

# TRABAJO FIN DE GRADO

*Ejercicio físico y cáncer: el lactato, ¿un metabolito aliado o enemigo?*

*REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA*

CURSO 2023-2024

Grado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte



**COMILLAS**  
UNIVERSIDAD PONTIFICIA

ICAI

ICADE

CIHS

**Alumno:** Guillermo Sánchez Rodrigo

**Director:** Bárbara Baeza Nadal

**Fecha:** 19/04/2024





# Índice

<b>1. Resumen/abstract</b> .....	3
<b>2. Justificación del tema elegido</b> .....	5
<b>3. Marco teórico/Revisión bibliográfica</b> .....	7
3.1. Concepto de actividad física .....	7
3.2. Lactato .....	7
3.2.1. Descripción biológica .....	7
3.2.2. Efectos que su presencia genera en la composición corporal .....	9
3.3. Cáncer .....	10
3.3.1. Estadística general.....	10
3.3.2. Descripción biológica .....	11
3.3.3. Causas y factores de riesgo .....	12
3.3.4. Tipos más predominantes .....	13
3.3.5. Respuesta del organismo, disfunción celular e inmunoterapia.....	16
3.4. Relación entre lactato y cáncer .....	17
3.4.1. Efecto Warburg .....	17
3.4.2. Nuevas terapias y lactato .....	18
<b>4. Objetivos</b> .....	20
<b>5. Método</b> .....	21
<b>6. Resultados/Análisis de la información recopilada</b> .....	23
6.1. Discusión.....	36
<b>7. Conclusiones</b> .....	41
<b>8. Referencias bibliográficas</b> .....	43



## 1. Resumen/abstract

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Existen numerosos tipos cuyos pronósticos y terapias pueden variar en función del paciente. A pesar de ello, la actividad física es considerada un importante medio de prevención y remisión de enfermedades por lo que su realización como complemento de las terapias antitumorales se constituye como una diana terapéutica.

Actualmente, se ha considerado como objeto de estudio la relación entre el cáncer y el lactato, un metabolito cuya producción es característica tras la realización de ejercicio físico. La presente revisión bibliográfica pretende examinar la influencia del lactato en la prevención y tratamiento del cáncer, explorando su participación en procesos metabólicos, composición corporal, fatiga muscular y acidosis. Asimismo, se debate la controversia sobre los efectos beneficiosos o perjudiciales del lactato en la lucha contra el cáncer, y se proponen posibles direcciones para futuras investigaciones en este campo. Además, se revisan estudios que analizan el impacto del lactato en el sistema inmunológico y su relevancia en la terapia contra el cáncer.

Por otra parte, se destaca la importancia del entrenamiento de resistencia y fuerza en pacientes con cáncer para mejorar tanto la calidad de vida como la eficacia de las terapias. También se subraya la relevancia crucial de la actividad física supervisada y la detección precoz del cáncer como estrategias fundamentales para optimizar los resultados en la lucha contra esta enfermedad.

En resumen, estos descubrimientos ponen de relieve la intrincada interacción entre el lactato, la actividad física y el cáncer, y resaltan la necesidad de abordar este tema desde una perspectiva multidisciplinaria en futuras investigaciones.

**Palabras clave:** cáncer, lactato, ácido láctico, actividad física.



## Abstract

Cancer is one of the leading causes of mortality worldwide. There are numerous types whose prognosis and therapies may vary depending on the patient. Despite this, physical activity is considered an important means of disease prevention and remission, and its use as a complement to antitumor therapies is a therapeutic target.

Currently, the relationship between cancer and lactate, a metabolite whose production is characteristic after physical exercise, has been considered as an object of study. The present literature review aims to examine the influence of lactate in the prevention and treatment of cancer, exploring its involvement in metabolic processes, body composition, muscle fatigue and acidosis. The controversy over the beneficial or detrimental effects of lactate in the fight against cancer is also discussed, and possible directions for future research in this field are proposed. In addition, studies analyzing the impact of lactate on the immune system and its relevance in cancer therapy are reviewed.

On the other hand, the importance of endurance and strength training in cancer patients to improve both quality of life and efficacy of therapies is highlighted. It also underlines the crucial relevance of supervised physical activity and early detection of cancer as key strategies to optimize outcomes in the fight against this disease.

In summary, these findings highlight the intricate interplay between lactate, physical activity and cancer, and highlight the need to approach this topic from a multidisciplinary perspective in future research.

**Key words:** cancer, lactate, lactic acid, physical activity.



## **2. Justificación del tema elegido**

El cáncer es uno de los mayores problemas sanitarios de la humanidad el cual constituye una tasa de mortalidad muy elevada. Debido a sus índices, se ha convertido en la primera causa de muerte en múltiples países y se espera que se convierta en la primera causa de muerte a nivel mundial (Leal et al., 2021)

Existen múltiples tratamientos y terapias oncológicas que a lo largo de los años se han implementado en pacientes con cáncer y han demostrado un avance notable. A pesar de ello, su mortalidad sigue siendo excesiva y sigue sin existir una investigación concluyente que ofrezca una solución definitiva y, por tanto, permita remitir el cáncer de manera absoluta. Este es el gran motivo por el que profesionales de la oncología trabajan y colaboran de manera extenuante en sus investigaciones para conseguir dar con la clave que los lleve a erradicar esta enfermedad que amenaza y amenazará a la humanidad.

En consonancia con lo desarrollado previamente, algunas de las últimas investigaciones están poniendo el foco en la influencia de la actividad física tanto en la prevención como en la remisión de enfermedades, entre ellas, el cáncer. En específico, el objeto de investigación se encuentra en la posible relación positiva/negativa caracterizada por las sustancias o metabolitos generados de manera consecuente e involuntaria por el cuerpo tras realizar actividad física y las enfermedades de carácter oncológico.

Este Trabajo de Fin de Grado (TFG) pretende investigar y revisar de manera científica la influencia que tienen estas sustancias generadas tras la actividad física, en concreto, el lactato, en la remisión y prevención del cáncer. Para ello se llevará a cabo una revisión bibliográfica donde se comparen artículos que evidencien sobre ambas posturas (lactato como factor positivo-negativo en la prevención y remisión del cáncer). Cabe destacar que la mirada de este trabajo es ambiciosa y que se plantearán, a raíz de las conclusiones obtenidas, futuras líneas de investigación sobre las cuales progresar y así poder aportar contenido de calidad a la rama de las ciencias de la salud.

Tras realizar una actividad de carácter académico universitario, recopilé diferente información sobre investigaciones donde se aplicó a ratones con



enfermedades oncológicas tratamientos de puntos de control inmunitarios complementados con lactato y que tuvieron como resultados una reducción masiva de la metástasis en las respectivas composiciones corporales. A su vez, mi interés se vio retroalimentado tras una visita organizada por la universidad a la Fundación UAPO donde se atienden a personas con diversos cánceres mediante prescripción de ejercicio físico. En dicha visita tuvimos la oportunidad de tratar con ellos y con el cuerpo técnico de la fundación que nos acogió y nos enseñó el tipo de rutinas que llevaban a cabo para ayudar, de manera altruista y sin ánimo de lucro, a múltiples personas de diversas edades que padecían de cáncer en ese mismo momento. Respecto a la revisión llevada a cabo, la controversia descubierta entre los artículos sobre la repercusión del lactato en el organismo me sorprendió y me llevó a articular interrogantes que hacían referencia a si realmente el lactato es un aliado o un enemigo.

Como futuro profesional de las Ciencias del Deporte, considero que realizar este trabajo puede ayudarme a conocer de manera evidenciada y profundizada los efectos y la repercusión que tiene el lactato que se genera tras realizar actividad física en la composición corporal. Además, es una buena oportunidad para dar voz y visibilidad y así concienciar de la importancia que tiene el ejercicio y un estilo de vida activo en la prevención y remisión de enfermedades.

Por último, me gustaría destacar que la conveniencia de realizar esta revisión reside en la formación de profesionales del deporte ya que los resultados obtenidos permiten hacer referencia a la prescripción de ejercicios y dinámicas deportivas para favorecer el bienestar de las personas con cáncer que constituyen actualmente un gran colectivo en la sociedad. Además, el ejercicio y el cáncer es un mercado emergente sobre el cual se sigue necesitando mucha investigación y formación.



### **3. Marco teórico/Revisión bibliográfica**

#### **3.1. Concepto de actividad física**

Según Vidarte Claros et al. (2011), la actividad física es un concepto polisémico debido a sus múltiples y diversos significados, manifestaciones y perspectivas que, en su totalidad, se complementan para dotarlo de importancia. Está directamente relacionado con la salud y se considera un medio intercesor fundamental que contribuye positivamente en la evolución física y en la mejora de la calidad de vida.

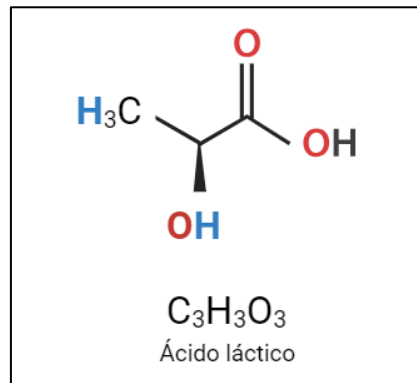
La Organización Mundial de la Salud (OMS) concibe la actividad física como un elemento que participa en el estado de salud de las personas y como el principal factor en la prevención de determinadas enfermedades como la obesidad. En específico, la actividad física es definida como “cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que produce un gasto energético por encima de la tasa de metabolismo basal. Incluye actividades de rutina diaria, como las tareas del hogar y del trabajo”. Además, la OMS evidencia que la inactividad física es uno de los mayores riesgos de mortalidad a nivel mundial y aporta diferentes recomendaciones para diferentes grupos de edad sobre la realización de actividad física con el objetivo de cultivar la salud (Organization, 2010).

#### **3.2. Lactato**

##### **3.2.1. Descripción biológica**

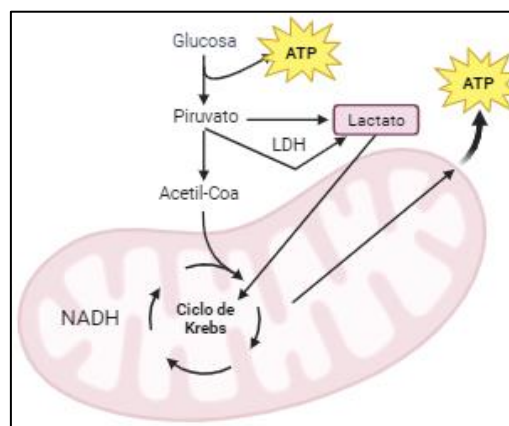
El lactato es un compuesto químico producido en el organismo durante la metabolización de la glucosa en condiciones de baja disponibilidad de oxígeno (anaeróbicas), como en situaciones de ejercicio vigoroso o en infecciones. A pesar de ello, en condiciones aeróbicas, cuando la glucosa es la fuente de combustible (alta disponibilidad de oxígeno) también existe producción de lactato (Li et al., 2022) ya que la evidencia científica defiende que en estas situaciones proporciona energía para el metabolismo aeróbico (Facey et al., 2013). Como nos indica (Brooks, 2007), se compone de una molécula de ácido láctico, el cual es un compuesto orgánico formado por la oxidación del grupo hidroxilo del ácido láctico. El ácido láctico está dissociado en aniones lactato y en iones de hidrógeno (Facey et al., 2013).



**Figura 1.** Estructura del ácido láctico.

Fuente: Martínez et al., 2021

El lactato se genera a través de la vía glucolítica o glucólisis, vía metabólica encargada de la degradación de la glucosa para la obtención de la energía en forma de ATP. Este proceso consiste en una serie de reacciones químicas ocurridas en el citoplasma celular que se dividen en dos fases: fase de inversión y fase de producción de energía (Berg et al., 2007). Es durante este suceso donde la glucosa se convierte en piruvato y, posteriormente, se reduce a lactato por la enzima deshidrogenasa (LDH) en condiciones de baja disponibilidad de oxígeno (O<sub>2</sub>). Dicha conversión citada es una reacción que regenera el NADH para que se siga produciendo el ATP necesario ya que el lactato puede ser reconvertido en piruvato y entrar en el ciclo de Krebs para la producción de energía (Li et al., 2022).

