



Junta de Andalucía
Consejería de Educación y Deporte

Revista Andaluza de Medicina del Deporte

<https://ws072.juntadeandalucia.es/ojs>



Revisión

Ejercicio físico y células Natural Killer en mujeres sanas y con cáncer de mama: Revisión Sistemática



E. Quintana-Mendias^a, G. Pavel Espino-Solis^b, J. M. Rodríguez-Villalobos^{a*}

^a Facultad de Ciencias de la Cultura Física. Universidad Autónoma de Chihuahua. México.

^b Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas. Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo Chihuahua. Universidad Autónoma de Chihuahua. México.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO: Recibido el 2 de abril de 2020, aceptado el 2 de mayo de 2020, online el 3 de mayo de 2020

RESUMEN

El objetivo de esta revisión fue analizar el efecto de diferentes intervenciones con ejercicio físico sobre la respuesta de las células *Natural Killer* en mujeres sanas y con cáncer de mama. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Web of Science, Scopus, Ebsco y PubMed de las cuales veintiséis citas cumplieron con los criterios de inclusión: catorce estudios con intervenciones de ejercicio en mujeres sanas y doce en mujeres con cáncer de mama. El resultado de la revisión mostró que las células *Natural Killer* se incrementan inmediatamente después del esfuerzo físico en ambas poblaciones, sin embargo, aún no es clara la respuesta ante el efecto crónico del ejercicio. Por otra parte, se observó que el ejercicio de tipo aerobio pudiera ser el que más favorece este aumento.

Palabras clave: Ejercicio; Neoplasias Mama; Células *Natural Killer*.

Physical exercise and Natural Killer cells in healthy women and breast cancer: Systematic Review

ABSTRACT

The goal of this review was to analyze the effect of different physical exercise interventions on the Natural Killer cell response in healthy women and women diagnosed with breast cancer. A systematic search was conducted on Web of Science, Scopus, Ebsco, and PubMed databases of which 26 citations met the inclusion criteria: 14 studies including physical exercise interventions in healthy women, and 12 in women diagnosed with breast cancer. The result of the review showed that Natural Killer cells are found to increase immediately after physical effort in both populations, however, their response to chronic exercise is not yet clear. On the other hand, it was observed that aerobic exercise seems to be the one that most favors this increase.

Keywords: Exercise; Breast Neoplasms; Natural Killer Cells.

Exercício físico e células Natural Killer em mulheres saudáveis com cancro de mama: Revisão sistemática

RESUMO

O objetivo desta revisão foi analisar o efeito de diferentes intervenções no exercício físico sobre a resposta celular *Natural Killer* em mulheres saudáveis com cancro de mama. Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados Web of Science, Scopus, Ebsco e PubMed, das quais 26 citações atendiam aos critérios de inclusão: 14 estudos com intervenções de exercícios em mulheres saudáveis e 12 em mulheres com cancro de mama. O resultado da revisão mostrou que as células *Natural Killer* aumentam imediatamente após o esforço físico em ambas as populações, no entanto, a resposta ao efeito crônico do exercício ainda não é clara. Por outro lado, observouse que o exercício aeróbico parece ser o que mais favorece esse aumento.

Palavras chave: Exercício; Neoplasias Mama; Células *Natural Killer*.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jurodrig@uach.mx (J. M. Rodríguez-Villalobos).

<https://doi.org/10.33155/j.ramd.2020.05.001>

Consejería de Educación y Deporte de la Junta de Andalucía. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introducción

El ejercicio físico juega un rol importante en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas ya que participa en la regulación de diversos mecanismos biológicos que intervienen directamente en los procesos fisiológicos¹.

Dentro de estos procesos biológicos se encuentra el sistema inmunológico, el cual está involucrado en la vigilancia contra el desarrollo de la carcinogénesis y muestra una respuesta inmediata al ejercicio físico. En especial, se ha demostrado que las células *Natural Killer* (NK), también llamadas células asesinas naturales, presentan un aumento en sangre periférica, en número y en su actividad citotóxica, después de minutos de haber iniciado un esfuerzo físico²⁻⁴. Estas células del sistema inmune, son parte de la primera línea de defensa contra células tumorales, provocando su muerte y desencadenando la inmunidad adaptativa, razón por la cual son foco de atención como una terapia alternativa o complementaria para pacientes con cáncer de mama (CM)^{5,6}, enfermedad que se ha tornado un problema de Salud Pública a nivel mundial¹.

Entre los mecanismos que participan en el aumento de las NK por efecto del ejercicio físico, participan ciertas citocinas secretadas en el músculo durante la contracción, como es el caso de la interleucina 15 (IL-15) que estimula la proliferación y maduración de estas células; el aumento de catecolaminas y la perfusión e infiltración aumentada hacia tejidos transformados, pueden explicar el efecto agudo y crónico del ejercicio.

A pesar de las evidencias encontradas, aun no es claro el tipo de ejercicio físico o la dosificación adecuada para lograr potencializar la función de las células NK para la prevención y tratamiento de enfermedades. Es por eso que, el objetivo de la presente revisión sistemática, fue analizar el efecto de diferentes intervenciones con ejercicio físico, sobre la respuesta de células NK en mujeres sanas y con CM.

