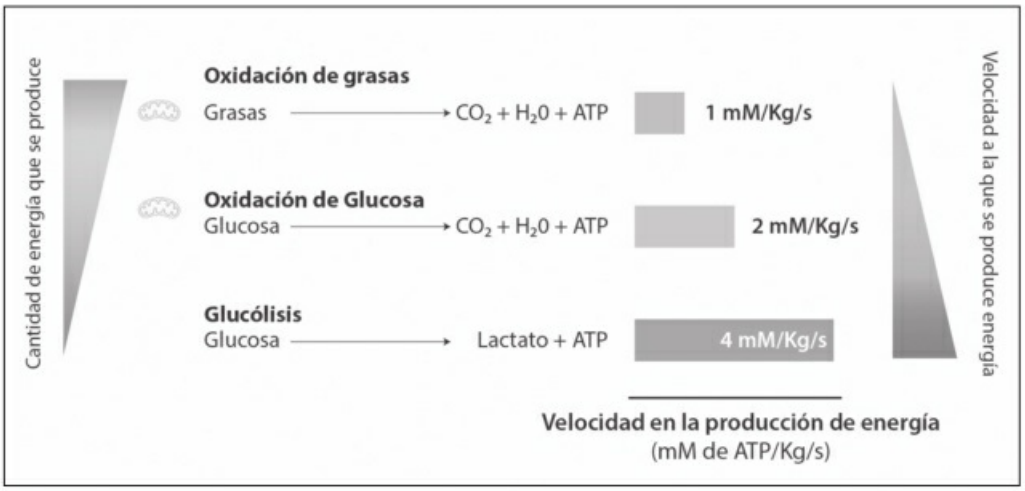


Figura 3. La selección de la vía metabólica que las células usan para obtener energía se determina por la velocidad a la que la necesitan. Por ejemplo, a mayor intensidad de ejercicio se utiliza en mayor medida la glucólisis, de igual manera que sucede con células tumorales muy agresivas. Adaptada de MacLaren & Morton. *John Wiley & Sons*, 2011.

Lo que vieron San Millán y Brooks en su investigación fue que en efecto los deportistas de élite tienen la capacidad de oxidar grasas y lactato incluso a intensidades muy altas. Si nos imaginamos que contamos con dos motores, uno eléctrico para velocidades bajas y otro de gasolina para velocidades más altas, se podría decir que los ciclistas profesionales continúan utilizando el motor eléctrico en situaciones donde una persona activa pero no profesional del deporte estaría ya con el motor de gasolina a pleno rendimiento.

Un caso todavía más extremo sería el de las personas sedentarias y con algún tipo de disfunción metabólica como la resistencia a la insulina; cuando apenas están empezando a subir la intensidad del ejercicio encienden de forma inmediata el motor de gasolina. Esto hace que sean dependientes de la glucólisis y apenas puedan oxidar las grasas y el lactato. Sus mitocondrias tienen dificultades para metabolizar nutrientes, y por ello sus células utilizan de forma regular vías no mitocondriales. Su metabolismo tiene pisado el acelerador incluso en situaciones de reposo. En cambio, las células de los ciclistas son más eficientes y solo necesitan subir de marcha en la producción de energía cuando realmente la intensidad del ejercicio es muy elevada.

Esto se ve de manera muy visual en la siguiente gráfica (figura 4). Al comparar la concentración de lactato en sangre de ciclistas durante un esfuerzo submáximo —por ejemplo, al pedalear a trescientos vatios— con la de personas con síndrome metabólico en reposo, las dos son sorprendentemente similares. Es como si ambos grupos tuvieran las mismas revoluciones en el motor, pero con rendimientos muy diferentes: los ciclistas avanzan a sesenta kilómetros por hora mientras que el otro grupo apenas alcanza los diez kilómetros por hora. Los ciclistas nada más empezar a pedalear reciclan el lactato para seguir produciendo energía y pueden hacerlo hasta intensidades máximas. En cambio, los pacientes con enfermedades metabólicas no pueden oxidarlo y se empieza a acumular en la sangre disparándose su concentración a los pocos minutos de iniciar el ejercicio.

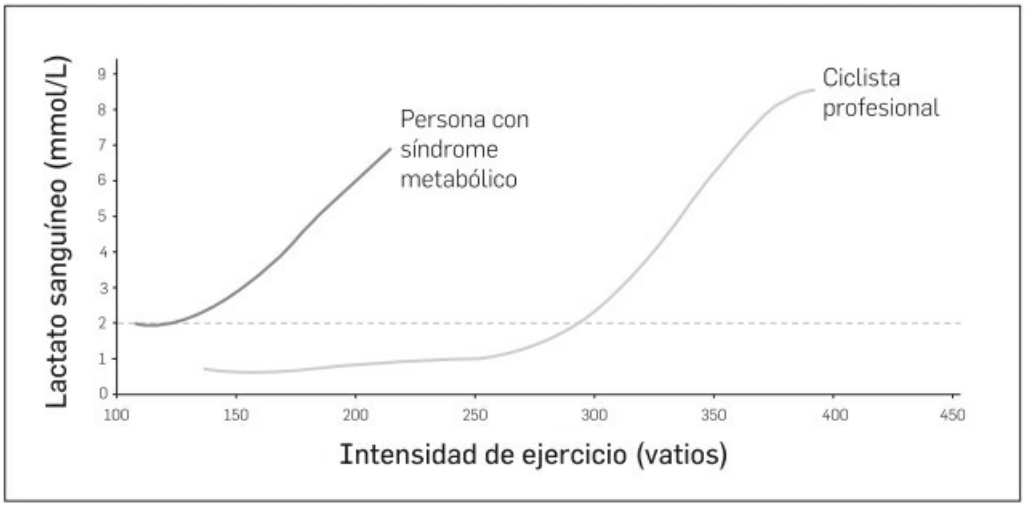


Figura 4. Evolución en la concentración de lactato en ciclistas de élite y personas con síndrome metabólico. Adaptada de San Millán y Brooks. *Sports Medicine*, 2018.

¿PUEDE SER IMPORTANTE QUE LAS MITOCONDRIAS QUEMEN LACTATO?

Después de analizar en capítulos anteriores el manual de instrucciones del cáncer, sabemos que el lactato es una piedra angular del crecimiento del tumor. Lo utiliza como alimento y también como interruptor para crear nuevos vasos sanguíneos o acidificar el medio celular. De hecho, en la mayoría de los cánceres, los tumores que presentan una concentración de lactato elevada se asocian con una peor supervivencia. Por lo tanto, uno de los objetivos durante la enfermedad es reducir la disponibilidad de lactato dentro del tumor. Tal es así que en la actualidad se está investigando la posibilidad de bloquear su transporte hacia la célula tumoral, así como inhibir la enzima lactato deshidrogenesa —conocida como LDH— que facilita la conversión de un producto metabólico, el piruvato, en lactato. A pesar de que hay resultados prometedores en cultivos celulares y en modelos animales, la dificultad técnica para bloquear la producción de lactato de forma localizada en el tumor hace que este abordaje terapéutico no sea viable en la actualidad.

Mientras la investigación en este campo avanza, evidencia todavía preliminar nos muestra que podría existir una posibilidad de modular la concentración de lactato intratumoral al alcance de la mayoría de pacientes: el ejercicio físico. Como hemos comprobado, es la forma más directa y eficaz de regular el metabolismo energético. Cuando entrenamos a mucha intensidad podemos generar concentraciones transitorias de 10-15 mmol/L de lactato, lo que hace que se activen las plantas de reciclaje de lactato y en 30 minutos una vez finalizado el ejercicio, ya volvamos a los valores basales. En cambio, en el entorno del cáncer las células están expuestas de forma crónica a concentraciones de lactato extraordinarias. Si durante el ejercicio aumenta la concentración de lactato, ¿qué ocurre en el ambiente tumoral? ¿No podría ser contraproducente?

Aquí está una de las claves para entender por qué un paciente con cáncer debería plantearse entrenar si quiere mejorar su pronóstico. Tanto en reposo como durante el ejercicio el músculo es el principal consumidor de lactato. Pero la diferencia entre ambas condiciones es abismal.

Cuando estamos en reposo el músculo consume ~40 % del lactato que circula por la sangre. Durante el ejercicio esta cifra puede llegar al 75 %.[2] Esto significa que la mayor parte del lactato producido cuando entrenamos se oxida en el mismo músculo para obtener energía. Este reciclaje del lactato cuando entrenamos, y que tiene al músculo como protagonista, se ha propuesto como un potencial mecanismo por el cual el ejercicio podría reducir la disponibilidad en el tumor.

Pongamos un ejemplo: si haces ejercicio de resistencia al 70% de tu capacidad máxima, se ha demostrado gracias a una técnica que rastrea las moléculas con isótopos radiactivos que el 90 % del lactato generado se reutiliza directamente para producir nueva energía. El 10 % restante se transforma indirectamente en glucosa mediante un proceso llamado gluconeogénesis. Esta glucosa puede ser usada de nuevo por diversos tejidos del cuerpo para obtener energía.[3] Esto muestra que el ejercicio, lejos de contribuir a aumentar los niveles de lactato, podría tener el potencial de ayudar a reducir su concentración en el entorno tumoral durante el periodo en que se realiza.

¿Qué tipo de dosis necesitan las mitocondrias para oxidar más glucosa y lactato?

Antes de responder a esta pregunta, es esencial aclarar que, aunque la realidad fisiológica del ejercicio sugiere que podría ser eficaz para cumplir este objetivo tan importante, no existen estudios en humanos que analicen el impacto del ejercicio en el metabolismo del lactato del tumor. Por lo tanto, las primeras pistas provienen de investigaciones realizadas en animales. En esta línea, un estudio publicado en 2021 comparó el impacto que tienen el HIIT y el entrenamiento de resistencia en el crecimiento tumoral y en el metabolismo del lactato en ratones con cáncer hepático.[4]

El entrenamiento del grupo que realizó HIIT consistió en que los ratones hiciesen series de 2 minutos al 90-100 % de su capacidad máxima, con 2 minutos de descanso entre series. Cada entrenamiento duraba entre 32 y 40 minutos y lo realizaban cinco días a la semana durante un total de dieciocho semanas. Por otro lado, los ratones del grupo de resistencia simplemente corrían de manera continua durante 40 minutos, manteniendo una intensidad del 65-75 %, siguiendo el mismo esquema semanal y duración que el grupo HIIT.

Los resultados fueron reveladores: la aparición de tumores fue bastante similar entre el grupo control, es decir, aquellos ratones que no hicieron ejercicio, con un 68 %, y el grupo HIIT con un 63 %. Sin embargo, en el grupo de resistencia, la incidencia fue solo del 20 %: únicamente dos ratones mostraron células cancerosas.

En relación con los niveles de lactato, en el hígado no se encontraron diferencias. Sin embargo, en la sangre en reposo, los niveles del grupo de resistencia fueron significativamente menores en comparación con los del grupo HIIT. Otro aspecto interesante fue que los ratones que entrenaron resistencia mostraron menor expresión de la enzima LDH en el hígado, la encargada de convertir el piruvato en lactato. Esto sugiere que el entrenamiento de resistencia podría ayudar a modular la concentración de lactato en la circulación. Eso sí, no se vieron diferencias en el ambiente tumoral, que es la principal adaptación que comentábamos que podría ser beneficiosa.

No obstante, en otro estudio publicado en la *Journal of Physiology*, que evaluó el impacto del entrenamiento de resistencia en un modelo de cáncer de mama en ratones, el ejercicio sí pudo reducir la concentración de lactato en el tumor en reposo.[5] Y lo hizo acompañado de una disminución en los transportadores de lactato y de la enzima LDH en el tumor. Es decir, la célula tumoral reduce por un lado la capacidad para introducir lactato en su interior y, por otro lado, de producirlo.

Aunque estos resultados son preliminares, nos dan algunas pistas sobre qué tipo de entrenamiento puede ser más eficaz a la hora de mejorar el metabolismo del lactato. No hay que olvidar que este es un objetivo relevante, pero no el único. Del mismo modo que a un paciente se le prescribe un medicamento para controlar la glucemia y otro distinto para la tensión arterial, en este caso el tipo de ejercicio puede ser importante a la hora de conseguir unas adaptaciones u otras.

Centrándonos en la función mitocondrial, parece claro que el entrenamiento de resistencia se convierte en la principal herramienta. No hay más que mirar a este tipo de deportistas, posiblemente las personas con las mitocondrias más potentes de entre los seres humanos. Si queremos mejorar las plantas de reciclaje, el entrenamiento de resistencia es quizá el mejor camino. Por ejemplo, un estudio que evaluó el impacto de nueve semanas de entrenamiento —cinco sesiones semanales de 1 hora de entrenamiento de resistencia al 75% del VO_{2max}— en hombres entrenados, que se supone que tienen menor margen de mejora que las personas sedentarias, vio que el aclaramiento de lactato aumentaba alrededor de un 70 %.[6] Sus células eran capaces de metabolizar el lactato de una forma más eficiente, lo que se traduce en un mejor rendimiento y una mejor salud metabólica.

El alto rendimiento, un espejo en el que mirarse

Si bien un paciente con cáncer no debe aspirar a entrenar como un deportista de resistencia de élite, estos últimos pueden servir de espejo sobre cómo se pueden enfocar algunos tipos de entrenamiento de cara a mejorar aspectos metabólicos. Por ello, nos fijaremos en el esquí de fondo, una disciplina en la que los deportistas más destacados tienen algunos de los valores de VO_{2max} más elevados conocidos, llegando a alcanzar hasta 96 ml/ kg/min. Esto es más del doble que el de una persona promedio sana de treinta o cuarenta años.

¿Cómo entrenan estos para tener esta capacidad metabólica? Además de una genética superdotada, que es el factor fundamental, uno de los pilares es la acumulación de incontables horas dedicadas al entrenamiento. Para ponerlo en perspectiva, un estudio centrado en once esquiadores y biatletas de esquí de fondo reveló cifras impresionantes: acumularon ochocientas horas de entrenamiento en más de quinientas sesiones el año en el que quedaron campeones olímpicos o mundiales.[7]

Pero el éxito no se basa solo en la cantidad de horas entrenadas, sino en cómo distribuyen la intensidad de esas horas. Siguiendo la tradicional clasificación de cinco zonas de intensidad, los datos mostraron que pasaron el 86 % del tiempo total en zona una, el 5,3 % en zona dos, un 3,3 % en zona tres, otro 3,3 % en zona cuatro, y un 2,1 % en la zona cinco.

Esto se traduce en que, durante el 90 % del tiempo, entrenaron en zonas situadas por debajo del umbral de lactato, el punto de intensidad a partir del cual este metabolito comienza a acumularse en la sangre a una tasa mayor de la que puede ser reciclado. Así, gran parte de su entrenamiento se centraba en lo que se denomina tradicionalmente como hacer base. De hecho, otro ilustre deportista de resistencia, Kilian Jornet, el mejor *trail runner* de la historia, según sus diarios de entrenamiento, pasa el 75 % del tiempo de entrenamiento en zonas uno y dos.

Conocer cómo entrenan estos deportistas—algunos de los cuales tienen mitocondrias capaces de oxidar lactato a niveles que muchos de nosotros ni soñaríamos con alcanzar— podría ofrecer pistas sobre cómo mejorar la función oxidativa de las mitocondrias en pacientes con cáncer. Esto no implica que el resto de la población debamos seguir la misma metodología de entrenamiento, ni que este enfoque sea el mejor para fomentar adaptaciones mitocondriales. Sin embargo, sugiere que el volumen es fundamental para producir adaptaciones. Y aquí el abanico de posibilidades con el que se puede jugar es amplio. De hecho, un artículo que debatía sobre qué tipo de entrenamiento era más eficaz para mejorar la función mitocondrial indicaba que la intensidad también era crucial. Algunos de los mayores aumentos en la capacidad aeróbica y la respiración mitocondrial se han encontrado con una combinación de entrenamiento de intensidad moderada y alta.[8]

Lactato para potenciar el sistema inmunitario

En la particular batalla por el lactato en el cáncer, además del músculo y de las células tumorales, aparece un protagonista importante: el sistema inmunitario. Si recuerdas, cuando hablamos de las dos poblaciones de linfocitos, los T citotóxicos son como soldados de élite especializados en misiones de reconocimiento y eliminación, los encargados de luchar contra las células tumorales. En cambio, los T reguladores, en el contexto del cáncer, actúan inhibiendo la respuesta inmunitaria contra las células tumorales. Lo que se ha descubierto no hace mucho es que los tumores evitan su destrucción privando a los linfocitos T citotóxicos de lactato y, a su vez, apoyando metabólicamente a las poblaciones de linfocitos T reguladores con la producción de este metabolito.[9] Es decir, quitan un alimento esencial a una de las principales poblaciones encargadas de combatir al tumor para dárselo a las que crean un ambiente inmunosupresor. Esto es importante porque cuando los linfocitos T citotóxicos tienen que actuar, al igual que nosotros cuando hacemos ejercicio, cambian su metabolismo y comienzan a consumir más lactato. Si no lo tienen disponible, pierden capacidad antitumoral.