**Figura 2.** Generación de lactato y Ciclo de Krebs.

Fuente de elaboración propia



### 3.2.2. Efectos que su presencia genera en la composición corporal

El lactato ha sido tradicionalmente considerado como un producto de desecho metabólico perjudicial en condiciones de hipoxia derivado de la glucólisis, pero en investigaciones más recientes se ha demostrado que tiene múltiples funciones en el cuerpo y que puede actuar como un importante modulador del metabolismo y señalización celular. Como se ha comentado previamente, puede ser utilizado como fuente de energía por diferentes tejidos y células, como el corazón y los músculos esqueléticos (Li et al., 2022).

Según Facey et al. (2013), durante el ejercicio físico, las contracciones musculares provocan que las concentraciones de iones lactato e hidrógeno aumenten a niveles elevados. A su vez, destaca que las fibras de contracción rápida (empleadas en esfuerzos de alta intensidad) son más adecuadas para la generación de lactato, evidencia por la cual los corredores de 400 metros son más propensos a la acumulación de lactato que los corredores de maratón (Armstrong, 1988). Por tanto, el músculo se considera actualmente un consumidor de lactato y la velocidad a la que lo consume o utiliza depende de la velocidad diferentes aspectos fisiológicos como la velocidad del metabolismo basal, el flujo sanguíneo, la concentración de lactato, el tipo de fibra y el entrenamiento físico. El metabolismo del lactato es fundamental para mantener una alta tasa de glucólisis durante el ejercicio y así reconvertir el lactato en energía.

Estudios citados por Facey et al. (2013) corroboraban una evidente asociación entre la fatiga muscular y la producción de lactato, y entre la acidosis y el ácido láctico. Sin embargo, actualmente, se considera al lactato como una fuente de combustible para el metabolismo aeróbico, además de un intermediario en la reparación de heridas y en la regeneración de tejido (Gladden, 2004). Los músculos esqueléticos y el corazón utilizan este metabolito como combustible respiratorio para satisfacer la mayor demanda de energía. A su vez, el cerebro también utiliza el lactato para la respiración mitocondrial.

A modo de resumen, las conclusiones que establecen Facey et al. (2013) y otros autores como Li et al. (2022) hacen referencia a la consideración del lactato como protagonista en muchos procesos fisiológicos y patológicos, como la regulación



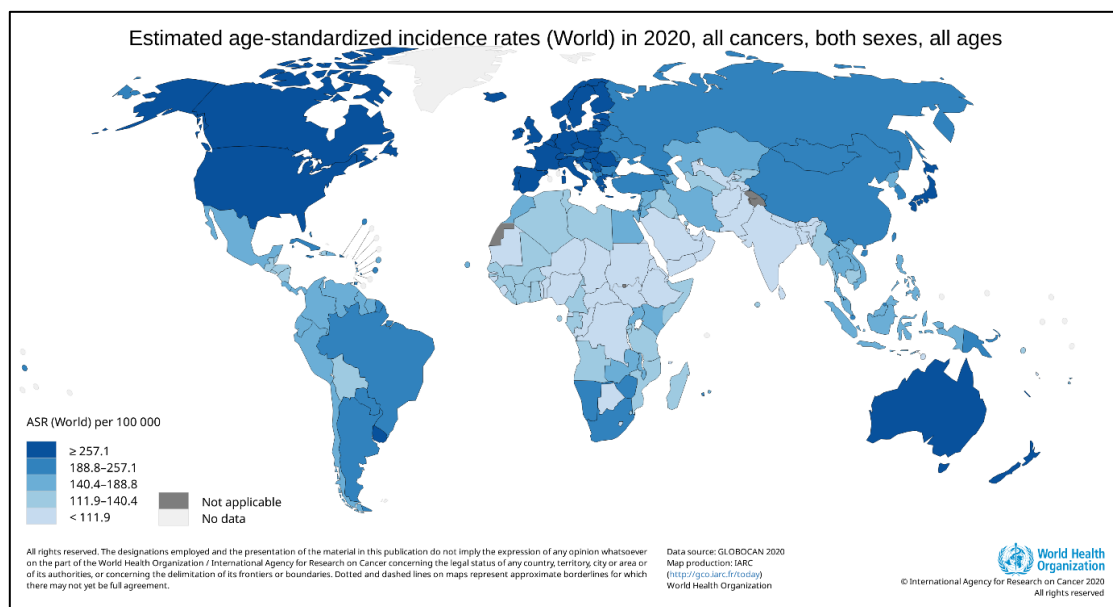
del metabolismo energético, las respuestas inmunitarias, la formación de la memoria, cicatrización de heridas y la remisión de tumores.

### 3.3. Cáncer

#### 3.3.1. Estadística general

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial (Fernández-Gómez & Díaz-Campo, 2018). Según la OMS (Organization, 2010) se prevé que el número de nuevos casos aumente cerca de un 70% a lo largo de los próximos años. En 2020 se estimaron aproximadamente 18,1 millones nuevos casos de cáncer en el mundo y se espera que en 2040 aumente hasta los 28 millones de casos nuevos diagnosticados (Oncología Médica, 2023). Es importante saber que entre un 30 y 50% de los casos se pueden evitar minimizando los factores de riesgo y empleando las estrategias preventivas recomendadas científicamente (Organization, 2010).

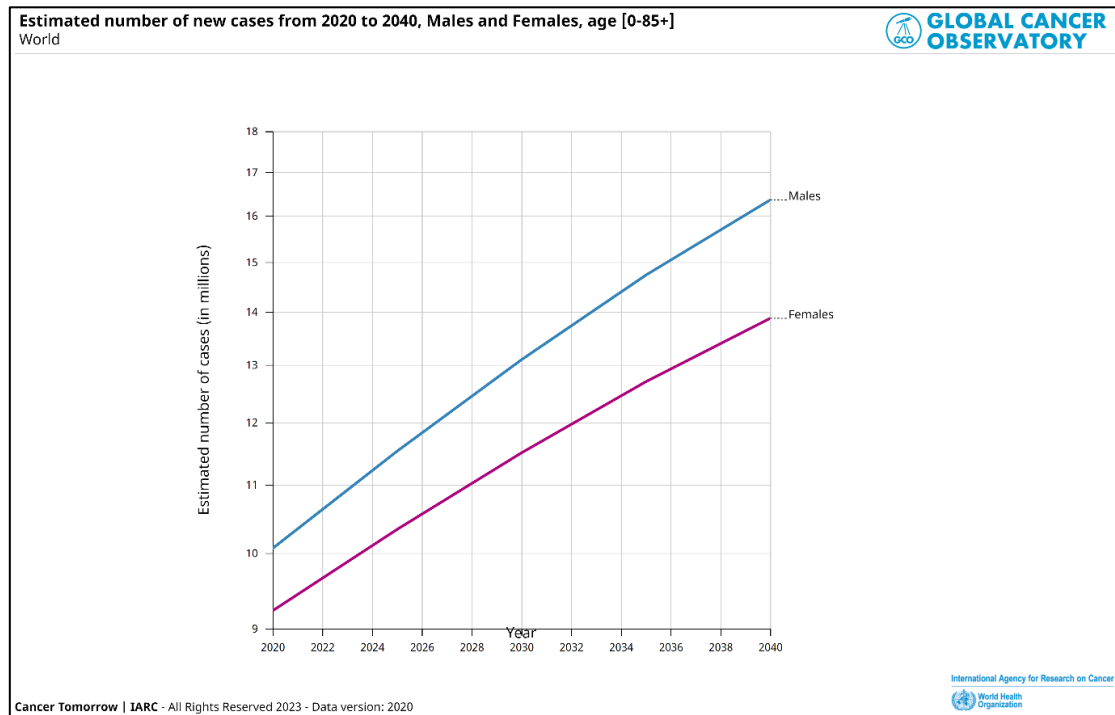
**Figura 3.** Incidencia del cáncer a nivel global por cada 100.000 habitantes.



Fuente: Organización Mundial de la Salud



**Figura 4.** Progresión de la incidencia a nivel mundial.



Fuente: Organización Mundial de la Salud

### 3.3.2. Descripción biológica

La palabra cáncer es un término muy amplio que hace referencia a un conjunto de enfermedades que pueden tener características completamente diferentes entre ellas. De hecho, pueden considerarse enfermedades independientes ya que cada tipo de cáncer tiene unas causas, una evolución y unos tratamientos específicos. A pesar de ello, todas ellas comparten un denominador común: las células cancerosas se caracterizan por una proliferación y diseminación sin control por todo el organismo (AECC, 2021).

El origen del cáncer ocurre en el preciso instante en el cual las células comunes se transforman en cancerosas al mismo tiempo que se multiplican sin control y comienzan a invadir tejidos y órganos (González Ramírez, 2018). Este proceso que se denomina carcinogénesis dura años y atraviesa diferentes fases hasta que, de forma masiva y acumulada, las células multiplicadas presentan cambios en sus estructuras (células malignas) y adquieren diferentes cualidades destacables como la capacidad de invadir tejidos y órganos, es decir, cáncer (AECC, 2021). Según González Ramírez (2018), la mayoría de las diversas hipótesis de los autores que



recoge en su estudio consideran al cáncer como una patología genética en la que las células saludables se transforman en células cancerosas debido a cambios acumulativos en su material genético, el ADN. Esto último quiere decir que las células cancerosas producen alteraciones en genes que se encargan de suprimir tumores y en genes implicados en mecanismos de reparación del ADN, los cuales participan en la división celular y en la estabilidad genética. Dichas alteraciones son las que protagonizan la adquisición de un fenotipo maligno a partir del cual las células cancerosas desarrollan la capacidad de proliferación descontrolada.

Como indica González Ramírez (2018), la metástasis es un fenómeno que sucede cuando las células cancerosas se diseminan hasta tal punto que alcanzan el sistema circulatorio o el linfático y son trasladadas hacia otras regiones del organismo donde se desarrollan y originan nuevos tumores en otros órganos.

### **3.3.3. Causas y factores de riesgo**

Las causas y motivos del padecimiento del cáncer están significativamente influenciados por los hábitos o estilos de vida, los cuales desempeñan un papel crucial en el desarrollo de ciertas enfermedades como pueden ser la obesidad, afectaciones cardíacas y el cáncer (AECC, 2021). Existen múltiples evidencias de que, especialmente para los cánceres más prevalentes, aproximadamente un 50% son prevenibles debido al impacto de los factores modificables sobre el riesgo de padecerlos (Colditz et al., 2000).

Las observaciones marcadas en los estudios de Colditz et al. (2000) nos indican el éxito y el beneficio que aportan las estrategias de prevención en toda la población. Las recomendaciones para reducir el riesgo de cáncer incluyen: disminuir o erradicar el consumo de tabaco, aumentar la actividad física y, por tanto, evitar conductas sedentarias, tener un control sobre el peso corporal, implementar dietas, limitar el consumo de alcohol, llevar a cabo pruebas rutinarias de detección de cáncer y evitar la exposición prolongada al sol (Stein & Colditz, 2004). Actualmente, la OMS publicó en sus informes que un tercio de las muertes por cáncer son debidas a los factores comentados previamente (Oncología Médica, 2023).



En 2020, se calculó que el riesgo global estimado de ser diagnosticado con cáncer a lo largo de la vida desde el primero al último de nuestros días es de aproximadamente el 25,10%, es decir, 1 de cada 4 personas padece de cáncer a lo largo de su vida. A pesar de ello, existen variaciones significativas determinadas por la ubicación geográfica que amplía o reduce dicho valor medio (Zheng et al., 2023). La etnia, el estado socio-económico y educativo, y los factores de riesgo del ambiente, ocupación y la ingesta alimenticia determinados por el área geográfica son factores que también influyen en el riesgo de cáncer (Jaramillo Antillón, 2010).