Método

Se realizaron dos búsquedas diferentes en las bases de datos Web of Science, Scopus, Ebsco y PubMed. La primer búsqueda se enfocó en artículos sobre intervenciones con ejercicio físico en mujeres sanas utilizando las siguientes palabras claves y operadores booleanos: “*physical activity OR exercise OR training AND natural killer AND female OR women*”. Los criterios de inclusión para esta búsqueda fueron: mujeres adultas y clínicamente sanas, sin padecimientos crónicos o agudos. Para la segunda búsqueda, que fue enfocada en intervenciones con ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama o sobrevivientes, se utilizaron: “*breast cancer AND physical activity OR exercise OR training AND natural killer*” y los criterios de inclusión fueron: mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama o sobrevivientes en estadios del 0-III. En ambos casos se buscó que entre las variables evaluadas se encontrara el análisis del número de células NK y/o su actividad citotóxica. Se incluyeron estudios entre 1985 y 2018.

Resultados

Entre las dos búsquedas se encontraron un total de 355 artículos de los cuales se excluyeron 337 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión, información irrelevante y/o por duplicidad. Se agregaron siete estudios adicionales a partir de referencias en la literatura identificada. Finalmente, se obtuvieron como resultado, veinticinco artículos elegibles: catorce intervenciones en mujeres sanas (Figura 1) y once intervenciones en mujeres con cáncer de mama o sobrevivientes (Figura 2).

Los catorce artículos incluidos sobre intervenciones en mujeres sanas se encontraban entre el periodo del año 1985 y 2018 y las edades de las participantes se encontraban desde los 18 a los 87 años (Tabla 1).

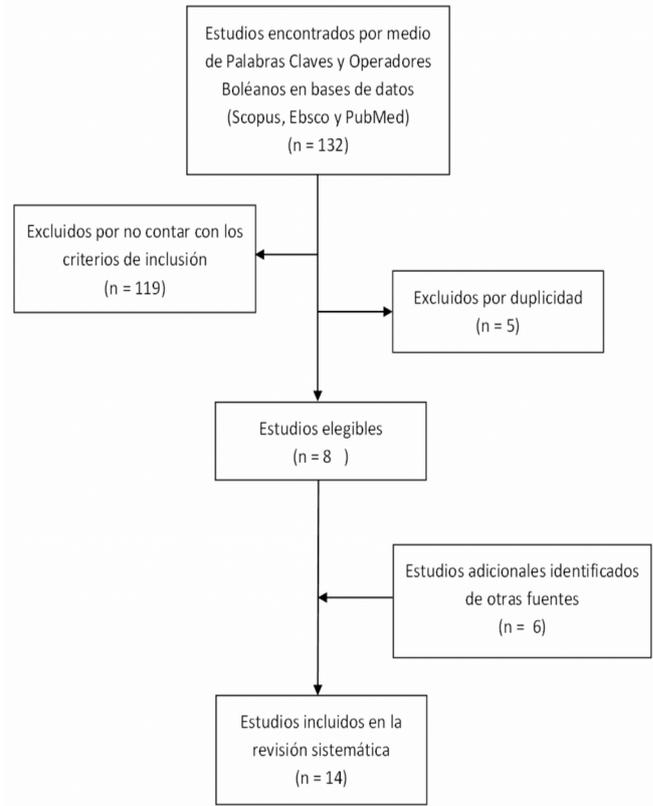


Figura 1. Etapas de selección de los estudios en mujeres sanas.

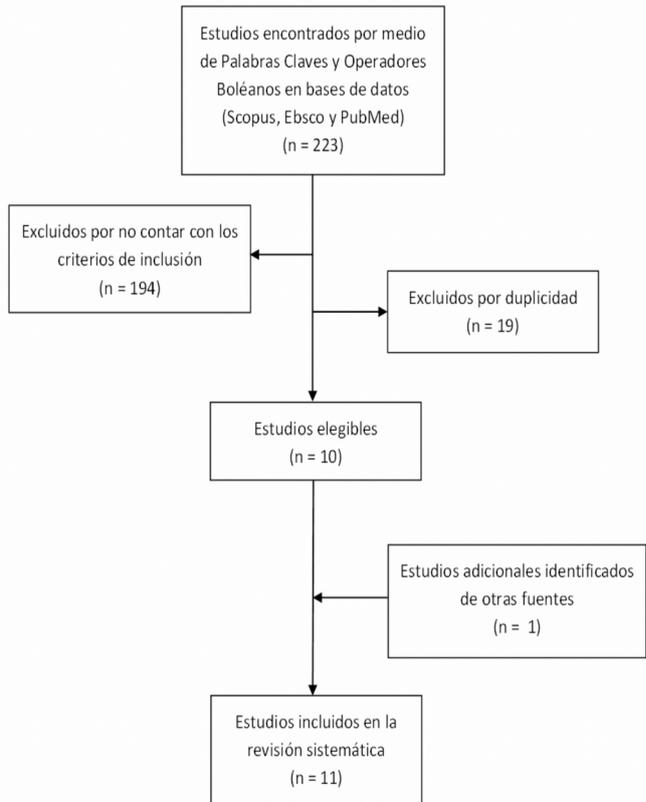


Figura2. Etapas de selección de los estudios en mujeres con cáncer de mama o sobrevivientes.