¿Qué ocurre si se alimenta a estos linfocitos antitumorales con lactato? Como si se tratase de un suplemento para la mejora del rendimiento, un estudio reciente investigó esta hipótesis. A ratones con cáncer de próstata se les administró lactato como tratamiento y el resultado fue que la velocidad de crecimiento del tumor se redujo a la mitad en comparación con los ratones a los que no se les suministró lactato.[10] Además, al combinar el lactato con inmunoterapia —fármaco que ayuda a atacar con más especificidad a las células cancerígenas—, se observó que en el 50 % de los ratones los tumores desaparecieron. En cambio, los tratados solo con inmunoterapia morían en un plazo de sesenta días.

¿De qué manera actuaba este lactato? Para determinar qué células inmunitarias lo aprovechaban para frenar el crecimiento del tumor, los investigadores fueron suprimiendo poblaciones de células inmunes. Descubrieron que, al eliminar los linfocitos T citotóxicos, el efecto antitumoral del lactato se perdía. Cuando se cultivaban conjuntamente con células tumorales y se les añadía lactato, el crecimiento de estas era más lento en comparación con las que no se exponían al lactato. Por lo tanto, esta población de células consume el lactato para acelerar la eliminación de células cancerosas.

Ahora bien, ¿es posible alimentar de forma natural a estas células inmunitarias? Investigaciones recientes parecen sugerir que sí. Un estudio en ratones vio que aquellos que realizaban ejercicio experimentaban un crecimiento tumoral más lento y tenían tasas de supervivencia superiores.[11] Lo que observaron los científicos fue que este mecanismo dependía de la acción de los linfocitos T citotóxicos. Tanto es así que ratones que no se ejercitaron pero que recibieron un trasplante de estos linfocitos procedentes de ratones entrenados, mejoraron su pronóstico. Nuevamente el plasma y el sistema inmunitario de los animales entrenados se ven como una especie de elixir farmacológico contra el cáncer. Es en este punto donde el lactato entra en juego. Los investigadores identificaron que esta mejora en la función inmunitaria de los linfocitos T estaba impulsada por el lactato liberado por el músculo durante el ejercicio. Este lactato parece nutrir a estas células inmunitarias, potenciando su actividad antitumoral e incluso siendo capaz de inhibir a las células T reguladoras, aliadas del tumor en su microambiente.

Un siglo después de que Otto Warburg viera que las células tumorales producían una cantidad extraordinaria de lactato y que actuaba como piedra angular en su crecimiento, ahora sabemos que otro tejido, en este caso el músculo, puede ayudar a desequilibrar la balanza a favor de los intereses del organismo. El músculo no solo produce mucho lactato cuando hacemos ejercicio, también lo consume, ayudando a reducir la disponibilidad intratumoral. Y lo que es todavía más sorprendente, cuando hacemos ejercicio el lactato que generamos puede servir como suplemento para el sistema de defensa, ralentizando la progresión del cáncer.

TUMORES ADICTOS A LA GLUTAMINA

En la naturaleza, las especies más exitosas son aquellas que pueden adaptarse a diferentes situaciones y entornos. Imagina que estás atrapado en una isla cuyo ecosistema cambia con cada estación del año. Durante la lluviosa, te alimentas de los frutos jugosos que caen de los árboles; pero cuando llega la seca, te adaptas recolectando semillas y raíces. En los momentos donde la comida escasea, aprendes a pescar en las orillas o a atrapar pequeños insectos y cangrejos. Esta versatilidad en tu dieta, basada en lo que la isla ofrece en cada momento, es esencial para garantizar tu supervivencia. Del mismo modo, el cáncer tiene esa asombrosa capacidad adaptativa, pudiendo nutrirse de glucosa, lactato, glutamina y grasas, y no depender de un solo recurso para crecer y desarrollarse. Si solo pudiera consumir, por ejemplo, glucosa, sería vulnerable. Pero la realidad demuestra que estamos ante una enfermedad muy plástica.

De esta manera, en la ecuación de la lucha por el alimento aparece la glutamina. ¿Qué es exactamente y por qué es importante para las células tumorales? Cada proteína del organismo está formada por pequeños ladrillos llamados aminoácidos. De los veinte tipos que existen, la

glutamina es el más abundante y es utilizada por las células cancerosas para producir energía y generar componentes estructurales del tumor. Tal es su relevancia para el crecimiento tumoral que algunos investigadores llegan a decir que ciertos tipos de tumor son adictos a la glutamina.[12] Por ello, un objetivo es conseguir fórmulas para reducir la disponibilidad de glutamina en el microambiente tumoral y quitarle de esta manera un componente fundamental de su dieta.

¿Qué relación existe entre la glutamina, el músculo y el tumor?

Al igual que pasaba con la glucosa y el lactato, a dos aguas entre el músculo y el tumor, la glutamina también es una pieza estratégica para ambos tejidos. No solo es el aminoácido más abundante del cuerpo humano, sino que también constituye más del 40 % del total de aminoácidos libres del músculo.[13]

La glutamina se considera un aminoácido no esencial porque el músculo y otros órganos como el pulmón o el tejido adiposo pueden sintetizarla y mantener los niveles plasmáticos estables. Un dato relevante es que más del 70 % de la glutamina circulante se deriva del músculo esquelético, por lo que la biodisponibilidad para otros tejidos y órganos de este aminoácido depende del tejido muscular.[14] El músculo es, por lo tanto, uno de los principales caladeros de glutamina para el tumor. Por ello, la dependencia de algunos tipos de tumor por este aminoácido puede afectar a la salud muscular.

Estos tumores pueden inducir caquexia, que recordemos que es un estado que se caracteriza por una pérdida acelerada de masa muscular y un incremento de la inflamación. La forma en la que lo hacen tiene como protagonista a la glutamina: pueden reprogramar el metabolismo acelerando la liberación de esta hacia el tumor. Estudios en modelos animales con diferentes tipos de cáncer han visto que la cantidad de glutamina intramuscular disminuye y aumenta su liberación a la circulación, presumiblemente para apoyar el crecimiento tumoral.[15] Si lo simplificamos, es como si el tumor encontrara la manera de robar la glutamina de los músculos, acelerando su debilitamiento y agotando unas reservas que son fundamentales para la salud muscular.

Lo que ocurre con estos tumores agresivos refleja una realidad perversa: el tumor crece a costa de alimentarse del músculo, el tejido metabólico que sirve como muro de contención contra el cáncer. Si se consume, el avance se facilita. Por ello, mantener una musculatura funcional ayuda a confrontar a la enfermedad con mayores posibilidades de éxito, ya que podría atenuar el flujo metabólico hacia el tumor. Ya no es que compitan por el mismo sustrato, es que el tumor necesita del músculo y sus componentes para crecer.

Objetivo: reducir la disponibilidad de glutamina circulante

Lo que sabemos hasta la fecha es que el ejercicio prolongado parece reducir la concentración de glutamina plasmática. Aunque el mecanismo detrás de esta observación no se comprende completamente, podría deberse a que el músculo libera menos glutamina mientras que otros tejidos, como el intestino, aumentan su absorción.

Esto que hemos dicho es clave porque, como vimos en capítulos anteriores, después de hacer ejercicio se ponen en marcha mecanismos de reparación —muy costosos en lo energético — que tienen como objetivo recuperar la funcionalidad y la estructura de los tejidos dañados. Es decir, ponemos el organismo en modo recuperación para fortalecerlo.

En estos procesos dos tipos de células juegan roles protagonistas. Por un lado, tenemos los macrófagos, células del sistema inmunitario que actúan limpiando y regenerando tejidos dañados. Por otro, están las células satélite, que son células madre específicas del tejido muscular, encargadas de ayudar a reparar y regenerar los músculos. Lo que ocurre cuando se produce una lesión es que aparece otra pieza clave: la glutamina. Cuando se tiene que reparar el músculo, los macrófagos musculares secretan glutamina que alimenta a las células satélite para poner en marcha la regeneración del tejido. Por ello, el descenso de la glutamina circulante postejercicio podría deberse en parte a que esta es utilizada por las células satélite para activar mecanismos de regeneración muscular.[16]

El ejercicio físico emerge, por lo tanto, como una posible estrategia para disminuir la cantidad de glutamina disponible para el tumor. Apoyando esta idea, investigadoras como Bente K. Pedersen y Pernille Hojman, quienes previamente comprobaron cómo el ejercicio podría reducir el crecimiento tumoral al incrementar la infiltración de células NK en el tumor, exploraron el impacto del ejercicio en la reducción de la glutamina circulante y su relación con el crecimiento tumoral.[17] Utilizando un modelo de ratón con cáncer de mama, las investigadoras encontraron que 45 minutos de natación reducían la concentración de glutamina circulante en un 39 %. Esta disminución se mantenía hasta dos horas después del ejercicio. Esto se atribuyó a una menor expresión de los transportadores de glutamina en el músculo, lo que implicaba que se liberaba menos glutamina desde el tejido muscular al torrente sanguíneo.

En términos simples, el tejido muscular de los ratones entrenados parecería retener mejor la glutamina intramuscular. Sorprendentemente, después de cuatro semanas de entrenamiento de resistencia, los ratones entrenados exhibieron crecimiento tumoral más pequeño, cerca de un 40 %. Si bien esta disminución no puede atribuirse solo a la menor disponibilidad de glutamina, el ejercicio demostró tener el potencial para disminuir el sustrato energético del tumor en este modelo de cáncer en ratones, afectando de manera considerable a su desarrollo.

En este mismo estudio, las investigadoras evaluaron si el ejercicio era capaz de mantener la masa muscular de ratones con tumores que se caracterizan por producir caquexia. En un modelo de cáncer de pulmón, el ejercicio redujo de nuevo el crecimiento tumoral y, además, evitó por completo la pérdida de peso corporal asociada al tumor que sí se vio en el grupo que no hizo ejercicio.

Como hemos dicho antes, los tumores agresivos incrementan el paso de la glutamina del músculo al tumor. En este caso, el ejercicio consiguió reducir la expresión de los transportadores de glutamina. Estos hallazgos sugieren que el ejercicio podría contrarrestar las vías que activa el tumor para secuestrar la glutamina muscular.

ROMPIENDO LA BARRERA DE LA HIPOXIA

El ejercicio ha demostrado ser una herramienta eficaz para mejorar la respuesta del organismo frente al cáncer, impactando sobre todo en el ecosistema metabólico e inmunitario del tumor. Sin embargo, el alcance va más allá: su potencial parece dirigirse sobre todo a mejorar la eficacia de los tratamientos principales.

Uno de los aspectos más relevantes en los que el ejercicio puede intervenir es la hipoxia tumoral, tema que ya abordamos en capítulos anteriores. Para recordar cómo funciona este círculo vicioso, las células tumorales, ávidas de nutrientes, envían numerosas señales para activar los mecanismos que crean nuevos vasos sanguíneos. Dado que todo en el tumor es desmesurado, la red vascular resultante es aberrante y desorganizada. En lugar de mejorar la llegada de sangre, esto crea zonas con flujo insuficiente de nutrientes y oxígeno. El resultado es que se forman regiones hipóxicas en el tumor, lo que acelera que las células evolucionen y adquieran nuevas mutaciones aún más malignas. Este círculo vicioso parece retroalimentarse indefinidamente.

Por ello, los cánceres más agresivos son los que presentan mayores áreas sin oxígeno. Y esto afecta también a la eficacia de los tratamientos, lo cual ya se estudiaba a mediados del siglo pasado. Un famoso artículo publicado en 1953 por el físico y radiólogo Louis Harold Gray señalaba que los tejidos de mamíferos con bajos niveles de oxígeno pueden ser entre un 50 % y un 66 % menos sensibles a los rayos X en comparación con tejidos que están bien oxigenados.[18]

Dentro de un tumor, los vasos sanguíneos son más pequeños y se ramifican de manera anormal. Esto hace que aumente la resistencia al paso de la sangre. Además, los glóbulos rojos, que son los encargados de llevar oxígeno, tienen un flujo irregular en este ambiente desordenado; puede haber momentos en que llega más oxígeno y otros en los que llega menos. Esta variabilidad, que puede oscilar cada 10-20 minutos, es lo que se conoce como hipoxia intermitente. Es como si el tumor tuviera cortes continuados en el suministro de oxígeno. Este fenómeno disminuye la efectividad de los tratamientos como la quimioterapia y la radioterapia.

Por ello, uno de los objetivos prioritarios de los oncólogos es normalizar la llegada de oxígeno al tumor. Si bien se están desarrollando fármacos que tienen como fin romper la hipoxia tumoral, el ejercicio físico es, posiblemente, el estímulo fisiológico más potente para estimular la llegada de sangre a las diferentes regiones del organismo. De hecho, ya vimos que al pasar de un estado de reposo a un ejercicio de máxima intensidad el flujo sanguíneo se podía multiplicar por cien. En este contexto, se ha descubierto que, en ratones con cáncer de próstata inducido, una simple sesión de ejercicio en cinta de correr incrementó el flujo sanguíneo en el tumor en un 200 %. No solo eso, sino que también se redujo la hipoxia en el tumor en un 50 %.[19]

OXIGENANDO LA QUIMIOTERAPIA

En las últimas dos décadas se ha demostrado en modelos animales que en efecto el ejercicio aeróbico mejora la perfusión de sangre en el tumor, reduce la hipoxia intratumoral y que, en combinación con la quimioterapia, atenúa el crecimiento del tumor en mayor medida que la quimioterapia sola. A pesar de ello, no está claro si el ejercicio físico tiene la capacidad de mejorar la estructura vascular del tumor en humanos. Ante esta incógnita, el equipo de investigación dirigido por la doctora Keri Schadler, del MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas, llevó a cabo una serie de experimentos para responder a esta pregunta.[20]

Inicialmente, examinaron el impacto de un programa de entrenamiento aeróbico, que consistía en correr 45 minutos al día en una cinta, cinco días a la semana durante cuatro semanas, sobre el crecimiento tumoral. Para ello, utilizaron xenoinjertos, un modelo de cáncer que implica implantar tumores de pacientes humanos en ratones. Este enfoque se emplea para estudiar la biología del cáncer y evaluar la eficacia de diferentes tratamientos en un contexto que simula de forma más certera la complejidad del cáncer en humanos.

En esta primera fase del estudio, los resultados mostraron que el ejercicio por sí solo en este tipo de cáncer no tuvo ningún efecto sobre el crecimiento tumoral. Sin embargo, en combinación con quimioterapia —con un fármaco llamado gemcitabina, comúnmente utilizado para tratar varios tipos de cáncer—, el ejercicio ralentizó el crecimiento tumoral más que la quimioterapia por sí sola (figura 5). Además, el periodo necesario para alcanzar la regresión completa del tumor fue bastante menor en los ratones que se sometieron a la combinación de ejercicio y quimioterapia.

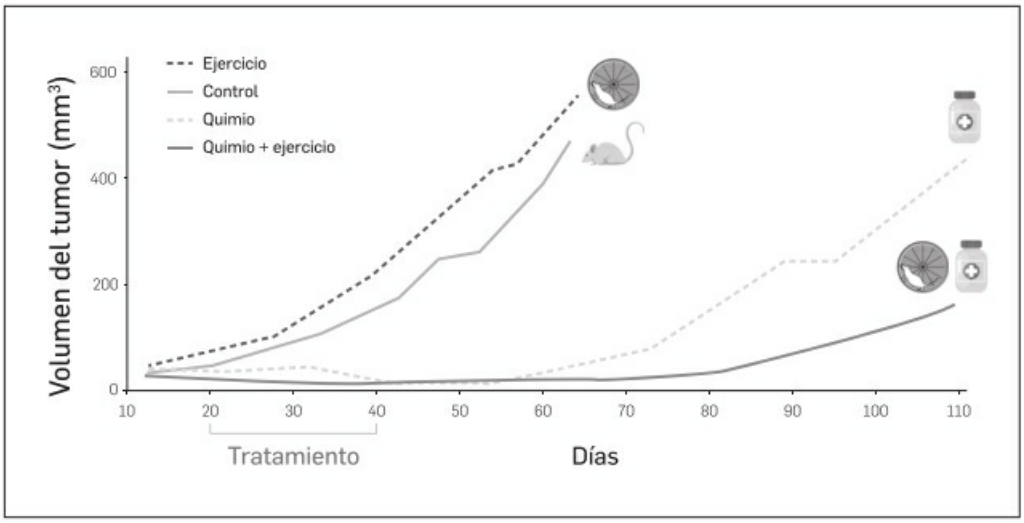


Figura 5. El ejercicio mejora la eficacia de la quimioterapia y retrasa el crecimiento del tumor. Adaptada de Bedoya *et al. Scientific Reports*, 2019.

¿Qué mecanismos subyacen a estos beneficios? Todo parece apuntar a mejoras significativas en la red de vasos sanguíneos del tumor. Los ratones que se ejercitaron mostraron tumores con una vascularización más eficiente que los que no se entrenaron. Tenían hasta seis veces más vasos sanguíneos, los cuales además eran más largos y el número de lúmenes abiertos era mayor. Aquí es importante señalar que el lumen se refiere al espacio interior de un vaso sanguíneo. Tener más lúmenes abiertos implica una mejor circulación de sangre, lo que facilita el transporte de oxígeno, nutrientes y fármacos al tumor. En resumen, el ejercicio logró normalizar la estructura vascular del tumor, lo cual potenció la efectividad de la quimioterapia y resultó en una disminución del crecimiento tumoral.

