

EJERCICIO EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y CÁNCER

SANDRA BIBIANA AVENDAÑO¹

OSCAR MAURICIO ÁLVAREZ²

¹ Médico Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Dirección de Sanidad Policía Nacional

² Médico Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Coordinador Rehabilitación Cardíaca Hospital Militar Central, Bogotá Colombia

Correspondencia: Sandra Bibiana Avendaño
bibiana.fisiatria@gmail.com

Recibido: 25 de junio de 2017 Aceptado: 24 de julio de 2018

Resumen

La enfermedad cardiovascular es un trastorno que se desarrolla de manera progresiva a lo largo del proceso vital, y que con la aparición de los síntomas ya está instaurada incluso en estadios avanzados, asociada a discapacidad y pérdida de funcionalidad. La enfermedad cardiovascular está directamente relacionada con diferentes factores de riesgo modificables, como tabaquismo, dieta elevada en grasas saturadas, estrés, obesidad, diabetes mellitus y sedentarismo. Dedicaremos especial interés a la importancia del ejercicio y de la actividad física en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y de sus beneficios. De igual manera, el ejercicio tiene importantes beneficios en la prevención del cáncer como enfermedad crónica, que se describirán en este artículo.

Palabras clave: ejercicio; actividad física; enfermedad cardiovascular; cáncer

EXERCISE IN PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND CANCER

Abstract

Cardiovascular disease is a disorder that develops progressively throughout life, and when symptoms appear the disease is already deeply established and in some cases already in advanced stages, associated with disability and loss of functionality. Cardiovascular disease is directly related to different modifiable risk factors, such as smoking, diets high in saturated fat, stress, obesity, diabetes mellitus and sedentary lifestyle. We will devote special interest to the importance of exercise and physical activity in the primary prevention of cardiovascular disease and its benefits. Similarly, exercise has important benefits in preventing cancer as a chronic disease, which will also be described in this article.

Keywords: exercise; physical activity; cardiovascular disease; Cancer.

EXERCÍCIO EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DOENÇA CARDIOVASCULAR E CÂNCER

Resumo

A doença cardiovascular é um transtorno que se desenvolve de maneira progressiva ao longo do processo vital, e que com o aparecimento dos sintomas já está instaurada inclusive em estágios avançados, associada à deficiência e à perda de funcionalidade. A doença cardiovascular está diretamente relacionada com diferentes fatores de risco modificáveis, como tabaquismo, dieta elevada em gorduras saturadas, estresse, obesidade, diabetes mellitus e sedentarismo. Dedicaremos especial interesse à importância do exercício e da atividade física na prevenção primária da doença cardiovascular e de seus benefícios. Do mesmo modo, o exercício tem importantes benefícios na prevenção do câncer como doença crônica que são descritos neste artigo.

Palavras-chave: exercício; atividade física; doença cardiovascular; câncer.

Introducción

La prevención primaria de la enfermedad cardiovascular es un reto importante (1). Para nuestro caso, se hace énfasis en el ejercicio y en la actividad física como componentes primarios en el proceso de prevención (2-3). Los esfuerzos deben comenzar desde el nacimiento o incluso desde la concepción, teniendo en cuenta la magnitud del problema, aunque los factores genéticos (edad y sexo) tienen un rol en el desarrollo de enfermedad cardiovascular la realización de actividad física reduce el riesgo (4).

La actividad física regular y el ejercicio aeróbico se relacionan con un riesgo reducido de eventos coronarios mortales y no mortales en individuos sanos e individuos con factores de riesgo coronario (5-6). El estilo de vida sedentario es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (7).

El cáncer es la primera causa de muerte en la mayoría de los países económicamente desarrollados y la segunda en países en desarrollo. La actividad física puede reducir el riesgo de desarrollar un cáncer primario. La prevención del cáncer sigue siendo el reto más estudiado y revisado. En la actualidad, hay más de 250 estudios que han examinado actividad física y la prevención del cáncer y el consenso general es que la actividad física está de manera convincente asociada con la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de colon y de mama (8), probablemente asociado con la reducción del riesgo de cáncer endometrial, y posiblemente unidos a la reducción del riesgo de los cánceres de próstata y de pulmón. Además del aumento en el volumen y en la calidad de la activi-

dad física y la investigación de prevención del cáncer en los últimos cinco años, se han producido varios avances científicos importantes (9).

