

**TESIS DOCTORAL**  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN  
MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA  
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
**UNIVERSIDAD DE GRANADA**



**PREDICTORES E  
IMPACTO DE LA  
FATIGA SOBRE EL  
ESTADO DE SALUD  
DE LAS LARGAS  
SUPERVIVIENTES DE  
CÁNCER DE MAMA**



*PREDICTORS AND  
IMPACT OF FATIGUE  
ON THE LONG-TERM  
BREAST CANCER  
SURVIVORS  
HEALTH STATUS*

*Francisco Álvarez Salvago*

— 2019 —

**PROGRAMA OFICIAL DE DOCTORADO  
EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA**



**PREDICTORES E IMPACTO DE LA FATIGA SOBRE EL  
ESTADO DE SALUD DE LAS LARGAS SUPERVIVIENTES DE  
CÁNCER DE MAMA**

**PREDICTORS AND IMPACT OF FATIGUE ON THE LONG-TERM  
BREAST CANCER SURVIVORS HEALTH STATUS**

**DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**FRANCISCO ÁLVAREZ SALVAGO**

**2019**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Francisco Álvarez Salvago  
ISBN: 978-84-1306-138-2  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/55421>

*“En algún momento hay que decidirse.  
Los muros no mantienen a los demás fuera, sino a ti dentro.  
La vida es un caos, somos así.  
Puedes pasarte la vida levantando muros o puedes vivirla saltándolos,  
aunque hay algunos muros demasiado peligrosos para cruzarlos.  
Lo único que sé es que si finalmente te aventuras a cruzar,  
las vistas al otro lado son fantásticas”.*

*M. G.*

*A los que hoy no están.  
A quien se fue y volvió.  
A los que me enseñaron  
que la incondicionalidad  
va más allá del verbo estar.*

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| Resumen.....   | 1  |
| <i>Abstract</i> .....                                  | 3  |
| Listado de abreviaturas.....                           | 5  |
| Introducción.....                                      | 7  |
| Hipótesis.....   | 12 |
| Objetivos.....   | 13 |
| Material y Métodos.....                                | 14 |
| Resultados.....  | 24 |
| Discusión.....   | 54 |
| Limitaciones y fortalezas.....                         | 66 |
| Futuras líneas de investigación y recomendaciones..... | 67 |
| Conclusiones.....                                      | 68 |
| <i>Conclusions</i> .....                               | 70 |
| Bibliografía.....                                      | 72 |
| Agradecimientos.....                                   | 87 |
| <i>Curriculum Vitae</i> Abreviado.....                 | 90 |

## RESUMEN

La detección del cáncer cada vez más precoz y el avance de los tratamientos médicos han hecho posible el aumento progresivo del número de mujeres que de ser pacientes en fase activa, se convierten en supervivientes de cáncer de mama. Sin embargo, esta etapa de supervivencia supone una fase de continuos cuidados debido a la cronicidad de las secuelas que sufren las pacientes. En concreto, durante la etapa de larga supervivencia de cáncer de mama ( $\geq 5$  años desde el diagnóstico de cáncer), se tiene que seguir haciendo frente a una serie de secuelas relacionadas con la propia enfermedad y/o los tratamientos recibidos, las cuales están presentes muchos años después de haber finalizado el tratamiento o incluso de por vida. Entre estos efectos secundarios, el más frecuente e incapacitante es la fatiga relacionada con el cáncer y su persistencia.

De este modo, para poder seguir elaborando estrategias de tratamiento eficaces para abordar la fatiga muchos años después del diagnóstico de cáncer de mama y del final del tratamiento oncológico recibido, era necesario seguir profundizando y llevar a cabo tanto una exploración multifactorial sobre los síntomas que esta produce, su transcurso y sus posibles factores predisponentes, así como si los programas de ejercicio terapéutico eran capaces de minimizar sus efectos a largo plazo.

Entre los objetivos de esta memoria de Tesis Doctoral están: **1)** Clarificar la prevalencia de los síntomas que produce la fatiga en largas supervivientes de cáncer de mama; **2)** Analizar si el nivel de fatiga tras finalizar el tratamiento oncológico está relacionado con mayores niveles de fatiga persistente y su relación con trastornos físicos y psicológicos en estas pacientes  $\geq 5$  años después, además de identificar potenciales predictores de esta fatiga persistente; **3)** Evaluar si los efectos positivos obtenidos por programas de ejercicio terapéutico en supervivientes de cáncer de mama se mantienen en el tiempo; y **4)** Determinar la influencia del nivel de actividad física sobre la fatiga persistente, sin considerar la participación en dichos programas de ejercicio.

Los resultados de esta memoria de Tesis Doctoral indican: **1)** Más del 40% de las largas supervivientes de cáncer de mama sufren fatiga relacionada con el cáncer  $\geq 5$  años después del diagnóstico y aquellas que padecen mayores niveles de fatiga presentan, además, mayor afectación de su calidad de vida, más dolor y un estado de ánimo y nivel de condición física más bajos; **2)** Mujeres con mayores niveles de fatiga

tras finalizar el tratamiento oncológico presentan no solo mayores niveles de fatiga persistente, sino que también padecen mayores niveles de dolor y alteraciones del estado de ánimo, así como niveles más bajos de condición física y calidad de vida. Además, la fatiga persistente puede ser explicada parcialmente (69,2%) por la “tristeza/depresión”, el “estado global de salud”, el “nivel de actividad física” y el “tipo de tratamiento recibido”; **3)** Los efectos positivos de programas de ejercicio terapéutico en supervivientes de cáncer de mama no se mantienen a lo largo del tiempo; y **4)** Más de la mitad de las mujeres (66,25%) son inactivas  $\geq 5$  años después del programa de ejercicio y además, dicha inactividad se acompaña de mayores niveles de fatiga persistente.

Esta memoria de Tesis Doctoral ayuda no solo a comprender la necesidad de evaluar el estado de salud y resaltar las necesidades de las largas supervivientes de cáncer de mama, sino también a identificar predictores modificables que podrían reducir el impacto de este síntoma sobre la salud de estas pacientes, estableciendo puntos clave de intervención a largo plazo. Por último, destaca la necesidad de realizar actividad física de forma habitual a lo largo de la etapa libre de enfermedad para poder así, amortiguar de manera significativa los múltiples efectos secundarios derivados de la propia enfermedad y sus tratamientos.



**ABSTRACT**

More effective cancer therapies and early detection have led to an increased number of those women transitioning from breast cancer patient to survivor. However, breast cancer survivorship has become a phase of continuous care of the cancer patient due to the chronicity of the sequels that they still suffer. Specifically, during the long-term breast cancer survivorship stage ( $\geq 5$  years since cancer diagnosis), they must deal with a whole array of sequels related to the disease itself and/or the treatments received, which are present many years after the completion of the treatment or even for life. Among these ongoing sequels, one of the most common and disabling is cancer-related fatigue and its persistence.

Thus, in order to continue developing effective treatment strategies that address this symptom many years beyond breast cancer diagnosis and the end of oncology treatment received, it was necessary to further deepen and carry out a multifactorial exploration of the symptoms that it produces, its course and possible predisposing factors, as well as whether therapeutic exercise programs were able to neutralize the effects of persistent fatigue.

Among the aims of this Doctoral Thesis are: **1)** To clarify the prevalence of the symptoms produced by fatigue in long-term breast cancer survivors; **2)** To analyze if the level of fatigue after finishing oncology treatment is related to higher levels of persistent fatigue and its relationship with both functional and psychological disturbances in these patients  $\geq 5$  years later, besides identifying potential predictors of persistent fatigue; **3)** To evaluate whether the favourable effects obtained by means of therapeutic exercise programs in breast cancer survivors continue to be maintained over time; **4)** To determine if the level of physical activity influences the level of persistent fatigue, without considering the participation in a therapeutic exercise program.

The results of this Doctoral Thesis point out: **1)** More than 40% of the long-term breast cancer survivors suffer from cancer-related fatigue  $\geq 5$  years beyond cancer diagnosis and those who suffer from higher levels of fatigue have lower quality of life, higher level of pain, worse mood state, and lower physical fitness; **2)** Women with higher levels of fatigue after finishing oncology treatment report not only greater levels of persistent fatigue but also higher levels of pain and mood disturbances, as well as lower physical fitness condition and quality of life. Furthermore, persistent fatigue can

be partially explained (69.2%) by ‘sadness/depression’, ‘global health status’, ‘physical activity level’, and ‘type of treatment received’; **3)** The positive effects of therapeutic exercise programs in breast cancer survivors are not maintained over time; and **4)** More than half of the women (66.25%) could be considered as inactive  $\geq 5$  years after completing the therapeutic exercise program, and that inactivity is accompanied by higher levels of persistent fatigue.

This Thesis Dissertation helps not only to understand the need to evaluate the long-term breast cancer survivors health status who suffer from higher levels of fatigue, but also to identify modifiable predictors that could reduce the impact of this symptom on the health of these patients, thereby establishing long-term intervention key points. Finally, it also highlights the need to perform physical activity habitually throughout the disease-free phase in order to significantly cushion the multiple effects derived from the disease itself and its treatments.

**LISTADO DE ABREVIATURAS**

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>AF</b>             | Actividad física   |
| <b>ANOVA</b>          | Análisis de varianza   |
| <b>ANCOVA</b>         | Análisis de covarianza   |
| <b>CAFTLM</b>         | Cuestionario de Actividad Física en el Tiempo Libre de Minnesota   |
| <b>CAMD</b>           | Colegio Americano de Medicina Deportiva  |
| <b>CBD</b>            | Cuestionario Breve del Dolor   |
| <b>CCI</b>            | Coefficiente de correlación intraclase   |
| <b>CCP</b>            | Coefficiente de correlación de Pearson   |
| <b>CM</b>             | Cáncer de mama   |
| <b>DE</b>             | Desviación estándar  |
| <b>EORTC QLQ-BR23</b> | The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire BR23 |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>  | The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30                     |
| <b>EVA</b>            | Escala Visual Analógica  |
| <b>EVEA</b>           | Escala de Valoración del Estado de Ánimo   |
| <b>FC</b>             | Frecuencia cardíaca  |
| <b>FNT</b>            | Factor de necrosis tumoral   |
| <b>FPRC</b>           | Fatiga persistente relacionada con el cáncer   |
| <b>FRC</b>            | Fatiga relacionada con el cáncer   |
| <b>HPA</b>            | Hipotalámico-pituitario-adrenal  |
| <b>IC</b>             | Intervalo de confianza   |
| <b>IFIS</b>           | International Fitness Scale  |

|               |   |
|---------------|---|
| <b>LSCM</b>   | Largas supervivientes de cáncer de mama |
| <b>MET</b>    | Metabolic equivalent of task            |
| <b>PFS</b>    | Piper Fatigue Scale                     |
| <b>SCM</b>    | Supervivientes de cáncer de mama        |
| <b>SNS</b>    | Sistema nervioso simpático              |
| <b>UDP(s)</b> | Umbral(es) de dolor a la presión        |

## INTRODUCCIÓN

### *Cáncer de mama: Situación actual y contextualización*

El cáncer es actualmente el mayor problema de salud pública en los países desarrollados debido al aumento progresivo del número de personas que lo sufren y al elevado coste de los tratamientos. Respecto al cáncer de mama (CM), se prevé un número elevado de casos nuevos (24,2%) y muertes (15,0%) en mujeres a nivel mundial, excluyendo el cáncer de piel para el año 2018 (1). Así, de las más de 2 millones de mujeres en todo el mundo que se estima que presentaran un diagnóstico de este tipo, fallecerán aproximadamente 626.679 casos (2).

Si comparamos con datos nacionales, en el año 2018 la tasa de incidencia en España será de 32.825 nuevos casos con 6.421 muertes estimadas, según la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (2). Hoy en día la tendencia es esperanzadora, estimándose que la supervivencia global a los 5 años del diagnóstico de este tumor es casi del 90,0% en nuestro país, según un comunicado de la Sociedad Española de Oncología Médica en el año 2017 (3), convirtiéndose así, en una enfermedad a la que sobreviven cada vez un mayor número de mujeres.