Demostrada la eficacia del ejercicio en la mejora vascular en tumores humanos implantados en ratones, en una segunda fase del estudio los investigadores evaluaron por primera vez cómo afecta el ejercicio a la red vascular de un tumor en humanos. A setenta pacientes con cáncer de

páncreas se les prescribió un programa de ejercicio durante la quimioterapia preoperatoria. La idea era que mientras la quimioterapia se encargaba de atacar las células cancerosas, el ejercicio podría estar mejorando la estructura de los vasos sanguíneos en el tumor.

Esta estrategia combinada buscó no solo frenar el crecimiento del cáncer, sino también hacer que la quimioterapia fuera más efectiva. El programa de ejercicio, realizado en casa, duró de media catorce semanas y debían entrenar al menos dos horas a la semana a una intensidad moderada combinando ejercicio aeróbico y de fuerza. De los setenta pacientes incluidos, treinta y tres de ellos se sometieron a una extirpación del tumor, que sirvió para evaluar los efectos del ejercicio físico en su progresión y estructura vascular.

Los resultados mostraron que no existían diferencias en el estadio del tumor, en el grado de regresión, de inflamación o de fibrosis entre los tumores de los que habían realizado ejercicio y los que no lo habían hecho. Sin embargo, el ejercicio sí logró remodelar la estructura vascular del tumor, tal y como habían anticipado los estudios en animales. Comparados con los tumores del grupo control, los del grupo que hizo ejercicio tenían el doble de vasos por área. Además, estos eran más alargados y presentaban un mayor número de lúmenes abiertos. Un detalle relevante fue que, aunque no se evaluó la duración de esta normalización vascular, los tumores de varios pacientes del grupo de ejercicio que no habían entrenado el día previo a la cirugía aún mostraban signos de remodelación, lo que sugiere que el efecto persiste al menos durante veinticuatro horas.

En resumen, el ejercicio físico puede jugar un papel crucial en la mejora de la red vascular del tumor y, por lo tanto, en la eficacia del tratamiento oncológico. Cuando hacemos ejercicio, las fuerzas mecánicas en las paredes de los vasos sanguíneos aumentan, lo cual puede llevar a la formación de vasos más maduros y funcionales en la zona del tumor. Además, la elevada frecuencia cardiaca y la gran cantidad de sangre que bombea el corazón durante el ejercicio mejoran el flujo sanguíneo general, lo cual podría también aumentar el flujo de sangre al tumor. Este incremento, junto con una posible vasodilatación inducida por un leve aumento de la temperatura durante el ejercicio, podría resultar en un mejor suministro de oxígeno a las áreas hipóxicas del tumor. Además, cabe resaltar que esta mejora en la red de vasos del tumor por parte del ejercicio podría reducir la formación y el crecimiento de metástasis. Este efecto podría deberse a la capacidad del ejercicio para modificar la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que dificultaría que las células cancerosas atravesasen y formasen nuevos tumores.[21]

INMUNOTERAPIA, LA NUEVA ESPERANZA

La inmunoterapia representa una de las fronteras más prometedoras en la lucha contra el cáncer. A diferencia de la quimioterapia, que ataca de forma indiscriminada a las células cancerosas y a las sanas, la inmunoterapia busca potenciar el propio sistema inmunitario para que pueda identificar y combatir el cáncer de manera dirigida. Y lo hace enfocándose en potenciales puntos débiles de las células tumorales, lo que mejora su especificidad. Sería como dotar al sistema inmunitario de herramientas más precisas para luchar contra el cáncer.

Una de las técnicas más prometedoras en este ámbito es la que emplea inhibidores de puntos de control inmunitario. La inmunoterapia más conocida en este sentido es la anti-PD-1. ¿Cómo funciona? En condiciones normales el sistema inmunitario tiene ciertos controles de

seguridad llamados PD-1 que impiden que las células inmunitarias ataquen a las sanas del organismo. Se encuentran principalmente en la superficie de las células T, aunque también pueden estar presentes en ciertos tipos de células B y en algunas del sistema inmunitario innato como las NK. Los PD-1 son receptores que, cuando se unen a sus ligandos PD-L1 o PD-L2, envían una señal inhibidora que disminuye la actividad citotóxica de las células T. Este mecanismo es crucial para prevenir la autoinmunidad, pero también puede ser explotado por células tumorales para evitar su detección y destrucción.

Imagina que el sistema inmunitario es como un ejército bien entrenado preparado para eliminar invasores, en este caso, las células cancerosas. Sin embargo, el cáncer utiliza los PD-1 para disfrazarse como aliado y evitar así ser atacado. Los inhibidores de puntos de control conocidos como anti-PD-1 actúan como una especie de interruptor permitiendo que los linfocitos T citotóxicos puedan identificar y atacar las células tumorales.

¿Puede el ejercicio potenciar la eficacia de los anti-PD-1? Los primeros resultados en modelos animales sugieren que sí. Incluso se ha comprobado en adenocarcinoma ductal pancreático, un tipo de cáncer muy agresivo con una tasa de supervivencia a cinco años inferior al 10 %.[22] Este tumor es resistente a la inmunoterapia y se caracteriza por tener una elevada actividad inmunosupresora. Esto significa que el sistema inmunitario tiene muy difícil poder acceder al microambiente para eliminar células tumorales. Sin embargo, algunas investigaciones señalan que el ejercicio podría ayudar a permeabilizarlo.

Un estudio reciente muestra que el ejercicio físico podría aumentar de forma significativa la infiltración de linfocitos T citotóxicos en el tumor y amplificar los beneficios de la inmunoterapia.[23] Específicamente, se observó que seis semanas de ejercicio aeróbico lograron frenar el crecimiento de los tumores en varios modelos de ratón con cáncer de páncreas. Lo fascinante es entender los mecanismos moleculares detrás de este efecto: la combinación de la adrenalina liberada durante el ejercicio y la producción de IL-15, una exercina crucial tanto para el metabolismo de la glucosa y las grasas como para la función inmunitaria, resulta esencial para movilizar los linfocitos T hacia el tumor.

Asimismo, y esto es muy importante, el ejercicio también aumentó la infiltración de estos linfocitos en humanos. Los investigadores observaron que pacientes con cáncer de páncreas que participaron en un programa de entrenamiento antes de la operación tenían una mayor concentración de linfocitos T citotóxicos en sus tumores. De forma aislada, el ejercicio aumentó la infiltración y potenció la capacidad antitumoral de estas células. Pero la cosa no se quedó aquí, lo relevante fue que también aumentó la eficacia de la inmunoterapia anti-PD-1 en los ratones, contribuyendo a frenar el crecimiento del tumor. Además, al entender que la IL-15 liberada durante el ejercicio jugaba un papel crucial en este proceso, los investigadores desarrollaron un fármaco que actuaba como un superagonista de esta exercina. En términos sencillos, un compuesto que potencia de forma extraordinaria la actividad la IL-15. Lo que vieron fue que con este fármaco se lograron imitar los efectos beneficiosos del ejercicio y mejorar aún más la eficacia de la inmunoterapia.

Un aspecto que debemos entender es que, cuando hacemos ejercicio, las respuestas moleculares no afectan solo a un determinado número de células. Los beneficios van más allá de la mejora de los linfocitos T o de las células NK. En este contexto, es crucial hablar también de las células dendríticas. Estas actúan como una especie de espías del sistema inmunitario, ya que

capturan patógenos y muestran fragmentos de estos a los linfocitos T, desencadenando su activación y expansión. Su infiltración dentro del tumor se presenta como una oportunidad para mejorar la eficacia de la quimioterapia. Por ello, un objetivo terapéutico sería aumentar la concentración de estas células en el tumor.

En este sentido, un estudio liderado por el grupo de Alejandro Lucía y Carmen Fiuza-Luces, dos de los investigadores más relevantes en cáncer y ejercicio, vio recientemente cómo un programa de entrenamiento de cinco semanas en ratones que combinaba ejercicio de fuerza y aeróbico aumentaba la presencia de células mieloides en el microambiente tumoral.[24] Lo interesante además fue que estos efectos se vieron en un tipo de tumor muy difícil de tratar y que a menudo se denomina como frío o desértico inmunológico: el neuroblastoma de alto riesgo, una de las formas más comunes de cáncer en la infancia.

La evidencia acumulada respalda el potencial del ejercicio en pacientes con cáncer. Además de mejorar aspectos clave como la calidad de vida, la función cognitiva o disminuir la fatiga, combinar un programa de entrenamiento con los principales tratamientos podría potenciar la acción antitumoral de ambos. Los estudios preliminares en modelos animales sugieren cómo el ejercicio puede alterar el ecosistema del cáncer: reduce la hipoxia en el tumor, mejora el flujo sanguíneo y normaliza la vascularización, disminuye la disponibilidad de nutrientes esenciales como la glucosa, el lactato y la glutamina, y facilita la infiltración de células clave del sistema inmunitario en el entorno tumoral.

Así como la naturaleza ha demostrado su capacidad de resiliencia en el epicentro radiactivo de Chernóbil, convirtiendo un territorio desolado en un ecosistema en recuperación, el ejercicio físico nos ofrece una ventana de oportunidad para transformar la zona de exclusión de un tumor en un terreno más propicio para las células inmunitarias. Al calentar este entorno, abrimos nuevas posibilidades en el tratamiento del cáncer, un paso esencial en la constante búsqueda de estrategias más efectivas para combatir esta enfermedad tan compleja y evasiva.

8
LA IMPORTANCIA DE CADA INGREDIENTE PARA HACER UN BUEN PLATO

Llegados a este punto del libro, no te debe quedar duda de que el ejercicio puede aportar grandes beneficios a la salud en general y a los pacientes con cáncer en particular. Sin embargo, pese a toda la evidencia existente, el ejercicio es todavía un gran desconocido para la mayor parte de la población. No hay más que fijarse en las cifras de inactividad física en el mundo: una de cada tres personas es inactiva físicamente.

Pero este contexto está cambiando poco a poco. Prueba de ello es el hecho de que en los últimos años las principales instituciones internacionales ya contemplan el ejercicio físico como una piedra angular para mejorar la salud de la población general, tanto en personas sanas como en aquellas con enfermedades. Entre los más jóvenes este mensaje está bastante integrado. Aunque no todos seamos físicamente activos, la mayoría somos conscientes de la importancia de hacer ejercicio, de mantenernos fuertes muscularmente y de conseguir una composición corporal óptima más allá de la estética. En el resto de la población la divulgación de este mensaje va más lenta, pero también va calando.

Casi todas las personas mayores saben de la importancia de salir a caminar y mantenerse activos. Algo es algo. Además, cada vez son más los médicos que, dentro de la anamnesis clínica —la exploración inicial que se realiza en consulta—, preguntan al paciente por su estilo de vida y en concreto por sus hábitos de actividad física, alentando a todos los ciudadanos a ser activos en la medida de lo posible.

Si decíamos que el ejercicio físico es todavía un gran desconocido para la mayor parte de la población, un contexto aún más complicado nos encontramos en el caso de las personas con cáncer. Aún son muchos los pacientes e incluso personal sanitario que no solo no son conocedores de los beneficios que puede aportar entrenar durante la enfermedad, sino que incluso lo evitan creyendo que puede ser perjudicial para la progresión del cáncer, debilitar al paciente o interferir con los tratamientos. No obstante, la realidad está cambiando. Por fortuna, cada vez son más los médicos y en concreto oncólogos que, viendo la creciente evidencia y siendo conscientes de que el ejercicio ofrece múltiples beneficios para los pacientes, no dudan en utilizarlo en su día a día.

Queda claro, por lo tanto, que los pacientes con cáncer pueden —y les conviene— entrenar. Sin embargo, es llamativo que, pese a que llevamos años acumulando evidencia en torno a los beneficios del ejercicio en el paciente oncológico —en especial a partir de los años noventa—, no ha sido hasta hace poco cuando se ha fomentado la vida activa en esta población. De hecho, tradicionalmente se les ha recomendado que mantengan reposo y eviten hacer grandes esfuerzos. Algo parecido a lo que ha ocurrido con otras poblaciones que durante mucho tiempo se

consideraban frágiles. Desde las mujeres embarazadas, las personas muy mayores o incluso los niños, a quienes se les alejaba de los gimnasios porque se decía que el entrenamiento de fuerza podría ralentizar su crecimiento. Ahora sabemos que la actividad física en estas poblaciones es igual o más importante que para el resto de la población.

HISTORIA DEL EJERCICIO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Hasta aproximadamente el año 2008 existían diversas guías de instituciones internacionales como la del ACSM y la Asociación Americana del Corazón, incluso recomendaciones estatales como las del Departamento de Salud y Servicios Humanos del Gobierno de Estados Unidos, que promovían el ejercicio en la población general. Sin embargo, estas guías no trataban de forma específica qué ejercicio era recomendable —y cuál no— en pacientes con características tan particulares como los oncológicos, comentando únicamente que estos pacientes debían ser tan activos como sus condiciones les permitiesen. Esta es la visión tradicional que se ha tenido del ejercicio en el ámbito médico, ya que, aun sabiendo que es bueno, la mayoría de las veces los médicos simplemente decían aquello de «salga usted a caminar» o «la natación puede venirle bien». Es evidente que todo suma y es mucho mejor algo que nada, pero probablemente estas recomendaciones han sido insuficientes.

Dada la proliferación de programas de ejercicio específicos para pacientes con cáncer y la creciente evidencia en torno a sus beneficios, en el año 2010 el ACSM organizó una reunión a la que acudieron expertos en el ámbito clínico y de la investigación de todo el mundo. En esta reunión revisaron los estudios existentes hasta el momento con el fin de crear unas guías para los pacientes con cáncer. Este grupo de científicos discutió si las recomendaciones de las guías generales —como las que hemos comentado de la OMS— podrían ser aplicables a los pacientes con cáncer, evaluando para ello principalmente la seguridad —es decir, si afecta de forma negativa a la salud del paciente, a la efectividad de los tratamientos oncológicos o al riesgo de recurrencia, entre otros factores—, así como su efectividad para producir beneficios. Es lo que ocurre con los medicamentos. Primero se comprueba que son seguros y después si son beneficiosos.

El panel de expertos concluyó que, excepto para algunas situaciones concretas que podrían requerir modificaciones —como en casos de pacientes con metástasis óseas avanzadas susceptibles a fracturas, inmunodeprimidos con una probabilidad elevada de infección, o aquellos sometidos a una colostomía tras un cáncer de colon por la posibilidad de que aumente de forma excesiva la presión intraabdominal—, las guías generales de ejercicio eran seguras y aplicables al paciente oncológico durante y después del tratamiento. Es decir, que los pacientes con cáncer podían seguir las mismas recomendaciones que la población sana. Estas guías supusieron, por lo tanto, un gran paso en el campo del ejercicio físico en el paciente oncológico, ya que ponían de manifiesto los beneficios y la seguridad del ejercicio en esta población, y la necesidad de individualizar el entrenamiento dependiendo de las características concretas de cada paciente.

En la última década el conocimiento ha seguido creciendo y, en comparación con la evidencia científica disponible en 2010, numerosos estudios a gran escala y con mayor calidad metodológica han arrojado más datos en torno a los beneficios del ejercicio en pacientes con cáncer. De hecho, la guía del ACSM publicada en 2010 estaba principalmente basada en intervenciones hechas en pacientes con cáncer de mama y próstata —aquellos para los que había más estudios publicados en ese momento—,[1] y no pudieron hacer recomendaciones específicas de entrenamiento por tipo de cáncer u objetivos específicos —como aumentar la masa muscular, mejorar la capacidad cardiorrespiratoria, mejorar aspectos psicológicos, etc.—. Es decir, básicamente confirmaron que las recomendaciones existentes hasta el momento para la población general podrían ser aplicables al paciente oncológico. Por ello, en 2018 se volvió a reunir un panel de cuarenta expertos de diferentes partes del mundo para discutir el papel del ejercicio en estos pacientes.

En esta nueva guía, publicada en 2019, hicieron recomendaciones de ejercicio de acuerdo a los denominados criterios FITT —frecuencia, intensidad, tiempo y tipo de ejercicio— para mejorar cada marcador de salud en el paciente oncológico, desde la fatiga o la calidad de vida hasta la depresión, la ansiedad o el linfedema.[2] Esto demuestra que el ejercicio va acercándose de forma progresiva a la metodología que se emplea para prescribir medicamentos: estableciendo tipos de estímulo y modificando la dosis en función de los objetivos clínicos específicos. Eso sí, aunque cada marcador podría mejorar de forma efectiva con unas características de ejercicio concretas, los autores concluyeron que realizar entrenamiento aeróbico de intensidad moderada —mínimo 30 minutos por sesión— al menos tres veces por semana durante ocho-doce semanas era una estrategia efectiva para obtener beneficios en la mayoría de variables —incluyendo ansiedad, depresión, fatiga, calidad de vida o percepción subjetiva de su función física—.