Siguiendo las líneas de investigación de los estudios de Zheng et al. (2023), cabe destacar que la probabilidad de padecer esta enfermedad está también condicionada por la edad. De manera que el riesgo mundial total de cáncer previo a los 50 años es de un 12% aproximadamente, valor relativamente bajo que indica y demuestra una baja rentabilidad del cribado del cáncer a edades tempranas. A su vez, el riesgo de determinados tipos de cáncer como el de pulmón o el de colon se mantiene elevado durante todo el recorrido vital mientras que, en contraposición, otros tipos como el de ovario, cuello uterino o tiroides alcanzan su culmen a la mitad del recorrido, momento a partir del cual descienden masivamente. En esta investigación se define un intervalo de edad de detección adecuado para planificar programas de detección del cáncer que se sitúa alrededor de los 40 años. Este intervalo proporciona información muy importante para la planificación e intervención sobre el control del cáncer.

#### **3.3.4. Tipos más predominantes**

Como se ha indicado previamente, cada tipo de cáncer se puede considerar una enfermedad independiente ya que disponen de causas, evolución y tratamientos específicos (AECC, 2021). El ánimo de este apartado consiste en recoger los tipos de cáncer más predominantes en base a la estadística mundial de manera concreta y resumida. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, 2023), los cánceres que más afectan a la población son:

- A) Cáncer de mama: es el tumor maligno que se origina en el tejido de la glándula mamaria (AECC, 2021) y es el más letal en mujeres (Martín et al., 2015). Asimismo, el cáncer de mama es el tipo de cáncer que más casos certifica con



registros de más de 2,2 millones de nuevos casos diagnosticados a nivel mundial. No obstante, en las últimas décadas se han producido numerosos avances y tratamientos médicos que han aumentado de manera muy optimista la probabilidad de supervivencia a este tipo de cáncer (Solidoro Santisteban, 2006).

- B) Cáncer de pulmón: es el tumor maligno con mayor tasa de mortalidad en España y a nivel mundial (AECC, 2021). Está muy vinculado al consumo de tabaco (entre el 80 y el 90% de los cánceres de pulmón ocurren en fumadores), a la exposición al humo de leña, contaminación y a otros tipos de radiaciones. Debido al incremento del consumo de tabaco por parte de las mujeres en las últimas décadas, su incidencia ha aumentado hasta certificar registros globales cercanos a los 2,2 millones de nuevos casos (Oncología Médica, 2023). Actualmente existen numerosos métodos de detección temprana de dicho cáncer, tratamientos y pruebas periódicas de seguimiento que han permitido una ligera reducción de su mortalidad (Amorín Kajatt, 2013).
- C) Cáncer colorrectal: este tipo de cáncer engloba a todos aquellos tumores ubicados en el intestino grueso desde la válvula ileocecal hasta el recto (Tapia et al., 2010). Constituye un total de 2 millones de casos nuevos anuales aproximadamente y su tasa de mortalidad se corresponde con la segunda más elevada después del cáncer de pulmón (Oncología Médica, 2023).
- D) Cáncer de próstata: es el tumor maligno más frecuente en varones y constituye la tercera causa de muerte por cáncer en hombres detrás del cáncer de pulmón y el colorrectal (AECC, 2021). Certifica registros globales cercanos al millón y medio de nuevos casos anuales (Oncología Médica, 2023). Es una enfermedad que frecuenta a partir de los 50 años y se considera una enfermedad “silenciosa” ya que mientras se desarrolla pueden pasar hasta 10 años sin presentar ningún síntoma, evidencia del retraso en su detección que en algunos casos hace que sea irreversible (Ruiz López et al., 2017).
- E) Cáncer de estómago: también es conocido como cáncer gástrico y corresponde a la generación de células cancerígenas en el revestimiento del estómago (Martínez et al., 2021). Son múltiples las causas para que se produzca este tipo de cáncer como la dieta, el consumo de alimentos contaminados, factores genéticos, pero el principal factor de riesgo es la infección bacteriana causada por el *Helicobacter Pylori* (Ribeiro et al., 2023).

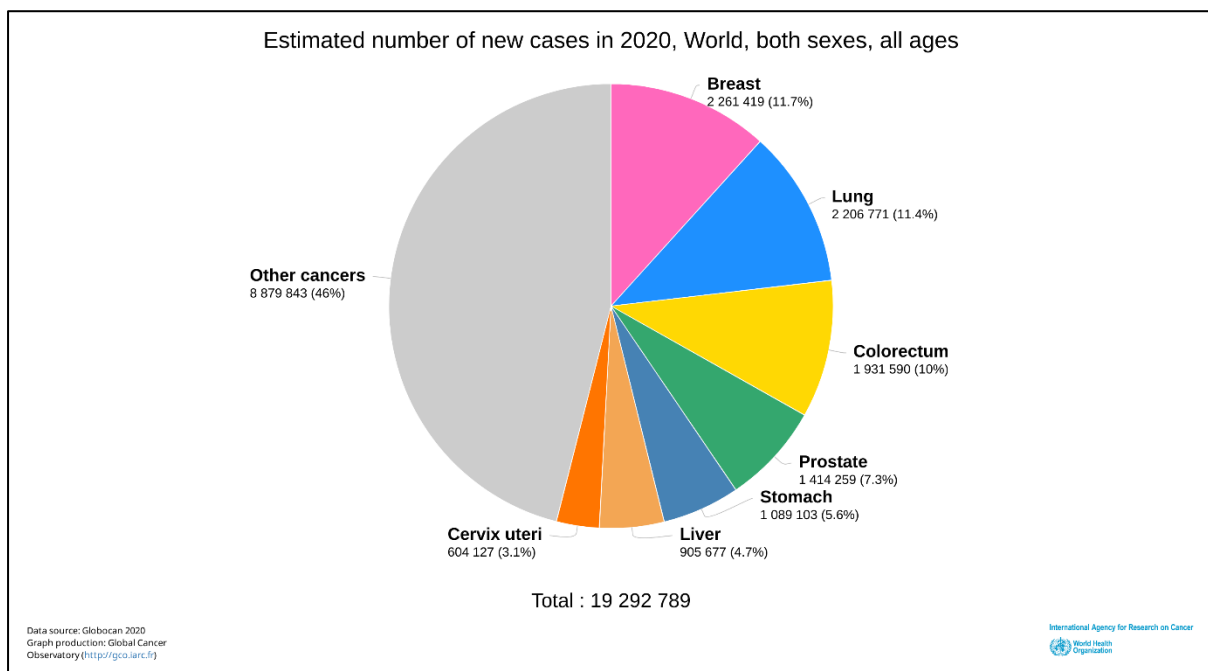


Según la SEOM, se estiman 1 millón de nuevos casos de cáncer de estómago anuales cuya mortalidad se encuentra muy elevada actualmente (Oncología Médica, 2023). Una de las razones de dicha mortalidad puede radicar en la complejidad de su diagnóstico en etapas tempranas debido a la inexistencia de síntomas (Martínez et al., 2021).

F) Cáncer de hígado: debido a su sutil y silencioso inicio, a su rápida progresión y esparcimiento, a su recurrencia temprana, a su susceptibilidad a la resistencia a los medicamentos y al mal pronóstico (Chen et al., 2023), el cáncer de hígado se ha convertido en la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo (Oncología médica, 2023). Como resume Chen et al. (2023), este tipo de cáncer se suele detectar en etapas medias o tardías debido a su difícil diagnóstico en etapas tempranas por lo que los efectos de los tratamientos no son buenos.

G) Otros cánceres: algunos ejemplos son el cáncer de cuello uterino, esófago, tiroides o vejiga. A pesar de que conjuntamente indiquen una elevada incidencia a nivel global, tienen menor incidencia a nivel individual y no frecuentan tanto como los descritos anteriormente (Oncología Médica, 2023).

**Figura 5.** Porcentajes de afectación de los tipos de cáncer más predominantes a nivel mundial.

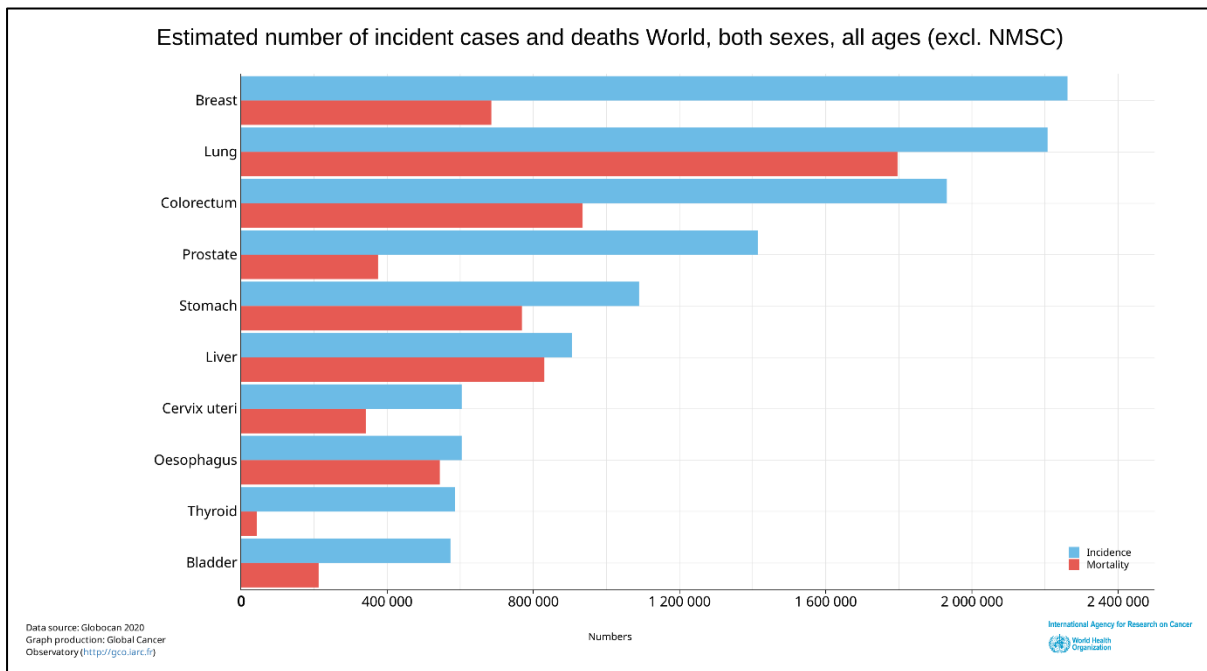


Fuente: Organización Mundial de la Salud





**Figura 6.** Comparación incidencia/mortalidad según el tipo de cáncer a nivel mundial.



Fuente: Organización Mundial de la Salud

Cabe destacar que la investigación sobre el cáncer ha permitido desarrollar programas de detección precoz de diferentes tipos. Estos avances conducen a un aumento de la estadística de casos, pero a su vez reducen el índice de casos invasivos y de mortalidad (Oncología Médica, 2023).

### 3.3.5. Respuesta del organismo, disfunción celular e inmunoterapia

Las células T son las células características del sistema inmunológico encargadas de ofrecer un efecto antitumoral. En específico, los linfocitos T CD8+ y las células citotóxicas (CLT) son las células especializadas, encargadas y capaces de detectar y destruir las células tumorales. Estas células interactúan con las superficies del resto de células mediante sinapsis y cuando detectan señales bioquímicas alteradas o inusuales en un cuerpo celular, lo convierten en su foco o diana para destruirla (Lafoz, 2021). Cabe añadir que poseen la cualidad de subdividirse en grupos celulares particulares para aportar respuestas más específicas (Wu et al., 2023). A pesar de ello, en pasadas investigaciones se descubrió que los mecanismos de procesamiento y presentación de antígenos de diversos tumores se encuentran alterados y, en consecuencia, desarrollan tolerancia a la respuesta inmune celular en



contra del tumor mediante la inhibición de la respuesta de las células encargadas de luchar contra el cáncer, los linfocitos T CD8+ y los citotóxicos CLT o LCT (Valdespino-Gómez & Rocha-Zavaleta, 2003).

Actualmente, se ha evidenciado que la inmunoterapia caracterizada por la actividad antitumoral del sistema inmunológico es una de las iniciativas más poderosas en la terapia contra el cáncer. La inmunoterapia consiste en aumentar la respuesta antitumoral del sistema inmunológico contra las células cancerosas. Las células T son el centro de la inmunoterapia celular, por lo que se consideran fundamentales para el tratamiento contra el cáncer (Wu et al., 2023). En las recientes investigaciones de Wu et al. (2023) se afirma que, a pesar de que las células T encargadas de combatir el tumor específico son capaces de reconocer los antígenos tumorales de las células cancerosas y emitir respuestas de rechazo frente a dichos tumores, exhiben estados disfuncionales de agotamiento que surgen como consecuencia de una repetida acción de las células T debido a la exposición a una alta carga y continua del antígeno tumoral que reduce la función efectora de estas células. Existen múltiples motivos de dicha disfunción celular, pero los más relevantes apuntan a la existencia de células y receptores inhibidores que se comportan como barreras y suprimen la respuesta inmune de las células T en el microambiente del tumor, y a la existencia de moléculas solubles que se producen en el tumor.