Respecto al tipo de intervención, siete estudios analizaron el efecto relacionado a una carga única de ejercicio (efecto agudo)⁷⁻¹³, otros cuatro el efecto tras un programa de entrenamiento (efecto crónico)¹⁴⁻¹⁷ y tres analizaron ambas respuestas¹⁸⁻²⁰. De las

Tabla 1. Características de los estudios en mujeres sanas

Estudio	Diseño	Población	Intervención con ejercicio físico	Marcadores y técnicas de análisis para células NK	Resultados
Brahmi et al., 1985 ⁷	Grupo de ejercicio (n = 5)	31 - 37 años	Tipo: Aerobio incremental Duración: 10-15 minutos Intensidad: hasta el agotamiento	CD3 CD57 CD16 Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto agudo: ↑ Células NK ↑ NKCA
Crist et al., 1989 ⁸	Grupo de ejercicio sedentario (n = 7) Grupo de ejercicio entrenado (n = 7)	72±1 años ambos grupos	Tipo: Aerobio continuo Duración: 20 minutos Intensidad: 50% FCM	Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto agudo: ↑ NKCA En ambos grupos
Fiatarone et al., 1989 ⁹	Grupo de ejercicio jóvenes (n = 8) Grupo de ejercicio mayores (n = 9)	Jóvenes 21-39 años Mayores ≥ 65 años	Tipo: Aerobio incremental Duración: 10 minutos Intensidad: hasta el agotamiento	CD16 CD56 Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto agudo: ↑ Células NK ↑ NKCA En ambos grupos
Moyna et al., 1996 ¹⁰	Grupo de ejercicio (n = 32) Grupo control (n = 32)	24 años ambos grupos	Tipo: Aerobio incremental Duración: 12 minutos Intensidad: 55-80 % VO _{2pico}	CD3 Anti CD16 Anti CD56 Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto agudo: ↑ Células NK ↑ NKCA en grupo de ejercicio
Fahlman et al., 2000 ¹⁸	Grupo de ejercicio (n = 15) Grupo control (n = 14)	70-87 años ambos grupos	Tipo: Aerobio Duración: 20 minutos Intensidad: 70 % FCR Tipo: Aerobio Frecuencia: 3x/semana Duración: 10 semanas Intensidad 70 % FCR	Ensayo de toxicidad contra línea celular K562 CD3 CD16 CD56	Efecto agudo: ↑ NKCA Efecto crónico: ↑ Células NK en grupo control ↓ Células NK en grupo de ejercicio
Miles et al., 2003 ¹⁴	Grupo de ejercicio UPPER (n = 30) Grupo de ejercicio TOTAL (n = 30)	18-30 años ambos grupos	Tipo: Anaerobio Frecuencia: 3x/semana Duración: 24 semanas Intensidad: 75% 1RM	CD3 CD16 CD56	Efecto crónico: ↔ Células NK
Suzui et al., 2004 ¹⁵	Grupo de ejercicio (n = 8) Grupo control (n = 7)	20 años ambos grupos	Tipo: Aerobio y Anaerobio Frecuencia: 6x/semana Duración: 4 semanas Intensidad: Vigorosa	CD3 CD16 CD56 Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto crónico: ↓ Células NK ↓ NKCA En ambos grupos
Ogawa et al., 2005 ¹¹	Grupo de ejercicio jóvenes sedentarias 25 ± 1 años (n = 8) Grupo de ejercicio mayores sedentarias 64 ± 1 años (n = 8) Grupo de ejercicio mayores entrenadas 63 ± 1 años (n = 8)		Tipo: Aerobio Duración: 30 min Intensidad: 70-75% VO _{2pico}	CD3 CD16 CD56 Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto agudo: ↑ Células NK en todos los grupos ↑ NKCA en grupo de ejercicio mayores sedentarias
McFarlin et al., 2005 ¹²	Grupo de ejercicio (n = 19) Grupo control (n = 19)	65-80 años ambos grupos	Tipo: Anaerobio Duración: 3 sets de 8 repeticiones Intensidad: 80% 1RM Tipo: Anaerobio Frecuencia: 3x/semana Duración: 80% 1RM	CD3 CD56 Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto agudo: ↑ Células NK ↑ NKCA en grupo de ejercicio Efecto crónico: ↑ NKCA en grupo de ejercicio
Raso et al., 2007 ¹⁶	Grupo de ejercicio (n = 21) Grupo control (n = 21)	60-77 años ambos grupos	Tipo: Anaerobio Frecuencia: 3x/semana Duración: 4 semanas Intensidad: 60 % 1RM	CD3 CD56 Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto crónico: ↔ Células NK ↔ NKCA En ambos grupos
Campbell et al., 2008 ¹⁷	Grupo de ejercicio (n = 50) Grupo control (n = 50)	50-70 años ambos grupos	Tipo: Aerobio y Anaerobio Frecuencia: 5x/semana Duración: 48 semanas Intensidad: 40-75 % FCM	CD3 CD16 CD56 Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto crónico: ↔ Células NK ↔ NKCA En ambos grupos
Huang et al., 2010 ¹²	Grupo de bomberas (n = 10)	32 años	Tipo: Aerobio Duración: 37 minutos Intensidad: 60% VO _{2máx}	CD3 CD56	Efecto agudo: ↑ Células NK
Millard et al., 2013 ¹³	Grupo de ejercicio (n = 10)	25-45 años	Tipo: Aerobio Duración: 1-2 minutos Intensidad: 120-150 latidos por minuto	CD3 CD16 CD56 NKG2D NKGDA Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto agudo: ↑ Células NK ↔ NKCA
Schenk et al., 2018 ²⁰	Grupo de ejercicio (n = 10) Grupo control (n = 7)	50-60 años ambos grupos	Tipo: Aerobio incremental Duración: 15 minutos Intensidad: hasta el agotamiento Tipo: Aerobio Frecuencia: 2-3x/semana Duración: 4 semanas Intensidad: 70-75 % FCM	CD3 CD56 KIR2DS4 KIR3DL1	Efecto agudo: ↑ KIR2DS4 en grupo de ejercicio Efecto crónico: ↔ Células NK En ambos grupos