Este incremento de la supervivencia es debido fundamentalmente a una detección cada vez más precoz y a los avances terapéuticos, los cuales han hecho posible que aumente progresivamente el número de mujeres que pasan de ser pacientes oncológicas a supervivientes de cáncer de mama (SCM) (4). El concepto de supervivencia, según el Instituto Nacional del Cáncer, hace referencia al estado de salud desde el final del tratamiento oncológico en adelante (5). De este modo, las SCM deben hacer frente al posible seguimiento de recurrencias, detección de segundas neoplasias primarias, control de complicaciones y efectos secundarios físicos y psicológicos relacionados con el cáncer y el tratamiento recibido (6). En cambio, la actual definición de larga superviviente de cáncer de mama (LSCM) hace referencia a alguien que sigue viva una vez transcurridos  $\geq 5$  años desde el diagnóstico de cáncer (7), las cuales pueden seguir padeciendo los problemas descritos anteriormente muchos años después de haber finalizado el tratamiento oncológico o incluso de por vida (8). Para estos últimos, en concreto, las LSCM no están recibiendo una atención sanitaria acorde a sus necesidades debido a la falta de información sobre las secuelas que más las incapacitan en su día a día, lo que supone para el sistema sanitario un gran derroche económico

debido al número de visitas al médico y de bajas laborales registradas. Entre estos efectos secundarios, el más frecuente e incapacitante es la fatiga relacionada con el cáncer (FRC) (9).

### ***Fatiga relacionada con el cáncer: Definición y etiología***

La FRC es un fenómeno complejo y multicausal, descrito por los pacientes como una experiencia subjetiva de cansancio, debilidad y/o falta de energía (10). La FRC puede manifestarse y afectar de manera variable provocando limitaciones físicas, cognitivas y emocionales (11) y además, no guarda una adecuada proporción con el nivel de actividad física (AF) realizada ni es aliviada con reposo o sueño (12, 13).

La etiología de la FRC no está del todo elucidada, aunque existe un consenso sobre un origen multifactorial a través de factores de tipo demográfico, médico, físico, psicosocial y biológico (14). En este sentido, son los mecanismos biológicos los que han tenido cierto protagonismo en los últimos años, observándose cómo la alteración del eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA) (12), posibles defectos en el adenosín trifosfato (15), diferentes características fenotípicas y polimorfismos, alteraciones diurnas del cortisol o incluso el daño mitocondrial pueden generar una alteración en el funcionamiento neuronal y provocar así la aparición de la FRC (16-18). Sin embargo, de entre todos estos, el mecanismo biológico que ha recibido mayor atención ha sido la inflamación. Esto es debido al aumento de citoquinas proinflamatorias antes, durante e incluso años después de haber finalizado el tratamiento oncológico, las cuales han sido asociadas con mayores índices de fatiga (14).

### ***Fatiga relacionada con el cáncer: Prevalencia, factores de riesgo y persistencia en pacientes y largas supervivientes de cáncer de mama***

La severidad y prevalencia de la FRC varía ampliamente entre las pacientes de CM según la fase en la que se encuentren y los tratamientos recibidos. Mientras que algunos estudios han concluido que la mayoría desarrolla fatiga durante el tratamiento inicial (10% tras la cirugía, 60-93% durante la radiación, 80-96% durante la quimioterapia y 60% durante la terapia hormonal) (13, 19), de la cual algunas se recuperan una vez este ha terminado (20). Otras investigaciones en LSCM, sin embargo, han encontrado que la fatiga persistía y estaba presente en aproximadamente un 30-41% de las pacientes entre 5-10 años después del diagnóstico (21-23). Esta fatiga no solo

provocaba una pérdida de la calidad de vida, sino que también repercutía negativamente a nivel físico, cognitivo y psicológico (24).

Por un lado, el desarrollo de la FRC en corta supervivencia de CM parece mayoritariamente impactado por factores como la cirugía y/o el tratamiento médico (25), mayor índice de dolor en las regiones del hombro y el cuello, depresión, peor imagen corporal y limitación de la movilidad de la articulación glenohumeral (26). Sin embargo, no hay suficientes estudios que clarifiquen, además de su aparición, su persistencia a largo plazo.

Por otro lado, los factores que se han asociado con mayor frecuencia a la fatiga persistente relacionada con el cáncer (FPRC) abarcan condiciones físicas y psicológicas principalmente relacionadas con el dolor (20, 23, 27) y la depresión (20, 21, 23). Otros factores como la interrupción del sueño (21), la inactividad física (20, 21), mayor índice de masa corporal (22), la presencia de comorbilidades (ej. enfermedad cardiovascular) (20, 21) o incluso la elevada presencia de inmunomarcadores (IL-1ra, sFNT-RII y neopterinina) asociados con una elevada actividad de las citoquinas proinflamatorias (28) han sido también descritos. A pesar de toda esta evidencia, sigue existiendo todavía controversia en los resultados previamente publicados sobre la implicación de los factores demográficos y los relacionados con la enfermedad y los tratamientos.

A este respecto, Tabrizi et al. (24) sugirieron que la persistencia de la fatiga estaba determinada por factores demográficos (especialmente por el estado civil y el nivel de estudios) en vez de por factores relacionados con el cáncer y su tratamiento, como el número de días desde la cirugía, el estadio tumoral o el haber recibido radioterapia y/o quimioterapia. En la misma línea, un estudio llevado a cabo por Peuckmann et al. (29) encontró que la salud relacionada con la calidad de vida en larga supervivencia estaba impactada por factores sociodemográficos tales como estar soltero/a o tener un nivel educacional más bajo. Pero otros autores han descrito que la FPRC en las LSCM estaba asociada con otros factores demográficos como una menor edad e ingresos económicos más bajos (10). Sin embargo, Bower et al. (10) señalaron que, 5-10 años después del diagnóstico de CM, las pacientes que habían sido tratadas con radiación y quimioterapia podían tener mayor probabilidad de sufrir fatiga persistente que aquellas que solo habían sido tratadas con radioterapia. Por todo ello, el conocimiento actual sobre la evolución y factores asociados de la FPRC en LSCM es

todavía limitado debido a que la mayoría de los estudios llevados a cabo hasta la fecha que evaluaron la persistencia de la fatiga fueron inconsistentes, no establecieron una línea clara de explicación, no tuvieron en cuenta algunas variables que podrían tener gran relevancia sobre la fatiga o casi nunca excedieron periodos superiores a 5 años desde el diagnóstico de CM. Por estos motivos, existe todavía por explicar un alto porcentaje de la variabilidad de esta fatiga en las LSCM (20, 21). De este modo, contribuir a reconocer posibles predictores modificables que puedan estar perpetuando este síntoma, sigue siendo una preocupación muy relevante que podría ayudar a reducir su impacto sobre la salud de estas pacientes.

### ***Fatiga relacionada con el cáncer: Abordajes terapéuticos e importancia de la actividad física a través del ejercicio terapéutico***

Hasta la fecha, diversos métodos han sido utilizados para hacer frente a la fatiga durante y después del tratamiento oncológico. Por un lado, un metaanálisis llevado a cabo con ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de terapias farmacológicas en este síntoma mostró un pequeño tamaño del efecto por parte de todos los medicamentos utilizados (30). Por otro lado, diferentes metaanálisis que incluían intervenciones psicosociales y conductuales mostraron resultados más exitosos con tamaños del efecto de pequeño a moderado sobre la FRC (31-33). Sin embargo, es la AF mediante programas de ejercicio terapéutico la que particularmente ha mostrado mejores resultados en la reducción de la fatiga, en una gran variedad de tipos de cáncer, entre los que se incluye el CM (34,35).

Actualmente, aunque la bibliografía científica avala al ejercicio terapéutico como un método seguro para reducir la fatiga y el dolor, mejorar el estado de ánimo, la fuerza muscular y la calidad de vida en pacientes y SCM (18, 36-46), la mayoría de estos ensayos no han considerado la fatiga como criterio principal de inclusión ni periodos largos de seguimiento para analizar si los efectos se siguen manteniendo en el tiempo. No obstante, solo algunos autores han tratado de determinar si los beneficios obtenidos por programas de ejercicio terapéutico se mantienen entre 1 y 5 años después en SCM y otros tipos de cáncer (47-54), por lo que sigue existiendo todavía controversia dado que estos estudios diferían en su duración, en el tipo de intervención que realizaban (algunos no solo llevaban a cabo ejercicio terapéutico, sino que incorporaban además otras terapias), en las variables analizadas y en los resultados



alcanzados tras el seguimiento (47-55). Por lo que evaluar no solo la efectividad de este tipo de intervenciones a largo plazo, sino también el papel que juega la tasa de adherencia a lo largo del tiempo, sigue siendo imperativo por la cantidad de información relevante que podríamos extraer para planificar correctamente el abordaje continuo que necesitan estas pacientes.

Por tanto, resaltar las necesidades de las LSCM que sufren mayores niveles de fatiga, identificar predictores modificables que podrían reducir el impacto de este síntoma, esclarecer la eficacia a largo plazo de los programas de ejercicio terapéutico y la influencia de la actividad física sobre la fatiga, deberían ser puntos clave de investigación para arrojar más luz sobre el estado de salud de las LSCM y sus necesidades.

## **HIPÓTESIS**

La hipótesis de esta Tesis Doctoral fue que la fatiga podría estar presente en gran parte de las LSCM, afectando a su calidad de vida, estado físico-psicológico y comorbilidades. Además, que su persistencia sería mayor en aquellas pacientes que sufrieron mayores niveles de fatiga al finalizar el tratamiento oncológico, la cual podría estar relacionada con factores demográficos, de la propia enfermedad y los tratamientos recibidos. Por último, que los beneficios de programas de ejercicio terapéutico en SCM se mantendrían tras un seguimiento de estudio, siendo además aquellas LSCM activas, las que podrían presentar niveles más bajos de fatiga persistente.

## **OBJETIVOS**

### ***General***

El objetivo de esta Tesis Doctoral es estudiar en las LSCM la relación de la FRC y su persistencia, con diferentes variables físicas y psicológicas relacionadas con la salud.

### ***Específicos***

1. Clarificar la prevalencia de los síntomas que produce la FRC en LSCM.
2. Analizar si el nivel de FRC tras finalizar el tratamiento oncológico está relacionado con mayores niveles de FPRC y su relación con trastornos físicos y psicológicos en estas pacientes  $\geq 5$  años después, además de identificar potenciales predictores de esta fatiga persistente.
3. Evaluar si los efectos positivos obtenidos por programas de ejercicio terapéutico en SCM se mantienen en el tiempo.
4. Determinar la influencia del nivel de AF sobre la FPRC, sin considerar la participación en dichos programas de ejercicio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Un total de 149 mujeres fueron reclutadas (desde Marzo 2009 a Septiembre 2012) a través de su oncóloga desde el Complejo Hospitalario Universitario de Granada para los estudios originales (56-58), de las cuales solo 80 asistieron a la reevaluación objeto de esta Tesis Doctoral (desde Septiembre 2016 a Abril 2018) debido a las siguientes razones: estaban ocupadas ( $n = 6$ ), vivían lejos ( $n = 8$ ), no fueron localizables ( $n = 35$ ), motivos de salud ( $n = 5$ ), no querían volver a participar ( $n = 10$ ), habían fallecido ( $n = 2$ ) u otras causas ( $n = 3$ ). Se llevaron a cabo dos diseños metodológicos diferentes en función de los objetivos específicos planteados en esta Tesis Doctoral: un diseño transversal (objetivos específicos 1 y 4) y un diseño prospectivo observacional (objetivos específicos 2 y 3).