Por otro lado, los expertos concluyeron que, si además de realizar entrenamiento aeróbico se añadía entrenamiento de fuerza un mínimo de dos veces por semana —consistente en al menos dos series por ejercicio de ocho-quince repeticiones a una intensidad mayor al 60% RM —, se podían obtener mayores beneficios. Ahora quizás te estés preguntando, qué es eso de RM. Pues es la abreviatura de repetición máxima. El peso con el que puedas realizar una repetición completa y con buena técnica, pero no una segunda. Por ejemplo, si el máximo peso que puedes levantar una sola vez al hacer una sentadilla es de 50 kilos, eso sería tu 1RM para ese ejercicio. Por lo tanto, cuando se menciona que se debe entrenar con un peso de 60 % RM, significa que ese peso debe ser el 60 % del máximo posible para una sola repetición. Siguiendo este ejemplo, si tu 1RM en la sentadilla es de 50 kilos, tendrías que utilizar 30 kilos en ese ejercicio. Este concepto se utiliza para cuantificar y ajustar la intensidad de tu entrenamiento de fuerza, permitiendo adaptar el ejercicio a tus capacidades y objetivos.

Las recomendaciones antes mencionadas, pese a ser seguramente efectivas en la mayoría de casos, no dejan de ser consejos generales o recetas. Basadas en la ciencia, sí; pero con poco margen para la individualización. Y esto tiene una gran relevancia. Al igual que con un fármaco el efecto depende de aplicar la dosis correcta, con el ejercicio ocurre lo mismo.

Tenemos diferentes tipos de ejercicio, distintas formas y momentos de administración, y la capacidad de aplicarlo con diferentes dosis. A esto se suma que las características y necesidades de los pacientes varían en función de numerosas variables como el tipo de cáncer o el tratamiento

aplicado. Es por ello que cada caso debe ser estudiado por el personal médico y el profesional del ejercicio para ver qué tipo o dosis de entrenamiento puede ser más efectiva y, sobre todo, más segura. ¿Pero qué variables tenemos a nuestra disposición para modular los efectos del ejercicio?

La importancia del *timing*

Una de las principales dudas que tienen los pacientes con cáncer o incluso los oncólogos es cuál es el momento óptimo para comenzar un programa de ejercicio. Muchos pacientes esperan a terminar los tratamientos y a estar totalmente recuperados para comenzar a hacer ejercicio y así recuperar su forma física previa. De hecho, todavía existe cierta creencia de que antes y durante el tratamiento lo mejor es estar lo más tranquilo posible. Sin embargo, esto puede ser contraproducente: si al reposo le sumamos los efectos adversos que normalmente presentan los pacientes con cáncer —por ejemplo, la fatiga asociada al cáncer— y la comprensible disminución del estado de ánimo, se puede producir una reducción drástica de los niveles de actividad física. En este sentido, como concluyen las recomendaciones de la SEOM, aunque puede haber ciertos casos o terapias concretas que requieran de recomendaciones específicas, el ejercicio es factible, seguro y efectivo en los pacientes con cáncer en todo el curso de la enfermedad.[3] El paciente con cáncer no debe esperar para entrenar.

Como hemos hablado en los anteriores capítulos, la forma física es uno de los mejores predictores de salud durante la enfermedad. Luchar contra el cáncer y soportar la intensidad de los tratamientos —cirugías, quimioterapia, radioterapia…— no es tarea fácil, y los pacientes con cáncer deben entrenar para ello. De hecho, un marcador clave de la forma física como es el VO_{2max}medido en pacientes con cáncer antes de someterse a una operación ha mostrado servir de predictor de las complicaciones tras dicha operación.[4] Los pacientes con mayor VO_{2max} se recuperan antes y mejor.

Por esto, más allá de tratar de mantener unos buenos niveles de forma física durante toda la vida —que debe ser un objetivo tengamos o no cáncer—, los programas de ejercicio antes de los tratamientos podrían ser una opción beneficiosa. Sí, has oído bien. No solo entrenar para recuperarse una vez finalizan los tratamientos, sino incluso antes de someterse a las primeras operaciones. Es lo que se ha llamado prehabilitación, programas de ejercicio de corta duración —normalmente entre una y cuatro semanas— aplicados antes de una cirugía. La idea central detrás de la prehabilitación es preparar al paciente para el estrés y el trauma que conlleva una intervención quirúrgica, optimizando su forma física general. Al fortalecer el cuerpo y mejorar su resistencia, se busca disminuir el riesgo de complicaciones durante la cirugía, reducir el tiempo de recuperación postoperatoria y potenciar la capacidad del paciente para retomar sus actividades diarias tras la intervención.

En este sentido, cada vez existe más evidencia que apoya estos programas, hasta el punto de que se ha observado que pueden reducir a la mitad el riesgo de complicaciones tras la operación e incluso disminuyen la duración de las estancias hospitalarias una media de tres días en algunos casos de cirugías agresivas como la resección pulmonar —la extirpación quirúrgica de todo o parte del pulmón debido a un cáncer—.[5] Se dice rápido, pero tener la mitad de riesgo de complicaciones no es cualquier cosa. Además, los programas de prehabilitación han demostrado mejorar la forma física tras la operación, lo cual, como hemos mencionado, puede tener especial

relevancia clínica a corto y largo plazo. Y no solo eso, esto repercutirá en la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, como vemos, algo tan simple como ponernos en forma antes de comenzar a recibir los tratamientos o la cirugía puede tener efectos a largo plazo. Sería algo así como prepararnos físicamente para lo que viene.

Más allá de la creciente evidencia en torno a los beneficios de la prehabilitación, otro tema que ha generado gran controversia —aunque en muchos casos por desconocimiento— es si se puede hacer ejercicio durante el tratamiento. A menudo pensamos que, durante la quimioterapia, el paciente va a estar excesivamente débil, creyendo incluso que el ejercicio podría reducir su eficacia o amplificar los efectos adversos. Pero nada más lejos de la realidad. Hoy sabemos que el ejercicio es bien tolerado por los pacientes incluso durante las fases más agresivas del tratamiento. Por ejemplo, en mujeres con cáncer de mama, un estudio reciente evaluó los efectos de una intervención de ejercicio de tres sesiones a la semana de 20-40 minutos andando o corriendo a intensidades variables.[6] No solo intensidades moderadas, sino también cercanas al máximo esfuerzo —entre el 55 y el 100% de su VO_{2max}—. Algunas realizaron dicha intervención únicamente durante la fase de quimioterapia, otras solo después de haberla terminado, y otras mantuvieron el ejercicio de forma continua durante ambas fases. Esta investigación no solo mostró que el ejercicio era seguro independientemente de cuándo se realizase, también que solo aquellas mujeres que completaban de forma satisfactoria todo el programa de ejercicio tanto durante como tras la finalización del tratamiento tenían mejoras significativas en su forma física —medida mediante el VO_{2max}— (figura 1). Estos datos son de enorme importancia clínica, ya que en la mayoría de las ocasiones la propia enfermedad produce un declive en el VO_{2max}.

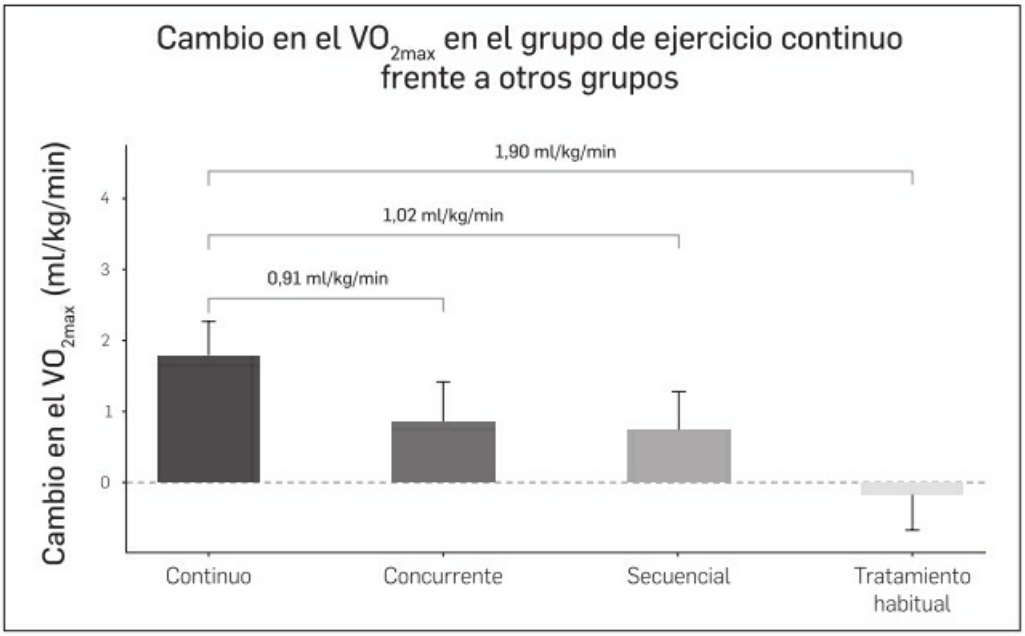


Figura 1. El ejercicio realizado tanto durante la quimioterapia como tras la misma (continuo) es el que más beneficios produce, mientras que realizarlo solo durante (concurrente) o tras la quimioterapia (secuencial) podría no ejercer tantos beneficios. Adaptada de Scott *et al. European Heart Journal*, 2023.

Esto refuerza la necesidad de entrenar lo antes posible. Diversos estudios lo han corroborado en pacientes con diferentes tipos de cáncer, como el de colon, mama, testículos o linfoma. Aquellos que comenzaban un programa de ejercicio durante la quimioterapia conseguían amortiguar en mayor medida la caída de la forma física —evaluada tanto por su VO_{2max} como por su fuerza muscular— en comparación con los pacientes que optaban por esperar hasta concluir el tratamiento para empezar a ejercitarse.[7] Además, comenzar a entrenar cuanto antes también se asoció a una menor disminución de otros importantes indicadores como la calidad de vida o la fatiga. Por lo tanto, parece que, en la medida de lo posible, no hay tiempo que perder: cuanto antes se empiece a hacer ejercicio desde el diagnóstico, mayor será la capacidad de atenuar los efectos negativos del cáncer y sus tratamientos.

Pese a todos estos datos, podemos pensar que existen casos en los que ya es tarde para beneficiarse de hacer ejercicio. Pongámonos en la piel —si es que se puede— de un paciente con un cáncer en estadio muy avanzado e incurable. Es comprensible que, en muchos casos, estos pacientes sean reticentes a participar en un programa de ejercicio. Si bien entrenar no va a lograr nada que los fármacos no hayan conseguido ya en cuanto a la cura del cáncer se refiere, mantenerse activo en la medida de lo posible podría mejorar la calidad de vida durante esa última etapa. Obviamente esto no es todo lo que esos pacientes querrían, pero aunque el ejercicio no consiga dar años de vida, sí podría reducir la dependencia y dar vida a esos años.

En la actualidad sabemos que las intervenciones de ejercicio son seguras en pacientes con cáncer que ya presentan un estado terminal. Pero no solo eso, el ejercicio en estos pacientes consigue atenuar, además, el deterioro en importantes marcadores como la fatiga, el VO_{2max}, la fuerza muscular o la calidad de vida; variables que pueden aumentar la autonomía y hacer algo más llevadera esa etapa de la enfermedad.[8] Por ello, en la medida de lo posible y primando siempre la voluntad y motivación del paciente, el ejercicio físico puede ser también beneficioso en esta etapa.

Tipo de entrenamiento: 1 + 1 pueden ser más de 2

Cuando nos hablan de hacer ejercicio la mayoría tendemos a pensar en actividades como andar, correr, nadar, bailar, montar en bicicleta, jugar al tenis… Todas estas actividades se consideran ejercicio aeróbico, es decir, modalidades en las que prevalece el sistema cardiorrespiratorio y que no requieren de mucha intensidad.

Uno de los principales beneficios del ejercicio aeróbico es la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria —medida mediante indicadores como el VO_{2max}—. El ejercicio aeróbico aumenta de forma aguda las demandas de oxígeno de los músculos, lo que pone en marcha todos los mecanismos encargados de cumplir con dichas demandas. Por ejemplo, aumenta la frecuencia respiratoria y el volumen de aire que intercambiamos con la atmósfera. También el número de veces que el corazón late por minuto, así como la cantidad de sangre bombeada en cada latido. Esto hace que incremente el flujo sanguíneo hacia la musculatura que estamos ejercitando, y las mitocondrias se ponen en marcha para metabolizar el oxígeno que les llega. Estas respuestas que ocurren de forma transitoria cuando hacemos una sesión de ejercicio, si se producen de forma regular —es decir, con entrenamiento—, inducen una serie de adaptaciones de manera sistémica en el organismo que mejoran nuestra capacidad cardiorrespiratoria. A

medida que vamos entrenando, el cuerpo es más eficiente a la hora de utilizar el oxígeno y producir energía. Este punto es claramente interesante, ya que el cáncer tiene un elevado componente metabólico.

Por otro lado, el ejercicio aeróbico es el que goza también de una mayor evidencia para reducir algunos factores de riesgo cardiometabólico en la población general, como la presión arterial o los niveles de colesterol o glucosa en sangre.[9] Además, junto con la dieta, ha demostrado ser una de las herramientas más efectivas para la pérdida de peso, siendo, de hecho, más efectivo que el entrenamiento de fuerza para favorecer tanto la pérdida de peso como de masa grasa.[10] Todos estos beneficios serían muy importantes, ya que la combinación de factores de riesgo cardiometabólico como la obesidad, la diabetes o la hipercolesterolemia sería algo así como un suelo muy fértil para las células cancerígenas. Evitar ese ambiente es clave en la lucha contra el cáncer.

Es importante saber, no obstante, que, si bien el ejercicio aeróbico es una buena herramienta para mejorar la salud de los pacientes con cáncer, cada vez más evidencia muestra que el entrenamiento de fuerza es también efectivo para reducir estos factores de riesgo cardiometabólico. Por ejemplo, realizar tan solo 1 hora de entrenamiento de fuerza a la semana ha demostrado disminuir en un 29 % el riesgo de sufrir síndrome metabólico.[11] Por ello, no es de extrañar que la mayoría de estudios realizados en pacientes con cáncer y que han mostrado beneficios en diversos marcadores de riesgo cardiometabólico, como la presión arterial, los triglicéridos, el colesterol o el índice de masa corporal, hayan aplicado intervenciones combinadas de ejercicio aeróbico y de fuerza.

En línea con lo anterior, es importante resaltar que los beneficios del entrenamiento de fuerza parecen ser complementarios a los del entrenamiento aeróbico. Por ejemplo, aunque el entrenamiento aeróbico parece favorecer en mayor medida la pérdida de grasa corporal, el entrenamiento de fuerza es más efectivo para preservar o incluso aumentar la masa muscular. Y aquí debemos hacer de nuevo una mención especial a la importancia de la masa muscular en estos pacientes, ya que una mayor masa y fuerza muscular no solo supone una mejor funcionalidad y salud metabólica —al igual que en el resto de la población—, sino que además podría asociarse a una mayor tolerancia frente a los tratamientos contra el cáncer.[12]

La mejora de la masa y la fuerza muscular es, de hecho, uno de los principales beneficios del entrenamiento de fuerza en comparación con el entrenamiento aeróbico. La contracción muscular que se da durante este tipo de entrenamiento estimula la síntesis proteica de forma transitoria durante las horas posteriores al entrenamiento. Esa respuesta si se produce de forma repetida a lo largo de semanas o meses resultará en una mayor ganancia de masa muscular —proceso conocido como hipertrofia—, especialmente si se combina con una ingesta adecuada de proteínas en la dieta, que son los ladrillos necesarios para construir el músculo.

Además, no solo mejora la estructura muscular, también su función. Cuando entrenamos fuerza las conexiones neuromusculares —es decir, las conexiones entre el cerebro y los músculos — trabajan a pleno rendimiento. El cerebro envía señales eléctricas para tratar de reclutar la cantidad de fibras musculares necesarias para poder vencer la carga con la que estamos entrenando. Cuanto mayor es la carga a vencer o cuanta más potencia queremos ejercer, mayor es el número —frecuencia— y la amplitud de esas señales eléctricas. Estas respuestas que se dan de forma aguda durante el entrenamiento estimulan a largo plazo ciertas adaptaciones, como una

mayor capacidad para reclutar fibras musculares. Así, la hipertrofia muscular antes mencionada junto con la mejora de las conexiones neuromusculares resultará en una ganancia de fuerza muscular.

Existe una amplia evidencia de los beneficios del entrenamiento de fuerza en pacientes con cáncer. Por ejemplo, hace ya más de una década un estudio publicado en una de las revistas de oncología más influyentes, la *Journal of Clinical Oncology*, comparó los efectos del entrenamiento aeróbico y del entrenamiento de fuerza en mujeres con cáncer de mama durante la quimioterapia.[13] Durante cuatro meses los dos grupos entrenaban tres días a la semana, pero uno hacía ejercicios como montar en bicicleta, andar, correr o elíptica —comenzando con sesiones de 15 minutos y progresando hasta 45 minutos—, mientras que el otro entrenaba fuerza en el gimnasio. Además, se incluyó un grupo control, que no hacía ningún tipo de entrenamiento.