NK: *Natural Killer*; NKCA: Actividad Citotóxica de células *Natural Killer*; FCR: Frecuencia Cardíaca de Reserva; FCM: Frecuencia Cardíaca Máxima; RM: Repetición Máxima; VO_{2máx}: Consumo Máximo de Oxígeno; VO_{2pico}: Consumo Pico de Oxígeno; ↑: Incremento significativo; ↓: Decremento significativo; ↔: Sin diferencias estadísticamente significativas.

intervenciones agudas, el 90 % fueron de tipo aerobio^{7-13,18,20} y el 10 % anaerobio¹⁹. En el caso de las intervenciones crónicas el 43 % fueron anaerobias^{14,16,19}, 29 % aerobias^{18,20} y el otro 29 % combinaron ambos tipos^{15,17}.

Para este grupo, en el 100 % de las sesiones agudas se observaron efectos positivos respecto a algún parámetro de las células NK (número y/o actividad citotóxica), mientras que en las sesiones donde se pretendía evaluar el efecto crónico, solo en un estudio se pudo observar un incremento de estos parámetros¹⁹.

Sólo cuatro de los autores no reportaron el estado de condición física previa de las participantes^{10,13,19,20}.

Para la evaluación de las células NK se utilizaron diversas combinaciones de técnicas y de marcadores, es decir, la combinación de anticuerpos utilizados para detectar a las células NK utilizando citometría de flujo; los más comunes fueron los marcadores de superficie CD3, CD16 y CD56. La determinación del conteo o proporción de estas células en todos los artículos revisados fue realizada por medio de citometría de flujo. El 79 % de los estudios analizaron tanto el número de células NK como su

actividad citotóxica^{7,9-11,13,15-20}, el 14.28 % solo el conteo^{12,14} mientras que el 7 % únicamente reportó la actividad citotóxica⁸. La actividad citotóxica se determinó utilizando un modelo de citotoxicidad *in vitro* en la línea celular K562^{10,11,15,17,18}. En algunos de los casos se utilizaron otras combinaciones de marcadores de superficie y receptores de activación e inhibición de células NK como los receptores de tipo inmunoglobulina (KIR), receptores citotóxicos naturales (NCR) o receptores de la familia lectina tipo C³⁻⁵.

En general, diez de las intervenciones encontraron un efecto positivo significativo en alguno de los parámetros de estas células^{7-13,18-20}, en tres no se observaron diferencias significativas^{14,16,17} y solo en dos disminuyeron las NK por efecto del ejercicio físico^{15,18}.

En cuanto a los estudios en mujeres con CM (Tabla 2), fueron encontradas once intervenciones entre el periodo de 1994 y 2018; las edades de las participantes fueron entre 18 y 72 años donde sólo cuatro autores reportaron la condición física previa de las participantes²²⁻²⁵.

Tabla 2. Características de los estudios en mujeres con cáncer de mama o sobrevivientes