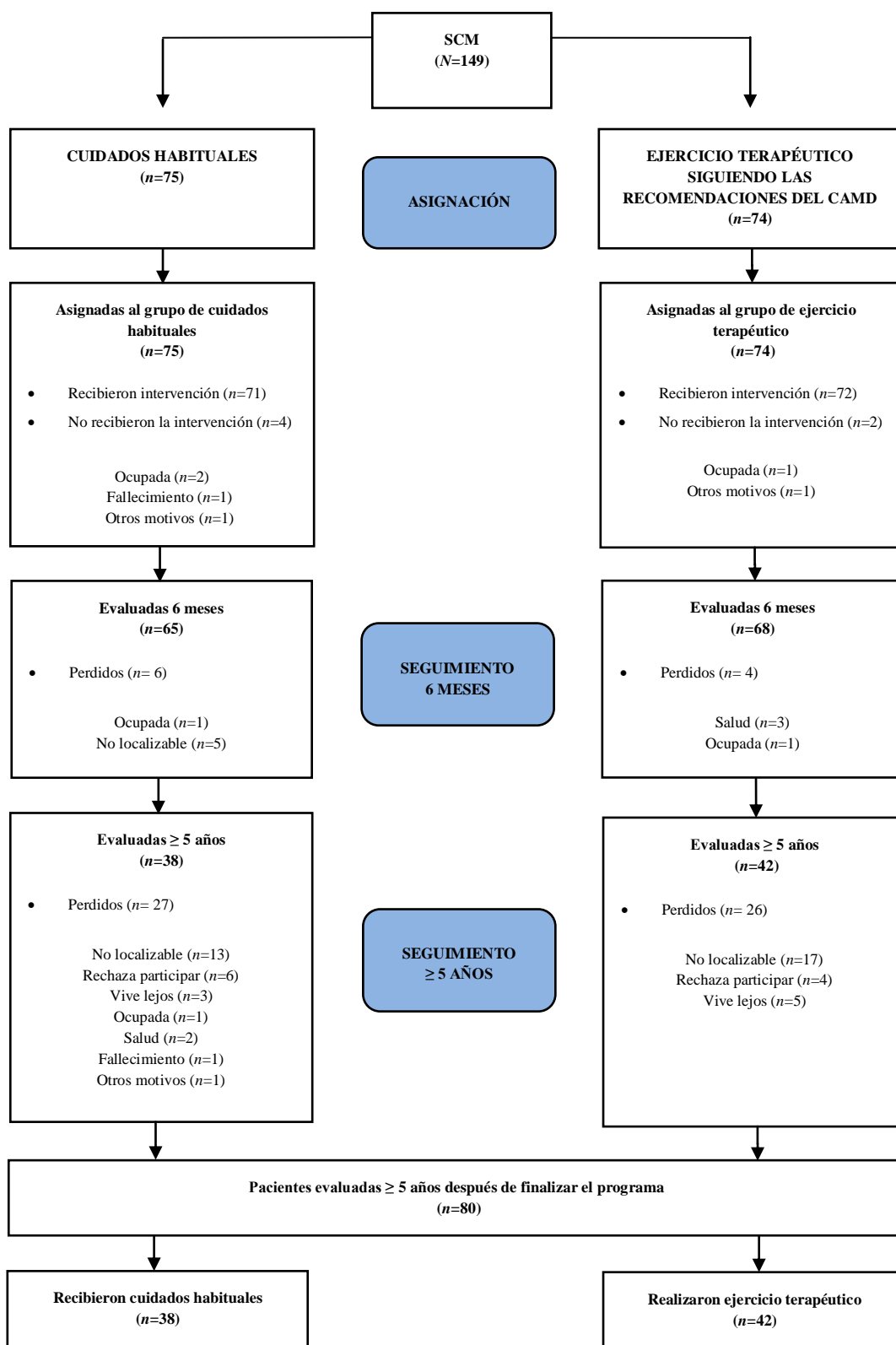
Para el cálculo del tamaño muestral de esta Tesis Doctoral se utilizó un estudio similar (21) en el que el 34% de las participantes mostraron fatiga significativa entre 5 y 10 años después del diagnóstico. Considerando las 149 LSCM y una potencia del 80% (5% de significancia), 75 SCM fueron necesarias para esta Tesis Doctoral. Al considerar una tasa de pérdida del 5%, finalmente 79 participantes fueron requeridas.

Las LSCM tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión: 1) ser mayor de 18 años, 2) haber transcurrido un periodo igual o superior a 5 años desde el momento del diagnóstico I-IIIa de CM, 3) haber finalizado el tratamiento oncológico y 4) haber participado en uno de los programas de ejercicio terapéutico del Grupo Cúdate. Los criterios de exclusión incluían la presencia de condiciones médicas u otras razones que impidieran a las participantes entender o llevar a cabo las valoraciones. Las participantes fueron contactadas por teléfono e invitadas a participar de nuevo en esta reevaluación, recibiendo toda la información sobre el proyecto para así resolver cualquier tipo de duda. Posteriormente, y de manera presencial, un fisioterapeuta miembro del equipo de investigación con más de 3 años de experiencia en la evaluación de pacientes oncológicos, recibió a las participantes interesadas y firmaron el consentimiento informado. Las reevaluaciones tuvieron una duración aproximada de 1 hora.

Las participantes fueron divididas teniendo en cuenta diferentes criterios de clasificación en función de los diferentes objetivos específicos planteados. En primer lugar, las participantes fueron clasificadas en dos grupos siguiendo el criterio para la fatiga significativamente clínica: no fatigadas ( $\leq 3,9$ ) o fatigadas ( $\geq 4$ ), de acuerdo con el valor total obtenido en la *Piper Fatigue Scale (PFS)*  $\geq 5$  años después del diagnóstico de CM (59-61). En segundo lugar, fueron divididas en dos grupos siguiendo el mismo criterio, pero de acuerdo con el valor total obtenido en la PFS tras finalizar el tratamiento oncológico. En tercer lugar, fueron clasificadas en dos grupos según el tipo de tratamiento que recibieron cuando participaron en uno de los programas de ejercicio terapéutico del Grupo Cuídate: las que habían recibido cuidados habituales y las que habían realizado uno de los programas de ejercicio terapéutico siguiendo las recomendaciones del Colegio Americano de Medicina Deportiva (CAMD) para supervivientes de cáncer (56-58, 62) (ver **Figura 1**). Por último, y considerando también puntos de corte previamente publicados (63, 64), fueron clasificadas en 3 grupos en función del nivel de AF semanal realizada a los  $\geq 5$  años de haber finalizado el programa de ejercicio:  $\leq 3$  (MET-h/sm), 3,1–7,4 (MET-h/sm) y  $\geq 7,5$  (MET-h/sm).

La aprobación ética para esta Tesis Doctoral fue otorgada por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Granada (CEIM) (1038-N-16 I.P). Además, se siguieron los estándares descritos en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica (14/2017) (65).

**Figura 1.** Diagrama de flujo CONSORT para el reclutamiento.



**Abreviaturas:** N: Tamaño de la muestra; n: Tamaño del grupo; SCM: Supervivientes de cáncer de mama; CAMD: Colegio Americano de Medicina Deportiva.

## **Variables**

### ***Fatiga relacionada con el cáncer***

La versión española de la PFS es una escala validada para evaluar la FRC. Contiene 22 ítems, cuyas puntuaciones van desde el 0 hasta el 10 (0 = nada, 1-3 = ligera, 4-6 = moderada, 7-10 = severa) incluyendo 4 dimensiones de fatiga subjetiva: “severidad/comportamiento”, “afectiva”, “sensorial” y “cognitiva” (59). Se calculó mediante la media, tanto las puntuaciones de las dimensiones como la puntuación total, señalando que mayores valores indicaban mayor nivel de fatiga. La diferencia mínima clínicamente significativa es de 2 puntos (59). Además esta herramienta ha demostrado una alta fiabilidad en SCM ( $\alpha$  de Cronbach 0,86) (66).

### ***Dolor***

La Escala Visual Analógica (EVA) es una escala lineal con una longitud de 10 cm que evalúa la sensación subjetiva de dolor. En un extremo de la escala está situado el valor 0 (no siente dolor) hasta el otro extremo en el que está situado el valor 10 (el peor dolor imaginable). Las participantes tenían que marcar el nivel de dolor que sentían en ese momento para ambos brazos. Esta escala ha sido ampliamente utilizada y ha mostrado previamente ser un instrumento válido y fiable para la evaluación del dolor con un coeficiente de correlación intraclase (CCI) 0,97 (67).

La versión española del Breve Inventario del Dolor (CBD) forma corta contiene la parte anterior y posterior de un diagrama corporal, cuatro ítems sobre la intensidad/severidad del dolor y siete ítems sobre la interferencia del dolor en actividades cotidianas. La “intensidad del dolor” y la “interferencia del dolor” en las últimas 24 horas fueron obtenidas a través de puntuaciones medias. La fiabilidad entre sus dimensiones fue buena ( $\alpha$  de Cronbach entre 0,87 y 0,89) (68).

Los umbrales de dolor a la presión (UDP) se definen como la cantidad mínima de presión que hay que realizar para que la sensación cambie por primera vez de presión a dolor (69). Para ello, se utilizó un algómetro electrónico (Somedic AB, Farsta, Sweden) con el que se aplicó una presión constante de 30 KPa/s mediante una sonda de 1 cm<sup>2</sup> sobre los siguientes puntos de manera bilateral, aleatoria y con 30 segundos de descanso entre cada medición: 1) articulación Cigapofisaria C5-C6, 2) músculo Deltoides y 3) músculo Tibial Anterior. Las participantes fueron instruidas para

presionar el botón de un pulsador que sostenían en la mano cuando la sensación cambiase de presión a dolor. El algómetro era calibrado antes de cada evaluación. La distribución de los puntos fue elegida teniendo en cuenta patrones de dolor descritos en estudios previos en SCM (70-73). Posteriormente, se calculó la media de 3 mediciones por punto. La algometría ha mostrado una alta fiabilidad con un CCI de 0,91 (74).

### ***Estado de ánimo***

La versión española de la Escala de Valoración del Estado de Ánimo (EVEA) evalúa cuatro estados de ánimo a través de 16 ítems (adjetivos referidos a estados de ánimo) divididos en cuatro categorías: “tristeza/depresión”, “ansiedad”, “ira/hostilidad” y “felicidad”. Cada ítem era evaluado con una escala Likert que va desde el 0 hasta el 10, y el valor de cada categoría era obtenido mediante una puntuación media. Las cuatro categorías han mostrado buena fiabilidad ( $\alpha$  de Cronbach entre 0,88 y 0,93) para evaluar estados positivos y negativos de ánimo de una persona en cualquier momento (75).

### ***Condición física***

La versión española del *International Fitness Scale (IFIS)* es un cuestionario sobre la condición física autopercebida por parte del paciente que incluye cinco escalas Likert sobre la “condición física general”, “condición cardiorrespiratoria”, “fuerza muscular”, “velocidad/agilidad” y “flexibilidad” con cinco posibilidades de respuesta (muy mala, mala, aceptable, buena y muy buena), en comparación con la condición física de un amigo. La fiabilidad de esta escala fue  $\alpha$  de Cronbach 0,80 (76).

### ***Nivel de actividad física***

El cuestionario de Actividad Física en el Tiempo Libre de Minnesota (CAFTLM) incluye una lista de 67 actividades físicas que pueden realizarse en el tiempo libre (77). Las participantes marcaron aquellas que habían realizado durante el último año y la última semana, cuántas veces habían realizado dicha actividad y la cantidad de tiempo que habían estado realizándola (horas por sesión). Además, se multiplicó un *metabolic equivalent of task (MET)* de 1 Kcal/min por el tiempo empleado en cada actividad, para así calcular el gasto energético de cada una de ellas (78). Por cuestiones de validación, solo utilizamos la información referente a la última semana. El CAFTLM ha mostrado ser fiable con un CCI de 0,84 (79).



### **Comorbilidades**

La versión española del Índice de Comorbilidad de Charlson es un método para predecir la mortalidad mediante la clasificación de comorbilidades. Consiste en 17 tipos de comorbilidades con dos subcategorías. Estas comorbilidades varían desde el 1 hasta el 6 en función del riesgo de mortalidad y severidad de la enfermedad, lo que se traduce en una puntuación total. La predicción de mortalidad en periodos cortos de seguimiento (< 3 años) es: 0 puntos (12% de riesgo de mortalidad por año), 1-2 puntos (26%), 3-4 puntos (52%) y  $\geq 5$  puntos (85%). En periodos largos de seguimiento (> 5 años) la predicción de mortalidad debe ser corregida con el factor de la edad. Esta corrección se hace añadiendo un punto al valor total por cada década en adelante a partir de los 50 años (ej. 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc). El test ha mostrado ser fiable con un CCI de 0,91 (80).