Las terapias actuales están poniendo su foco en el tratamiento de la disfunción de las células T encargadas de combatir el cáncer ya que se han demostrado beneficios clínicos. Estas terapias consisten en bloquear la función de los agentes celulares y receptores inhibidores que actúan como barreras sobre las células T erradicando así su disfuncionalidad y reactivándolas para mejorar la respuesta inmunológica contra el cáncer (Wu et al., 2023).

### **3.4. Relación entre lactato y cáncer**

#### **3.4.1. Efecto Warburg**

Al igual que resume Li et al. (2022), Otto Warburg observó que los tumores consumen más glucosa que el tejido normal circundante. Esto le llevó a plantear el término de glucólisis aeróbica donde la glucosa se fermenta produciendo lactato incluso en presencia de oxígeno y acarrea concentraciones de lactato a nivel intra y



extracelular. El aumento de la demanda de ATP en las células tumorales es uno de los motivos de la aparición de la glucólisis aeróbica. En resumen, en sus estudios se afirma que la acumulación de lactato es muy característica de enfermedades inflamatorias y cáncer.

Por todo lo que antecede, el proceso o fenómeno en el que en las células tumorales se produce un incremento de los niveles de consumo de glucosa para así generar enormes niveles de lactato incluso en presencia de oxígeno y, por tanto, proliferar, se denomina efecto Warburg (Costa, 2015). Por tanto, la vía metabólica característica para los procesos anabólicos, como la obtención de energía y el mantenimiento del microambiente celular, de las células tumorales es la glucólisis aerobia mediante la cual, al igual que se ha comentado previamente, se produce un consumo masivo de glucosa y una excesiva producción de lactato privando de dicho aporte energético a otras células del sistema inmunitario para combatir el cáncer (Ventura, 2022).

Tal y como nos indican las investigaciones citadas por Ventura (2022), se ha observado que las células cancerosas pueden utilizar el lactato como un metabolito para obtener energía y para los procesos anabólicos empleados en el rápido crecimiento del tumor y en la metástasis.

### **3.4.2. Nuevas terapias y lactato**

Actualmente, se han descubierto y se están investigando nuevos tratamientos y terapias cuya diana se centra en la mejora de la respuesta inmunológica del sujeto frente al cáncer (inmunoterapias), a diferencia de otros tipos de procedimientos tradicionales (quimioterapia, radioterapia, cirugía o extirpación, etc.) que buscan atacar directamente a las células tumorales (Reyes et al., 2020). A pesar de ello, son terapias que siguen en curso de desarrollo debido a que su eficacia aún no ha sido comprobada con eficacia en seres humanos. Algunas de estas inmunoterapias son:

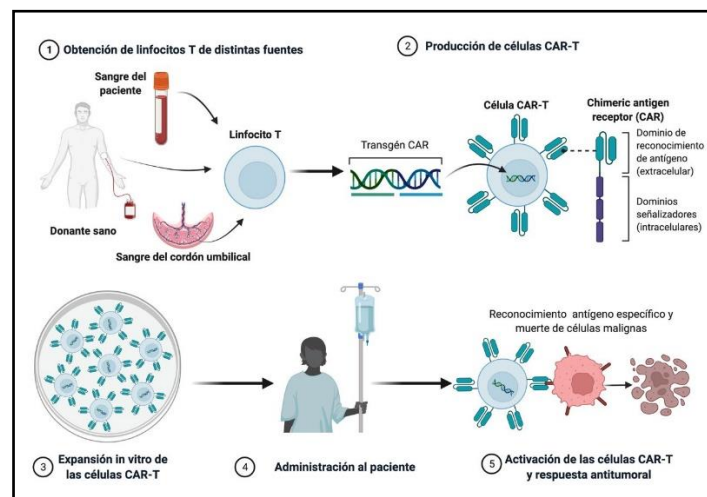
- Inhibidores de puntos de control inmunitarios. Proporcionan un enfoque diferente a la terapia contra el cáncer. Bloquean las señales que inhiben la acción de los linfocitos T, es decir, levantan la barrera que el propio sistema inmunitario dispone ante la lucha contra las células tumorales (Bermejo



Toscano, 2021). No obstante, como defiende Bermejo Toscano (2021) en sus conclusiones, este tipo de terapia presenta múltiples limitaciones que cuestionan su implementación como su coste, efectos secundarios y su rango de utilidad, ya que únicamente es útil en cánceres muy específicos.

- Vacunas. Están constituidas por tres componentes: en primer lugar, una serie de antígenos específicos codificados por ADN o metabolitos identificados en células cancerosas. En segundo lugar, un portador inmunogénico utilizado para administrar el antígeno a las células apropiadas. Y, por último, un adyuvante requerido para la administración efectiva de la vacuna (Rincon-Silva et al., 2020). Aunque, a pesar de que el uso de vacunas contra el cáncer parece ser prometedor, la mayoría de ellas han demostrado resultados clínicos ineficientes. En la revisión de Rincon-Silva et al. (2020), se ha concluido desde diversos puntos de vista que la ineficiencia de las vacunas contra el cáncer se debe principalmente a la existencia de barreras biológicas del propio organismo y a la inmunidad genética del tumor en cuestión.
- Terapias con células CAR-T. Este tratamiento consiste en la utilización de linfocitos T modificados genéticamente en el laboratorio para expresar un receptor de antígeno quimérico en su membrana denominado CAR el cual potencia la actividad antitumoral de los linfocitos T (Acebal Arranz, 2022).

**Figura 7.** Proceso de producción de células CAR-T.



Fuente: Acebal Arranz, 2022



Al ser el lactato una posible diana terapéutica debido a su presencia en las células cancerosas y a su participación en los procesos de proliferación como se ha comentado previamente, se han iniciado numerosas investigaciones en las que se inspecciona la función del lactato en los procesos oncológicos y en las que se utiliza el lactato como un complemento adicional a las inmunoterapias, que a priori no disponen de una efectividad completa, para reforzar la acción antitumoral.

#### 4. Objetivos

Mediante esta revisión bibliográfica se pretende comprobar la literatura científica con la finalidad de analizar las existentes investigaciones que demuestren o denieguen los beneficios o perjuicios que constituyen la realización de deporte y la presencia de lactato en las diferentes fases del cáncer y como complemento a los tratamientos comentados con anterioridad. Por ello, se establece un objetivo general a partir del cual se estructuran una serie de objetivos específicos que pretenden ser cumplidos.

Objetivo general 1: Revisar bibliográficamente la influencia de la presencia de lactato en el metabolismo celular de pacientes oncológicos.

- Objetivo específico 1: Analizar la presencia de lactato en los mecanismos moleculares y las vías metabólicas implicadas en la proliferación y progresión tumoral.
- Objetivo específico 2: Analizar la función del lactato como complemento de la inmunoterapia.

Objetivo general 2: Revisar bibliográficamente la influencia del deporte y la actividad física en pacientes oncológicos.

- Objetivo específico 3: Destacar la importancia de la actividad física como medio de mejora de los parámetros fisiológicos y, por tanto, de la respuesta inmunológica al cáncer.



## 5. Método

La presente revisión bibliográfica ha consistido en la búsqueda de estudios o ensayos clínicos llevados a cabo con diferentes muestras en los últimos diez años. Con este propósito, se han consultado diferentes repositorios de información científica como son WebOfScience, Pubmed y Frontiers.

A pesar de que no se incluirán como artículos científicos dentro de la revisión, cabe destacar que también se han consultado otras bases de datos estadísticas y sistemáticas como son la OMS, GLOBO-CAN, ONU, SEOM (sociedad española de oncología médica) y las asociaciones mundial y española contra el cáncer para complementar la información obtenida.

Las palabras clave utilizadas en los buscadores de los repositorios comentados con anterioridad para la búsqueda de los artículos que componen esta revisión son “cancer” or “tumor” and “lactate” or “LDH” and “immunotherapy” and “physical activity” or “physical exercise”. De esta manera, los artículos ofrecidos por el repositorio debían estar relacionados con alguna de las palabras indicadas.

La elección de los artículos se ha llevado a cabo en primera instancia mediante la aplicación de los criterios de filtrado definidos previamente. Acto seguido, se ha procedido a realizar una pausada lectura de los títulos y resúmenes, además de una lectura en diagonal, de cada uno de los artículos en base a los criterios de inclusión y exclusión que se muestran a continuación:

**Tabla 1.** Criterios de búsqueda de los artículos que componen la revisión.

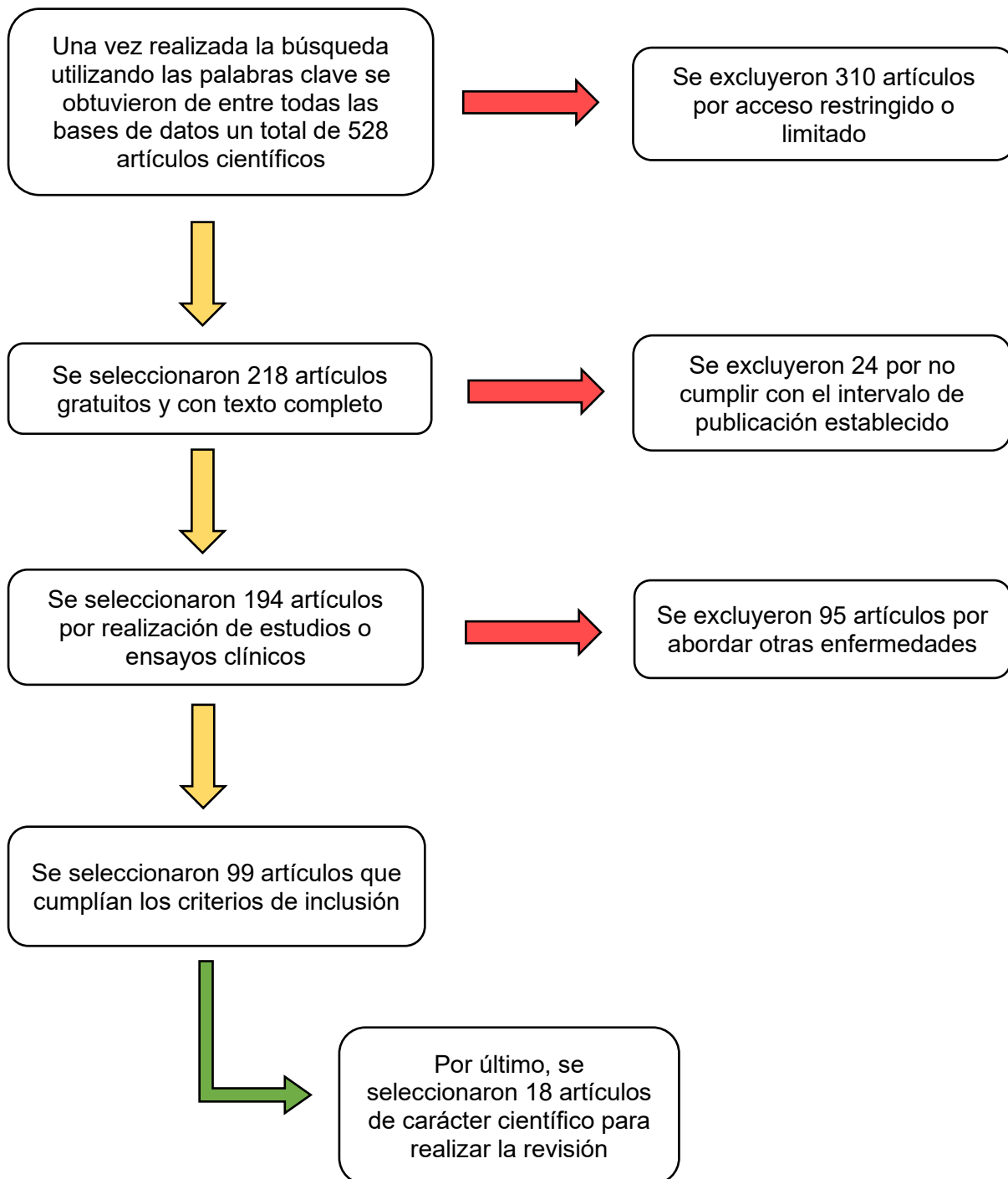
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Acceso libre y gratuito al texto completo	Acceso restringido o limitado
Año de publicación: 2013/4-2024	Año de publicación <2013/4
Realización de estudios o ensayos clínicos puestos en práctica	Artículos en los que no se realicen ensayos clínicos
Pacientes oncológicos	Pacientes con otras patologías
Tema relacionado directamente con los objetivos planteados	Tema no relacionado con los objetivos planteados