Estudio	Diseño	Población	Intervención con ejercicio físico	Marcadores y técnicas de análisis para células NK	Resultados
Peters et al., 1994 ²⁶	Grupo de ejercicio (n = 24)	Edad: 49 ± 6 años Estadio: I-II Post-tratamiento (no reportado)	Tipo: Aerobio Frecuencia: 5x/semana Duración: 29 semanas Intensidad: 67.1 ± 13.3 watt	CD56	Efecto crónico: ↔ Células NK ↑ NKCA
Nieman et al., 1995 ²⁸	Grupo de ejercicio (n = 6) Grupo control (n = 6)	Edad: 35-72 años Estadio: I-III Post-tratamiento (Quimioterapia/Radioterapia)	Tipo: Aerobio y Anaerobio Frecuencia: 3x/semana Duración: 8 semanas Intensidad: 75 % FCM	CD3 CD16 CD56 Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto crónico: ↔ Células NK ↔ NKCA En ambos grupos
Fairey et al., 2005 ²¹	Grupo de ejercicio (n = 25) Grupo control (n = 28)	Edad: 50- 69 años Estadio: I-III Post-tratamiento (Quimioterapia/Radioterapia)	Tipo: Aerobio Frecuencia: 3x/semana Duración: 15 semanas Intensidad: 70-75% VO _{2pico}	CD16 CD56 Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto crónico: ↔ Células NK ↑ NKCA En grupo de ejercicio
Mohamady et al., 2013 ³⁰	Grupo de ejercicio (n = 20) Grupo control (n = 20)	Edad: 40-60 años Estadio: no reportado Post-cirugía	Tipo: Aerobio y anaerobio Frecuencia: 5x/semana Duración: 12 semanas Intensidad: moderada	CD56	Efecto crónico: ↑ NKCA En grupo de ejercicio
Saxton et al., 2014 ²⁹	Grupo de ejercicio (n = 44) Grupo control (n = 41)	Edad: 55 años Estadio: I-III Post-tratamiento (Cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapia endocrina)	Tipo: Aerobio y Anaerobio Frecuencia: 3x/semana Duración: 24 semanas Intensidad: 65-85 % FCM	CD3 CD16 CD56 Ensayo de toxicidad contra línea celular K562	Efecto crónico: ↔ Células NK ↔ NKCA En grupo de ejercicio
Evans et al., 2015 ²²	Grupo de ejercicio (n = 9) Grupo de ejercicio con mujeres sanas (n = 9)	Edad: 40-70 años Estadio: I-III Post-tratamiento (Cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapia endocrina)	Tipo: Aerobio Duración: 30 minutos Intensidad: 60% VO _{2pico}	CD3 CD16 CD56	Efecto agudo: ↑ Células NK En ambos grupos
Zimmer et al., 2015 ²⁵	Grupo de ejercicio (n = 14) Grupo de ejercicio con mujeres sanas (n = 14)	Edad: ≥ 18 años Estadio: no reportado Post-tratamiento (quimioterapia/radioterapia)	Tipo: Aerobio Duración: 2-3 horas Intensidad: Vigoroso	CD3 CD16 CD19 NKG2D	Efecto agudo: ↑ Células NK ↑ NKG2D En ambos grupos
Kim et al., 2015 ²³	Grupo de ejercicio (n = 20)	Edad: 41-55 años Estadio: I-III Durante tratamiento (quimioterapia/radioterapia)	Tipo: Aerobio Frecuencia: 5x/semana Duración: 12 semanas Intensidad: 40-60% FCR	No reportado	Efecto crónico: ↑ Células NK en estadio II
Hagstrom et al., 2016 ²⁴	Grupo de ejercicio (n = 20) Grupo control (n = 19)	Edad: 18-70 años Estadio: I-III Post-tratamiento (quimioterapia/radioterapia)	Tipo: Anaerobio Frecuencia: 3 x/semana Duración: 16 semanas Intensidad: 80 % 1RM	CD3 CD56 CD107 Granzyme B Perforin	Efecto crónico: ↔ Células NK ↔ NKCA En ambos grupos
Schmidt et al., 2018 ³²	Grupo de ejercicio aerobio (n= 20) Grupo de ejercicio anaerobio (n= 21) Grupo control (n= 20)	Edad = 18-70 años Estadio: cáncer de mama primario de riesgo moderado o alto Durante tratamiento (quimioterapia)	Tipo: Aerobio y Anaerobio Frecuencia: 2x/semana Duración: 12 semanas Intensidad: 11-14 en la Escala de Borg	CD3 CD16 CD56	Efecto crónico: ↓ Células NK En todos los grupos
Sagarra-Romero et al., 2018 ²⁷	Grupo de ejercicio (n = 11) Grupo control (n = 11)	Edad: < 60 años Edad: I-II Durante tratamiento (quimioterapia)	Tipo: Aerobio Frecuencia: 3x/semana Duración: 18-22 semanas Intensidad: 60-70 % VO _{2pico}	CD3	Efecto crónico: ↔ Células NK En ambos grupos

NK: Natural Killer; NKCA: Actividad Citotóxica de células Natural killer; FCR: Frecuencia Cardiaca de Reserva; FCM: Frecuencia Cardiaca Máxima; RM: Repetición Máxima; VO_{2pico}: Consumo Pico de Oxígeno; ↑: Incremento significativo; ↓: Decremento significativo; ↔: Sin diferencias estadísticamente significativas.

Respecto al tipo de intervención, dos analizaron el efecto agudo del ejercicio físico^{23,26} y ambas fueron de tipo aerobio. El efecto crónico fue evaluado en nueve estudios de los cuales cuatro fueron aerobios^{22,24,27,28}, uno anaerobio²⁵ y tres mixtos (aerobio - anaerobio)²⁹⁻³¹.