Ejercicio/actividad física en prevención de enfermedad cardiovascular

Según el Colegio Americano de Medicina del Deporte, debemos diferenciar estos dos términos, entendiendo que la actividad física es cualquier movimiento corporal producido por los músculos que resulta en gasto energético mientras que el ejercicio es aquella actividad física planificada, estructurada, repetitiva y dirigida hacia un fin, es decir, para el mejoramiento o mantenimiento de uno o más de los componentes de la aptitud física (10). El concepto de aptitud física incluye diferentes variables de aptitud cardiovascular, respiratoria, de composición corporal, fortaleza y elasticidad muscular y flexibilidad. Por tal razón, se recomienda la actividad física y el ejercicio aeróbico como herramientas importantes en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular (11).

La falta de actividad física es un problema de salud pública que se reconoce como un factor independiente de riesgo de enfermedad coronaria, de modo que es similar al de la hipercolesterolemia, la hipertensión y el tabaquismo.

La práctica regular de ejercicio físico a una intensidad leve-moderada induce una serie de adaptaciones que producen los beneficios para la salud (12). Desde principios de 1960, varios estudios han demostrado que las personas activas tienen menos riesgo de desarrollar y morir de enfermedades cardiovasculares (13). Los datos

más impresionantes provienen de estudios que asocian la capacidad aeróbica (según lo determinado por la prueba de esfuerzo) y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Los investigadores encontraron en una cohorte de 1452 hombres y 741 mujeres participantes que por cada aumento de una unidad equivalente metabólica (MET, por sus siglas en inglés) en la capacidad aeróbica hubo una reducción de los eventos cardiovasculares en un 25%. Los efectos son similares independiente de su sexo y edad (14-15).

El ejercicio tiene como objetivo un mayor rendimiento físico (16), en el cual hay una mayor capacidad para utilizar el oxígeno (17). Estos efectos se alcanzan con la práctica regular de actividad física con una intensidad del 40 al 85% del volumen máximo de oxígeno (VO₂ max) o de la reserva de la frecuencia cardiaca y se necesitan intensidades mayores cuanto mayor sea el nivel inicial de forma física, y viceversa (18). El ejercicio aeróbico reduce la demanda miocárdica de oxígeno para el mismo nivel de trabajo físico realizado, como lo demuestra la reducción del producto frecuencia cardiaca $\times$ Presión Arterial Sistólica (PAS) y, por tanto, reduce la probabilidad de isquemia miocárdica. El ejercicio aeróbico causa un incremento del diámetro interno de las arterias coronarias más importantes, un aumento de la microcirculación y una mejor función endotelial (19). El ejercicio aeróbico desempeña un papel importante en los efectos antitrombóticos por lo que reduce el riesgo de oclusión coronaria tras la rotura de una placa vulnerable, entre ellos, un aumento del volumen plasmático, una reducción de la viscosidad de la sangre, una reducción de la agregación plaquetaria y una mayor capacidad trombolítica, además de una reducción del riesgo de arritmias por la modulación favorable del balance autónomo (20).

La actividad física también tiene un efecto positivo en muchos de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular establecidos, porque previene o retrasa el desarrollo de hipertensión en sujetos normotensos y reduce la presión arterial (PA) en pacientes hipertensos, aumenta las concentraciones de colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL), ayuda a controlar el peso y reduce el riesgo de diabetes *mellitus* tipo 2 (21).

Diferentes estudios han mostrado que la realización de actividad física regular reduce en un 20-30% el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (22). La reducción del riesgo coronario con la realización de ejercicio es similar al aspecto relacionado con el estilo de vida y la disminución del tabaquismo (23).