### **Calidad de vida**

La versión española 3.0 del *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)* ha mostrado ser fiable en CM (81). Este incluye tres escalas de síntomas, cinco escalas funcionales y una escala sobre el estado global de salud, además de seis ítems individuales. Todos los ítems están clasificados en una escala de 4 puntos desde el 1 (en absoluto) al 4 (mucho). Las puntuaciones fueron transformadas de manera lineal para obtener un rango de puntuación entre 0 y 100, traduciéndose puntuaciones más altas en una mayor funcionalidad o bien en una mayor severidad de los síntomas. El *European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-BR23)* es un módulo específico de CM del QLQ-C30, el cual contiene cuatro escalas funcionales y cuatro escalas de síntomas. La clasificación de los ítems y el procedimiento de puntuación del QLQ-BR23 son iguales que los del QLQ-C30. Este módulo específico ha mostrado también una adecuada fiabilidad ( $\alpha$  de Cronbach entre 0,46 y 0,94) (82).

### ***Fuerza***

La fuerza de prensión manual fue medida utilizando un dinamómetro digital de precisión 0,1 kg con agarre ajustable (TKK 5101 Grip-D; Takey, Tokyo, Japan). La paciente en bipedestación, con el antebrazo neutro y con el codo completamente extendido a lo largo del tronco realizó 3 repeticiones con cada mano (alternando ambas manos) y con 1 minuto de descanso entre repeticiones. Se consideró la media de cada mano para el análisis. La distancia de agarre se realizó siguiendo un protocolo previamente publicado (83). Este test ha demostrado ser válido y fiable (84) y ha sido descrito como una correlación fiable de la calidad de vida y el estado de salud en supervivientes de cáncer (85).

$$\text{Medición: } Y = X / 5 + 1,5$$

*X = Distancia entre el dedo pulgar y dedo meñique en centímetros*

La fuerza isométrica abdominal fue evaluada mediante un test validado para tal propósito (86). Para ello, se colocó a la participante en decúbito supino, con una flexión de cadera y de rodillas de 90°, los pies apoyados a unos 30 cm de los glúteos y los brazos extendidos con las palmas de las manos en dirección a las rodillas. Se instruyó a las participantes para que elevaran la cabeza y los hombros hasta separar el ángulo inferior de la escápula de la camilla. El tiempo que la participante podía mantener dicha posición fue registrado (máximo 90 segundos). El test era finalizado si la participante tocaba con el ángulo inferior de la escápula la camilla. La fiabilidad en términos de CCI para este test ha sido de 0,97 (86).

La fuerza del miembro inferior fue medida mediante el test de sentarse-levantarse. La participante comenzaba sentada en una silla con la espalda sobre el respaldo, los brazos cruzados en el pecho y los pies apoyados en el suelo. La participante tenía que levantarse de la silla hasta tener las rodillas completamente extendidas y volver a sentarse hasta apoyar otra vez la espalda sobre el respaldo de la silla. Se contabilizaba el tiempo que tardaba en levantarse y sentarse 10 veces seguidas lo más rápido posible y finalizando siempre en sedestación. Este test ha demostrado buena fiabilidad con un CCI de 0,80 (87).

### ***Frecuencia cardíaca en reposo***

La frecuencia cardíaca (FC) fue registrada con el dispositivo Omron M3 (HEM-7200-E, Omron Healthcare, Kyoto, Japan), el cual utiliza un método oscilométrico para registrar la presión arterial desde 0-299 mm Hg y un rango de pulsaciones desde 40-180 latidos por minuto. La paciente tenía que permanecer sentada y relajada 10 minutos antes del registro. Se colocaba un brazalete estandarizado de 22-32 cm que se adaptaba a la circunferencia del brazo no operado. Para el análisis solo se incluyeron los valores de la FC. Este dispositivo ha logrado cumplir los criterios de validación del protocolo de revisión internacional de la Sociedad Europea de Hipertensión (88).

### ***Capacidad funcional***

El test de 6 minutos caminando consiste en determinar la máxima distancia metros que puede ser recorrida en 6 minutos a lo largo de una línea de 30 metros (89). Durante la prueba, el examinador tenía que dar a la participante diferentes frases estandarizadas de ánimo y vigilar en todo momento que la participante estuviera caminando sin correr, es decir, teniendo siempre un pie apoyado sobre el suelo. Este test ha mostrado una adecuada fiabilidad CCI 0,74 (90).

### ***Análisis estadístico***

Para comparar la homogeneidad en las características demográficas y clínicas registradas de las participantes, se llevó a cabo de manera común para todos los objetivos específicos, un análisis descriptivo utilizando la prueba t de Student para las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado para las variables categóricas. La prueba de Kolmogorow-Smirnov fue utilizada para comprobar la hipótesis de normalidad en todas las variables ( $P > 0,05$ ). Los datos para todas las variables continuas se muestran con media  $\pm$  desviación estándar (DE) y para todas las variables categóricas mediante valores absolutos y porcentajes, según corresponda.

Para el análisis de datos se utilizó el Paquete Estadístico IBM SPSS Statistic for Windows, Armonk, NY, USA versión 22.0 con un nivel de significancia establecido en ( $P < 0,05$ ) y un intervalo de confianza (IC) del 95%.

A continuación se detalla el análisis estadístico empleado para cada uno de los objetivos específicos de esta Tesis Doctoral.

***Objetivo específico 1: Clarificar la prevalencia de los síntomas que produce la FRC en LSCM***

Para analizar las diferencias inter-grupo en las variables continuas, utilizamos un análisis de varianza (ANOVA) o la prueba U de Mann-Whitney como opción no paramétrica, según corresponda. El grupo de no fatigadas o fatigadas a los  $\geq 5$  años desde el diagnóstico fue utilizado como variable independiente y la calidad de vida, el dolor, la condición física y el estado de ánimo como variables dependientes. Las siguientes covariables fueron consideradas en el análisis de covarianza (ANCOVA): edad, nivel de estudios, consumo de tabaco, recidiva, metástasis y aquellas variables sociodemográficas y clínicas que mostraron diferencias significativas en la valoración basal. Para las variables categóricas (comorbilidades), las diferencias inter-grupo fueron analizadas mediante la prueba de chi-cuadrado. A su vez, estimamos los tamaños del efecto entre los grupos ( $d$  de Cohen) para las variables continuas, que fueron interpretados de la siguiente manera: ínfimo ( $d = 0-0,19$ ), pequeño ( $d = 0,2-0,49$ ), moderado ( $d = 0,5-0,79$ ) y grande ( $d = \geq 0,8$ ) (91). Los datos perdidos no fueron considerados para el análisis, utilizándose para ello un análisis completo de casos con eliminación por lista (92).

***Objetivo específico 2: Analizar si el nivel de FRC tras finalizar el tratamiento oncológico está relacionado con mayores niveles FPRC y su relación con trastornos físicos y psicológicos en estas pacientes  $\geq 5$  años después, además de identificar potenciales predictores de esta fatiga persistente***

Por un lado, analizamos mediante ANOVA las diferencias intra-grupo para el transcurso de la fatiga tanto al final del tratamiento oncológico como en la reevaluación a los  $\geq 5$  años desde el fin de tratamiento. Por otro lado, para analizar las diferencias inter-grupo utilizamos ANOVA, con el grupo de no fatigadas o fatigadas tras finalizar el tratamiento oncológico como variable independiente y los dominios de la fatiga, dolor, estado de ánimo, condición física, nivel de AF y calidad de vida a los  $\geq 5$  años como variables dependientes. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney como opción no paramétrica, según corresponda.

Respecto al análisis de correlación de Pearson, este fue llevado a cabo entre la FPRC (utilizando el valor total obtenido en la PFS a los  $\geq 5$  años en el grupo de las fatigadas) y el resto de las variables incluidas. Además, el análisis de regresión múltiple

por pasos fue también utilizado para explorar que variables podrían explicar la variabilidad de la FPRC. Los requisitos para que una variable independiente pudiera ser incluida en el análisis de regresión múltiple fueron los siguientes: 1) el coeficiente de correlación entre la variable dependiente y la independiente tenía que ser significativo; y 2) el coeficiente de correlación entre las variables independientes tenía que ser  $< 0,70$  para evitar efectos de colinealidad (93).

***Objetivo específico 3: Evaluar si los efectos positivos obtenidos por programas de ejercicio terapéutico en SCM se mantienen en el tiempo***

Se compararon las diferencias inter-grupo utilizando ANOVA, con el grupo de cuidados habituales o programa de ejercicio como variable independiente y la fatiga, dolor, fuerza, FC en reposo, capacidad funcional y calidad de vida a los  $\geq 5$  años desde el fin del programa de ejercicio como variables dependientes.

***Objetivo específico 4: Determinar la influencia del nivel de AF sobre la FPRC, sin considerar la participación en dichos programas de ejercicio***

Se compararon las diferencias inter-grupo utilizando ANOVA, con el grupo que realizaba  $\leq 3$  (MET-h/sm), 3,1–7,4 (MET-h/sm) y  $\geq 7,5$  (MET-h/sm) a los  $\geq 5$  años desde el fin del programa de ejercicio como variable independiente y el nivel de fatiga a los  $\geq 5$  años como variable dependiente. Posteriormente, se realizó una comparación múltiple post-hoc de las medias con ajuste de Bonferroni.

**RESULTADOS**

**Objetivo específico 1: Clarificar la prevalencia de los síntomas que produce la FRC en LSCM**

*Características sociodemográficas y clínicas*

No se observaron diferencias en las características sociodemográficas y clínicas de las 80 participantes excepto para la situación laboral ( $P = 0,036$ ), consumo de alcohol ( $P = 0,031$ ), y tipo de tratamiento ( $P = 0,013$ ). Las LSCM fueron agrupadas en no fatigadas (58,75%) ( $1,19 \pm 1,25$ ) y fatigadas (41,25%) ( $6,19 \pm 1,50$ ). La edad media fue  $55,00 \pm 8,69$  años y  $53,97 \pm 7,87$  años, respectivamente. En cuanto al grupo de no fatigadas, el 74,47% estaban casadas y el 82,98% no presentaban recidiva, mientras que el 63,64% estaban casadas en el grupo de las fatigadas y el 84,84% no presentaban recidiva. Todas las características se muestran en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de los grupos.

| CARACTERÍSTICAS                                      | FATIGA                   |                       | P             |
|--|--------------------------|-----------------------|---------------|
|  | No fatigadas<br>(n = 47) | Fatigadas<br>(n = 33) |               |
| Media de edad $\pm$ DE, Años                         | 55,00 $\pm$ 8,69         | 53,97 $\pm$ 7,87      | 0,589         |
| Media de Tiempo desde el diagnóstico $\pm$ DE, Meses | 89,97 $\pm$ 30,28        | 91,18 $\pm$ 28,11     | 0,856         |
| Media de tiempo desde la 1ª cirugía $\pm$ DE, Meses  | 87,43 $\pm$ 30,70        | 87,85 $\pm$ 28,59     | 0,952         |
| <b>Estado civil, n (%)</b>                           |                          |                       |               |
| Casada   | 35 (74,47)               | 21 (63,64)            |               |
| Soltera  | 6 (12,77)                | 6 (18,18)             |               |
| Divorciada   | 2 (4,26)                 | 6 (18,18)             |               |
| Viuda  | 4 (8,51)                 | 0 (0)                 | 0,581         |
| <b>Nivel de estudios, n (%)</b>                      |                          |                       |               |
| Básicos  | 21 (44,68)               | 13 (39,39)            |               |
| Medios   | 10 (21,28)               | 8 (24,24)             |               |
| Superiores   | 16 (34,04)               | 12 (36,36)            | 0,707         |
| <b>Situación laboral, n (%)</b>                      |                          |                       |               |
| Ama de casa  | 17 (36,17)               | 8 (24,24)             |               |
| Trabaja actualmente                                  | 14 (29,79)               | 3 (9,09)              |               |
| De baja laboral                                      | 12 (25,53)               | 18 (54,54)            |               |
| Jubilada por enfermedad                              | 4 (8,51)                 | 4 (12,12)             | <b>0,036*</b> |

La **Tabla 1** continúa en la siguiente página.