Al finalizar la intervención de ejercicio, los resultados mostraron que ambos grupos mejoraron su autoestima y tendían a mejorar variables como la calidad de vida, la fatiga, la depresión o la ansiedad, independientemente del tipo de ejercicio realizado. Además, en línea con lo que venimos comentando, solo las pacientes que habían entrenado ejercicio aeróbico, pero no aquellas que habían entrenado la fuerza, consiguieron mantener su VO_{2max}durante el estudio y evitaron ganar masa grasa. Pero, curiosamente, y aquí viene el punto importante con respecto al entrenamiento de fuerza, solo las pacientes que habían hecho este tipo de entrenamiento mejoraron sus niveles de masa y fuerza muscular —con un aumento medio de ocho kilos en ejercicios como la prensa de piernas y el *press* de banca, y con una ganancia de un kilo de masa muscular—. Estos datos demuestran que, incluso durante una enfermedad tan agresiva como el cáncer, se puede mejorar el rendimiento físico y aumentar la masa muscular. No todos los cánceres son iguales, y no todos los pacientes tendrán la capacidad de aumentar su masa muscular durante un programa de entrenamiento, pero sí se confirma que es posible. Y no es un dato menor. Hablamos del músculo, el órgano más grande y que podría tener relevancia en términos metabólicos contra el cáncer.

Pese a los beneficios del entrenamiento de fuerza en los pacientes con cáncer en general, existe controversia en torno a si este tipo de entrenamiento puede ser aplicado en pacientes con algunas características concretas. Este es el caso de los pacientes con linfedema. Como hemos comentado, el paciente con linfedema presenta daño en el sistema linfático —como consecuencia de factores como la radioterapia o la extirpación de ganglios—, lo que hace que se produzca una acumulación de líquido intersticial en el miembro afectado. Históricamente ha existido preocupación sobre si el entrenamiento de fuerza podría empeorar los síntomas del linfedema, en especial si se ejerce demasiada presión o tensión en el área afectada. La idea era que el aumento de la actividad muscular podría provocar un aumento en la producción de líquido linfático, exacerbando la hinchazón.

Por ello, las recomendaciones clásicas para estos pacientes han sido evitar mover cargas pesadas para prevenir una exacerbación del linfedema, lo cual ha llevado a estos pacientes a ser en muchas ocasiones demasiado conservadores y dificultar la rehabilitación a largo plazo.

En este sentido, cada vez existe más evidencia que muestra que el entrenamiento de fuerza es seguro en los pacientes con linfedema, incluso cuando se realiza con cargas elevadas. De hecho, hoy sabemos que el ejercicio no solo reduce en al menos un 10 % el riesgo de sufrir linfedema en pacientes con cáncer —reduciéndolo hasta en un 50 % en aquellos con disección de

cinco o más nódulos linfáticos, es decir, los que tienen más riesgo—, sino que también ofrece múltiples beneficios en aspectos como el dolor, la movilidad, la fuerza muscular, la fatiga y la calidad de vida para quienes ya padecen de linfedema.[14] Por ello, las guías internacionales recomiendan comenzar progresivamente con el entrenamiento de fuerza, incluyendo ejercicios que involucren grandes grupos musculares dos o tres veces a la semana.[15]

Por otro lado, hasta hace unos años existía también controversia con respecto a si estos pacientes podían entrenar la fuerza con cargas elevadas. La evidencia confirma que pueden. Por ejemplo, entrenar con cargas bajas —55-65% RM— o altas —75-85 % RM— ha mostrado no producir diferencias notables en el tamaño del brazo de las pacientes con linfedema o en la gravedad de sus síntomas en comparación con aquellas que no hacen ningún ejercicio.[16] Es decir, el entrenamiento de fuerza, independientemente de la carga utilizada, no va a empeorar el linfedema. Pero no solo eso. El resultado más reseñable es que independientemente de la carga los pacientes mejoran la fuerza muscular, la resistencia y la calidad de vida. Por lo tanto, y dado que existe evidencia de que el entrenamiento con cargas altas es seguro y puede aportar mayores beneficios en la fuerza en pacientes con cáncer, sería recomendable progresar de manera paulatina hasta poder entrenar con pesos elevados en pacientes con linfedema.

EJERCICIO PARA FORTALECER LOS HUESOS: NO CUALQUIERA VALE

Como hemos visto, la salud ósea es un componente crítico en la salud general, especialmente en pacientes con cáncer. Tratamientos como la quimioterapia o la hormonoterapia pueden afectar la densidad y la fortaleza del hueso. Esto se suma a la pérdida gradual de masa ósea que todos sufrimos con el envejecimiento, especialmente si somos físicamente inactivos.

Al igual que algunos ejercicios pueden ser más efectivos que otros para aumentar la masa muscular o la fuerza, también existen ciertos tipos de ejercicio que podrían ejercer un mayor estímulo osteogénico —es decir, que favorece el mantenimiento de la masa ósea—. En concreto, los ejercicios que parecen inducir mayores beneficios en la salud ósea son los que requieren de cierto impacto mecánico.

Aunque actividades aeróbicas clásicas sin impacto como montar en bicicleta o nadar pueden tener grandes beneficios cardiorrespiratorios, estas actividades ejercerían poco estímulo en la masa ósea. De esta forma, si bien en muchas ocasiones se ha recomendado nadar o montar en bicicleta a muchos pacientes para mejorar su salud, esta podría no ser la mejor estrategia para fortalecer los huesos. Por el contrario, actividades aeróbicas con impacto como correr o saltar sí que ejercerían dicho estímulo osteogénico. De hecho, ya hemos dicho que incluso entre deportistas de élite, los que pasan más horas sin recibir estímulos de impacto como los ciclistas o los nadadores presentan una peor salud ósea que los que sí reciben impactos durante la práctica deportiva, como pueden ser los corredores. Además, pese a no ejercer un estímulo mecánico sobre el hueso como lo puede hacer un salto o la carrera a pie, la intensidad de la contracción muscular que se produce durante el entrenamiento de fuerza parece ejercer también ese estímulo osteogénico. Confirmando esta hipótesis, un meta-análisis analizó el efecto del ejercicio físico sobre la densidad mineral ósea de pacientes con distintos tipos de cáncer, incluyendo principalmente cáncer de mama y de próstata.[17] Curiosamente, los resultados no mostraron

beneficios significativos del entrenamiento sobre la densidad mineral ósea. Sin embargo, al analizar solo los estudios que habían aplicado una combinación de entrenamiento de fuerza y actividades con impacto —por ejemplo, saltos o subir al *step* como se hace en las tradicionales clases de aerobic—, sí se vieron beneficios óseos.

Por lo tanto, la combinación de entrenamiento de fuerza y actividades con cierto nivel de impacto sería la más favorable para preservar la salud ósea tanto en la población general como en los pacientes con cáncer. No obstante, es importante tener siempre en cuenta primero la seguridad del paciente. Por ello, en poblaciones con alto riesgo de fractura como las que tienen metástasis óseas se recomienda llevar a cabo una valoración médica previa antes de decidir el tipo de ejercicio a implementar, así como una supervisión de las sesiones de ejercicio por parte de profesional cualificado.

NO NOS OLVIDEMOS DE DISFRUTAR

Más allá de esas variables tangibles como la capacidad cardiorrespiratoria, la masa muscular o la densidad mineral ósea, tenemos otras subjetivas como la fatiga asociada al cáncer o la calidad de vida, pero que tienen tanta o más importancia que otros marcadores bioquímicos o físicos. Tanto es así que sabemos que los pensamientos y el estado de ánimo tienen un reflejo en la propia fisiología. El mero hecho de sentirse bien, fuerte y activo ya debería ser un objetivo claro dentro de todo el proceso de tratamiento. En este sentido, aunque la mayoría de estudios científicos han aplicado ejercicio aeróbico, el entrenamiento de fuerza, o al menos la combinación de ambos, goza cada vez más de una mayor evidencia sobre sus beneficios.

Estos resultados tienen mucho sentido, ya que aumentar la forma física implica cambios en cómo se sienten en su día a día los pacientes. Para un paciente con cáncer, la sensación de progreso, de ganar fuerza y de superar pequeños desafíos día tras día es fundamental. El simple acto de levantar un peso más pesado o realizar una repetición adicional puede ser un recordatorio palpable de que el progreso es posible, incluso frente a una adversidad como el cáncer. Esta mejora en la forma física puede traducirse en una mayor autonomía en las actividades diarias, mejor calidad de vida y, sobre todo, en un empoderamiento frente a la enfermedad. Sentir que tienen cierto control sobre su cuerpo y sus capacidades, en un contexto donde muchas veces pueden sentirse despojados de ese control, es invaluable.

En este escenario es importante recordar que cualquier ejercicio puede aportar beneficios sobre la salud mental del paciente, aunque para ello el hecho de disfrutar parece ejercer un papel principal. Si bien es cierto que el ejercicio tiene fases en las que se debe sufrir para obtener mejoras físicas —como cuando tomamos un fármaco que no nos gusta pero que nos beneficia—, esto no está reñido con crear ambientes que permitan pasarlo bien. Este papel lo confirma un estudio realizado por uno de los principales expertos internacionales en oncología y ejercicio, el canadiense Kerry Courneya. Dicho estudio mostró que las mejoras en la calidad de vida dependían de los gustos de cada persona.[18] Así, los participantes que preferían entrenar fuerza mejoraron más la calidad de vida con este entrenamiento que si entrenaban aeróbico. Al fin y al cabo, más allá de mecanismos fisiológicos y supuestos teóricos, el mejor ejercicio es el que se disfruta, ya que permite una mayor adherencia a largo plazo. Por ello, tanto el ejercicio aeróbico

como el de fuerza, así como otras intervenciones como el yoga o el taichí, pueden ser una estrategia efectiva para mejorar la salud mental y reducir la fatiga asociada al cáncer.[19] El mejor ejercicio es el que se realiza. Pero, curiosamente, es la combinación de los distintos tipos la que parece proveer los mayores beneficios.

La dosis, variable clave para conseguir beneficios

Basándose en la evidencia existente en pacientes con cáncer, las guías internacionales más recientes para esta población recomiendan hacer ejercicio aeróbico a intensidad de moderada a vigorosa y realizar al menos tres sesiones de 30-60 minutos semanales. No obstante, unas dosis pueden ser más efectivas que otras para conseguir los objetivos que estamos buscando. ¿Pero a qué nos referimos con dosis?

La dosis está compuesta de dos variables principales: el volumen y la intensidad de ejercicio. Si entreno tres veces a la semana, pero aumento la intensidad, estaré incrementando la dosis. Y lo mismo ocurre si siempre entreno a la misma intensidad, pero aumento la duración de las sesiones o la frecuencia de las mismas. De esta manera, el entrenamiento ofrece una gran variedad de posibilidades para adaptarse a las características individuales de cada persona. Si no tienes mucho tiempo para entrenar, puedes subir la intensidad. Si no te gusta aumentar la intensidad, puedes incrementar progresivamente la duración de las sesiones. Y todo ello dentro de la amplia gama de actividades disponibles. Si no eres de correr, puedes probar, por ejemplo, con jugar al tenis, con clases colectivas, baloncesto, judo o escalada. Las posibilidades son casi infinitas.

Eso sí, al igual que ocurre con la quimioterapia, que su tasa de éxito depende de la intensidad que pueda soportar el paciente, para conseguir adaptaciones fisiológicas que sean relevantes en el contexto del cáncer, seguramente la dosis de ejercicio deba ser relativamente elevada. Si bien moverse es mejor que nada, los mayores beneficios físicos no se van a conseguir con unas pocas sesiones de entrenamiento. El progreso requiere esfuerzo.

En pacientes con cáncer existe una amplia evidencia que confirma el importante papel de controlar la dosis del ejercicio para obtener beneficios. Por ejemplo, un meta-análisis trató de determinar cuáles eran las variables de entrenamiento que más se asociaban a mejoras en la capacidad cardiorrespiratoria durante el tratamiento contra el cáncer.[20] Tras analizar catorce estudios y más de mil participantes, los resultados mostraron que aquellos programas que incluían un mayor volumen de entrenamiento —es decir, sesiones de mayor duración y/o un mayor número de sesiones de entrenamiento semanal— eran los que resultaban en mayores beneficios.

Otros estudios analizaron también el papel de diferentes volúmenes de ejercicio en diversos marcadores de salud en pacientes con cáncer. Por ejemplo, una de las investigadoras más reputadas en el campo del ejercicio oncológico, Kathryn Schmitz, realizó varios ensayos para evaluar cuánto ejercicio era óptimo en pacientes con cáncer de colon. En dichos estudios observaron que, aunque 150 minutos a la semana eran suficientes para inducir beneficios en distintos marcadores bioquímicos,[21] 300 minutos eran más efectivos para mejorar la calidad de vida, la fatiga y la calidad del sueño.[22] Además, los beneficios en la composición corporal

también seguían esa relación dosis-respuesta —a mayor cantidad, mayores beneficios—. Así, realizar estos 300 minutos semanales durante seis meses resultó en una pérdida de grasa visceral un 45 % mayor que si solo se hacía la mitad de ejercicio.[23]

Para mostrar la importancia de la dosis de ejercicio es interesante mencionar la denominada paradoja de los no respondedores. Este término se debe a que en los estudios científicos se suele observar que entrenar es en general beneficioso para la salud. Es decir, si se analiza cómo influye el entrenar fuerza en la masa muscular, la media de este valor mejorará de forma significativa en toda la muestra. Sin embargo, al tratarse de un valor medio, habrá participantes que se beneficien del entrenamiento y habrá otros que no consigan dichos beneficios. O incluso que empeoren. Por ejemplo, en un estudio hipotético sobre la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria, mientras que la mayoría de los participantes podría mostrar un aumento del 10% o más en su VO_{2max}, algunos individuos podrían no presentar ningún cambio o incluso mostrar una disminución a pesar de haber seguido el mismo programa de entrenamiento. Estos últimos son los denominados no respondedores.

Pero no todo son malas noticias si crees que puedes ser uno de esos no respondedores. Pese a que se ha propuesto que pueden existir personas que no se beneficien de cierto tipo de ejercicio, existe evidencia para refutar dicha hipótesis. En un estudio en personas libres de cáncer se aplicaron distintos programas de entrenamiento que consistían en realizar entre una y cinco sesiones de ejercicio aeróbico a la semana durante seis semanas.[24] Al finalizar dicho periodo, se observó que todos los participantes que entrenaban cuatro o cinco veces a la semana mejoraban su VO_{2max}. Sin embargo, en los grupos que entrenaban entre una y tres veces había una proporción variable de sujetos —entre un 30 y un 70 %— que no mejoraba. ¿Podríamos decir que son no respondedores? Quizá sí, pero solo en parte. No mejoraban ante esa dosis, que era insuficiente para producir adaptaciones. De hecho, tras dicho periodo de seis semanas, los sujetos clasificados como no respondedores repitieron otro periodo de entrenamiento de seis semanas, pero en este caso añadiendo dos sesiones más de ejercicio a la semana. Curiosamente, en este segundo periodo todos se beneficiaron del ejercicio.

La intensidad

Parece que no hay personas no respondedoras, sino dosis inadecuadas para provocar las mejoras buscadas. Debemos tratar de buscar la intensidad y el volumen que nos permitan tener una adherencia a largo plazo y que nos suponga el estímulo necesario para hacernos mejorar. En los estudios mencionados manipulaban principalmente la frecuencia de entrenamiento —entrenando más veces a la semana— o el volumen total de sesiones —entrenando más minutos a la semana—. Pero ¿qué ocurre si aumentamos la intensidad?

Para contestar esta pregunta, un estudio en población sin cáncer comparó los efectos de tres programas diferentes de entrenamiento aeróbico; uno de bajo volumen y baja intensidad, uno de alto volumen y baja intensidad, y otro de alto volumen y alta intensidad.[25] Los resultados mostraron que, en comparación con el programa de bajo volumen y baja intensidad, solo

incrementar el volumen de entrenamiento reducía a la mitad la proporción de no respondedores —de un 39 a un 18 %—. Pero, si además del volumen se intensificaba el ejercicio, desaparecían por completo los no respondedores.

Para poner esto en perspectiva, imagina un grupo de cien personas que están participando en un programa de entrenamiento para mejorar su forma física. En el programa de bajo volumen y baja intensidad, treinta y nueve no muestran mejoras notables. Al aumentar tan solo el volumen, este número se reduce a dieciocho personas que no responden. Sin embargo, al elevar tanto el volumen como la intensidad, cada una de esas cien personas mejora su forma física. Como con cualquier medicamento, si no se consigue una mejora, por ejemplo, en los niveles de glucosa sanguínea, se deberá subir la dosis del fármaco dentro de los límites tolerables. Lo mismo ocurre con el ejercicio.