Características de la actividad física y el ejercicio

En la primera, se incluyen las actividades de la vida diaria, autocuidado e incluso actividades recreativas sin una prescripción indicada, mientras que en la segunda se incluyen ciertas características atribuibles al ejercicio o denominada dosis de ejercicio (24). Así: frecuencia (25), es decir, el número de veces por semana en que se llevará a cabo cada sesión de ejercicio (26), que puede fluctuar de 3 a 5 veces por semana, y dependerá del nivel inicial de la aptitud física del individuo. La intensidad se refiere al porcentaje de la capacidad máxima del ejercicio por practicarse, y representa la presión fisiológica bajo el cual se somete el individuo (27). El tipo de ejercicio se refiere a la actividad que se ejecutará, la cual dependerá del interés o del componente de la aptitud física que desee desarrollar el individuo, el tiempo que tenga disponible y el equipo y las instalaciones físicas que se disponen; al planificar el modo de ejercitarse, se recomiendan aquellas actividades que ayuden a desarrollar la capacidad o tolerancia cardiorrespiratoria (aeróbica), ya que un nivel bajo de aptitud aeróbica aumenta los riesgos de sufrir una enfermedad coronaria. La duración es el tiempo en el cual se va a realizar el ejercicio, lo cual depende de la intensidad a la que se realice. El volumen de ejercicio es el producto de frecuencia, intensidad y duración. Finalmente, la tasa de progresión hace referencia al incremento del ejercicio según la condición física del individuo.

Beneficios del ejercicio en prevención primaria de enfermedad cardiovascular

El ejercicio con una intensidad de suave a moderada produce cambios fisiológicos a nivel cardiovascular, respiratorio, osteomuscular, metabólico, psicológico, entre otros. Se han documentado adaptaciones estructurales y metabólicas en las que se incluye aumento de la densidad capilar con capacidad de vasodilatación y aumento de permeabilidad, con engrosamiento de la pared del miocardio, con el fin último de mantener la adecuada perfusión miocárdica (28).

Las cortas sesiones repetitivas de ejercicio intenso mejoran la vasodilatación endotelial en cuatro semanas, asimismo el ejercicio aeróbico regular previene la pérdida de vasodilatación y disminuye la resistencia vascular periférica (29).

En la prevención de aterosclerosis, el ejercicio favorece la producción de citoquinas protectoras (30). En el sistema inmunológico, se aumenta la producción de células citolíticas (31) linfocitos T y B, activación del sistema monocito macrófago por lo que se disminuye la incidencia de cáncer (32).

En pacientes que practican ejercicio con regularidad, la mortalidad por enfermedad cardiovascular se ve reducida. Aunque moderados niveles de actividad física muestran beneficios para la salud, cantidades mayores de actividad parecen mostrar mayor protección en relación con el efecto del ejercicio en el sistema cardiovascular. Diferentes estudios han mostrado una relación inversa entre ejercicio habitual y el riesgo de enfermedad coronaria, eventos cardíacos y muerte (33).

El ejercicio tiene efectos beneficiosos en el perfil lipídico (reducción de las lipoproteínas de baja densidad y los triglicéridos, aumento de las lipoproteínas de alta densidad), la composición corporal (34), la capacidad aeróbica y la hemostasia, con lo que disminuye el riesgo de trombosis. El ejercicio mejora el control de la glucemia y la sensibilidad a la insulina (35) y previene el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes de alto riesgo.

Los beneficios del ejercicio son múltiples, y diferentes estudios han puesto de manifiesto que reduce o previene la obesidad (36), retrasa la ganancia de peso después de dejar de fumar, disminuye la colelitiasis e incluso tiene un modesto efecto protector contra el cáncer (37). En personas ancianas, mejora su estado funcional y su autonomía, previene o retrasa el deterioro cognitivo y disminuye la incidencia de enfermedad de Alzheimer (38). En resumen, los efectos del ejercicio en prevención primaria van más allá de los beneficios cardiovasculares.

Clasificación del ejercicio físico

El ejercicio según el tipo de contracción muscular se clasifica en dinámico o isotónico y estático o isométrico. En el primero, hay contracción y relajación sucesivas de las fibras musculares; por ejemplo, correr o nadar. Por sus características, suelen ser ejercicios prolongados que se realizan con consumo de oxígeno, por lo que también suelen ser denominados aeróbicos. El ejercicio isométrico es en el que se genera tensión en las fibras musculares sin cambios importantes en la longitud muscular (como ejemplo más característico, mantener la posición tras levantamiento de pesas). En general, son ejercicios intensos y no suelen ser muy prolongados, en los que la utilización del oxígeno es escasa, por lo que este tipo de ejercicios son de predominio anaeróbico. En realidad, en la mayoría de los ejercicios el tipo de actividad muscular es mixta y su clasificación se hace en función del tipo de contracción predominante (39).

La contracción del músculo esquelético es un proceso que requiere energía, y el trifosfato de adenosina (ATP) es la única fuente inmediata de energía (40).