|                                  |            |            |               |
|----------------------------------|------------|------------|---------------|
| <b>Consumo de tabaco, n (%)</b>  |            |            |               |
| No fumadora                      | 25 (53,19) | 15 (45,45) |               |
| Fumadora                         | 9 (19,15)  | 10 (30,30) |               |
| Exfumadora                       | 13 (27,66) | 8 (24,24)  | 0,824         |
| <b>Consumo de alcohol, n (%)</b> |            |            |               |
| No consume                       | 15 (31,91) | 15 (45,45) |               |
| Mensualmente                     | 7 (14,89)  | 12 (36,36) |               |
| Semanalmente                     | 23 (48,94) | 4 (12,12)  |               |
| Diariamente                      | 2 (4,26)   | 2 (6,06)   | <b>0,031*</b> |
| <b>Recidiva, n (%)</b>           |            |            |               |
| No                               | 39 (82,98) | 28 (84,84) |               |
| Sí                               | 8 (17,02)  | 5 (15,15)  | 0,826         |
| <b>Metástasis, n (%)</b>         |            |            |               |
| No                               | 40 (85,11) | 26 (78,78) |               |
| Sí                               | 7 (14,89)  | 7 (21,21)  | 0,470         |
| <b>Tipo de tratamiento (%)</b>   |            |            |               |
| Ninguno                          | 0 (0)      | 0 (0)      |               |
| Radioterapia                     | 0 (0)      | 2 (6,06)   |               |
| Quimioterapia                    | 2 (4,25)   | 5 (15,15)  |               |
| Radioterapia y Quimioterapia     | 45 (95,74) | 26 (78,78) | <b>0,013*</b> |
| <b>Tipo de medicación (%)</b>    |            |            |               |
| Ninguno                          | 14 (29,79) | 5 (15,15)  |               |
| Tamoxifeno                       | 16 (34,04) | 14 (42,42) |               |
| Otros tipos                      | 17 (36,17) | 14 (42,42) | 0,080         |

$P < 0,05^*$

**NOTA:** Características evaluadas en el momento basal, pero analizadas en función del objetivo específico 1. El nivel de fatiga considerado para el análisis fue el evaluado a los  $\geq 5$  años del diagnóstico. Los valores  $P$  para las diferencias entre los grupos fueron calculados usando  $t$  test para las variables continuas y  $X^2$  para las variables categóricas.

**Abreviaturas:**  $n$ : Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar.

### **Calidad de vida**

Los análisis principales revelaron diferencias significativas entre los grupos para el QLQ-C30. Las funciones: “física” ( $F = 33,69$ ;  $P < 0,001$ ), “laboral” ( $F = 20,10$ ;  $P < 0,001$ ), “emocional” ( $F = 24,55$ ;  $P < 0,001$ ), “cognitiva” ( $F = 23,62$ ;  $P < 0,001$ ), “social” ( $F = 20,09$ ;  $P < 0,001$ ) y el “estado global de salud” ( $F = 52,35$ ;  $P < 0,001$ ) fueron mayores en el grupo de las no fatigadas, en comparación con el grupo de fatigadas. En cambio, la “fatiga” ( $U = 42,63$ ;  $P < 0,001$ ), “náuseas y vómitos” ( $U = 8,20$ ;  $P = 0,005$ ), “dolor” ( $U = 21,64$ ;  $P < 0,001$ ), “disnea” ( $U = 21,25$ ;  $P < 0,001$ ), “insomnio” ( $F = 14,36$ ;  $P < 0,001$ ), “pérdida de apetito” ( $U = 8,64$ ;  $P = 0,002$ ) y las “dificultades económicas” ( $U = 9,21$ ;  $P = 0,010$ ) fueron mayores en el grupo de las fatigadas, respecto al grupo de las no fatigadas. El “estreñimiento” y la “diarrea” no mostraron diferencias significativas entre los grupos ( $P > 0,05$ ). Las covariables no influyeron en los resultados.

Finalmente se obtuvieron de moderados a grandes tamaños del efecto para las “náuseas y vómitos”, “pérdida de apetito” y las “dificultades económicas”, siendo los más elevados para la “función física”, “función laboral”, “función emocional”, “función cognitiva”, “función social”, “fatiga”, “dolor”, “disnea”, “insomnio” y el “estado global de salud” (ver **Tabla 2**).

**Tabla 2.** Diferencia de valores inter-grupo para la calidad de vida (QLQ-C30), expresados como media ± DE (95% IC).

| VARIABLE                   | FATIGA                                  |   | P                           | d DE COHEN |
|----------------------------|---|---|-----------------------------|------------|
|                            | No fatigadas<br>(n = 47)                | Fatigadas<br>(n = 33)                   |                             |            |
| <b>Escalas funcionales</b> |   |   |                             |            |
| Función física             | 90,92 ± 11,98<br>(95% IC 87,40 – 94,44) | 68,32 ± 22,58<br>(95% IC 60,32 – 76,33) | < <b>0,001</b> <sup>a</sup> | 1,25       |
| Función laboral            | 90,42 ± 21,63<br>(95% IC 84,07 – 96,77) | 63,64 ± 31,86<br>(95% IC 52,34 – 74,93) | < <b>0,001</b> <sup>a</sup> | 0,98       |
| Función emocional          | 79,07 ± 22,97<br>(95% IC 72,33 – 85,82) | 47,97 ± 33,20<br>(95% IC 36,20 – 59,75) | < <b>0,001</b> <sup>a</sup> | 1,09       |
| Función cognitiva          | 75,89 ± 25,01<br>(95% IC 68,54 – 83,23) | 44,95 ± 31,86<br>(95% IC 33,65 – 56,25) | < <b>0,001</b> <sup>a</sup> | 1,08       |
| Función social             | 87,23 ± 24,13<br>(95% IC 80,15 – 94,32) | 54,55 ± 33,14<br>(95% IC 42,79 – 66,30) | < <b>0,001</b> <sup>a</sup> | 1,13       |
| <b>Escalas de síntomas</b> |   |   |                             |            |
| Fatiga                     | 21,04 ± 23,54<br>(95% IC 14,13 – 27,95) | 58,56 ± 27,68<br>(95% IC 48,77 – 68,40) | < <b>0,001</b> <sup>b</sup> | 1,46       |
| Náuseas y vómitos          | 2,84 ± 10,02<br>(95% IC -0,11 – 5,78)   | 14,14 ± 24,34<br>(95% IC 5,51 – 22,77)  | <b>0,005</b> <sup>b</sup>   | 0,61       |
| Dolor                      | 26,24 ± 28,60<br>(95% IC 17,84 – 34,64) | 56,57 ± 28,85<br>(95% IC 46,34 – 66,79) | < <b>0,001</b> <sup>b</sup> | 1,06       |
| <b>Ítems individuales</b>  |   |   |                             |            |
| Disnea                     | 11,35 ± 21,17<br>(95% IC 5,13 – 17,56)  | 40,40 ± 35,11<br>(95% IC 27,95 – 52,86) | < <b>0,001</b> <sup>b</sup> | 1,00       |
| Insomnio                   | 39,01 ± 32,09<br>(95% IC 29,58 – 48,43) | 66,16 ± 30,76<br>(95% IC 55,26 – 77,07) | < <b>0,001</b> <sup>a</sup> | 0,86       |
| Pérdida de apetito         | 4,96 ± 16,99<br>(95% IC -0,03 – 9,95)   | 21,21 ± 32,08<br>(95% IC 9,84 – 32,59)  | <b>0,002</b> <sup>b</sup>   | 0,63       |
| Estreñimiento              | 17,02 ± 23,96<br>(95% IC 9,91 – 24,14)  | 34,34 ± 40,38<br>(95% IC 20,02 – 48,66) | 0,074 <sup>b</sup>          | 0,52       |
| Diarrea                    | 7,09 ± 16,93<br>(95% IC 2,12 – 12,06)   | 17,17 ± 30,18<br>(95% IC 6,46 – 27,87)  | 0,083 <sup>b</sup>          | 0,41       |
| Dificultades económicas    | 12,84 ± 24,59<br>(95% IC 5,62 – 20,06)  | 35,35 ± 41,61<br>(95% IC 20,60 – 50,11) | <b>0,010</b> <sup>b</sup>   | 0,66       |

La **Tabla 2** continúa en la siguiente página.



| Salud Global           |   |   |                      |      |
|------------------------|---|---|----------------------|------|
| Estado Global de Salud | 75,70 ± 17,71<br>(95% IC 70,51 – 80,91) | 44,94 ± 20,09<br>(95% IC 37,83 – 52,07) | < 0,001 <sup>a</sup> | 1,62 |

*P* < 0,05\* / *P* < 0,001\*\*

<sup>a</sup> Análisis de covarianza (ANCOVA)

<sup>b</sup> Prueba U de Mann-Whitney

**NOTA:** La variable y el nivel de fatiga considerados para el análisis fueron evaluados a los ≥ 5 años del diagnóstico.

**Abreviaturas:** *n*: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core30.

En cuanto al QLQ-BR23, el análisis reveló diferencias significativas entre los grupos para las siguientes áreas: “imagen corporal” ( $F = 28,02$ ;  $P < 0,001$ ) y “perspectiva de futuro” ( $F = 0,01$ ;  $P = 0,005$ ), las cuales fueron mayores en las LSCM que padecían menores niveles de fatiga en comparación con el grupo de fatigadas. Sin embargo, los “efectos del tratamiento sistémico” ( $U = 1,98$ ;  $P < 0,001$ ), “síntomas de la mama” ( $U = 9,04$ ;  $P = 0,002$ ), “síntomas del brazo” ( $U = 13,67$ ;  $P = 0,002$ ) y la “preocupación por la caída del pelo” ( $U = 1,94$ ;  $P = 0,016$ ) fueron mayores en el grupo de las fatigadas. No hubo diferencias significativas entre los grupos para la “función sexual” y el “disfrute sexual” ( $P > 0,05$ ). Las covariables no influyeron en los resultados.

Finalmente, los tamaños del efecto encontrados fueron pequeños para los “efectos del tratamiento sistémico” y la “preocupación por la caída del pelo”; de moderados a grandes para la “perspectiva de futuro” y los “síntomas de la mama”; y los tamaños más altos para la “imagen corporal” y los “síntomas del brazo” (ver **Tabla 3**).

**Tabla 3.** Diferencia de valores inter-grupo para la calidad de vida (QLQ-BR23), expresados como media ± DE (95% IC).

| VARIABLE                   | FATIGA                                  |   | <i>P</i>             | <i>d</i> DE COHEN |
|----------------------------|---|---|----------------------|-------------------|
|                            | No fatigadas<br>( <i>n</i> = 47)        | Fatigadas<br>( <i>n</i> = 33)           |                      |                   |
| <b>Escalas funcionales</b> |   |   |                      |                   |
| Imagen corporal            | 89,18 ± 19,26<br>(95% IC 83,53 – 94,84) | 60,10 ± 29,88<br>(95% IC 49,50 – 70,69) | < 0,001 <sup>a</sup> | 1,16              |
| Función sexual             | 22,34 ± 21,50<br>(95% IC 16,03 – 28,65) | 19,19 ± 22,87<br>(95% IC 11,08 – 27,30) | 0,273 <sup>a</sup>   | 0,14              |
| Disfrute sexual            | 21,27 ± 37,06<br>(95% IC 10,40 – 32,16) | 9,09 ± 37,52<br>(95% IC -4,21 – 22,39)  | 0,119 <sup>a</sup>   | 0,33              |
| Perspectiva de futuro      | 64,54 ± 37,69<br>(95% IC 53,47 – 75,61) | 40,40 ± 35,12<br>(95% IC 27,95 – 52,86) | 0,005 <sup>a</sup>   | 0,66              |

La **Tabla 3** continúa en la siguiente página.

| <b>Escalas de síntomas</b>        |   |   |                               |      |
|-----------------------------------|---|---|-------------------------------|------|
| Efectos del tratamiento sistémico | 19,22 ± 20,12<br>(95% IC 13,32 – 25,13)   | 41,97 ± 20,12<br>(95% IC 35,34 – 48,59) | <b>&lt; 0,001<sup>b</sup></b> | 0,29 |
| Síntomas de la mama               | 18,79 ± 24,29<br>(95% IC 11,66 – 25,93)   | 36,62 ± 28,49<br>(95% IC 26,52 – 46,72) | <b>0,002<sup>b</sup></b>      | 0,67 |
| Síntomas del brazo                | 21,51 ± 22,98<br>(95% IC 14,76 – 28,26)   | 45,79 ± 35,76<br>(95% IC 33,11 – 58,47) | <b>0,002<sup>b</sup></b>      | 0,81 |
| Preocupación caída del pelo       | -13,83 ± 34,10<br>(95% IC -23,84 – -3,81) | 4,03 ± 38,86<br>(95% IC -9,74 – 17,81)  | <b>0,033<sup>b</sup></b>      | 0,22 |

*P* < 0,05\* / *P* < 0,001\*\*

<sup>a</sup> Análisis de covarianza (ANCOVA)

<sup>b</sup> Prueba U de Mann-Whitney

**NOTA:** La variable y el nivel de fatiga considerados para el análisis fueron evaluados a los ≥ 5 años del diagnóstico.