Como vemos, además del volumen, la intensidad juega un papel clave en las adaptaciones al entrenamiento. Hallazgos como estos son los que han hecho que en los últimos años gane gran popularidad el HIIT. Este tipo de ejercicio consiste en sesiones alternando esfuerzos cortos e intensos con periodos de recuperación a baja intensidad o de forma pasiva, lo que permite acumular mayor tiempo a alta intensidad que si realizásemos una sesión sin periodos de recuperación. Si visualizas el entrenamiento como una montaña rusa, cada subida sería uno de esos esfuerzos cortos e intensos, y cada bajada un periodo de descanso. Es precisamente esta estructura la que permite a las personas mantener una alta intensidad durante una sesión, ya que saben que tendrán un breve respiro antes del siguiente pico de esfuerzo.

Así, durante el HIIT prima la intensidad por encima del volumen, pero no por ello deja de ser beneficioso. De hecho, en personas sin historia previa de cáncer existe una amplia evidencia de que el HIIT no solo es beneficioso para aumentar la capacidad cardiorrespiratoria, sino que es incluso más efectivo que el clásico entrenamiento continuo a intensidad moderada para mejorar este parámetro.[26] Además, podría ser al menos igual de eficaz y más eficiente —ya que requiere de menos tiempo de entrenamiento para obtener las mismas mejoras— que el entrenamiento a intensidad moderada para reducir la masa grasa.[27, 28]

Aumentar la intensidad en pacientes con cáncer no es tarea fácil, ya que en algunas ocasiones son reticentes a sufrir durante las sesiones de ejercicio, algo que puede ser comprensible en el contexto en el que se encuentran. Tradicionalmente ha existido cierto miedo desde el ámbito médico al entrenamiento de alta intensidad en estos pacientes. Pero al igual que en la población general, en los pacientes con cáncer el entrenamiento de alta intensidad ha demostrado ser seguro y capaz de producir beneficios en la composición corporal, el VO_{2max} o parámetros metabólicos como la glucosa o el perfil lipídico, incluso en algunos casos superiores a los inducidos por el entrenamiento aeróbico tradicional a intensidad moderada.

En un estudio en pacientes con cáncer colorrectal la mitad de los pacientes fueron asignados a realizar tres sesiones semanales de entrenamiento continuo de intensidad moderada —50 minutos pedaleando al 50-70% de la frecuencia cardiaca máxima— durante cuatro semanas mientras que la otra mitad realizó HIIT —cuatro series de 4 minutos al 85-95 % de la frecuencia cardiaca máxima, con 3 minutos de descanso a intensidad moderada—. Al finalizar las cuatro

semanas, los resultados mostraron que el grupo que había hecho HIIT aumentó el VO_{2max}, la masa muscular y disminuyó su masa grasa. En cambio, el grupo que hizo entrenamiento a intensidad moderada no mejoró ninguno de estos parámetros.[29]

Incluso nosotros mismos hemos podido ver los efectos del entrenamiento de alta intensidad en pacientes con cáncer. En un estudio en el que participamos como investigadores reclutamos a pacientes con cáncer de mama que llevaron a cabo un programa de entrenamiento de dieciséis semanas que incluía tanto entrenamiento aeróbico como de fuerza realizados a alta intensidad —esfuerzo percibido de siete-ocho sobre diez—. Los resultados fueron muy llamativos: las mujeres mejoraron la fuerza muscular, la fatiga, la circunferencia de cadera —un marcador de riesgo metabólico— y la calidad de vida. Sin embargo, cuando el entrenamiento se realizaba a intensidad moderada —esfuerzo percibido de seis sobre diez— no se observaban dichos beneficios.[30] Por lo tanto, aunque es necesaria más investigación al respecto, la evidencia existente hasta el momento muestra que siempre que sea posible desde un punto de vista clínico, y que vaya en línea con las preferencias del paciente, una mayor intensidad de ejercicio podría potenciar los beneficios de los programas de entrenamiento.

Dosis de entrenamiento de fuerza

Al igual que ocurre con el entrenamiento aeróbico, la dosis en el entrenamiento de fuerza es también un factor valioso para maximizar los beneficios. De hecho, en la población general se ha observado una relación dosis-respuesta entre la intensidad del entrenamiento y las ganancias de fuerza. A mayor carga levantada —sobre todo a partir del 60 % del RM—, mayores son las ganancias de fuerza, aunque eso suponga hacer un menor número de repeticiones.[31] Para ilustrar este concepto, imagina a dos personas entrenando fuerza en un gimnasio. Una de ellas decide levantar un peso que es el 50 % de su RM y hace quince repeticiones. La otra elige un peso que supone el 75 % de su RM, pero solo puede hacer siete repeticiones. Aunque la primera persona haya realizado más repeticiones, la segunda, al levantar un peso mayor en proporción a su máxima capacidad, está trabajando a una intensidad mayor y, por lo tanto, lo más probable es que experimente mayores ganancias de fuerza a largo plazo.

Es importante mencionar que la mayoría de estudios en este sentido han sido llevados a cabo sobre todo en personas sin historia previa de cáncer, aunque es esperable que en estos pacientes se dé la misma tendencia. Por lo tanto, será beneficioso progresar hasta poder entrenar con cargas relativamente altas. En personas mayores con cáncer también se han observado mayores ganancias en la fuerza muscular al aplicar intensidades de entrenamiento elevadas (>70 % RM) en comparación con intensidades de entrenamiento inferiores (50-70 % RM).[32]

Por el contrario, la intensidad en el entrenamiento de fuerza parece jugar un papel más irrelevante en la ganancia de masa muscular —proceso conocido como hipertrofia—. Así, podemos aumentarla incluso con cargas de entrenamiento bajas si se realiza un alto número de repeticiones o especialmente si se llega al fallo muscular, es decir, hasta el punto en el que no podemos hacer una repetición más. Sin embargo, el volumen de entrenamiento —en este caso entendido como número de repeticiones o series— sí que parece jugar un papel fundamental en esta variable, habiéndose observado que, en personas sin cáncer, un mayor volumen de entrenamiento se asocia a una mayor hipertrofia.[33]

Estos resultados tienen implicaciones notables para pacientes con cáncer. Es habitual que se sientan intimidados o preocupados ante la idea de levantar cargas muy pesadas, más aún si tienen fatiga, debilidad o cualquier otro efecto secundario de los tratamientos. La buena noticia es que, como se ha visto, no es necesario levantar grandes pesos para conseguir aumentar la masa muscular. Esto significa que si un paciente entrena con pesos más ligeros, pero llevando la serie hasta cerca del fallo muscular o haciendo más repeticiones, puede ganar masa muscular. La adaptación del entrenamiento a las circunstancias individuales del paciente es clave. Por tanto, si no se siente cómodo o capaz de manejar cargas pesadas, aún tiene muchas opciones efectivas para mejorar su salud muscular y, por ende, su calidad de vida durante y después del tratamiento oncológico (figura 2).

EL PAPEL DEL APOYO PROFESIONAL

Otro de los factores a menudo olvidados que podrían influir en los beneficios obtenidos con el entrenamiento en cualquier población y, en concreto, en los pacientes con cáncer, es la supervisión por parte de un profesional cualificado. Dada la creciente evidencia en torno a los beneficios del ejercicio para la salud de los pacientes con esta enfermedad, sería imprudente no supervisar de manera adecuada esta herramienta.

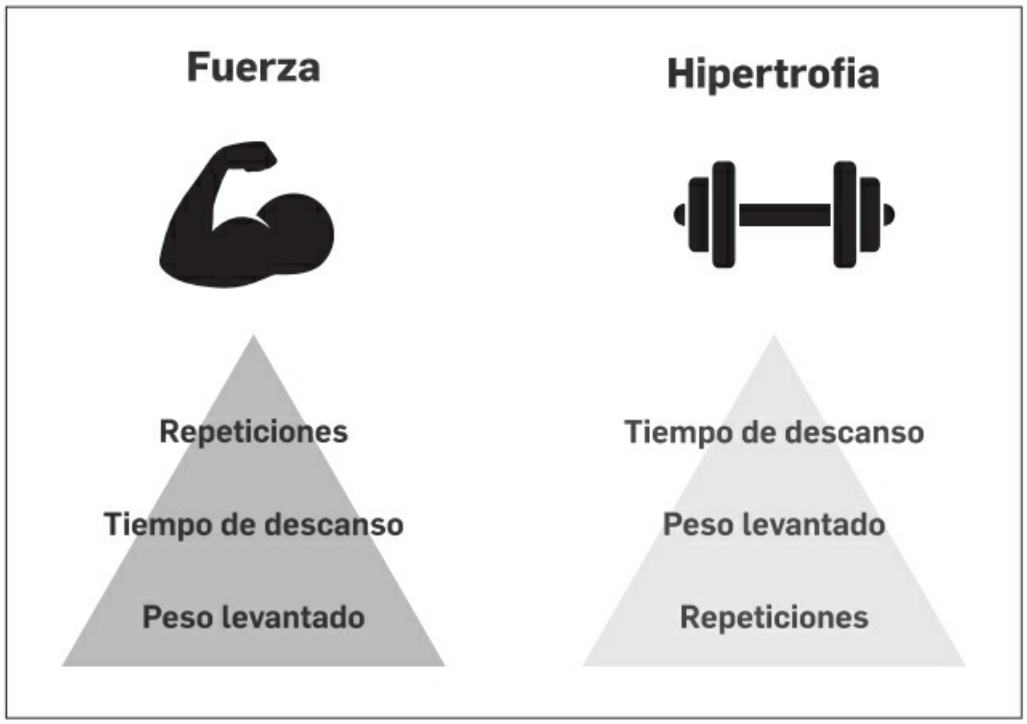


Figura 2. Ordenados según su importancia, factores que influyen en la ganancia de masa (hipertrofia) y fuerza muscular.

La supervisión no solo es trascendental para asegurarnos de que el ejercicio se hace de modo correcto, con la técnica y la dosis adecuadas; la supervisión puede jugar también un papel fundamental en la adherencia al programa de entrenamiento. El profesional del ejercicio tiene en sus manos una gran responsabilidad, ya que de él depende en gran medida que todos esos beneficios que se describen en los estudios científicos queden patentes al llevarlos a la práctica. En parte es su responsabilidad conseguir que el paciente incluya el ejercicio como rutina en su día a día de forma cada vez más autónoma y, sobre todo, con una motivación intrínseca.

Con la llegada de la pandemia del COVID-19, muchos nos vimos obligados a entrenar solos —sin supervisión directa de un entrenador—, en casa, y con el poco material que teníamos disponible. El panorama cambió por completo. Esto, obviamente, puede afectar a los beneficios esperados con el entrenamiento, aunque gracias en parte a esa experiencia, en la actualidad se han desarrollado numerosos métodos que permiten la supervisión de las sesiones de forma remota. ¿Pero hasta qué punto afecta la supervisión a las adaptaciones del entrenamiento?

En la población general, entrenar con un profesional del ejercicio ha demostrado ser una variable importante respecto a los beneficios que puede producir el entrenamiento. Un estudio en personas libres de cáncer comparó los efectos de entrenar durante cuatro meses bajo la supervisión de un entrenador personal, con supervisión grupal —por ejemplo, cuando estás en una clase colectiva como *spinning*—, o sin supervisión. Al finalizar dicho periodo, los resultados revelaron que el grupo que había obtenido los mayores beneficios en la capacidad cardiorrespiratoria, la fuerza muscular y la composición corporal fue el que había tenido un entrenador personal. Además, se observaron también beneficios —aunque menores— con la supervisión grupal si se comparaba con el grupo que entrenaba sin ninguna supervisión.[34]

Resultados parecidos se observan en pacientes con cáncer. En esta población la supervisión es importante en aquellos casos en los que haya algunos riesgos o contraindicaciones. Pero además de por seguridad, también existe evidencia de que la supervisión del entrenamiento podría aportar mayores beneficios en estos pacientes. En mujeres con cáncer de mama se ha advertido que participar en un entrenamiento supervisado durante seis meses resulta en mayores mejoras de VO_{2max} y niveles de actividad física que hacerlo de forma no supervisada.[35] Por lo tanto, el ejercicio supervisado por parte de un profesional especializado mejora la seguridad y puede ayudar a conseguir mayores beneficios. La figura del entrenador parece determinante de cara a exprimir los efectos del ejercicio.

9
IMAGINANDO EL FUTURO

El cáncer es una enfermedad tan ligada a la propia evolución de nuestra especie que incluso se le ha dotado de cualidades casi humanas en diferentes momentos históricos. Tal es así que en Estados Unidos, bajo el mandato de Richard Nixon en 1971 se aprobó la Ley Nacional del Cáncer, lo que se denominó como la guerra contra el cáncer. El lenguaje determina nuestra relación con la realidad que nos rodea. El hecho de elegir la palabra «guerra» sitúa a esta enfermedad en una posición que no tienen otras como por ejemplo las cardiovasculares —que incluso son la primera causa de mortalidad en el mundo—. Al fin y al cabo, el cáncer nace de nuestro ADN y evoluciona con las mismas características que permiten al organismo seguir viviendo: la capacidad para repararse y dividirse.

PREDICCIÓN DE UN CEREBRO PROSPECTIVO

Como hemos dicho, los seres humanos somos cada vez más longevos y, consecuentemente, nuestra convivencia con el cáncer va a ser cada vez mayor. Si bien los tratamientos son más eficaces y lo que antes se consideraba un tumor letal ahora es en muchos casos curable, esto no evitará la aparición de nuevos diagnósticos. Por ello, debemos conocer la naturaleza de esta patología, cómo afrontarla de manera individual y, sobre todo, como especie. Es aquí donde debemos utilizar una cualidad que nos diferencia del resto de animales: nuestra capacidad de predicción.

El cerebro humano es una de las joyas de la evolución, y una de sus principales capacidades es evaluar de forma continua peligros a los que nos podemos enfrentar en cada una de las situaciones de la vida. Pero no solo en el ahora, también es capaz de diseñar realidades a largo plazo basándose y aprendiendo de sus vivencias anteriores. Las regiones cerebrales que se encargan de recordar el pasado son las mismas que imaginan el futuro.[1] Por eso los pacientes con amnesia tienen dificultades no solo para recordar, también para proyectar posibles escenarios en el futuro.[2] Si olvidamos la historia, será más difícil aprender de los errores que se cometieron y evitarlos. Este principio se aplica a todos los niveles, desde lo individual hasta lo colectivo. En términos de sociedad, por ejemplo, las medidas que se adoptaron para combatir una pandemia como la de la gripe en 1918 —conocida como gripe española—, ayudaron a atenuar la del COVID-19 en 2020.

¿Qué tiene que ver nuestra capacidad de predicción con el futuro del cáncer? Actualmente nos enfrentamos a una pandemia de sedentarismo y obesidad que está multiplicando el riesgo de cáncer en la población más joven, algo que contradice su propia naturaleza: el cáncer es una enfermedad asociada al envejecimiento. La realidad es que este aumento de casos atípicos no es

un fenómeno nuevo; ya hemos experimentado una situación similar en el pasado. Cuando en Estados Unidos se pasó de fumar dos cigarrillos diarios en 1920 a diez en 1950, los casos de cáncer de pulmón se descontrolaron hasta convertirlo en el más letal. Para entender la magnitud: en Estados Unidos, se estima que en 1914 solo el 0,7 % de las muertes por cáncer se debían al cáncer de pulmón. Sin embargo, para 1953, ese número se había disparado hasta el 10 %. Es más, en el caso concreto de los hombres de cuarenta y cinco a setenta años, esa cifra alcanzaba el 20 %. Este tipo de cáncer pasó de ser una causa marginal de muerte a convertirse en el de mayor mortalidad en un periodo de tiempo relativamente corto.[3]

¿Cómo se consigue atajar un problema de tal calibre? ¿Mayor presupuesto para tratamientos? Con el fin de valorar la eficacia de la guerra contra el cáncer, John Cairns, una de las figuras más importantes en la investigación oncológica en el siglo pasado, publicó en 1985 un revelador artículo en *Scientific American* titulado «The Treatment of diseases and the war against cancer» —«El tratamiento de enfermedades y la guerra contra el cáncer»—.[4] En él llegó a argumentar que mientras el tabaquismo había causado un incremento de 100.000 muertes por cáncer de pulmón en Estados Unidos, gracias a la quimioterapia, se salvaban entre 5.000 y 10.000. Y concluía que la batalla contra el cáncer dependía más de la voluntad política que de las habilidades de los médicos o el ingenio de los científicos. Se demostraba que era un acto de insensatez invertir cientos de millones de dólares cada año en quimioterapia, mientras que no se hacía prácticamente nada por proteger a la población de los cigarrillos. La investigación en nuevas terapias debe ir de la mano de un enfoque de prevención y detección temprana.