El músculo esquelético utiliza tres fuentes de energía para su contracción: el sistema anaeróbico (involucrado en actividades de duración <15-30 s y elevada intensidad), el anaeróbico láctico o glucólisis anaeróbica (ejercicios de máxima intensidad y una duración de 30-90 s) y el sistema aeróbico u oxidativo (fuente energética de forma predominante alrededor de los 2 min de ejercicio) (41).

La vía aeróbica es la más rentable para el organismo (mayor producción de ATP por unidad de sustrato) y con productos finales que no producen fatiga, y es la vía metabólica más importante en ejercicios de larga duración. Su limitación puede encontrarse en cualquier punto del sistema de transporte de oxígeno desde la atmósfera hasta su utilización en las mitocondrias periféricas. Hay que tener en cuenta que hay un solapamiento de estos tres sistemas energéticos, por lo que la vía energética utilizada predominantemente en una actividad física depende de su intensidad y su duración. Los factores determinantes en la utilización de los sustratos energéticos son la intensidad del ejercicio (a mayor intensidad, mayor contribución de los hidratos de carbono a la producción de energía), la duración (a mayor duración, mayor contribución de las grasas), la cantidad de hidratos de carbono previa al ejercicio y el estado físico. La intensidad de un ejercicio puede expresarse en términos relativos a la capacidad funcional de cada persona, como porcentaje del VO o en MET. El VO₂ máx. indica la capacidad de trabajo físico de un individuo y refleja de forma general el sistema de transporte de oxígeno desde la atmósfera hasta su utilización en el músculo. La intensidad de ejercicio en la que hay una mayor eficiencia respiratoria, y en la que el aporte de energía es suministrado predominantemente por el metabolismo aeróbico, se corresponde con el umbral aeróbico. La intensidad del esfuerzo a partir de la cual se incrementa de una manera importante el metabolismo anaeróbico y no es compensado o asimilado por el organismo, de forma que aparece la fatiga, se corresponde con el umbral anaeróbico.

Recomendaciones del ejercicio en prevención primaria

El ejercicio ha demostrado ser una estrategia esencial para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares mediante la reducción de factores de riesgo cardiovascular (42), como obesidad, hipertensión

arterial, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y la inflamación sistémica, y al disminuir significativamente la mortalidad por enfermedad cardiovascular (43).

Se recomienda en prevención primaria ejercicio o actividad física moderada con un gasto de energía de 150-200 Kcal/d, lo que supone la realización de actividades de una intensidad entre 3 y 6 MET, que incluye caminar rápidamente (4,8-6,4 km/h), practicar ciclismo a 13 km/h, nadar con esfuerzo moderado, jugar al golf, cortar el césped o realizar la limpieza doméstica (44).

La duración es inversa a la intensidad del esfuerzo realizado (45). Por tal razón, la recomendación es realizar ejercicio mínimo 5 veces por semana a una intensidad moderada con una duración de 30-60 min (debe ser mayor de 150 min/semana) o 3 veces por semana con una intensidad fuerte y duración de 20-60 min (debe ser mayor de 75 min/semana) (46).

Sin embargo (47), la forma física y la capacidad cardiorrespiratoria tienen una fuerte y gradual asociación inversa con la mortalidad total tanto cardiovascular como no cardiovascular. El consumo máximo de oxígeno y el tiempo de ejercicio durante la prueba de esfuerzo son potentes predictores de mortalidad. En el seguimiento de 1294 finlandeses sin enfermedad cardiovascular, pulmonar o cáncer durante más de diez años, el Riesgo Relativo (RR) de muerte mostró una relación con el consumo máximo de oxígeno. Después de ajustar para la edad, los años de seguimiento, el hábito tabáquico y el consumo de alcohol, el RR en el grupo de mala forma física ($VO_2 < 27,6$ ml/kg/min) fue de 2,76 para las muertes de cualquier tipo y 3,09 para las de origen cardiovascular, respecto al de varones con buena forma física (VO_2 máx. $> 37,1$ ml/kg/min). Con respecto al tiempo de prueba de esfuerzo, en el grupo de menos de 8 min los RR fueron 3,94 y 4,54, respectivamente, con referencia a los que habían hecho más de 11 min.