Fuente de elaboración propia



En la siguiente figura se ilustra el diagrama de flujo utilizado durante la búsqueda bibliográfica. Este diagrama representa de manera detallada los pasos seguidos para la selección definitiva de los artículos científicos empleados en la revisión bibliográfica:

**Figura 8.** Diagrama de flujo.



Fuente de elaboración propia



## **6. Resultados/Análisis de la información recopilada**

Con el fin de abordar de manera exhaustiva los objetivos generales y específicos previamente delineados, se procedió a una clasificación de los artículos seleccionados con el propósito de categorizarlos de acuerdo con su alineación con cada uno de dichos objetivos. Esta segregación permitió establecer una relación más precisa entre los estudios, facilitando la obtención de conclusiones más fundamentadas. Por consiguiente, en esta sección se presentarán dos tablas distintivas ([Tabla 2](#) y [Tabla 3](#)), en las cuales se agrupan los artículos según su pertinencia con respecto a los objetivos planteados. La primera tabla está destinada a los artículos que guardan mayor correlación con el Objetivo 1 y sus objetivos específicos 1 y 2, mientras que la segunda tabla se centra en los artículos que están más relacionados con el Objetivo 2 y su objetivo específico 3. Los elementos o partes que componen cada una de las tablas son los siguientes:

- Nombre del autor y del artículo en cuestión.
- Muestra y tiempo: este apartado hace referencia a la cantidad numérica de participantes que han intervenido y al tiempo que ha durado dicha intervención.
- Características de la muestra: en este espacio se describirán las propiedades y particularidades del grupo de sujetos que participan en el estudio.
- Objetivo pretendido por la investigación.
- Resultados y conclusión del estudio.
- Herramienta utilizada en el análisis estadístico: a pesar de que no se encuentre destacado en la tabla, este apartado indica la herramienta estadística utilizada para validar la información obtenida. En la mayoría de los casos fue ANOVA o T de student.





**Tabla 2.** Artículos seleccionados para abordar el Objetivo general 1 y los Objetivos específicos 1 y 2.

<u>AUTOR Y ARTÍCULO</u>	<u>MUESTRA Y TIEMPO</u>	<u>CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA</u>	<u>OBJETIVO</u>	<u>RESULTADOS Y CONCLUSIÓN</u>
Barbieri et al. (2023). Lactate exposure shapes the metabolic and transcriptomic profile of CD8+ T cells.	<p>- Grupos de ratones para la activación de células T y para el análisis de las respuestas metabólicas y funcionales extrapolables a humanos.</p> <p>- Células T CD8+ humanas.</p> <p>El proceso de activación y cultivo de las células duró entre 4 y 14 días variando en función del tipo de célula utilizada (murina o humana). Posteriormente, no se especifica el tiempo invertido en el análisis de los metabolitos extraídos.</p>	<p>- Los ratones eran negros de entre 8 y 12 semanas.</p> <p>Las células T CD8+ humanas fueron obtenidas de donantes sanos de edades comprendidas entre los 20 y los 40 años.</p>	Analizar el efecto del lactato de sodio en la activación, diferenciación y función de las células T CD8+.	La exposición de las células T CD8+ al lactato de sodio altera su perfil metabólico y la expresión de moléculas efectoras. De esta manera, las inyecciones de lactato de sodio en ratones mejoraron las propiedades antitumorales de las células en cuestión.
Brand et al. (2016). LDHA-Associated Lactic Acid Production Blunts Tumor Immunosurveillance by T and NK Cells.	<p>Biopsias de piel de pacientes humanos y 9 grupos de 10 ratones cada uno.</p> <p>Los procesos de proliferación y de incubación de lactato duraron entre 30 minutos y 4</p>	<p>- Las biopsias eran de pacientes con melanoma obtenidas de tejido tumoral y también de pacientes sanos.</p>	Explorar el impacto del ácido láctico en las células inmunes y, por consiguiente, en	El ácido láctico derivado de tumores es un potente inhibidor de la función y la supervivencia de las células T y NK que conducen al escape inmune del tumor. El bloqueo de la acidificación



	horas, y un reposo de 24 horas.	- Los ratones fueron inyectados con células cancerosas de melanoma en la región dorsal para analizar las funciones inmunes in vivo.	el crecimiento tumoral.	consecuente tras la acumulación de ácido láctico en el microambiente tumoral mejoró la respuesta antitumoral.
Feng et al. (2022). Lactate increases stemness of CD8+T cells to augment anti-tumor immunity.	40 ratones en total con diferentes características genéticas. 4 grupos de 10 ratones; un grupo control y tres experimentales. Además, utilizaron células inmunes y sangre humana in vitro con cáncer para extrapolar los resultados. Los procesos de incubación duraban 48 h, pero la investigación duró alrededor de 3 años.	El grupo control de ratones padecían cáncer de colon o melanoma y solamente les inyectaron glucosa. El primer grupo experimental padecían tumores similares y les inyectaron solamente lactato. El segundo grupo experimental estaban modificados genéticamente y no tenían células T inmunes. El tercer grupo experimental padecían los cánceres anteriores y se les inyectó lactato junto con un inhibidor de punto de control inmunitario (inmunoterapia pretratada en el laboratorio).	Investigar el papel del lactato en el aumento de la capacidad de autorrenovación y de respuesta contra el cáncer de las células T CD8+ y mejorar el resultado de la inmunoterapia contra el cáncer.	El tratamiento con lactato de sodio aumentó significativamente la implicación y el número de células T encargadas de luchar contra el cáncer. Se demostró que las células T in vitro pretratadas con lactato inhiben eficazmente el crecimiento tumoral en ratones. Se defendió que la contraparte ácida del lactato tiene repercusiones negativas para la eficacia de las células T.



<p>Raychaudhuri et al. (2019). Lactate Induces Pro-tumor Reprogramming in Intratumoral Plasmacytoid Dendritic Cells.</p>	<p>La muestra se organizó en diversos grupos controles y experimentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Células dendríticas plasmacitoides (pDCs) humanas de donantes sanos</li> <li>- Fragmentos de tejido tumoral humano con cáncer de mama</li> <li>- Células pDCs de ratones</li> <li>- Células de tejido tumoral de ratones con cáncer de mama</li> </ul> <p>No se indica la duración específica invertida en la investigación, pero los procesos de incubación celular y seguimiento duraban entre 20 horas y varios días.</p>	<p>Las muestras obtenidas de los grupos experimentales de los pacientes y ratones poseían carcinoma ductal invasivo de mama.</p>	<p>Investigar cómo la acumulación de lactato en el microambiente celular afecta a la función de las células dendríticas plasmacitoides (pDCs) y a su capacidad para generar respuestas inmunes antitumorales.</p>	<p>El lactato (ácido láctico) promueve una reprogramación funcional de las pDCs (células encargadas de la respuesta inmune) en el microambiente tumoral, lo que conduce a una respuesta inmune supresora y favorece el crecimiento tumoral. La inhibición de las vías de señalización de lactato mostró una reducción del tamaño del tumor y, por tanto, una mejor respuesta inmune antitumoral.</p>
<p>Sun et al. (2023). Oxamate enhances the efficacy of CAR-T therapy against glioblastoma via suppressing ectonucleotidases</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se obtuvo sangre de 3 donantes humanos sanos para aislar las células T y posteriormente transformarlas en CAR-T.</li> <li>- Modelo animal con ratones a los que se les inyectaron</li> </ul>	<p>La sangre humana fue obtenida gracias a tres donantes sanos. Los ratones eran machos negros de 6 a 8 semanas de edad y todos poseían glioma tras la inyección.</p>	<p>Investigar la eficacia de la inhibición del lactato (con oxamate) y la eficacia de la utilización de</p>	<p>El oxamate inhibió la producción de lactato en el microambiente celular y reguló negativamente las actividades de los promotores de genes cancerígenos. Además,</p>



<p>and CCR8 lactylation.</p>	<p>51 células de glioma (cáncer de cerebro) a los que se les dividió en 4 grupos aleatorios. Durante 28 días se estuvieron haciendo pruebas con los ratones para ver cómo reaccionaban las diferentes inyecciones y terapias midiendo cada 3 días los volúmenes de los tumores.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Grupo control: inyección de células T.</li> <li>2. Grupo experimental 1: inyección de oxamato de sodio (inhibidor de producción de lactato intracelular).</li> <li>3. Grupo experimental 2: inyección de células CAR-T.</li> <li>4. Grupo experimental 3: inyección de oxamato + células CAR-T.</li> </ol>	<p>células CAR-T en combinación con dicha inhibición contra el glioma y el glioblastoma.</p>	<p>alteró el microambiente celular inmunosupresor y promovió la activación inmune mejorando así la terapia CAR-T.</p>
<p>Wang et al. (2019). Lactate dehydrogenase and baseline markers associated with clinical outcomes of advanced esophageal squamous cell carcinoma patients treated with camrelizumab (SHR-1210), a</p>	<p>43 pacientes humanos a los que se les administraron 3 dosis de un inhibidor de punto de control inmunitario en un intervalo de 4 semanas. El seguimiento fue de casi 20 meses.</p>	<p>Los pacientes padecían carcinoma de pronóstico avanzado o metastásico. Un 95% de los pacientes eran hombres con una edad media de 62 años.</p>	<p>Explorar si el nivel inicial de lactato se asocia con el resultado clínico y si el aumento precoz en el nivel de lactato después de la inmunoterapia podría predecir la progresión de la enfermedad.</p>	<p>Un nivel elevado de lactato es un indicador de alta carga tumoral y proliferación celular cancerosa, y de menor supervivencia. Por el contrario, un nivel disminuido o basal de lactato es un indicador de menor carga tumoral y mayor supervivencia. Por consiguiente, los pacientes con menor carga tumoral tienen más probabilidades</p>



novel anti-PD-1 antibody.				de beneficiarse de la inmunoterapia.
Wang et al. (2023). Tumor-secreted lactate contributes to an immunosuppressive microenvironment and affects CD8 T-cell infiltration in glioblastoma.	Alrededor de 1400 muestras de glioblastoma fueron agrupadas en sectores en función de sus expresiones. Los datos se obtuvieron tras 48 horas después de cada intervención.	Los 2 grupos muestrales se caracterizaban por poseer glioblastoma. Estos grupos se formaron en función de su expresión génica asociada con el lactato y su perfil de infiltración de células inmune. El grupo 1 mostraban mayores expresiones de producción de lactato que el grupo 2.	Explorar el papel del lactato en el glioblastoma y su relación con el microambiente inmunosupresor.	El lactato contribuye al microambiente inmunosupresor del glioblastoma. El alto nivel de lactato en el microambiente tumoral puede afectar a la tasa de migración e infiltración de las células T CD8 en el glioblastoma. Altos niveles de producción de lactato en las células tumorales del glioblastoma se asocian con un peor pronóstico.
Yin et al. (2022). Lactate score predicts survival, immune cell infiltration and response to immunotherapy in breast cancer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo control: 112 muestras sanas para comparar las diferencias en la expresión génica y el perfil metabólico.</li> <li>- Grupo experimental: 1082 muestras de tejido con cáncer de mama para</li> </ul>	Las 112 muestras control se obtuvieron de tejido mamario sano sin presencia de cáncer de pacientes cuyos niveles metabólicos estaban equilibrados. Las 1082 muestras experimentales se obtuvieron de tejido	Estudiar los efectos del lactato en el microambiente tumoral del cáncer de mama.	Altos niveles de lactato en el microambiente celular se asocian con un mal pronóstico para el paciente. Bajos niveles de lactato son asociados con una mayor activación inmune y con mayores niveles de infiltración de CD8+Células T. Se demuestra que el