En las dos sesiones agudas se observaron efectos positivos respecto a algún parámetro de las células NK (número y/o actividad citotóxica), mientras que en las sesiones donde se pretendía evaluar el efecto crónico, solo en el 45 % se pudo observar un incremento de alguno de estos parámetros^{19,22,24,27,32}.

Para la evaluación de las células NK se utilizaron también diversas combinaciones de técnicas y de marcadores. El 50 % de los estudios evaluaron tanto el número, por medio de citometría de flujo, como la actividad citotóxica^{22,24,26,27,29,30}, mediante la citotoxicidad in vitro contra la línea celular K562 y el uso de receptores de activación e inhibición. El 42 % sólo analizó el conteo^{23,28,32,33}, donde los marcadores de superficie más reportados fueron anti CD3, anti CD16 y anti CD56. Por último, el 8 % analizó únicamente la actividad citotóxica.

Se observó que, seis de las once intervenciones, mostraron un efecto positivo en alguno de los parámetros de estas células^{22-24,26,27,32}, en tanto que, en cuatro no se observaron diferencias significativas^{25,28-30} y en los dos restantes estudios se observó una disminución de las NK^{26,33}.

En tres de los estudios, la intervención con ejercicio físico, se realizó durante el tratamiento oncológico de quimioterapia y/o radioterapia^{24,28,33}, mientras en el resto de los estudios, la actividad física se aplicó de tres meses hasta los seis años posterior al tratamiento médico^{22-26,29,30,32}, sin embargo en algunos de los casos no se reportó con claridad el estadio y/o tratamiento oncológico^{26,27}.

Discusión

El ejercicio físico agudo incrementa el número y la inmunogenicidad de las células NK en mujeres sanas y con CM. Sin embargo, aún no es claro el mecanismo del efecto crónico del ejercicio en estas células. Aunque algunos de los estudios revisados muestran una respuesta crónica de las células NK al ejercicio físico, no es posible estandarizar las características de la carga de ejercicio más adecuada para generar cambios en la respuesta inmune de estas células debido a la variabilidad metodológica en las intervenciones.

En la respuesta aguda, se observó un incremento de células NK en sangre periférica a partir del primer minuto de ejercicio¹³ independientemente si es de tipo aerobio^{7,8,10-12,18,20,25} o anaerobio¹⁹ tanto en mujeres sanas como en mujeres con antecedentes de CM, respuesta que se mantiene durante las dos horas posteriores al esfuerzo físico. Este efecto se podría atribuir a la producción de citocinas durante la contracción muscular, las cuales generan un aumento en la proliferación, maduración e incluso activación de estas células; además de activarse la vía dependiente de epinefrina lo que implica la movilización de estas células^{3,4,34}.

La respuesta al ejercicio es similar en mujeres sanas y sobrevivientes de CM según se ha observado en estudios como el de Evans²³, quienes lograron contrastar la respuesta de estas células después de 30 minutos de ejercicio, encontrando una respuesta similar en ambos grupos aunque con mayor intensidad en el grupo de mujeres sanas. Por su parte, Zimmer²⁶ y colaboradores, observaron una disminución de estas células al término de un medio maratón, aunque con un aumento significativo en el receptor de activación NKG2D en ambos grupos. Esta disminución de NK podría explicarse debido a un proceso de inmunosupresión, provocado por el alto nivel de exigencia que implica un medio maratón, es sabido que altas intensidades de ejercicio pueden inducir una inmunosupresión aún en sujetos sanos³.

Por otra parte, la respuesta crónica de las células NK al efecto del ejercicio no ha logrado esclarecerse, por la contrariedad en los resultados de los estudios analizados. En mujeres sanas activas o sedentarias no se observó incremento en el número de células NK después de las intervenciones^{14,16-18,20}, solo en una de ellas se incrementó significativamente la actividad citotóxica¹⁹; inclusive se observó una disminución, tanto en el conteo como en la actividad citotóxica, después de un entrenamiento intensivo pretemporada en jugadoras de voleibol¹⁵. En contraste, las mujeres con antecedentes de CM, que realizaron ejercicio posterior a su tratamiento oncológico, obtuvieron un aumento significativo principalmente en la actividad citotóxica de las células NK^{22,27,31}, pero la respuesta fue distinta en mujeres que participaron durante el tratamiento oncológico, ya que de tres intervenciones, solo en una de ellas se pudo observar un aumento en el número de NK circulantes, en seis pacientes una vez que se clasificó por estadios²⁴. Sin embargo Schmidt³³ encontró una disminución de estas células en sus tres tipos de muestra (intervención aerobia, intervención anaerobia y grupo control) lo que permite descartar presencia de inmunosupresión, por efecto del ejercicio a intensidad moderada y se hace atribuible, la respuesta al tratamiento oncológico, que tienen en común los tres grupos.