En relación con los efectos del ejercicio en los factores de riesgo cardiovascular, la falta de acondicionamiento físico parece asociarse con el desarrollo de diabetes, hipertensión y síndrome metabólico tanto en sujetos jóvenes como de mediana edad. En el estudio CARDIA se siguió a 5000 varones y mujeres de 18-30 años durante quince años. A lo largo del seguimiento las incidencias de nuevos casos de diabetes, hipertensión y síndrome metabólico fueron del 0,3, del 1,3 y del 1% por año, respectivamente. Los individuos con baja forma física (inferior al percentil 20) presentaron 3-6 veces más probabilidad de desarrollar estos factores de riesgo que los que presentaban buena for-

ma física (mayor que el percentil 60) (48). En otro estudio realizado en una población de 9007 varones (edad, 44 ± 9 años; IMC, 25 ± 3) y 1491 mujeres (edad, 44 ± 9 años; IMC, 22 ± 2), se analizó prospectivamente la relación entre forma física y síndrome metabólico. En el seguimiento (media 5,7 años), el síndrome metabólico se desarrolló en el 15% de los varones y el 3,8% de las mujeres, con probabilidad significativamente más baja en los tercios de media y alta forma física en los varones (tasas de riesgo 0,74 y 0,47, respectivamente) y en el tercil de alta forma física en las mujeres (tasa de riesgo 0,37).

Ejercicio en prevención de cáncer

La evidencia de disminución en el riesgo con el aumento de la actividad física se clasifica como convincente para los cánceres de mama y de colon, probable para el cáncer de próstata, es posible para los cánceres de pulmón y de endometrio e insuficiente para los cánceres de todos los otros sitios (49-55) (tabla1). El interés en la actividad física como medio para la prevención primaria del cáncer aumenta a medida que la evidencia de un efecto protector está acumulando rápidamente.

Tabla 1. Evidencia del ejercicio en la prevención del cáncer

Cáncer	Evidencia
Colon	Convincente
Seno	Convincente
Próstata	Probable
Endometrio	Posible
Pulmón	Posible
Testículo	Insuficiente
Ovario	Insuficiente
Riñón	Insuficiente
Páncreas	Insuficiente
Tiroides	Insuficiente
Melanoma	Insuficiente

Fuente: Elaboración propia.

Junto con el consumo de tabaco, el uso de la dieta y el sedentarismo pueden ser los principales factores de riesgo para el cáncer que se pueden modificar a través del cambio de estilo de vida/comportamiento (50). Se ha demostrado además que la actividad física reduce las cascadas inflamatorias en diversos tipos de cáncer (51). En

relación con procesos inflamatorios crónicos, promueve la inducción de receptores activadores de la proliferación de peroxisomas, los cuales disminuirían la cantidad de marcadores proinflamatorios (52).

Desempeña un papel importante en la reducción del estrés oxidativo (53), así como la disminución de prostaglandina E2 en mucosa rectal (54). El cáncer de colon es el tumor del aparato digestivo con mayor incidencia a nivel mundial tanto en hombres como en mujeres. Hay una variedad de mecanismos por los que se piensa actividad física para impactar el riesgo de cáncer (55). La actividad regular cumple una función importante en ayudar a mantener un peso corporal saludable; el exceso de peso aumenta en el cuerpo cantidades de estrógeno circulante, los andrógenos, y la insulina, todos los cuales están asociados con la célula y el crecimiento tumoral (56). La actividad física también puede ayudar a prevenir ciertos tipos de cáncer tanto directa como indirectamente. Para el cáncer de colon (57), la actividad física hace que los alimentos se muevan más rápidamente a través del intestino (58), lo que reduce la longitud de tiempo que el revestimiento del intestino esté expuesto a mutágenos potenciales.

En el cáncer de mama, la actividad física vigorosa puede disminuir la exposición del tejido mamario al riesgo de cáncer (59-60). Se realizó un estudio exclusivamente en mujeres, que se basó en la posibilidad de identificar factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, de modo que es una mayor actividad física y un menor índice de masa corporal son factores protectores para el desarrollo de cáncer de mama. Otro estudio logró evidenciar que existe una relación inversa entre actividad física y el riesgo de desarrollar cáncer de mama (61). En este estudio, se menciona que el riesgo pudiese ser modificado según la edad de inicio de la actividad física, así como el estado menopáusico. De este estudio se deduce que a menor edad de inicio de la actividad física mayor será la protección contra el desarrollo del cáncer de mama (62).