**Abreviaturas:** *n*: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire BR23.

### ***Dolor***

Los resultados revelaron diferencias significativas entre los grupos para la EVA y el CBD. Por un lado, las LSCM que sufrían mayores niveles de fatiga mostraron más dolor respecto al otro grupo para el “brazo afecto” ( $U = 21,04$ ;  $P < 0,001$ ) y el “brazo no afecto” ( $U = 17,33$ ;  $P < 0,001$ ). Por otro lado, las LSCM que padecían mayores niveles de fatiga presentaron también mayores niveles para la “intensidad del dolor” ( $U = 17,81$ ;  $P < 0,001$ ) e “interferencia del dolor” ( $U = 31,57$ ;  $P < 0,001$ ) que el otro grupo. Tamaños del efecto grandes fueron observados para ambos brazos, así como para la “intensidad” e “interferencia” del dolor (ver **Tabla 4**).

### ***Estado de ánimo***

El análisis reveló diferencias significativas entre los grupos en la EVEA. Las LSCM que padecían mayores niveles de fatiga mostraron mayores niveles de “tristeza/depresión” ( $U = 43,07$ ;  $P < 0,001$ ), “ansiedad” ( $U = 39,98$ ;  $P < 0,001$ ) e “ira/hostilidad” ( $U = 28,59$ ;  $P < 0,001$ ), que el grupo de las no fatigadas. Además, el análisis reveló diferencias significativas entre los grupos para la “felicidad” ( $U = 0,06$ ;  $P = 0,002$ ). Por tanto, las LSCM que sufrían menores niveles de fatiga presentaron mayores niveles de “felicidad”, comparadas con el grupo de las fatigadas. Se observó un tamaño del efecto ínfimo en la “felicidad” pero se observaron grandes en la “tristeza/depresión”, “ansiedad” y en la “ira/hostilidad” **Tabla 4**.

**Tabla 4.** Diferencia de valores inter-grupo para el dolor, estado de ánimo y comorbilidades.

| VARIABLES  | FATIGA                              |                                     | P                  | d DE COHEN         |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------|
|  | No fatigadas<br>(n = 47)            | Fatigadas<br>(n = 33)               |                    |                    |
| <b>EVA (cm), media ± DE (95% IC)</b>             |                                     |                                     |                    |                    |
| Brazo afecto                                     | 1,32 ± 1,91<br>(95% IC 0,76 – 1,88) | 3,72 ± 2,79<br>(95% IC 2,73 – 4,72) | <,001 <sup>a</sup> | 1,00               |
| Brazo no afecto                                  | 0,51 ± 1,61<br>(95% IC 0,04 – 0,98) | 2,82 ± 3,28<br>(95% IC 1,65 – 3,98) | <,001 <sup>a</sup> | 0,89               |
| <b>CBD, media ± DE (95% IC)</b>                  |                                     |                                     |                    |                    |
| Intensidad                                       | 1,38 ± 1,87<br>(95% IC 0,83 – 1,93) | 3,56 ± 2,74<br>(95% IC 2,59 – 4,53) | <,001 <sup>a</sup> | 0,93               |
| Interferencia                                    | 0,84 ± 1,60<br>(95% IC 0,37 – 1,31) | 3,72 ± 2,96<br>(95% IC 2,67 – 4,77) | <,001 <sup>a</sup> | 1,21               |
| <b>EVEA, media ± DE (95% IC)</b>                 |                                     |                                     |                    |                    |
| Tristeza/Depresión                               | 1,51 ± 1,87<br>(95% IC 0,95 – 2,07) | 4,81 ± 2,57<br>(95% IC 3,89 – 5,74) | <,001 <sup>a</sup> | 1,46               |
| Ansiedad   | 1,73 ± 1,73<br>(95% IC 1,21 – 2,24) | 4,84 ± 2,62<br>(95% IC 3,90 – 5,79) | <,001 <sup>a</sup> | 1,40               |
| Ira/Hostilidad                                   | 1,10 ± 1,42<br>(95% IC 0,68 – 1,52) | 7,73 ± 2,87<br>(95% IC 2,69 – 4,76) | <,001 <sup>a</sup> | 1,16               |
| Felicidad  | 6,17 ± 2,37<br>(95% IC 5,46 – 6,87) | 5,80 ± 9,20<br>(95% IC 2,49 – 9,12) | ,002 <sup>a</sup>  | 0,06               |
| <b>Índice de Comorbilidad de Charlson, n (%)</b> |                                     |                                     |                    |                    |
| Índice de puntuación                             | Predicción mortalidad por años      |                                     |                    |                    |
| 0  | 12%                                 | 42 (89,36)                          | 23 (69,70)         |                    |
| 1-2  | 26%                                 | 4 (8,51)                            | 5 (15,15)          |                    |
| 3-4  | 52%                                 | 0 (0)                               | 2 (6,06)           |                    |
| ≥ 5  | 85%                                 | 1 (2,13)                            | 3 (9,09)           | 0,093 <sup>b</sup> |

**P < 0,05\* / P < 0,001\*\***

<sup>a</sup> Prueba U de Mann-Whitney

<sup>b</sup> Test X<sup>2</sup>

**NOTA:** Las variables y el nivel de fatiga considerados para el análisis fueron evaluados a los ≥ 5 años del diagnóstico.

**Abreviaturas:** n: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; EVA: Escala Visual Analógica; CBD: Cuestionario Breve del Dolor; EVEA: Escala Visual del Estado de Ánimo.

### Condición física

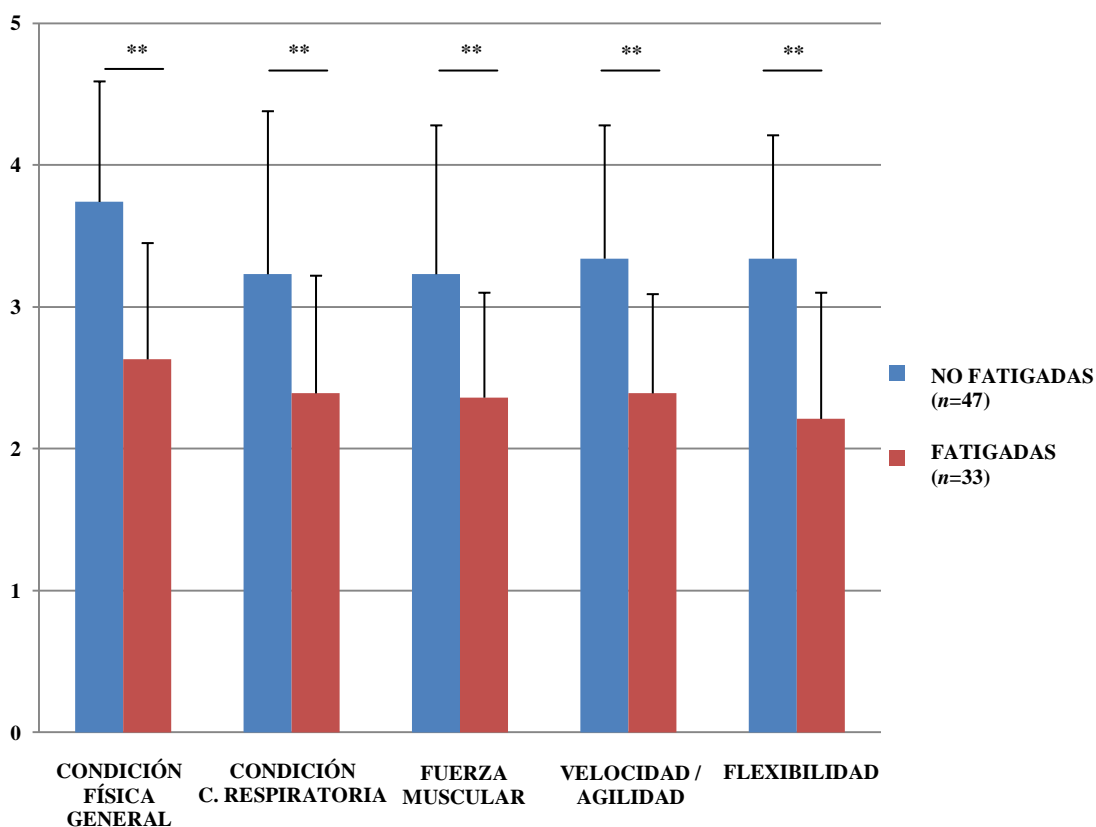
Los resultados del ANCOVA revelaron diferencias significativas entre los grupos en todas las escalas del IFIS. En este sentido, las LSCM que sufrían menores niveles de fatiga se reconocían a sí mismas con mayores niveles de “condición física general” (F = 34,04; P < 0,001), “condición cardiorrespiratoria” (F = 12,97; P < 0,001),

“fuerza muscular” ( $F = 16,83; P < 0,001$ ), “velocidad/agilidad” ( $F = 24,01; P < 0,001$ ) y “flexibilidad” ( $F = 32,05; P < 0,001$ ), que las LSCM que sufrían mayores niveles de fatiga. Las covariables no influyeron en los resultados. Los tamaños del efecto observados fueron grandes en todas las escalas del IFIS (ver **Figura 2**).

**Comorbilidades**

El análisis no reveló diferencias significativas entre los grupos en el Índice de Comorbilidad de Charlson ( $P = 0,093$ ) **Tabla 4**.

**Figura 2.** Visualización gráfica de las diferencias inter-grupo para el IFIS, expresados como media  $\pm$  DE.



$P < 0,001^{**}$

Cálculos basados en el análisis de covarianza (ANCOVA) y 95% de Intervalo de confianza.

**NOTA:** La variable y el nivel de fatiga considerados para el análisis fueron evaluados a los  $\geq 5$  años del diagnóstico.

**Abreviaturas:** n: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IFIS: International Fitness Scale; C. Respiratoria: Condición Cardiorrespiratoria.

**Objetivo específico 2: Analizar si el nivel de FRC tras finalizar el tratamiento oncológico está relacionado con mayores niveles FPRC y su relación con trastornos físicos y psicológicos en estas pacientes  $\geq 5$  años después, además de identificar potenciales predictores de esta fatiga persistente**

*Características sociodemográficas y clínicas*

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos después de finalizar el tratamiento oncológico considerando el criterio de fatiga. La edad media fue  $49,88 \pm 8,62$  años en el grupo de no fatigadas, mientras que en el grupo de fatigadas fue de  $48,96 \pm 8,00$  años. En cuanto al grupo de no fatigadas, el 56% tenían estadio II de CM y el 88% habían recibido radioterapia y quimioterapia, mientras que el 52,73% tenían estadio II de CM y el 89,09% recibieron radioterapia y quimioterapia en el grupo de las fatigadas. Todas las características se muestran en la **Tabla 5**.