Hasta el momento, existe falta de información más específica en los estudios que permitan establecer pautas para comprender el comportamiento de estas células en relación con el efecto crónico al ejercicio físico para población sana y enferma. En el caso de las mujeres con antecedentes de CM, el tiempo transcurrido después de finalizar su tratamiento oncológico o la declaración de los fármacos utilizados durante su tratamiento, daría mayor claridad a la relación causa-efecto. Esta falta de especificaciones metodológicas en los procedimientos, limita la posibilidad de realizar comparaciones entre las diferentes investigaciones.

Respecto a la técnica de análisis de las células NK por citometría de flujo, se sugiere establecer un inmunofenotipo básico y universal, para la evaluación de la cantidad y la actividad citotóxica de estas células, ya que las metodologías utilizadas en los estudios incluidos en esta revisión, fueron muy variables. Se propone, como mínimo, la identificación de los marcadores CD3, CD16 y CD56, característicos de células NK, resaltando la importancia del análisis de ambos parámetros en conjunto (cantidad y actividad citotóxica), para poder establecer, con mayor certeza, el efecto que produce un tratamiento (como el ejercicio físico), sobre el conteo y estado de activación de estas células.

La principal limitación de esta revisión fue la dificultad, para hacer una comparativa más precisa entre los estudios. La variabilidad entre las edades era amplia, aún dentro de un mismo estudio, faltaba información detallada en la descripción de algunas de las intervenciones con ejercicio, las técnicas de medición de las células NK diferían de un autor a otro e incluso, la diferencia entre los equipos utilizados para su medición era diferente.

Como aplicaciones prácticas para futuros estudios, se destaca la importancia de contar con criterios de selección de muestra más específicos, así como el establecimiento de una técnica básica para la evaluación de células NK.

Finalmente, se puede sugerir que las células NK presentan una respuesta al ejercicio independientemente de la edad (18 a 87 años), de su condición física (sedentaria o activa) y de su condición de salud (sanas o con antecedentes de CM). Como resultado del análisis de esta revisión, se pudo observar que las intervenciones donde no se encontraron efectos positivos, coincidían en metodologías que incluían intervenciones con ejercicio anaerobio y al uso de intensidades vigorosas, siendo el ejercicio de tipo aerobio a intensidad moderada, el que mostró resultados más favorables. Debido al papel que juegan estas células del sistema inmune, en el desarrollo y tratamiento de pacientes con cáncer, resulta evidente la necesidad de realizar más estudios, para poder establecer al ejercicio físico como parte fundamental de la prevención y tratamiento integral contra el CM.