La actividad física también puede reducir el riesgo de cáncer mediante la reducción de las concentraciones circulantes de insulina y factores de crecimiento similares a la insulina y por mejorar el metabolismo de la energía.

La actividad física también ayuda a prevenir la diabetes *mellitus* tipo 2, que se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de colon, páncreas y posiblemente otros sitios.

Muchas de las preguntas sobre el impacto de la actividad física en el riesgo de cáncer siguen sin respuesta. La investigación continúa para aclarar la intensidad óptima, la duración y la frecuencia necesaria para afectar el riesgo de cáncer. Actualmente, la American Heart Association (AHA) recomienda que las personas sean moderadamente activas durante 30 min en cinco o más días a la semana, además la actividad vigorosa durante al menos 45 min en cinco o más días a la semana puede reducir aún más el riesgo de cánceres de mama y de colon (63) y también el riesgo de cáncer de riñón, próstata (64), endometrio y esófago.

Conclusiones

Mediante el ejercicio y la actividad física se pueden controlar factores de riesgo que llevarán a la aparición de enfermedad cardiovascular y cáncer, basados en los efectos a nivel cardiovascular, inmunológico y metabólico.

La capacidad física tiene relación directa con la morbi-mortalidad, es decir, a mayor realización de actividad física y ejercicio, se observa una disminución de la incidencia de enfermedad cardiovascular y cáncer mejorando la expectativa y la calidad de vida de la población.

La recomendación dada por la AHA para prevención primaria es la realización de ejercicio aeróbico mínimo 5 veces por semana a una intensidad moderada con una duración de 30-60 min diarios (debe ser mayor de 150 min/semana) o 3 veces por semana con una intensidad fuerte y duración de 20-60 min diarios (debe ser mayor de 75 min/semana).

Referencias

1. Cordero A, Masia MD, Galve E. Ejercicio físico y salud. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(9):748-753. DOI: 10.1016/j.recesp.2014.04.007
2. U.S. Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Boston: Jones & Bartlett Learning, 1998.
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AE, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.
4. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardio-*

- vasc Prev Rehabil. 2007;14(2):1-40. DOI: 10.1097/01.hjr.0000277984.31558.c4
5. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR (Part II). *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(5):1005-1033.
6. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, et al. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med*. 2007;45(2):169-76. DOI: 10.1016/j.ypmed.2007.05.014
7. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G, et al. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med*. 2009;30(3):213-24. doi: 10.1055/s-0028-1128150
8. Coups EJ, Hay J, Ford JS. Awareness of the role of physical activity in colon cancer prevention. *Patient Educ Couns*. 2008;72(2):246-251. doi: 10.1016/j.pec.2008.03.007
9. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):30-67.
10. Pescatello LS. Guidelines for exercise testing and prescription. 9.^a ed. Philadelphia: Thompson Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
11. US Department of Health and Human Services. Physical activity guidelines for americans: be active, healthy, and happy! Washington D. C.: US Department of Health and Human Services; 2008.
12. Segovia JC, López-Silvarrey FJ, Legido JC, editor. Manual de valoración funcional. Madrid: Elsevier; 2008. p. 293-305.
13. Taylor HL, Klepetar E, Keys A, et al. Death rates among physically active and sedentary employees of the railroad industry. *Am J Public Health Nations Health*. 1962;52(10):1697-1707.
14. Li J, Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(2):391-407. <https://doi.org/10.3390/ijerph9020391>
15. Perez-Terzic CM. Exercise in cardiovascular diseases. *PM&R*. 2012;4(11):867-873. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.10.003>
16. McArdle W. Fisiología del ejercicio. 8.^a ed. Madrid: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
17. Durstine JL, Painter P, Franklin BA, et al. Physical activity for the chronically ill and disabled. *Sports Medicine*. 2000;30(3):207-219.
18. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci*. 2008;13(1):424-32.
19. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(3):269-276.
20. Rosenwinkel ET, Bloomfield DM, Arwady MA, Goldsmith RL. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin*. 2001;19(3):369-387.
21. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, et al. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med*. 2009;39(10):797-812. doi: 10.2165/11317750-000000000-00000
22. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(5):754-761.
23. Tipton CM. Advanced exercise physiology. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
24. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1435-45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185650
25. Persinger R, Foster C, Gibson M, et al. Consistency of the talk test for exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(9):1632-1636.
26. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. The quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1334-59. DOI: 10.1249/MSS.0b013e318213feff
27. Swain DP, Franklin BA. VO(2) reserve and the minimal intensity for improving cardiorespiratory fitness. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(1):152-157.
28. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342(7):454-460.
29. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000;102(12):1351-1357.
30. Smith JK. Exercise and atherogenesis. *Exerc Sport Sci Rev*. 2001;29(1):49-53.
31. Kasisis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1563-1569.
32. Shephard RJ, Shek PN. Cancer, immune function, and physical activity. *Can J Appl Physiol*. 1995;20(1):1-25. <https://doi.org/10.1139/h95-001>
33. Manini TM, Everhart JE, Patel KV, et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA*. 2006;296(2):171-179.
34. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA*. 2004;292(10):1188-1194. DOI: 10.1001/jama.292.10.1188
35. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):136-156.

36. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE—a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):31-39. DOI: 10.1001/archinte.164.1.31
37. Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, et al. A prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch Intern Med.* 1999;159(19):2290-2296. doi:10.1001/archinte.159.19.2290
38. Brach JS, FitzGerald S, Newman AB, et al. Physical activity and functional status in community-dwelling older women: a 14-year prospective study. *Arch Intern Med.* 2003;163(21):2565-25671.
39. Boraita Pérez A. Exercise as the cornerstone of cardiovascular prevention. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(5):514-528.
40. Rivas Estany E. El ejercicio físico en la prevención y la rehabilitación cardiovascular. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc.* 2011;17(1):23-29.
41. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002;347(10):716-25. DOI: 10.1056/NEJMoa021067
42. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(3):298-304. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.008
43. Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2005;29(8):881-893. doi: 10.1038/sj.ijo.0802959
44. Soares-Miranda L, Siscovick DS, Psaty BM. Physical activity and risk of coronary heart disease and stroke in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation.* 2016;133(2):147-155.
45. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
46. Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee I-M. Physical activity and coronary heart disease in men the Harvard Alumni Health Study. *Circulation.* 2000;102(9):975-980.
47. Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, et al. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch Intern Med.* 2001;161(6):825-31.
48. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, et al. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation.* 2005;112(4):505-512. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503805
49. Chang SC, Ziegler RG, Dunn B, et al. Association of energy intake and energy balance with postmenopausal breast cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):334-341.
50. Adams-Campbell LL, Rosenberg L, Rao RS, et al. Strenuous physical activity and breast cancer risk in African-American women. *J Natl Med Assoc.* 2001;93(7):267-275.
51. Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell.* 2005;7(3):211-217. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.02.013
52. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008;454(7203):463-469. doi: 10.1038/nature07206
53. Knop K, Schwan R, Bongartz M, et al. Sport and oxidative stress in oncological patients. *Int J Sports Med.* 2011;32(12):960-964. DOI: 10.1055/s-0031-1283180
54. Calaluze R, Earnest DL, Heddens D, et al. Effects of piroxicam on prostaglandin E2 levels in rectal mucosa of adenomatous polyp patients: a randomized phase IIb trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9(12):1287-1292.
55. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, et al. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control.* 1998;9(5):487-509.
56. Eyre H, Kahn R, Robertson RM. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1812-18124.
57. Samad AK, Taylor RS, Marshall T, et al. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2005;7(3):204-213. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00747.x
58. Martinez ME. Primary prevention of colorectal cancer: lifestyle, nutrition, exercise. *Recent Results Cancer Res.* 2005;166:177-211.
59. Loprinzi PD, Cardinal BJ, Winters-Stone K, et al. Physical activity and breast cancer risk. *J Exerc Sci Fit.* 2012;39(3):269-74. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2012.04.004>
60. Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, et al. Effect of physical activity on breast cancer risk: findings of the Japan collaborative cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(12):3396-401. DOI: 10.1158/1055-9965
61. Malin A, Matthews CE, Shu XO, et al. Energy balance and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(6):1496-501. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0880
62. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6):530-550.
63. Kaori Ishii. Identifying environmental, social, and psychological correlates of meeting the recommended physical activity levels for colon cancer prevention among Japanese adults. *J Sci Med Sport.* 2013;16(6):520-5. doi: 10.1016/j.jsams.2013.01.001.
64. YuPeng L, FuLan H, DanDan L, et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *European Urology.* 2011;60(5):1029-1044. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.07.007>