**Tabla 5.** Características sociodemográficas y clínicas de los grupos.

| CARACTERÍSTICAS                        | FATIGA                   |                       | P     |
|--|--------------------------|-----------------------|-------|
|  | No fatigadas<br>(n = 25) | Fatigadas<br>(n = 55) |       |
| Media de edad $\pm$ DE, Años           | 49,88 $\pm$ 8,62         | 48,96 $\pm$ 8,00      | 0,171 |
| Tiempo desde la primera cirugía, n (%) |                          |                       |       |
| 0 a 11,9 meses                         | 14 (56)                  | 42 (76,36)            |       |
| $\geq 12$ meses                        | 11 (44)                  | 13 (23,64)            | 0,065 |
| Estado civil, n (%)                    |                          |                       |       |
| Soltera                                | 3 (12)                   | 9 (16,36)             |       |
| Casada                                 | 19 (76)                  | 37 (67,27)            |       |
| Divorciada                             | 0 (0)                    | 8 (14,55)             |       |
| Viuda                                  | 3 (12)                   | 1 (1,82)              | 0,060 |
| Nivel de estudios, n (%)               |                          |                       |       |
| Básicos                                | 13 (52)                  | 21 (38,18)            |       |
| Medios                                 | 5 (20)                   | 13 (23,64)            |       |
| Superiores                             | 7 (28)                   | 21 (38,18)            | 0,501 |
| Situación laboral, n (%)               |                          |                       |       |
| Ama de casa                            | 11 (44)                  | 14 (25,45)            |       |
| Trabaja actualmente                    | 6 (24)                   | 11 (20)               |       |
| De baja laboral                        | 7 (28)                   | 23 (41,82)            |       |
| Jubilada por enfermedad                | 1 (4)                    | 7 (12,73)             |       |
| Jubilada                               | 0 (0)                    | 0 (0)                 |       |
| Desempleada                            | 0 (0)                    | 0 (0)                 | 0,240 |

La **Tabla 5** continúa en la siguiente página.

|   |         |            |       |
|---|---------|------------|-------|
| <b>Estadio tumoral, n (%)</b>                           |         |            |       |
| I   | 4 (16)  | 18 (32,73) |       |
| II  | 14 (56) | 29 (52,73) |       |
| IIIa  | 7 (28)  | 8 (14,55)  | 0,327 |
| <b>Consumo de tabaco, n (%)</b>                         |         |            |       |
| No fumadora   | 16 (64) | 22 (40)    |       |
| Fumadora  | 4 (16)  | 17 (30,91) |       |
| Exfumadora  | 5 (20)  | 16 (29,09) | 0,130 |
| <b>Consumo de alcohol, n (%)</b>                        |         |            |       |
| No consume  | 10 (40) | 19 (34,55) |       |
| Mensualmente  | 5 (20)  | 15 (27,27) |       |
| Semanalmente  | 10 (40) | 17 (30,91) |       |
| Diariamente   | 0 (0)   | 4 (7,27)   | 0,433 |
| <b>Menopausia, n (%)</b>                                |         |            |       |
| No  | 3 (12)  | 7 (12,73)  |       |
| Sí  | 22 (88) | 48 (87,27) | 0,927 |
| <b>Antecedentes familiares de cáncer de mama, n (%)</b> |         |            |       |
| No  | 12 (48) | 28 (50,91) |       |
| Sí  | 13 (52) | 27 (49,09) | 0,809 |
| <b>Tipo de tratamiento, n (%)</b>                       |         |            |       |
| Ninguno   | 0 (0)   | 0 (0)      |       |
| Radioterapia o Quimioterapia                            | 3 (12)  | 6 (10,91)  |       |
| Radioterapia y Quimioterapia                            | 22 (88) | 49 (89,09) | 0,886 |
| <b>Tipo de medicación, n (%)</b>                        |         |            |       |
| Ninguno   | 5 (20)  | 10 (18,18) |       |
| Tamoxifeno  | 9 (36)  | 29 (52,73) |       |
| Otros tipos   | 11 (44) | 16 (29,09) | 0,428 |

$P < 0,05^*$

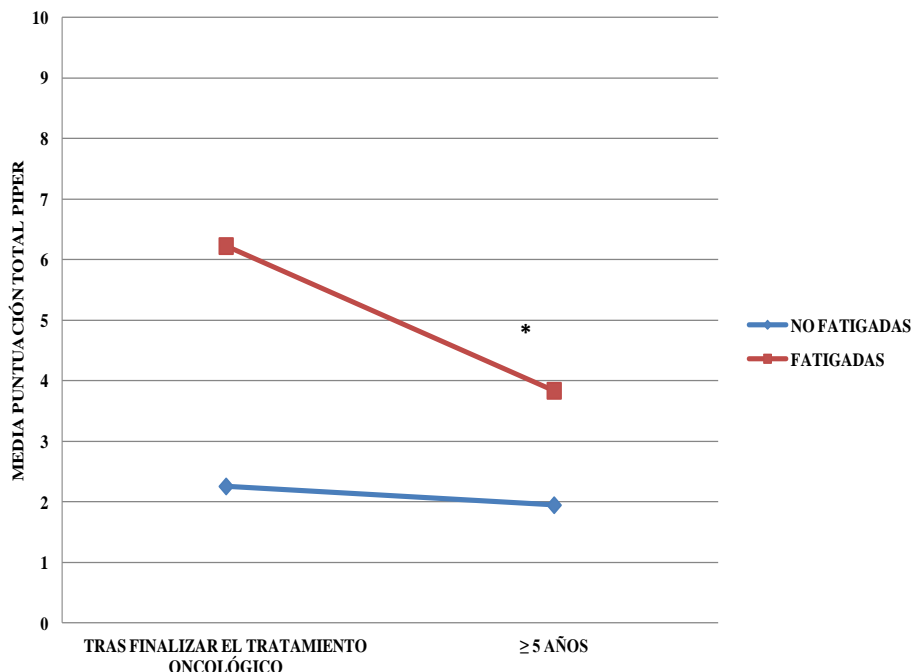
**NOTA:** Características evaluadas en el momento basal, pero analizadas en función del objetivo específico 2. El nivel de fatiga considerado para el análisis fue el evaluado tras finalizar el tratamiento oncológico. Los valores  $P$  para las diferencias entre los grupos fueron calculados usando  $t$  test para las variables continuas y  $X^2$  para las variables categóricas.

**Abreviaturas:**  $n$ : Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar.

### ***Transcurso de la fatiga***

El ANOVA reveló cómo el grupo de fatigadas ( $n = 55$ ) tuvo mayores niveles de FRC ( $6,23 \pm 1,42$ ) tras finalizar el tratamiento oncológico y niveles significativos más altos ( $P = 0,030$ ) de FPRC ( $3,84 \pm 2,92$ ) con el paso del tiempo, en comparación con el grupo de las no fatigadas ( $n = 25$ ), las cuales tenían un nivel de FRC de  $2,26 \pm 1,37$  y un nivel de FPRC de  $1,95 \pm 2,11$  (ver **Figura 3**).

**Figura 3.** Visualización gráfica de las diferencias intra-grupo para el transcurso de la fatiga.

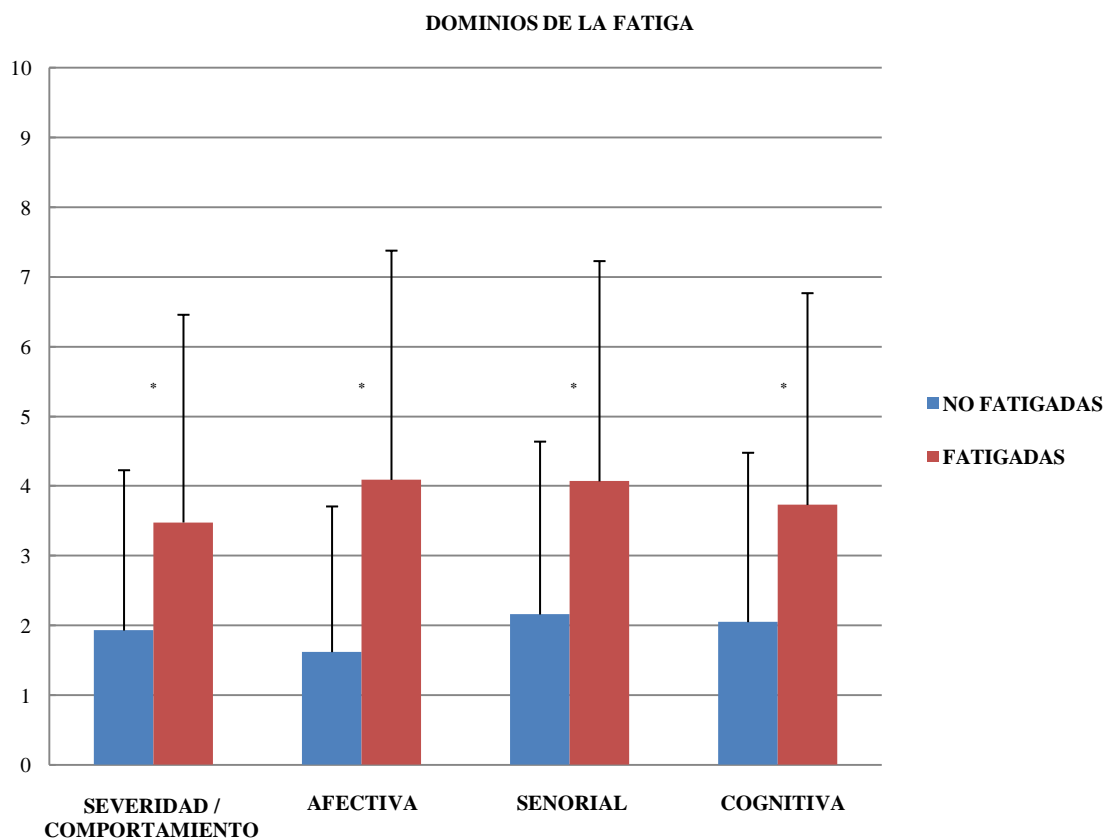


$P < 0,05^*$   
 Cálculos basados en el análisis de varianza (ANOVA) y 95% de Intervalo de confianza.

***Dominios de la fatiga***

El ANOVA mostró cómo las SCM que presentaron mayores niveles de FRC exhibieron niveles significativos más altos de fatiga persistente respecto a sus dominios: “severidad/comportamiento” ( $3,48 \pm 2,98$ ;  $P = 0,024$ ), “afectiva” ( $4,09 \pm 3,29$ ;  $P = 0,001$ ), “sensorial” ( $4,07 \pm 3,16$ ;  $P = 0,009$ ) y “cognitiva” ( $3,73 \pm 3,04$ ;  $P = 0,018$ ) que el grupo de las no fatigadas con el paso del tiempo (ver **Figura 4**).

**Figura 4.** Visualización gráfica de las diferencias inter-grupo para los dominios de la PFS tras la reevaluación, expresados como media  $\pm$  DE.



$P < 0,05^*$

Cálculos basados en el análisis de varianza (ANOVA) y 95% de Interválo de confianza.

**NOTA:** La variable considerada para el análisis fue evaluada a los  $\geq 5$  años desde el fin del tratamiento oncológico, mientras que el nivel de fatiga considerado para el análisis fue evaluado tras finalizar el tratamiento oncológico.

**Abreviaturas:** n: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; PFS: Piper Fatigue Scale.

### ***Dolor, estado de ánimo, condición física y nivel de actividad física***

El ANOVA encontró diferencias significativas entre los grupos en la EVA y el CBD. Las SCM que tuvieron mayores niveles de FRC exhibieron más dolor en el “brazo no afecto” ( $F = 10,07$ ;  $P = 0,048$ ), más “intensidad del dolor” ( $F = 8,50$ ;  $P = 0,015$ ) e “interferencia del dolor” ( $F = 19,43$ ;  $P = 0,006$ ) que el otro grupo en la reevaluación. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el “brazo afecto” ( $P > 0,05$ ) (ver **Tabla 6**).