	<p>realizar los análisis y evaluaciones. No se especifica la duración de las intervenciones en esta investigación.</p>	<p>tumoral de pacientes con cáncer de mama.</p>		<p>grupo cuya puntuación en los niveles de lactato era menor tuvo mayores y significativas respuestas en la inmunoterapia. En comparación, aquellos a los que la inmunoterapia no ofreció respuesta tuvieron altos índices de lactato.</p>
--	--	---	--	--



**Tabla 3.** Artículos seleccionados para abordar el Objetivo general 2 y el Objetivo específico 3.

<u>AUTOR Y ARTÍCULO</u>	<u>MUESTRA Y TIEMPO</u>	<u>CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA</u>	<u>OBJETIVO</u>	<u>RESULTADOS Y CONCLUSIÓN</u>
Bhatia y Kayser (2019). Preoperative high-intensity interval training is effective and safe in deconditioned patients with lung cancer: a randomized clinical trial.	Un grupo de 189 pacientes con cáncer pulmonar avanzado al cual se le somete a un programa de entrenamiento interválico de alta intensidad cuya duración es de 25 días.	Los pacientes tenían cáncer pulmonar avanzado y eran candidatos a una resección o extirpación pulmonar. Además, tenían una condición física baja	Notificar la eficacia de programas de entrenamientos de interválicos de alta intensidad para la mejora de los parámetros y aptitudes respiratorios de pacientes con cáncer de pulmón.	El programa de entrenamiento resultó factible y aumentó la aptitud cardiorrespiratoria y la forma física de los pacientes con cáncer de pulmón.
Cormie et al. (2013). Safety and efficacy of resistance exercise in prostate cancer patients with bone metastases.	20 participantes divididos en dos grupos de 10. Un grupo control que solamente recibía la atención habitual y un grupo experimental que realizaba un programa de ejercicio supervisado basado en la implementación de dos sesiones semanales de ejercicio de resistencia durante 12 semanas.	Los pacientes tenían 57-83 años y padecían metástasis ósea debido al cáncer de próstata. Estos pacientes estaban habilitados para realizar ejercicio físico.	Proporcionar datos experimentales iniciales sobre la seguridad y eficacia del ejercicio de resistencia en pacientes con cáncer de próstata y metástasis ósea.	El programa proporcionó una mejora de la condición física y un aumento de la masa muscular. Sugiere que los dolores atribuidos a los síntomas de la metástasis son reducidos por el programa de entrenamiento, de manera que las mejoras obtenidas tengan un impacto



				positivo en la carga de la enfermedad.
Henke et al. (2014). Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV.	46 pacientes con cáncer de pulmón repartidos en dos grupos. El grupo control (17 pacientes) recibió un tratamiento convencional de fisioterapia mientras que el grupo experimental (29 pacientes) fue sometido a un programa de entrenamiento supervisado basado en la resistencia y aptitud cardiorrespiratoria, y la fuerza. El programa consistió en realizar 5 días de entrenamiento de resistencia y un día de fuerza a la semana.	Pacientes mayores de 18 años diagnosticados con cáncer de pulmón en etapas avanzadas que reciben a la vez que realizan el programa 3 sesiones de quimioterapia.	Analizar los efectos de un programa de entrenamiento de fuerza y resistencia para personas con cáncer de pulmón en estadios avanzados durante los ciclos de quimioterapia paliativa.	El programa resultó tener impactos positivos en la salud de los participantes. Mejoró su calidad de vida, su capacidad funcional, el funcionamiento cognitivo y la independencia. Los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia deberían recibir intervenciones de actividad física como terapias complementarias.
Jee et al. (2022). High-Intensity Aerobic Exercise Suppresses Cancer Growth by Regulating Skeletal Muscle-	40 ratones divididos en 4 grupos: - Grupo control sano y no se le aplica el programa de ejercicio aeróbico de alta intensidad.	Todos los ratones eran machos de 4 semanas de edad libres de patógenos, que pesaban entre 18 y 20 gramos. Mediante el programa se crearon	Examinar los efectos del ejercicio aeróbico intenso en la expresión genética y su relevancia en la prevención y tratamiento del cáncer. Además, se	El programa de entrenamiento aeróbico intenso aumentó la tasa de supervivencia, calidad de vida e hipertrofia muscular de los ratones con cáncer. Se destacaron factores derivados del músculo





<p>Derived Oncogenes and Tumor Suppressors.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo control con cáncer y no se le aplica el programa de entrenamiento.</li> <li>- Grupo experimental sano y se le aplica el programa de ejercicio aeróbico de alta intensidad.</li> <li>- Grupo experimental con cáncer y se le aplica el programa de entrenamiento.</li> </ul> <p>El programa consistió en un ejercicio aeróbico a alta intensidad en cinta de 45 minutos a 1 km/h (90% de la FcMáx) cada 2 días durante 19 días.</p>	<p>modelos de ratón con cáncer colorrectal.</p>	<p>busca entender cómo el ejercicio afecta a la función inmune, con el propósito de diseñar estrategias de ejercicio personalizadas para promover la salud y prevenir enfermedades cancerígenas.</p>	<p>esquelético en la supresión del crecimiento tumoral. En conclusión, se demostró que el programa de ejercicio afectó adversamente al desarrollo del cáncer colorrectal.</p>
<p>Ligibel et al. (2016). Randomized trial of a physical activity intervention in women with metastatic breast cancer.</p>	<p>51 pacientes humanos formaron el grupo control y 47 formaron el grupo experimental del estudio. Este último grupo realizó un programa de entrenamiento físico remoto individualizado con resultados supervisados de 16 semanas, realizando 150 minutos a intensidad aeróbica moderada por semana.</p>	<p>La muestra de estudio estaba compuesta por mujeres de 49 años con cáncer de mama avanzado metastásico con una expectativa de vida de 12 meses. Se excluyeron a las participantes con</p>	<p>Estudiar el impacto de un programa de entrenamiento físico de intensidad aeróbica moderada en las cualidades físicas y en los síntomas del cáncer y de la quimioterapia en mujeres con cáncer de mama</p>	<p>La participación en la intervención no pareció demostrar mejoras significativas en la aptitud física que redujeran los síntomas del cáncer del grupo experimental frente al grupo control.</p>



		contraindicaciones para realizar ejercicio de intensidad moderada.	metastásico muy avanzado.	
Litterini et al. (2013). Differential effects of cardiovascular and resistance exercise on functional mobility in individuals with advanced cancer: a randomized trial.	La muestra total (66) se dividió en dos grupos experimentales a los que se les realizó un programa de entrenamiento diferente. Se excluyeron 14 por no cumplir los requisitos. A cada grupo se le realizaron evaluaciones previas y posteriores al programa de entrenamiento. El primer grupo de 23 pacientes realizó un programa de entrenamiento de resistencia y el segundo de 29 un programa de entrenamiento cardiovascular. Ambos programas estaban individualizados, prescritos y monitorizados por profesionales terapéuticos y duraron 10 semanas.	Los pacientes tenían alrededor de 62 años. 30 eran hombres y 36 mujeres. Todos tenían cáncer avanzado y metastásico. Los tipos de cánceres eran muy variados: mama, colorrectal, pulmón, próstata, linfoma, glioma. Recibían sesiones consecutivas de quimioterapia y otras terapias.	Comparar los efectos producidos por los ejercicios de resistencia y cardiovasculares en la movilidad funcional de pacientes con cáncer avanzado.	Las personas con cáncer avanzado se beneficiaron del programa de entrenamiento para mejorar sus niveles de movilidad funcional (menor fatiga, menor dolor, mayor capacidad respiratoria, etc.). A pesar de ello, no se apreció diferencia entre los resultados de los dos tipos de entrenamiento.
Pérez Prieto (2014). Aclaramiento del lactato durante	16 sujetos entrenados y sometidos al mismo programa de entrenamiento físico que consistió en la realización de	El rango de edad de la muestra se encontraba entre los 18 y 26 años, el rango	Analizar los patrones de aclaramiento de lactato de sujetos durante la realización	En los periodos de recuperación activa se aclara mayor cantidad del lactato generado que en los periodos



<p>la recuperación activa y pasiva. Papel del transportador de lactato Mct1.</p>	<p>dos carreras de 400 metros lisos en 2 días consecutivos con un descanso entre pruebas de 24 horas. La primera prueba se realizó con una recuperación activa de 40 minutos de carrera continua a un 65% de la FcMáx y la segunda prueba se realizó con una recuperación pasiva de 40 minutos.</p>	<p>de altura entre los 167 y 186 cm y el rango de peso entre los 61 y 83 kilos. Todos pertenecían a un equipo de hockey hierba.</p>	<p>de dos modalidades de recuperación (activa y pasiva), después de un esfuerzo de alta intensidad.</p>	<p>de recuperación pasiva, lo que sugiere que las conductas activas contribuyen al aclaramiento del lactato.</p>
<p>Porter et al. (2019). Feasibility of a mindful yoga program for women with metastatic breast cancer: results of a randomized pilot study.</p>	<p>63 mujeres con cáncer de mama avanzado divididas en dos grandes grupos experimentales para comparar los resultados obtenidos. El primer grupo realizó un programa grupal de Yoga. El segundo grupo realizó un programa de charlas de apoyo social grupal. Ambos programas duraban 8 sesiones semanales de 120 minutos cada una.</p>	<p>Los pacientes padecían cáncer de mama avanzado con altos niveles de síntomas y con una esperanza de vida menor a 9 meses.</p>	<p>Evaluar el efecto de un programa de yoga para personas con cáncer de mama metastásico avanzado.</p>	<p>El yoga tiene efectos beneficiosos en pacientes con cáncer de mama avanzado, ya que mejora el control del dolor, la calidad del sueño, la capacidad funcional y la atención plena. Asimismo, ayuda a reducir la fatiga y la angustia.</p>
<p>Rutkowska et al. (2019). Exercise training in patients with non– small cell</p>	<p>El grupo experimental que realizó un programa de entrenamiento estaba compuesto por un total de 20 pacientes.</p>	<p>Todos los pacientes tenían cáncer de pulmón no microcítico. Los pacientes del grupo</p>	<p>Valorar el impacto del programa de entrenamiento en pacientes con cáncer de pulmón no</p>	<p>El ejercicio físico individualizado y regulado durante tratamientos de quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón</p>



<p>lung cancer during in-hospital chemotherapy treatment: a randomized controlled trial. J Cardiopulm Rehabil Prev.</p>	<p>El grupo control estaba compuesto por un total de 10 pacientes y no se les aplicó el programa de entrenamiento. El programa era individualizado y estaba basado en la caminata nórdica y el trabajo de los músculos respiratorios durante 4 semanas realizados en dos ciclos consecutivos mientras llevaban a cabo tratamiento de quimioterapia.</p>	<p>control únicamente recibieron el tratamiento de quimioterapia.</p>	<p>microcítico (células de pequeño tamaño) durante la quimioterapia frente a un grupo control.</p>	<p>avanzado resultó tener un efecto beneficioso sobre la movilidad y la forma física. Además, mejoró la capacidad pulmonar respiratoria de los pacientes.</p>
<p>Schuler et al. (2017). Impact of different exercise programs on severe fatigue in patients undergoing anticancer treatment. A randomized controlled trial.</p>	<p>70 pacientes con variados cánceres avanzados repartidos en 3 grupos. El programa contenía alrededor de 5 ejercicios de fuerza y ejercicios de resistencia como caminata o cicloergómetro. La duración de la sesión a intensidad moderada era de 20-30 minutos y la planificación semanal consistía en 2 sesiones de fuerza y 3 de resistencia en un total de 12 semanas.</p>	<p>El primer grupo de 24 pacientes y no realizaron el programa de entrenamiento. El segundo de 23 recibió instrucciones directas para realizar el programa. El tercero de 23 realizó el programa con supervisión constante.</p>	<p>Examinar el impacto de un programa deportivo estructurado e individualizado en los niveles de fatiga de pacientes con cáncer avanzado.</p>	<p>Se revelaron efectos muy positivos del ejercicio físico en los síntomas del cáncer. Los grupos experimentales mejoraron mucho los niveles de fatiga, especialmente el grupo supervisado.</p>



## 6.1. Discusión

En este apartado se interpretarán y analizarán los resultados obtenidos tras la revisión bibliográfica realizada. A su vez, se compararán y contrastarán dichos resultados desde la postura de cada artículo científico proporcionando un marco sobre el cual contextualizarlos y extraer así conclusiones significativas de carácter extrapolable a futuras investigaciones relacionadas con el cáncer y la actividad física.