Hace casi cincuenta años el problema con el tabaco hizo que los gobiernos tomaran medidas que iban más allá de la mejora de los tratamientos. En algunos países se llegó a prohibir su publicidad, y eso tuvo un efecto casi instantáneo en su consumo. Además, se iniciaron programas educativos dirigidos a concienciar sobre sus efectos y se tomaron medidas como subir el precio del tabaco. ¿Funcionaron? Los datos confirman que sí. En Estados Unidos, que es de donde tenemos la mayoría de datos, las tasas de tabaquismo entre los adultos se han reducido un 67 % entre 1965 y 2019. Esto ha hecho que las muertes relacionadas con el cáncer de pulmón en las dos últimas décadas hayan disminuido un 41 % (figura 1).[5] Los resultados refuerzan una de las tesis más importantes del artículo de John Cairns: cuando una enfermedad se aborda a escala nacional, el principal esfuerzo debería ser prevenir su aparición. Concentrar la mayor parte del esfuerzo en el tratamiento es negar todos los precedentes.

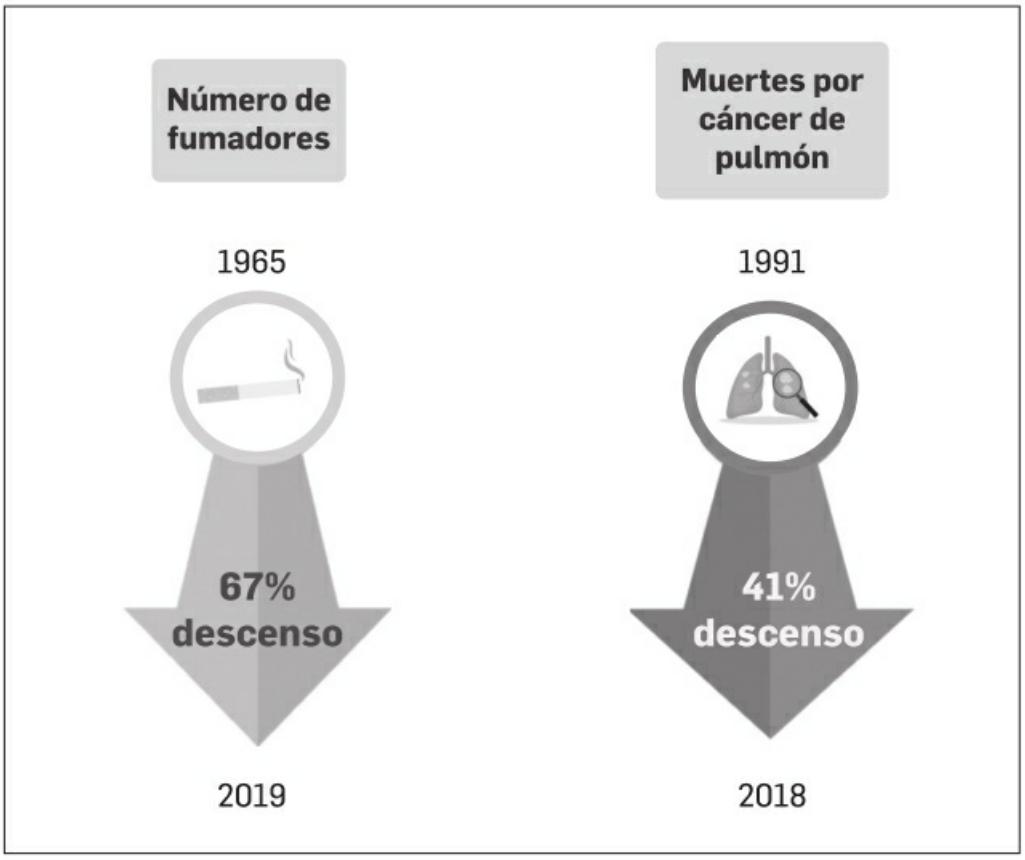


Figura 1. Las políticas de prevención en relación con el consumo de tabaco han ayudado a reducir las muertes por cáncer de pulmón. Adaptada del informe de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer publicado en 2021.

LA PISCINA CON NENÚFARES

El ejemplo de cómo se afrontó la crisis del tabaco refuerza la necesidad de incentivar acciones que sepamos que pueden tener impacto a la hora de frenar la actual pandemia de sedentarismo y obesidad. Como sociedad estamos a tiempo de modificar ese caldo de cultivo que está disparando el riesgo de tener cáncer en edades cada vez más tempranas. Por ello, el cerebro prospectivo se convierte en un elemento clave para evitar que esta situación se vuelva insostenible. No obstante, si es cierto que los humanos anticipamos bien los problemas, ¿qué capacidad tenemos de resolverlos cuando crecen de forma muy rápida? En el caso del tabaco, las cifras de cáncer de pulmón se dispararon en unos pocos años y, aunque los casos han ido decreciendo, en Estados Unidos cuatro de cada diez muertes por cáncer aún están relacionadas con su consumo.[6]

Aprendemos de los errores, pero la historia nos demuestra que en algunos casos lo hemos hecho tarde. Este tipo de contextos sanitarios siguen tendencias de crecimiento cuasiexponencial, y en ellos es habitual tomar la iniciativa cuando el problema lo tenemos enfrente. Pongamos un ejemplo que utiliza Carlos Taibo, que ha sido profesor de Ciencias Políticas en la Universidad

Autónoma de Madrid, para explicar estos fenómenos. Supón que tienes una piscina en la que hay una especie de nenúfar que duplica cada día su número. Un día hay dos nenúfares, al siguiente cuatro, al siguiente ocho, y llega un momento en que se llena hasta la mitad. ¿Con tu cerebro prospectivo serías capaz de imaginar que la piscina al día siguiente ya estará completamente llena? Aunque sepamos que crece de forma exponencial, muchos de nosotros nos sentiríamos sorprendidos al ver que cuando todavía falta la mitad de la piscina por llenarse, queda solo un día para que esté cubierta completamente de nenúfares. Este tipo de percepción errónea puede ser especialmente peligrosa en el ámbito de la salud pública. Si hablamos de tomar medidas para prevenir enfermedades que tienen un rápido crecimiento, uno de los principales factores que podrían explicar la escasa acción política y social es pensar que todavía estamos a tiempo de actuar cuando quizá el problema sea ya demasiado grande. Por ello, es necesario analizar cómo se llegó a controlar la crisis del tabaco para evitar que ocurra lo mismo con la actual pandemia de obesidad y sedentarismo.

En el libro hemos visto cómo el ejercicio puede ser una herramienta para reducir el riesgo de tener cáncer. Para dimensionar su relevancia, piensa en Estados Unidos: si la población hiciera cinco horas de actividad física moderada a la semana se podrían evitar más de 46.000 casos de cáncer. Ahora bien, ¿cómo se puede revertir una tendencia que va en dirección contraria a la que queremos? Más allá del plano individual, que también tiene una gran relevancia, tal vez este cambio de paradigma necesite de políticas globales que tengan como objetivo que moverse sea una opción necesaria y factible.

Es esencial reconocer que el ser humano es ahorrador por naturaleza. Históricamente, siempre hemos buscado la manera más eficiente de hacer las cosas. Por eso, si tenemos dos opciones, tenderemos a elegir casi siempre la que menos gasto energético nos suponga. Entre subir escaleras mecánicas y subir escaleras convencionales, la mayoría elegiremos las primeras. Por eso, no basta solo con incentivar a hacer ejercicio para mejorar la salud; tenemos que facilitar también las condiciones para que movernos sea no solo atractivo, sino prácticamente inevitable. ¿Cómo sueles ir al trabajo o a la universidad? ¿Puedes elegir la forma en la que vas?

Un estudio publicado en *The Lancet Planetary Health*, que analizó a casi cuatrocientas mil personas durante veinticinco años, vio que, en comparación con aquellos que iban al trabajo en vehículo privado, los que iban en bici tenían un 11 % menos de riesgo de ser diagnosticado de cáncer y un 16 % de morir por la enfermedad.[7] Algo tan simple como facilitar el transporte activo puede ayudar a luchar contra el cáncer.

Ahora pongámonos en el caso de un paciente cuyo oncólogo le dice que necesita que entrene fuerza para mejorar su masa muscular antes del tratamiento de quimioterapia. Cuando sale de la consulta se puede enfrentar a la realidad de que en su barrio no haya centros deportivos ni tenga la capacidad de pagarse un entrenador personal. De hecho, en términos de prevención —ya no solo de tratamiento—, tener un gimnasio cerca afecta a la salud de la población. Un estudio publicado por el grupo de investigación del epidemiólogo Manuel Franco observó que, después de analizar las historias clínicas de más de un millón de personas residentes en Madrid de cuarenta a setenta y cinco años, las zonas con menor disponibilidad de instalaciones deportivas tenían un 22 % más de casos de obesidad y un 38 % más de diabetes tipo II.[8] Además, en áreas con escasos recursos económicos y pocas instalaciones, la prevalencia de obesidad aumentaba un 13 % y la de diabetes un 17 %, en comparación con zonas también con pocas

instalaciones, pero con mayores recursos económicos. Estos resultados demuestran que las políticas públicas tienen influencia directa en el bienestar y en la salud de la población. Construir un gimnasio, un carril bici o un parque trasciende al ocio o a hacer deporte. Es una manera de fomentar una sociedad más sana y de reducir las desigualdades sociales.

LAS CONEXIONES SOCIALES

Volviendo a la guerra contra el cáncer, un factor de gran relevancia a la hora de acometer políticas efectivas fue entender que el ser humano es, por naturaleza, un ser comunitario. En plena lucha contra el tabaco, las autoridades se percataron de que el hábito de fumar no solo estaba influenciado por la adicción intrínseca a la nicotina, sino también por un fuerte componente social. La distribución de los fumadores seguía un patrón parecido al de una tela de araña, en el que cada fumador actuaba como un nodo central dentro de su propia comunidad. Esto implicaba que la conducta de fumar podía propagarse de manera similar a cómo lo hacen hoy las redes sociales, extendiéndose entre amigos y familiares. Por ello, si se quiere fomentar la actividad física a escala global, es esencial centrar los esfuerzos en los centros educativos y en el ámbito familiar. Un claro ejemplo se encuentra en una investigación publicada en *The New England Journal of Medicine*, una de las revistas médicas más prestigiosas, que analizó cómo las interconexiones sociales afectan al hábito de fumar.[9] En el estudio los investigadores examinaron a más de doce mil personas durante treinta y dos años, creando un diagrama de conexiones sociales —incluyendo parentesco y amistad— y su relación con el consumo de tabaco. Los resultados fueron reveladores, y demostraron la importancia de factores sociales que a menudo subestimamos. Durante todo este tiempo, si un miembro de la pareja dejaba de fumar, las posibilidades de que el otro miembro continuara fumando disminuían en un 67 %. Si lo dejaba un hermano, el riesgo disminuía un 25 %. Entre amigos, la reducción era del 36 %, y entre compañeros de trabajo, un 34 %. Ignorar el componente social del ser humano al intentar cambiar el comportamiento de una persona nos conducirá casi con certeza al fracaso.

En este sentido, la educación desde las etapas más tempranas puede ser vital de cara a conseguir que la población sea cada vez más activa. El objetivo es conseguir que cada persona sea un nodo que transmita los beneficios del ejercicio a su propia red social. Un punto muy importante en esta nueva perspectiva es reconocer el papel significativo que desempeñan los profesionales sanitarios. Cuando un paciente entra en la consulta, pone en cierta medida la salud en manos de su médico. Con la evidencia actual, los centros médicos deben convertirse en catalizadores de la promoción de actividad física, contribuyendo así a un cambio de paradigma hacia una medicina más enfocada en la prevención que en el tratamiento.

Cuando nació Fissac, siempre soñamos que en cada hospital hubiera un gimnasio y especialistas en ejercicio físico que ayudaran a hacer realidad lo que la evidencia científica confirma de forma clara. Y en el caso específico del cáncer, esto cobra más importancia.

Hemos mostrado cómo el ejercicio físico produce de forma sistémica una coreografía molecular en todos los tejidos del organismo capaz de alterar la expresión de nueve mil ochocientas quince moléculas —las que podemos saber y medir hoy—, algo difícilmente replicable en un medicamento. Con los datos que tenemos hasta la fecha, no existe una fórmula

que pueda impactar de forma más directa en la salud de las personas que el ejercicio físico. Por ello, al igual que los médicos, los enfermeros o los fisioterapeutas, los profesionales del ejercicio deberían integrarse en los servicios sanitarios para recetar una polipíldora que no tiene efectos adversos y que ha demostrado ayudar en el manejo de la mayoría de enfermedades crónicas.

El cáncer es una patología compleja que emplea algunas de las características más avanzadas de la evolución para burlar nuestro sistema inmunitario y crecer sin control. Nuevas generaciones de tratamientos como la inmunoterapia están abriendo nuevos horizontes en la lucha contra esta enfermedad. Estos avances mejoran las perspectivas de curación. Además, los pacientes disponen de una herramienta que puede ayudar a fortalecer el primer muro contra el cáncer: su propio cuerpo. El ejercicio mejora de forma integral la capacidad cardiorrespiratoria, la masa muscular, el metabolismo y el sistema inmunitario, lo que puede contribuir a frenar el avance de la enfermedad y, sobre todo, a mejorar la eficacia de los tratamientos principales.

A pesar de estos avances alrededor del ejercicio, todavía queda mucho camino por recorrer. Los estudios en torno a él deben dirigirse a responder preguntas que aún no conocemos. Uno de los mayores expertos en cáncer, Eduard Batlle, científico del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona, nos decía en una conversación que si bien es cierto que hay estudios que sugieren que el ejercicio es capaz de modular el ambiente tumoral, hay muchos aspectos que no se conocen, por lo que necesitamos hacer ensayos clínicos, la manera de saber si cualquier intervención es efectiva o no en pacientes con cáncer.

En la batalla contra el cáncer debemos movilizar todas las herramientas de las que disponemos. Desde la prevención, que debe ser el pilar fundamental, hasta el incremento de las inversiones en investigación y desarrollo de nuevas terapias. En esta realidad el ejercicio físico no debe ser simplemente un mero parche, sino un componente esencial y transversal en todos estos esfuerzos. No debemos perder la perspectiva de que el ser humano está diseñado para el movimiento. Como diría el doctor Alejandro Lucía, pionero en elevar al ejercicio como tratamiento complementario contra esta enfermedad: «El ejercicio es el mayor estímulo que existe para la expresión de nuestros genes. Lo que es antinatural es no moverse».

BIBLIOGRAFÍA

1. NATIONAL CANCER INSTITUTE. 2021. https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age.

2. ALLEMANI, C. *et al*. The Lancet, 2018.

3. SIEGEL, R. L. *et al*. CA Cancer J. Clin., 2023.

4. TOWNSEND, N. *et al*. Nat. Rev. Cardiol., 2022.

5. TRAN, K. B. *et al*. The Lancet, 2022.

6. TOMASETTI, C. y VOGELSTEIN, B. Science (1979), 2015.

7. WU, S. *et al*. Nature, 2016.

8. ISLAMI, F. *et al*. CA Cancer J. Clin., 2018.

9. GUTHOLD, R. *et al*. Lancet Glob. Health., 2018.

10. GUTHOLD, R. *et al*. Lancet Child Adolesc. Health., 2020.

11. BULL, F. C. *et al*. Br. J. Sports Med., 2020.

12. MINIHAN, A. K. *et al*. Med. Sci. Sports. Exerc., 2022.

13. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global recommendations on physical activity for health, 2010.