Autoría. Todos los autores han contribuido intelectualmente en el desarrollo del trabajo, asumen la responsabilidad de los contenidos y, asimismo, están de acuerdo con la versión definitiva del artículo. **Financiación.** Los autores declaran no haber recibido financiación. **Agradecimientos.** Esta investigación se realizó con apoyo del Programa para el Fortalecimiento de la Calidad Educativa y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (EQM No. 921923). **Conflicto de intereses.** Los autores declaran no tener conflicto de intereses. **Origen y revisión.** No se ha realizado por encargo, la revisión ha sido externa y por pares. **Responsabilidades éticas.** Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos están conforme a las normas éticas de la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Confidencialidad: Los autores declaran que han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros para acceder a los datos de las historias clínicas para poder realizar este tipo de publicación con el objeto de realizar una investigación/divulgación para la comunidad. Privacidad: Los autores declaran que no aparecen datos de los pacientes en este artículo.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control, 2019. (Acceso: 03/05/2020). Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
- Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metab.* 2016;23(3):1-9.
- Idorn M, Hojman P. Exercise-dependent regulation of NK cells in cancer protection. *Trends Mol Med.* 2016;22(7):565-77.
- Koelwyn GJ, Quail DF, Zhang X, White RM, Jones LW. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(10):620-32.
- Paul S, Lal G. The molecular mechanism of natural killer cells function and its importance in cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2017;13(8):1-15.
- Kindt T, Goldsby R, Osborne B. *Inmunología de Kuby*. 6ta ed. En: de León Fraga J, editor. México: McGraw Hill Interamericana; 2007. p. 53-77.
- Brahmi Z, Thomas JE, Park M, Park M, Dowdeswell IRG. The effect of acute exercise on natural killer-cell activity of trained and sedentary human subjects. *J Clin Immunol.* 1985;5(5):321-8.
- Crist DM, Mackinnon L, Thompson R, Atterbom H, Egan PA. Physical exercise increases natural cellular-mediated tumor cytotoxicity in elderly women. *Gerontology.* 1989;35(2-3):66-71.
- Fiatorone MA, Morley JE, Bloom ET, Benton D, Solomon GF, Makinodan T. The effect of exercise on natural killer cell activity in young and old subjects. *J Steroid Biochem.* 1989;44(2):37-45.
- Moyna NM, Acker GR, Weber KM, Fulton JR, Robertson RJ, Goss FL, et al. Exercise-induced alterations in natural killer cell number and function. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;74(3):227-33.
- Ogawa K, Oka J, Yamakawa J, Higuchi M. A single bout of exercise influences natural killer cells in elderly women, especially those who are habitually active. *J Strength Cond Res.* 2005;19(1):45-50.
- Huang CJ, Webb HE, Garten RS, Kamimori GH, Acevedo EO. Psychological stress during exercise: Lymphocyte subset redistribution in firefighters. *Physiol Behav.* 2010;101(3):320-6.
- Millard AL, Valli P V, Stussi G, Mueller NJ, Yung GP, Seebach JD. Brief exercise increases peripheral blood NK cell counts without immediate functional changes, but impairs their responses to ex vivo stimulation. *Front Immunol.* 2013;4(125):1-12.
- Miles MP, Kraemer WJ, Nindl BC, Grove DS, Leach SK, Dohi K, et al. Strength, workload, anaerobic intensity and the immune response to resistance exercise in women. *Acta Physiol Scand.* 2003;178(2):155-63.
- Suzui M, Kawai T, Kimura H, Takeda K, Yagita H, Okumura K, et al. Natural killer cell lytic activity and CD56dim and CD56 bright cell distributions during and after intensive training. *J Appl Physiol.* 2004;96(6):2167-73.
- Raso V, Benard G, Da Silva Duarte AJ, Natale VM. Effect of resistance training on immunological parameters of healthy elderly women. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(12):2152-9.
- Campbell PT, Wener MH, Sorensen B, Wood B, Chen-Levy Z, Potter JD, et al. Effect of exercise on in vitro immune function: A 12-month randomized, controlled trial among postmenopausal women. *J Appl Physiol.* 2008;104(106):1648-55.
- Fahlman MM, Boardley D, Flynn MG, Braun WA, Lambert CP, Bouillon LE. Effects of endurance training on selected parameters of immune function in elderly women. *Gerontology.* 2000;46(2):97-104.
- Mcfarlin BK, Flynn MG, Phillips MD, Stewart LK, Timmerman KL. Chronic resistance training improves Killer cell activity in older women. *J Gerontol.* 2005;60(10):1315-8.
- Schenk A, Pulverer W, Koliymitra C, Bauer CJ, Ilic S, Heer R, et al. Acute Exercise increases the expression of KIR2DS4 by promoter demethylation in NK cells. *Int J Sports Med.* 2018;40(1):62-70.
- Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J Appl Physiol.* 2005;98(4):1534-40.
- Evans ES, Hackney AC, McMurray RG, Randell SH, Muss HB, Deal AM, et al. Impact of acute intermittent exercise on natural killer cells in breast cancer survivors. *Integr Cancer Ther.* 2015;14(5):436-45.
- Jeong-Kim J, Shin YA, Hwa-Suk M. Effect of a 12-week walking exercise program on body composition and immune cell count in patients with breast cancer who are undergoing chemotherapy. *J Exerc Nutr Biochem.* 2015;19(3):255-62.
- Hagstrom AD, Marshall PWM, Lonsdale C, Papalia S, Cheema BS, Toben C, et al. The effect of resistance training on markers of immune function and inflammation in previously sedentary women recovering from breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast*
- Zimmer P, Bloch W, Schenk A, Zopf EM, Hildebrandt U, Streckmann F, et al. Exercise-induced natural killer cell activation is driven by epigenetic modifications. *Int J Sports Med.* 2015;36(6):510-5.
- Peters C, Lotzerich H, Niemeier B, Schule K, Uhlenbruck G. Influence of a moderate exercise training on natural killer cytotoxicity and personality traits in cancer patients. *Anticancer Res.* 1994;14(3a):1033-6.
- Sagarra-Romero L, Ruidiaz, M, Calero-Morales S, Monroy-Antón A. Influence of exercise programme on blood immune function in woman with breast cancer. *Med Sport.* 2018;71(4):604-16.
- Nieman DC, Cook VD, Henson DA, Suttles J, Rejeski W, Ribisl PM, et al. Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients. *Int J Sport Med.* 1995;16(5):334-7.
- Saxton JM, Scott EJ, Daley AJ, Woodroffe MN, Mutrie N, Crank H, et al. Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating intervention on indices of psychological health status, hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and immune function after e
- Mohamady TM, Borhan WH, Abdallah W, Abdelghani S. Effect of selected exercise program on natural killer cytotoxic cells activity of post-mastectomy patients. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2013;2(2):114-9.
- Raghavendra MR, Nagendra HR, Nagarathna R, Vinay C, Chandrashekara S, Gopinath KS, et al. Influence of yoga on

- [mood states, distress, quality of life and immune outcomes in early stage breast cancer patients undergoing surgery. Int J Yoga. 2008;1\(1\):11-20](#)
32. [Schmidt T, Jonat W, Wesch D, Oberg H-H, Adam-Klages S, Keller L, et al. Influence of physical activity on the immune system in breast cancer patients during chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. 2018;144\(3\):579-86.](#)
33. [Cao Dinh H, Beyer I, Mets T, Onyema OO, Njemini R, Renmans W, et al. Effects of physical exercise on markers of cellular immunosenescence: a systematic review. Calcif Tissue Int. 2016;100\(2\):193-215.](#)
34. López J, Fernández A. Fisiología del ejercicio. 3a ed. En: Alcocer A, editor. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 939-47.