Los resultados de los artículos de la primera parte de la revisión demuestran y están de acuerdo en que el componente ácido del lactato tiene repercusiones negativas en la eficacia y la activación del sistema inmunológico en el microambiente celular de una célula tumoral (Barbieri et al., 2023; Brand et al., 2016; Feng et al., 2022; Raychaudhuri et al., 2019; Sun et al., 2023; Wang et al., 2019; Wang et al., 2023 y Yin et al., 2022).

Tal y como nos indican los resultados de las investigaciones de Brand et al. (2016) y Wang et al. (2023), el ácido láctico presente en las células cancerosas es un potente inhibidor de la función de las células T inmunológicas encargadas de la eliminación del tumor, su manifestación puede afectar a la tasa de migración e infiltración del sistema inmune en el tumor y genera células mieloides promotoras de tumores, por lo que se documenta que contribuye a la progresión tumoral. En específico, se certifica una correlación entre elevadas cantidades de lactato, cercanas a los 20 mM, con los procesos metastásicos debido a que aquellos pacientes inmunodeficientes presentaron niveles muy altos del metabolito en cuestión (Brand et al., 2016). Otros autores como Raychaudhuri et al. (2019) concuerdan con las afirmaciones de Brand et al. (2016) y Wang et al. (2023) y añaden que el ácido láctico promueve una reprogramación funcional de las células reguladoras y productoras de la respuesta inmune en el microambiente tumoral debido a que se ha descubierto que puede ser el encargado de vincular las adaptaciones metabólicas desarrolladas por las células tumorales, lo que conduce a una respuesta inmune supresora y favorece, por tanto, al crecimiento del tumor.

Llegados a este punto y al igual que defienden Wang et al. (2019) y Yin et al. (2022), es relevante señalar que el lactato emerge como un indicador significativo para evaluar el pronóstico del paciente y prever la progresión del cáncer, de manera



que se asocian los altos niveles de lactato con un mal pronóstico y con un menor margen de respuesta de las inmunoterapias. Esta innovación puede orientarnos hacia la selección apropiada de terapias o tratamientos para el sujeto de estudio.

Siguiendo en la línea de las investigaciones anteriores, tras conocer los efectos inhibidores e inmunosupresores de la contraparte ácida del lactato, se realizaron investigaciones que consistían en el bloqueo de la acidificación del lactato por medio de inhibidores de puntos de control inmunitarios, como el oxamato. Los resultados demostraron ser una potente estrategia para combatir cánceres como el melanoma, el glioma o el glioblastoma en virtud de que se regularon las actividades de los promotores de genes cancerígenos y se alteró el microambiente celular inmunosupresor promoviendo la activación inmune antitumoral y mejorando la eficacia de las inmunoterapias (Brand et al., 2016; Feng et al., 2022; Raychaudhuri et al., 2019; Sun et al., 2023).

Por otro lado, Barbieri et al. (2023) y Feng et al. (2022) aluden a la existente contradicción que ofrecen los estudios e investigaciones cuyo propósito es el lactato incidiendo en que muchos de ellos generalizan las funciones de este metabolito haciendo referencia únicamente a la parte láctica y suprimiendo su contraparte sódica. Como se ha justificado previamente, la parte ácida del lactato en el microambiente celular contribuye a un mal pronóstico y a una disfunción inmunológica de las células T encargadas de combatir el cáncer (Brand et al., 2016; Feng et al., 2022; Raychaudhuri et al., 2019; Wang et al., 2019; Wang et al., 2023 y Yin et al., 2022). Por el contrario, la exposición de las células T CD8<sup>+</sup> al lactato de sodio altera su perfil metabólico y la expresión de moléculas efectoras, aumentando significativamente la implicación y el porcentaje de participación, lo que demuestra una mejora de las propiedades antitumorales de estas células del sistema inmune encargadas de combatir el cáncer (Barbieri et al., 2023 y Feng et al., 2022). Por consiguiente, la utilización de células T pretratadas *in vitro* con lactato de sodio como complemento a las inmunoterapias ha emergido como una innovación prometedora en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Como bien sabemos, durante la realización de ejercicio, especialmente de alta intensidad, se generan grandes cantidades de lactato por parte de las células musculares. ¿Quiere decir este hecho que realizar actividad física y, por tanto,



augmentar los niveles de lactato del organismo, contribuye negativamente a la supervivencia del cáncer? Conforme a las indicaciones de Ventura (2022), a pesar de la alta producción de ácido láctico durante el ejercicio, el entrenamiento permite desarrollar una tolerancia a este, retrasando su aparición y aumentando la capacidad de reciclarlo mediante el ciclo de Krebs, reduciendo así su presencia en el organismo. De este modo, el lactato disponible para el tumor y el microambiente que le rodea disminuiría, mejorando así la respuesta inmune antitumoral.

En la investigación de Pérez Prieto (2014) se destaca que el lactato es un metabolito que se produce constantemente en las células del organismo, incluso en condiciones normales, por lo que realizar actividad física permite aclarar mayores cantidades de lactato y reconvertirlo así en energía (ATP) útil en múltiples funciones metabólicas. En sus resultados demuestra que en los periodos de recuperación activa se aclaran mayores cantidades del lactato generado durante el ejercicio físico que en los periodos de recuperación pasiva, lo que sugiere que la actividad física contribuye a una mejora de la aclaración del lactato y que un estilo de vida basado en conductas activas permite aclarar gran parte de las cantidades producidas en condiciones basales. Esto confirma que el lactato producido por el ejercicio, a pesar de sus cualidades ácidas, no puede tener una repercusión negativa sobre el cáncer ya que el propio organismo tras realizar deporte aclara gran parte de los niveles de este metabolito.

En este preciso instante es donde cobra importancia la segunda parte de la revisión bibliográfica, en la que se demuestra que el entrenamiento físico se puede utilizar como complemento de las terapias contra el cáncer independientemente de la producción de lactato como consecuencia de su realización y así eliminar el estigma de que un pronóstico de cáncer imposibilita realizar ejercicio físico. De hecho, los siguientes resultados demostrarán efectos beneficiosos de los programas deportivos en pacientes oncológicos ya que sus parámetros fisiológicos mejoraron y, por tanto, mejoró la respuesta inmune del organismo frente al cáncer.

Los resultados obtenidos en el estudio de Bhatia y Kayser (2019) revelan la eficacia de un programa de entrenamiento interválico de alta intensidad planteado en pacientes con cáncer de pulmón con pronóstico avanzado. Este programa de entrenamiento no solo resultó factible en términos de realización, sino que resultó



tener repercusiones positivas en los sujetos ya que aumentaron sus aptitudes cardiorrespiratorias y sus formas físicas, lo que sugiere una mejora de la calidad de vida.

Cormie et al. (2013), tras poner en práctica su programa de entrenamiento de resistencia supervisado con una muestra pequeña de 57 a 83 años con cáncer de próstata avanzado metastásico, obtuvo resultados que certificaban una mejora de la condición física y un aumento de la masa muscular en los sujetos de estudio. Además, sugiere que los dolores atribuidos a los síntomas de la metástasis fueron reducidos gracias al programa, de manera que tuvo un impacto positivo en la carga de la enfermedad y en la capacidad funcional de los pacientes. En este artículo se resalta la importancia de la presencia de profesionales que supervisen y estructuren los entrenamientos.

Otros estudios como los de Henke et al. (2014), Jee et al. (2022), Ligibel et al. (2016), Litterini et al. (2013), Rutkowska et al. (2019) y Schuler et al. (2017) que utilizaron el entrenamiento de resistencia como terapia complementaria a los tratamientos recibidos, obtuvieron resultados similares en sus programas de entrenamiento basados en la mejora de la calidad de vida, de la capacidad funcional y del funcionamiento cognitivo; mejoraron también los niveles de independencia, la tasa de supervivencia, los niveles de hipertrofia muscular y la capacidad pulmonar y respiratoria; y se redujeron los niveles de fatiga y dolor corporal. En específico, el programa de entrenamiento aplicado a ratones con cáncer colorrectal de Jee et al. (2022) certificó posibles factores derivados del músculo esquelético en la supresión del crecimiento tumoral, afectando así de manera adversa al desarrollo del cáncer.

Por el contrario, la aplicación del programa de intensidad aeróbica moderada de Ligibel et al. (2016) en mujeres con cáncer de mama metastásico avanzado con baja expectativa de vida no pareció demostrar mejoras significativas en la aptitud física que redujeran los síntomas del cáncer. Estos resultados se compararon con los resultados de programas similares, pero aplicados a una muestra de estudio en fases no tan avanzadas del cáncer de mama y los resultados fueron muy beneficiosos. En contraste, Porter et al. (2019) llevaron a cabo un programa de yoga que consistía en realizar dinámicas grupales durante 8 sesiones semanales de 120 minutos con pacientes que también padecían cáncer de mama metastásico avanzado con una





baja esperanza de vida al igual que los estudios de Ligibel et al. (2016). El programa obtuvo como resultados en los pacientes una reducción de la fatiga muscular y la angustia, así como una mejora del control del dolor, la calidad del sueño, la capacidad funcional y la atención plena. Por tanto, se interpreta que es necesario realizar más investigaciones con todo tipo de grupos y, sobre todo, la importancia de una detección precoz del cáncer ya que los resultados dependen de la modalidad de entrenamiento según la fase de la enfermedad en la que se encuentren los pacientes.

Otra de las modalidades de entrenamiento estudiadas en pacientes con cáncer es la fuerza. Los estudios de Henke et al. (2014) y Schuler et al. (2017) revelaron efectos muy positivos de los entrenamientos de fuerza como la reducción de la fatiga, la disminución aparente de los síntomas del cáncer, la mejora de la capacidad funcional, el funcionamiento cognitivo y la calidad de vida.

Cabe destacar que los participantes en los programas de las investigaciones de Henke et al. (2014), Ligibel et al. (2013), Litterini et al. (2013) y Rutkowska et al. (2019) estaban sometidos a sesiones continuas de quimioterapia, por lo que se utilizó el programa de entrenamiento como un complemento añadido. Esto demuestra que el ejercicio físico es compatible con otras terapias contra el cáncer y de nuevo elimina el estigma de la imposibilidad de realizar deporte teniendo cáncer.

Por último, Cormie et al. (2013), Henke et al. (2014) Ligibel et al. (2016), Litterini et al. (2013) y Schuler et al. (2017) nos sugieren que todas las dinámicas de ejercicio deben estar supervisadas por profesionales para evitar perjuicios, ofrecer seguridad, confianza y optimizar los resultados. Asimismo, Ligibel et al. (2016), Litterini et al. (2013) y Rutkowska et al. (2019) señalan la importancia de individualizar el entrenamiento ya que, para un grupo de personas con la misma enfermedad y un diagnóstico similar, las necesidades atencionales pueden variar por completo.



## 7. Conclusiones

En la presente revisión bibliográfica llevada a cabo sobre la interacción entre el lactato, la actividad física y el cáncer, se han identificado hallazgos significativos que arrojan luz sobre los mecanismos implicados en la progresión tumoral y la respuesta inmune antitumoral.

Los estudios examinados concuerdan en que el ácido láctico generado por las células tumorales ejerce una inhibición sobre la función de las células T inmunológicas, lo cual puede propiciar la progresión del cáncer y reducir la efectividad de las terapias inmunológicas. Además, se ha observado una correlación entre niveles elevados de lactato y un pronóstico desfavorable para los pacientes, así como una menor respuesta a las terapias inmunológicas.

Por otra parte, se ha explorado el potencial terapéutico de la regulación de los niveles de lactato a nivel intracelular, particularmente mediante la inhibición de su acidificación. Los resultados sugieren que esta estrategia podría mejorar la respuesta inmune antitumoral y potenciar la eficacia de las terapias contra el cáncer, especialmente en determinados tipos de cáncer como el melanoma, el glioblastoma, el cáncer de mama, el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón.