14. SANTOS, A. C. *et al*. Lancet Glob. Health., 2022.

15. VALENZUELA, P. L. *et al*. Nat. Rev. Cardiol., 2023.

16. KYRGIOU, M. *et al*. BMJ, 2017.

17. LAMOUREUX, N. R. *et al*. Sports Medicine, 2019.

18. ONERUP, A. *et al*. Br. J. Sports. Med., 2023.

19. DORN, H. F. Am. Stat., 1954.

20. DOLL, R. y HILL, A. B. Br. Med. J., 1956.

21. HIRAYAMA, T. Br. Med. J., 1981.

22. HEMMINKI, K. y CHEN, B. Int. J. Cancer, 2006.

23. GRISWOLD, M. G. *et al*. The Lancet, 2018.

24. SEITZ, H. K. y STICKEL, F. Nat. Rev. Cancer, 2007.

25. ROVIRA, P. y REHM, J. Eur. J. Public Health, 2021.

26. SCHNEIDER, K. M. *et al*. Cell, 2023.

27. ECKERLING, A. *et al*. Nat. Rev. Cancer., 2021.

1. ROUS, P. J. Exp. Med., 1911.

2. DUESBERG, P. H. *et al*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1970.

3. STEHELIN, D. *et al*. Nature, 1976.

4. ABASCAL, F. *et al*. Nature, 2021.

5. EVANS JR., E. J. y DEGREGORI, J. Aging Cancer, 2021.

6. RICH, A. R. J. Urol., 1935.

7. FOLKMAN, J. y KALLURI, R. Nature, 2004.

8. DURAN-REYNALS, F. Yale J. Biol. Med., 1940.

9. STOKER, A. W. *et al*. J. Cell Biol., 1990.

10. MINTZ, B. y ILLMENSEE, K. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1975.

11. DOLBERG, D. S. *et al*. Science, 1985.

12. WANG, F. *et al*. JNCI J. Natl. Cancer Inst., 2002.

13. PAGET, S. Lancet, 1889.

14. FIDLER, I. J. y POSTE, G. Lancet Oncol., 2008.

15. NESSE, R. M. en Ecology and Evolution of Cancer, 2017.

16. PETO, R. en Origins of human cancer, 1977.

17. SULAK, M. *et al*. Elife, 2016.

18. HENRY, C. J. *et al*. J. Clin. Invest., 2015.

19. MARONGIU, F. y DEGREGORI, J. Mol. Oncol., 2022.

20. KAUR, A. *et al*. Cancer Discov., 2019.

21. HOCHBERG, M. E. y NOBLE, R. J. Ecol. Lett., 2017.

22. FERLAY, J. *et al*. Int. J. Cancer, 2015.

23. WOOD, B. M. *et al*. Science, 2023.

24. PONTZER, H. *et al*. Nature, 2016.

25. STRASSMANN, B. I. Curr. Anthropol., 1997.

26. LAMBE, M. *et al*. Breast Cancer Res. Treat., 1996.

27. EATON, S. B. *et al*. Q. Rev. Biol., 1994.

28. VAN LANDEGHEM, A. A. J. *et al*. Cancer Res., 1985.

29. DETTERBECK, F. C. *et al*. Chest, 2013.

30. PETO, R. *et al*. BMJ, 2000.

31. TOMASETTI, C. *et al*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2015.

32. CAMPBELL, J. D. *et al*. Nat. Genet., 2016.

33. YOSHIDA, K. *et al*. Nature, 2020.

34. COLOM, B. *et al*. Nature, 2021.

35. IBRAHIM-HASHIM, A. *et al*. en Ecology and Evolution of Cancer, 2017.

1. CASAZZA, A. *et al*. Oncogene, 2014.

2. PARKS, S. K. *et al*. Annu. Rev. Cancer Biol., 2020.

3. WARBURG, O. J Cancer Res., 1925.

4. WARBURG, O. Science, 1956.

5. TAN, A. S. *et al*. Cell Metab., 2015.

6. PFEIFFER, T. *et al*. Science, 2001.

7. LUENGO, A. *et al*. Mol. Cell., 2021.

1. MORRIS, J. N. *et al*. The Lancet, 1953.

2. SIVERTSEN, I. y DAHLSTROM, A. W. J Cancer Res., 1921.

3. COLDITZ, G. A. *et al*. Nat. Rev. Cancer, 2005.

4. MARTÍNEZ, M. E. *et al*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1997.

5. ROCKHILL, B. *et al*. Arch. Intern Med., 1999.

6. RINTALA, P. *et al*. Int. J. Cancer, 2003.

7. WYSHAK, G. y FRISCH, R. E. Br. J. Cancer, 2000.

8. FRISCH, R. E. *et al*. Br. J. Cancer, 1985.

9. TRAN, T. P. T. *et al*. Eur. Rev. Aging Phys. Act., 2023.

10. MOORE, S. C. *et al*. JAMA Intern. Med., 2016.

11. ONERUP, A. *et al*. Br. J. Sports Med., 2023.

12. GARCIA, L. *et al*. Br. J. Sports Med., 2023.

13. ALLISON, M. K. *et al*. Med. Sci. Sports Exerc., 2017.

14. GILLEN, J. B. *et al*. PLoS One, 2016.

15. MATTHEWS, C. E. *et al*. J. Clin. Oncol., 2020.

16. BENNIE, J. A. *et al*. Sports Med. Open, 2020.

17. STAMATAKIS, E. *et al*. Am. J. Epidemiol, 2018.

18. MOMMA, H. *et al*. Br. J. Sports Med., 2022.

19. ZHAO, M. *et al*. BMJ, 2020.

20. LÓPEZ-BUENO, R. *et al*. JAMA Intern. Med., 2023.

21. SARIS, W. H. M. *et al*. Int. J. Sports Med., 1989.

22. MARIJON, E. *et al*. Eur. Heart J., 2013.

23. SORMUNEN, J. *et al*. J. Sci. Med. Sport, 2014.

24. ANTERO, J. *et al*. Br. J. Sports Med., 2021.

25. LEE, J. *et al*. J Occup. Health, 2021.

26. SCHMID, D. y LEITZMANN, M. F. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2014.

1. QUARESMA, M. *et al*. Lancet, 2015.

2. PATERSON, D. I. *et al*. JACC CardioOncol, 2022.

3. STRONGMAN, H. *et al*. JACC CardioOncol, 2022.

4. LEFRAK, E. A. *et al*. Cancer, 1973.

5. LOTRIONTE, M. *et al*. Am. J. Cardiol., 2013.

6. RINI, B. I. *et al*. J Natl. Cancer Inst., 2011.

7. ANTUNES, P. *et al*. Appl. Sci., 2021.

8. NAAKTGEBOREN, W. R. *et al*. JACC CardioOncol., 2022.

9. WILLIAMSON, T. *et al*. Int. J Cardiol., 2021.

10. MYERS, J. *et al*. N Engl. J. Med., 2002.

11. SCHMID, D. y LEITZMANN, M. F. Ann. Oncol., 2015.

12. PEEL, A. B. *et al*. Gynecol. Oncol., 2015.

13. BIRGEGÅRD, G. *et al*. Oncology, 2005.

14. MONTERO, D. y LUNDBY, C. J. Physiol., 2017.

15. CASLA, S. *et al*. Breast Cancer Res. Treat., 2015.

16. GROARKE, J. D. *et al*. Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes, 2020.

17. FURRER, R. *et al*. Sci. Adv., 2021.

18. MOHAMADY, H. M. *et al*. J. Adv. Res., 2017.

19. DIELI-CONWRIGHT, C. M. *et al*. Cancer, 2016.

20. HAUGNES, H. S. *et al*. Ann. Oncol., 2007.

21. BRAGA-BASARIA, M. *et al*. J. Clin Oncol., 2006.

22. DIELI-CONWRIGHT, C. M. *et al*. J. Clin. Oncol., 2018.

23. HVID, T. *et al*. Endocr. Relat. Cancer, 2013.

24. LEE, D. H. *et al*. Support Care Cancer, 2013.

25. RUIZ, J. R. *et al*. BMJ, 2008.

26. ZHAO, M. *et al*. BMJ, 2020.

27. SHACHAR, S. S. *et al*. Eur. J. Cancer, 2016.

28. CESPEDES FELICIANO, E. M. *et al*. JAMA Oncol, 2020.

29. VON HAEHLING, S. y ANKER, S. D. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2010.

30. FRASER, S. F. *et al*. Med. Sci. Sports Exerc, 2022.

31. COURNEYA, K. S. *et al*. J. Clin. Oncol., 2007.

32. GREENSPAN, S. L. *et al*. J. Clin. Endocrinol Metab., 2005.

33. SHAPIRO, C. L. *et al*. J. Clin. Oncol., 2001.

34. COLZANI, E. *et al*. Br. J. Cancer, 2016.

35. DUNCAN, C. S. *et al*. Med. Sci. Sports Exerc., 2002.

36. CORMIER, J. N. *et al*. Cancer, 2010.

37. AHMED, R. L. *et al*. J. Clin. Oncol., 2008.

38. DE VRIEZE, T. *et al*. Support Care Cancer, 2020.

39. FUKUSHIMA, T. *et al*. Support Care Cancer, 2017.

40. HASENOEHRL, T. *et al*. Support Care Cancer, 2020.

41. BOWER, J. E. *et al*. Cancer, 2006.

42. CURT, G. A. *et al*. Oncologist, 2000.

43. HAROON, E. *et al*. Neuropsychopharmacology, 2012.

44. RAISON, C. L. y MILLER, A. H. Am. J. Psychiatry, 2003.

45. WEINRIB, A. Z. *et al*. Cancer, 2010.

46. PAGOLA, I. *et al*. Int. J. Sports Med., 2020.

47. CAMPBELL, K. L. *et al*. Phys. Ther., 2020.

48. AMIDI, A. *et al*. J Natl. Cancer Inst., 2017.

49. ALEXANDER, J. F. *et al*. Theranostics, 2021.

50. ISO-MARKKU, P. *et al*. Br. J. Sports Med., 2022.

51. PARK, H. S. *et al*. Neuropharmacology, 2018.

52. HIENSCH, A. E. *et al*. J. Cancer Surviv., 2023.

53. KUNST, N. *et al*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 2020.

54. PEDERSEN, R. N. *et al*. J. Natl. Cancer Inst., 2022.

55. LI, T. *et al*. Br J Sports Med., 2016.

56. MORISHITA, S. *et al*. Integr. Cancer Ther., 2020.

57. HAYES, S. C. *et al*. Breast Cancer Res. Treat, 2018.

1. RICHTER, E. A. Am. J. Physiol. Endocrinol Metab., 2020.

2. AHMAD, E. *et al*. Lancet, 2022.

3. WEBER, H. Br. Med. J., 1918.

4. HOROWITZ, A. M. *et al*. Science, 2020.

5. LIEBERMAN, D. E. *et al*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 2021.

6. PIOVANI, D. *et al*. Gastroenterology, 2019.

7. STRASSMANN, B. I. Curr. Anthropol., 1997.

8. KOH, B. *et al*. JAMA Netw. Open, 2023.

9. CATHCART-RAKE, E. J. *et al*. JCO Oncol. Pract., 2021.

10. SCHMITZ, K. H. *et al*. Breast Cancer Res. Treat., 2015.

11. KOSSMAN, D. A. *et al*. J. Appl. Physiol., 2011.

12. KOELWYN, G. J. *et al*. Nat. Metab., 2020.

13. RUSCH, H. P. y KLINE, B. E. Cancer Res., 1944.

14. ALMEIDA, P. W. M. *et al*. J Appl. Physiol., 2009.

15. CAMPBELL, J. P. *et al*. Brain Behav. Immun., 2009.

16. PEDERSEN, L. *et al*. Cell Metab., 2016.

17. GALVÃO, D. A. *et al*. BJU Int., 2023.

18. DJURHUUS, S. S. *et al*. BJU Int., 2023.

19. KIM, J.-S. *et al*. Med. Sci. Sports Exerc., 2022.

20. MCTIERNAN, A. *et al*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 2006.

1. SAN-MILLÁN, I. *et al*. Sports Med., 2018.

2. VAN HALL, G. Acta Physiol., 2010.

3. EMHOFF, C.-A. W. *et al*. J. Appl. Physiol., 2013.

4. CAO, L. *et al*. Clin. Exp. Pharmacol Physiol., 2021.

5. AVESEH, M. *et al*. J. Physiol., 2015.

6. BERGMAN, B. C. *et al*. J. Appl. Physiol., 1999.

7. TØNNESSEN, E. *et al*. PLoS One, 2014.

8. BISHOP, D. J. *et al*. Physiology, 2019.

9. WATSON, M. J. *et al*. Nature, 2021.

10. FENG, Q. *et al*. Nat. Commun., 2022.

11. RUNDQVIST, H. *et al*. Elife, 2020.

12. WISE, D. R. y THOMPSON, C. B. Trends Biochem. Sci., 2010.

13. BERGSTRÖM, J. *et al*. J. Appl. Physiol., 1974.

14. NURJHAN, N. *et al*. J. Clin. Invest., 1995.

15. ARGILÉS, J. M. *et al*. Nat. Rev. Cancer, 2014.

16. SHANG, M. *et al*. Nature, 2020.

17. PEDERSEN, K. S. *et al*. iScience, 2020.

18. GRAY, L. H. *et al*. Br. J. Radiol, 1953.

19. MCCULLOUGH, D. J. *et al*. JNCI, 2014.

20. FLOREZ BEDOYA, C. A. *et al*. Sci. Rep., 2019.

21. SCHUMACHER, O. *et al*. Prostate Cancer Prostatic Dis., 2021.

22. BEAR, A. S. *et al*. Cancer Cell, 2020.

23. KURZ, E. *et al*. Cancer Cell, 2022.

1. SCHMITZ, K. H. *et al*. Med. Sci. Sports Exerc., 2010.

2. SCHMITZ, K. H. *et al*. CA Cancer J. Clin., 2019.

3. POLLÁN, M. *et al*. Clin. Transl. Oncol., 2020.

4. STEFFENS, D. *et al*. Ann. Surg. Oncol., 2021.

5. STEFFENS, D. y BECKENKAMP, P. R. Br. J. Sports Med., 2018.

6. SCOTT, J. M. *et al*. Eur. Heart J., 2023.

7. VAN DER SCHOOT, G. G. F. *et al*. JACC CardioOncol., 2022.

8. TOOHEY, K. *et al*. J. Cancer Surviv., 2023.

9. PATTYN, N. y CORNELISSEN, V. A. Sports Med., 2013.

10. BELLICHA, A. *et al*. Obes. Rev., 2021.

11. BAKKER, E. A. *et al*. Mayo Clin. Proc., 2017.

12. FELICIANO, E. M. C. *et al*. JAMA Oncol., 2020.

13. COURNEYA, K. S. *et al*. J. Clin. Oncol., 2007.

14. HAYES, S. C. *et al*. Med. Sci. Sports Exerc., 2022.

15. CAMPBELL, K. L. *et al*. Med. Sci. Sports Exerc., 2019.

16. CORMIE, P. *et al*. J. Cancer Surviv., 2013.

17. DALLA VIA, J. *et al*. Osteoporos Int., 2018.

18. COURNEYA, K. S. *et al*. Cancer, 2008.

19. HILFIKER, R. *et al*. Br. J. Sports Med., 2018.

20. BJØRKE, A. C. H. *et al*. Scand J. Med. Sci. Sports., 2019.

21. BROWN, J. C. *et al*. Clin. Colorectal Cancer, 2018.

22. BROWN, J. C. y DAMJANOV, N. Psychooncology, 2018.

23. BROWN, J. C. *et al*. Br. J. Cancer, 2017.

24. MONTERO, D. y LUNDBY, C. J. Physiol., 2017.

25. ROSS, R. *et al*. Mayo Clin. Proc., 2015.

26. MILANOVIĆ, Z. *et al*. Sports Med., 2015.

27. WEWEGE, M. *et al*. Obes. Rev., 2017.

28. GUO, Z. *et al*. Int. J. Environ. Res. Public Health, 2023.

29. DEVIN, J. L. *et al*. J. Cancer Surviv., 2016.

30. PAGOLA, I. *et al*. Int. J. Sports Med., 2020.

31. SCHOENFELD, B. J. *et al*. J. Strength Cond. Res., 2017.

32. ZHAI, H. *et al*. Front Med. (Lausanne), 2023.

33. SCHOENFELD, B. J. *et al*. J. Sports Sci., 2017.

34. HUNTER, J. R. *et al*. J. Strength Cond. Res., 2020.

35. WESTPHAL, T. *et al*. Cancer Med., 2018.

1. OKUDA, J. *et al*. Neuroimage, 2003.

2. SCHACTER, D. L. *et al*. Neuron, 2012.

3. DORN, H. F. Am. Stat., 1954.

4. CAIRNS, J. Sci. Am., 1985.

5. AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. AACR Cancer Progress Report, 2021.

6. ISLAMI, F. *et al*. CA Cancer J. Clin., 2018.

7. PATTERSON, R. *et al*. Lancet Planet Health, 2020.

8. CEREIJO, L. *et al*. Diabetologia, 2021.

9. CHRISTAKIS, N. A. y FOWLER, J. H. N Engl. J. Med., 2008.

El ejercicio, un muro contra el cáncer
Hábitos saludables para combatir la enfermedad
Adrián Castillo, Javier S. Morales y Pedro L. Valenzuela

La lectura abre horizontes, iguala oportunidades y construye una sociedad mejor.
La propiedad intelectual es clave en la creación de contenidos culturales porque sostiene el ecosistema de quienes escriben y de nuestras librerías.
Al comprar este ebook estarás contribuyendo a mantener dicho ecosistema vivo y en crecimiento.
En Grupo Planeta agradecemos que nos ayudes a apoyar así la autonomía creativa de autoras y autores para que puedan seguir desempeñando su labor.
Dirígete a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesitas reproducir algún fragmento de esta obra. Puedes contactar con CEDRO a través de la web www.conlicencia.com o por teléfono en el 91 702 19 70 / 93 272 04 47.

Diseño de la cubierta: Planeta Arte & Diseño
Gráficos de los autores, a partir de la idea original de las ilustraciones de © Shutterstock

© Adrián Castillo, 2024
© Javier S. Morales, 2024
© Pedro L. Valenzuela, 2024
© Editorial Planeta, S. A., 2024
Espasa es un sello editorial de Editorial Planeta, S. A.
Av. Diagonal, 662-664, 08034 Barcelona
www.planetadelibros.com
www.espasa.com

Espasa, en su deseo de mejorar sus publicaciones, agradecerá cualquier sugerencia que los lectores hagan al departamento editorial por correo electrónico:
sugerencias@espasa.es

Primera edición en libro electrónico (epub): enero de 2024

ISBN: 978-84-670-7247-1 (epub)

Conversión a libro electrónico: Acatia
www.acatia.es

¡Encuentra aquí tu próxima lectura!



¡Síguenos en redes sociales!