Asimismo, se han apreciado incongruencias entre los artículos debido a la concepción del lactato únicamente por su componente ácido. Siguiendo en esta línea, se ha encontrado evidencia de que el lactato de sodio puede ejercer efectos beneficiosos en la respuesta inmune antitumoral, lo que indica que su utilización podría ser ventajosa como complemento en el tratamiento del cáncer.

A pesar de la asociación entre el ácido láctico y la progresión tumoral, los estudios también apuntan a que el ejercicio físico puede tener efectos beneficiosos en pacientes con cáncer. Aunque durante el ejercicio se produce lactato, el entrenamiento físico adecuado puede mejorar la tolerancia al lactato y reducir su acumulación en el organismo, lo que potencialmente podría mejorar la respuesta inmune antitumoral y la calidad de vida de los pacientes.

No obstante, se enfatiza la importancia de la supervisión profesional durante los programas de ejercicio físico en pacientes con cáncer, así como la necesidad de



personalizar dichos programas para adaptarlos a las necesidades específicas de cada paciente.

En resumen, la modulación del lactato junto con la práctica de ejercicio físico supervisado podría representar una estrategia prometedora para mejorar la respuesta inmune antitumoral y la eficacia de las terapias contra el cáncer. A pesar de ello se necesita seguir progresando en la creación de programas de detección temprana de cada uno de los tipos de cáncer ya que muchos de ellos se detectan cuando son irreversibles y pueden condicionar los resultados de los programas de entrenamiento.



## 8. Referencias bibliográficas

- Acebal Arranz, C. (2022). Estrategias de producción de células CAR-T para uso alogénico: una revisión sistemática.
- AECC. (2021). Asociación española contra el cáncer. Recuperado 23 de octubre de 2023, de <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer>
- Amorín Kajatt, E. (2013). Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 30, 85-92.
- Armstrong, R. (1988). Muscle fiber recruitment patterns and their metabolic correlates. *Exercise, nutrition and energy metabolism*, 9-26.
- Barbieri, L., Veliça, P., Gameiro, P. A., Cunha, P. P., Foskolou, I. P., Rullman, E., ... y Rundqvist, H. (2023). Lactate exposure shapes the metabolic and transcriptomic profile of CD8+ T cells. *Frontiers in Immunology*, 14, 1101433.
- Berg, J. M., Stryer, L., y Tymoczko, J. L. (2007). Bioquímica. *Reverté*.
- Bermejo Toscano, Á. (2021). Inhibidores de puntos de control inmunitario en la terapia del cáncer.
- Bhatia, C., y Kayser, B. (2019). Preoperative high-intensity interval training is effective and safe in deconditioned patients with lung cancer: A randomized clinical trial. *Journal of rehabilitation medicine*, 51(9), 712-718.
- Brand, A., Singer, K., Koehl, G. E., Kolitzus, M., Schoenhammer, G., Thiel, A., ... y Kreutz, M. (2016). LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells. *Cell metabolism*, 24(5), 657-671.
- Brooks, G. A. (2007). Lactate: link between glycolytic and oxidative metabolism. *Sports medicine*, 37, 341-343.



- Chen, Y., Zhou, W., Gong, Y., y Ou, X. (2023). Construcción de un modelo para predecir el pronóstico de pacientes con cáncer de hígado basado en LncRNA relacionado con CuProtosis. *Iberoamerican Journal of Medicine*, 5(1), 4-16.
- Colditz, G. A., Atwood, K., Emmons, K., Monson, R., Willett, W., Trichopoulos, D., y Hunter, D. (2000). Harvard report on cancer prevention volume 4: Harvard Cancer Risk Index. *Cancer causes & control*, 11, 477-488.
- Cormie, P., Newton, R. U., Spry, N., Joseph, D., Taaffe, D. R., y Galvao, D. A. (2013). Safety and efficacy of resistance exercise in prostate cancer patients with bone metastases. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 16(4), 328-335.
- Costa, Ó. H. M. (2015). Glicolisis, efecto Warburg y flexibilidad metabólica tumor. *Encuentros en la Biología*, 8(154), 37-40.
- Facey, A., Irving, R., y Dilworth, L. (2013). Overview of lactate metabolism and the implications for athletes. *Am J Sport Sci Med*, 1(3), 42-46.
- Feng, Q., Liu, Z., Yu, X., Huang, T., Chen, J., Wang, J., ... y Gao, J. (2022). Lactate increases stemness of CD8+ T cells to augment anti-tumor immunity. *Nature communications*, 13(1), 4981.
- Fernández-Gómez, E., y Díaz-Campo, J. (2018). Informar y concienciar sobre cáncer. *El caso de la Asociación Española Contra el Cáncer en Facebook*.
- Gladden, L. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of physiology*, 558(1), 5-30.
- González Ramírez, M. (2018). Metabolismo del cáncer como diana terapéutica.
- Henke, C. C., Cabri, J., Fricke, L., Pankow, W., Kandilakis, G., Feyer, P. C., y De Wit, M. (2014). Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV. *Supportive Care in Cancer*, 22, 95-101.



- Jaramillo Antillón, J. (2010). Avances y contradicciones (paradojas) en relación con las causas del cáncer. *Acta Médica Costarricense*, 52(4), 246-254.
- Jee, H., Park, E., Hur, K., Kang, M., y Kim, Y. (2022). High-intensity aerobic exercise suppresses cancer growth by regulating skeletal muscle-derived oncogenes and tumor suppressors. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 818470.
- Lafoz, M. T. (2021). Un fuerte apretón de manos con el cáncer.
- Leal, J. R., Zavala, V., Garrido, F., Zolezzi, J., Barake, M. F., Labbé, T., . . . y García-Bloj, B. (2021). Bases biológicas del cáncer: una propuesta de contenidos mínimos para las carreras de la salud. *International Journal of Medical and Surgical Sciences*, 8(3), 1-11.
- Li, X., Yang, Y., Zhang, B., Lin, X., Fu, X., An, Y., . . . y Yu, T. (2022). Lactate metabolism in human health and disease. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 305.
- Ligibel, J. A., Giobbie-Hurder, A., Shockro, L., Campbell, N., Partridge, A. H., Tolaney, S. M., ... y Winer, E. P. (2016). Randomized trial of a physical activity intervention in women with metastatic breast cancer. *Cancer*, 122(8), 1169-1177.
- Litterini, A. J., Fieler, V. K., Cavanaugh, J. T., y Lee, J. Q. (2013). Differential effects of cardiovascular and resistance exercise on functional mobility in individuals with advanced cancer: a randomized trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 94(12), 2329-2335.
- Martín, M., Herrero, A., y Echavarría, I. (2015). El cáncer de mama. *Arbor*, 191(773), a234-a234.
- Martínez, C. E. C., Dávalos, J. C. C., y Sánchez, J. J. J. (2021). Cáncer Gástrico: una revisión bibliográfica. *Dominio de las Ciencias*, 7(1), 23.
- Oncología Médica, S. E. (2023). SEOM. *El Cáncer en España*, 2.



- Organization, W. H. (2010). Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud.
- Pérez Prieto, R. (2014). Aclaramiento del lactato durante la recuperación activa y pasiva: papel del transportador de lactato MCT1.
- Porter, L. S., Carson, J. W., Olsen, M., Carson, K. M., Sanders, L., Jones, L., ... y Keefe, F. J. (2019). Feasibility of a mindful yoga program for women with metastatic breast cancer: results of a randomized pilot study. *Supportive Care in Cancer*, 27, 4307-4316.
- Raychaudhuri, D., Bhattacharya, R., Sinha, B. P., Liu, C. S. C., Ghosh, A. R., Rahaman, O., ... y Ganguly, D. (2019). Lactate induces pro-tumor reprogramming in intratumoral plasmacytoid dendritic cells. *Frontiers in immunology*, 10, 469427.
- Reyes, S. J., González, K. B., Rodríguez, C., Navarrete-Muñoz, C., Salazar, A. P., Villagra, A., . . . y Hepp, M. I. (2020). Actualización general de inmunoterapia en cáncer. *Revista médica de Chile*, 148(7), 970-982.
- Ribeiro, W. A., Santiago, O. D., de Oliveira, S. L., de Souza, J. L. R., Fassarella, B. P. A., de Almeida, Y. R., . . . y Fassarella, M. B. (2023). Câncer de estômago: fatores de risco, prevenção e tratamento. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 5(5), 1098-1120.
- Rincon-Silva, N. G., Jimenez-Vergara, E. Y., y Rincon-Silva, J. D. (2020). Inmunoterapia aplicada para el tratamiento de cáncer mediante vacunas desarrolladas con biomateriales. *Revista Cubana de Química*, 32(1), 20-44.
- Ruiz López, A. I., Pérez Mesa, J. C., Cruz Batista, Y., y González Lorenzo, L. E. (2017). Actualización sobre cáncer de próstata. *Correo científico médico*, 21(3), 876-887.
- Rutkowska, A., Jastrzebski, D., Rutkowski, S., Zebrowska, A., Stanula, A., Szczegieliak, J., ... y Casaburi, R. (2019). Exercise training in patients with non-small cell lung cancer during in-hospital chemotherapy



- treatment: a randomized controlled trial. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 39(2), 127-133.
- Schuler, M. K., Hentschel, L., Kisel, W., Kramer, M., Lenz, F., Hornemann, B., ... y Kroschinsky, F. (2017). Impact of different exercise programs on severe fatigue in patients undergoing anticancer treatment: a randomized controlled trial. *Journal of pain and symptom management*, 53(1), 57-66.
- Solidoro Santisteban, A. (2006). Cáncer en el siglo XXI. *Acta Médica Peruana*, 23(2), 112-118.
- Stein, C., y Colditz, G. (2004). Modifiable risk factors for cancer. *British journal of cancer*, 90(2), 299-303.
- Sun, T., Liu, B., Li, Y., Wu, J., Cao, Y., Yang, S., ... y Yang, W. (2023). Oxamate enhances the efficacy of CAR-T therapy against glioblastoma via suppressing ectonucleotidases and CCR8 lactylation. *Journal of Experimental y Clinical Cancer Research*, 42(1), 253.
- Tapia, O., Roa, J. C., Manterola, C., y Bellolio, E. (2010). Cáncer de colon y recto: Descripción morfológica y clínica de 322 casos. *International Journal of Morphology*, 28(2), 393-398.
- Ventura, A. M. (2022). Lactato y cáncer, ¿una razón más para hacer deporte?. *Biología, Medicina*.
- Vidarte Claros, J. A., Vélez Álvarez, C., Sandoval Cuellar, C., y Alfonso Mora, M. L. (2011). Actividad física: estrategia de promoción de la salud. *Hacia la Promoción de la Salud*, 16(1), 202-218.
- Wang, X., Zhang, B., Chen, X., Mo, H., Wu, D., Lan, B., ... y Huang, J. (2019). Lactate dehydrogenase and baseline markers associated with clinical outcomes of advanced esophageal squamous cell carcinoma patients treated with camrelizumab (SHR-1210), a novel anti-PD-1 antibody. *Thoracic cancer*, 10(6), 1395-1401.





- Wang, Z., Dai, Z., Zhang, H., Liang, X., Zhang, X., Wen, Z., ... y Cheng, Q. (2023). Tumor-secreted lactate contributes to an immunosuppressive microenvironment and affects CD8 T-cell infiltration in glioblastoma. *Frontiers in Immunology*, 14, 894853.
- Wu, Y., Yuan, M., Wang, C., Chen, Y., Zhang, Y., y Zhang, J. (2023). T lymphocyte cell: A pivotal player in lung cancer. *Frontiers in Immunology*, 14, 1102778.
- Yin, T. T., Huang, M. X., Wang, F., Jiang, Y. H., Long, J., Li, L., y Cao, J. (2022). Lactate score predicts survival, immune cell infiltration and response to immunotherapy in breast cancer. *Frontiers in Genetics*, 13, 943849.
- Zheng, R., Wang, S., Zhang, S., Zeng, H., Chen, R., Sun, K., . . . y Wei, W. (2023). Global, regional, and national lifetime probabilities of developing cancer in 2020.