**Tabla 6.** Diferencia de valores inter-grupo para el dolor, estado de ánimo, condición física y nivel de AF tras la reevaluación.

| VARIABLES                                       | FATIGA                                      |   | P                        |
|---|---|---|--------------------------|
|   | No fatigadas<br>(n = 25)                    | Fatigadas<br>(n = 55)                       |                          |
| <b>EVA (cm), media ± DE (95% IC)</b>            |   |   |                          |
| Brazo afecto                                    | 1,52 ± 1,96<br>(95% IC 0,71 – 2,33)         | 2,64 ± 2,72<br>(95% IC 1,90 – 3,37)         | 0,069 <sup>a</sup>       |
| Brazo no afecto                                 | 0,64 ± 1,87<br>(95% IC -0,13 – 1,41)        | 1,93 ± 2,94<br>(95% IC 1,13 – 2,72)         | <b>0,048<sup>a</sup></b> |
| <b>CBD, media ± DE (95% IC)</b>                 |   |   |                          |
| Intensidad                                      | 1,28 ± 1,82<br>(95% IC 0,53 – 2,03)         | 2,73 ± 2,64<br>(95% IC 2,02 – 3,45)         | <b>0,015<sup>a</sup></b> |
| Interferencia                                   | 0,83 ± 1,76<br>(95% IC 0,11 – 1,56)         | 2,57 ± 2,83<br>(95% IC 1,81 – 3,34)         | <b>0,006<sup>a</sup></b> |
| <b>EVEA, media ± DE (95% IC)</b>                |   |   |                          |
| Tristeza/Depresión                              | 1,79 ± 2,09<br>(95% IC 0,93 – 2,65)         | 3,37 ± 2,85<br>(95% IC 2,59 – 4,16)         | <b>0,015<sup>a</sup></b> |
| Ansiedad  | 1,85 ± 1,31<br>(95% IC 1,31 – 2,39)         | 3,55 ± 2,91<br>(95% IC 2,75 – 4,35)         | <b>0,007<sup>a</sup></b> |
| Ira/Hostilidad                                  | 1,13 ± 1,23<br>(95% IC 0,62 – 1,64)         | 2,67 ± 2,77<br>(95% IC 1,91 – 3,44)         | <b>0,009<sup>a</sup></b> |
| Felicidad                                       | 6,02 ± 2,60<br>(95% IC 4,95 – 7,09)         | 5,08 ± 2,29<br>(95% IC 4,45 – 5,72)         | 0,111 <sup>a</sup>       |
| <b>IFIS, media ± DE (95% IC)</b>                |   |   |                          |
| Condición Física General                        | 3,64 ± 0,99<br>(95% IC 3,23 – 4,05)         | 3,13 ± ,96<br>(95% IC 2,87 – 3,39)          | <b>0,032<sup>a</sup></b> |
| Condición Cardiorrespiratoria                   | 3,44 ± 1,12<br>(95% IC 2,98 – 3,90)         | 2,64 ± 1,01<br>(95% IC 2,36 – 2,91)         | <b>0,002<sup>a</sup></b> |
| Fuerza Muscular                                 | 3,16 ± 1,07<br>(95% IC 2,72 – 3,60)         | 2,75 ± 0,96<br>(95% IC 2,48 – 3,01)         | 0,093 <sup>a</sup>       |
| Velocidad / Agilidad                            | 3,28 ± 0,94<br>(95% IC 2,89 – 3,67)         | 2,71 ± 1,08<br>(95% IC 2,54 – 3,06)         | <b>0,039<sup>a</sup></b> |
| Flexibilidad                                    | 3,24 ± 0,83<br>(95% IC 2,90 – 3,58)         | 2,71 ± 1,08<br>(95% IC 2,42 – 3,00)         | <b>0,033<sup>a</sup></b> |
| <b>CAFTLM (MET-min/sm), media ± DE (95% IC)</b> |   |   |                          |
| Nivel de Actividad Física                       | 399,34 ± 371,36<br>(95% IC 246,05 – 552,62) | 421,35 ± 381,73<br>(95% IC 318,15 – 524,54) | 0,988 <sup>b</sup>       |

**P < 0,05\* / P < 0,001\*\***

<sup>a</sup> Análisis de varianza (ANOVA)

<sup>b</sup> Prueba U de Mann-Whitney

**NOTA:** Las variables consideradas para el análisis fueron evaluadas a los ≥ 5 años desde el fin del tratamiento oncológico, mientras que el nivel de fatiga considerado para el análisis fue evaluado tras finalizar el tratamiento oncológico.

**Abreviaturas:** n: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; EVA: Escala Visual Analógica; CBD: Cuestionario Breve del Dolor; EVEA: Escala Visual del Estado de Ánimo; IFIS: International Fitness Scale; CAFTLM: Cuestionario de la Actividad Física en el Tiempo Libre de Minnesota; MET-min/sm: Metabolic equivalent of task minutos/semana; AF: Actividad física.

El ANOVA encontró también que el EVEA era significativamente diferente entre los grupos. Las SCM que reportaban mayores niveles de FRC mostraron mayores niveles de “tristeza/depresión” ( $F = 5,31$ ;  $P = 0,015$ ), “ansiedad” ( $F = 29,51$ ;  $P = 0,007$ ) e “ira/hostilidad” ( $F = 21,69$ ;  $P = 0,009$ ) que el grupo de las no fatigadas en la reevaluación. No hubo diferencias significativas para la “felicidad” entre los grupos ( $P > 0,05$ ) **Tabla 6**.

Los resultados del ANOVA revelaron que todas las subescalas del IFIS eran significativamente diferentes entre los grupos, excepto la “fuerza muscular” ( $P > 0,05$ ). Las SCM que padecían menores niveles de FRC se identificaban a sí mismas con mayores niveles de “condición física general” ( $F = 1,30$ ;  $P = 0,032$ ), “condición cardiorrespiratoria” ( $F = ,25$ ;  $P = 0,002$ ), “velocidad/agilidad” ( $F = ,02$ ;  $P = 0,039$ ) y “flexibilidad” ( $F = 3,88$ ;  $P = 0,033$ ) que el otro grupo con el paso del tiempo. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el CAFTLM ( $P > 0,05$ ) **Tabla 6**.

### ***Calidad de vida***

El ANOVA mostró que el QLQ-C30 era significativamente diferente entre los grupos para las funciones: “física” ( $U = 459,50$ ;  $P = 0,016$ ), “laboral” ( $F = 13,55$ ;  $P = 0,028$ ), “emocional” ( $F = 8,36$ ;  $P = < 0,001$ ), “cognitiva” ( $F = 5,89$ ;  $P = 0,005$ ) y “social” ( $F = 9,58$ ;  $P = 0,001$ ), al igual que el “estado global de salud” ( $F = 2,51$ ;  $P = 0,019$ ), los cuales eran mayores en el grupo de las no fatigadas. Por el contrario, la “fatiga” ( $F = 8,04$ ;  $P = 0,001$ ), “dolor” ( $F = 5,35$ ;  $P = < 0,001$ ), “disnea” ( $F = 13,40$ ;  $P = 0,006$ ) y el “insomnio” ( $F = ,50$ ;  $P = < 0,001$ ) fueron mayores en aquellas que exhibieron mayores niveles de FRC, en comparación con el otro grupo (ver **Tabla 7**). Respecto al QLQ-BR23, encontramos que la “imagen corporal” ( $F = 12,24$ ;  $P = 0,019$ ) era significativamente superior en las SCM que sufrían menores niveles de FRC en comparación con el otro grupo. Sin embargo, los “efectos del tratamiento sistémico” ( $F = 3,72$ ;  $P = 0,004$ ), “síntomas de la mama” ( $F = 5,30$ ;  $P = 0,036$ ) y los “síntomas del brazo” ( $F = 10,07$ ;  $P = 0,040$ ) fueron más elevados en el grupo de las fatigadas. No hubo diferencias significativas entre los grupos para el resto de las variables de ambos cuestionarios ( $P > 0,05$ ) (ver **Tabla 8**).

**Tabla 7.** Diferencia de valores inter-grupo para la calidad de vida (QLQ-C30) tras la reevaluación, expresados como media ± DE (95% IC).

| VARIABLE                   | FATIGA                                  |  | P                             |
|----------------------------|---|--|-------------------------------|
|                            | No fatigadas<br>(n = 25)                | Fatigadas<br>(n = 55)                    |                               |
| <b>Escalas funcionales</b> |   |  |                               |
| Función física             | 90,17 ± 10,55<br>(95% IC 85,82 – 94,53) | 77,70 ± 22,56<br>(95% IC 71,60 – 83,80)  | <b>0,016<sup>b</sup></b>      |
| Función laboral            | 90,00 ± 15,21<br>(95% IC 83,72 – 96,28) | 74,55 ± 32,84<br>(95% IC 65,67 – 83,42)  | <b>0,028<sup>a</sup></b>      |
| Función emocional          | 84,33 ± 17,89<br>(95% IC 76,95 – 91,72) | 56,21 ± 31,48<br>(95% IC 47,70 – 64,72)  | <b>&lt; 0,001<sup>a</sup></b> |
| Función cognitiva          | 76,00 ± 22,09<br>(95% IC 66,88 – 85,11) | 55,45 ± 32,40<br>(95% IC 46,70 – 64,21)  | <b>0,005<sup>a</sup></b>      |
| Función social             | 89,33 ± 17,92<br>(95% IC 81,93 – 96,73) | 64,85 ± 34,05<br>(95% IC 55,64 – 74,05)  | <b>0,001<sup>a</sup></b>      |
| <b>Escalas de síntomas</b> |   |  |                               |
| Fatiga                     | 19,55 ± 19,05<br>(95% IC 11,69 – 27,41) | 44,24 ± 32,81<br>(95% IC 35,37 – 53,11)  | <b>0,001<sup>a</sup></b>      |
| Náuseas y vómitos          | 6,00 ± 15,87<br>(95% IC -0,55 – 12,55)  | 8,18 ± 19,21<br>(95% IC 2,99 – 13,38)    | 0,653 <sup>b</sup>            |
| Dolor                      | 18,67 ± 22,73<br>(95% IC 9,28 – 28,04)  | 47,88 ± 31,92<br>(95% IC 39,25 – 56,51)  | <b>&lt; 0,001<sup>a</sup></b> |
| <b>Ítems individuales</b>  |   |  |                               |
| Disnea                     | 9,33 ± 15,27<br>(95% IC 3,03 – 15,64)   | 29,70 ± 34,36<br>(95% IC 20,41 – 38,98)  | <b>,006<sup>a</sup></b>       |
| Insomnio                   | 29,33 ± 29,38<br>(95% IC 17,21 – 41,46) | 59,70 ± 32,03<br>(95% IC 51,04 – 68,36)  | <b>&lt;,001<sup>a</sup></b>   |
| Pérdida de apetito         | 6,66 ± 13,61<br>(95% IC 1,05 – 12,28)   | 13,94 ± 29,18<br>(95% IC 6,05 – 21,83)   | 0,569 <sup>b</sup>            |
| Estreñimiento              | 17,33 ± 23,80<br>(95% IC 7,51 – 27,16)  | 46,59 ± 136,59<br>(95% IC 9,30 – 83,87)  | 0,217 <sup>b</sup>            |
| Diarrea                    | 14,66 ± 23,73<br>(95% IC 4,87 – 24,46)  | 28,47 ± 135,26<br>(95% IC -8,10 – 65,03) | 0,293 <sup>b</sup>            |
| Dificultades económicas    | 17,33 ± 29,06<br>(95% IC 5,34 – 29,33)  | 43,07 ± 136,04<br>(95% IC 6,27 – 79,85)  | 0,279 <sup>b</sup>            |
| <b>Salud Global</b>        |   |  |                               |
| Estado Global de Salud     | 72,67 ± 17,60<br>(95% IC 65,40 – 79,93) | 60,15 ± 23,22<br>(95% IC 53,87 – 66,43)  | <b>0,019<sup>a</sup></b>      |

**P < 0,05\* / P < 0,001\*\***

<sup>a</sup> Análisis de varianza (ANOVA)

<sup>b</sup> Prueba U Mann-Whitney

**NOTA:** La variable considerada para el análisis fue evaluada a los ≥ 5 años desde el fin del tratamiento oncológico, mientras que el nivel de fatiga considerado para el análisis fue evaluado tras finalizar el tratamiento oncológico.

**Abreviaturas:** n: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core30.

**Tabla 8.** Diferencia de valores inter-grupo para la calidad de vida (QLQ-BR23) tras la reevaluación, expresados como media ± DE (95% IC).

| VARIABLE                            | FATIGA                                  |   | P                        |
|-------------------------------------|---|---|--------------------------|
|                                     | No fatigadas<br>(n = 25)                | Fatigadas<br>(n = 55)                   |                          |
| <b>Escalas funcionales QLQ-BR23</b> |   |   |                          |
| Imagen corporal                     | 88,00 ± 18,01<br>(95% IC 80,56 – 95,44) | 72,27 ± 30,43<br>(95% IC 64,05 – 80,50) | <b>0,019<sup>a</sup></b> |
| Función sexual                      | 25,00 ± 19,03<br>(95% IC 16,96 – 33,04) | 20,30 ± 22,15<br>(95% IC 14,31 – 26,29) | 0,369 <sup>a</sup>       |
| Disfrute sexual                     | 31,75 ± 26,83<br>(95% IC 19,53 – 43,96) | 31,67 ± 30,15<br>(95% IC 22,02 – 41,31) | 0,992 <sup>a</sup>       |
| Perspectiva de futuro               | 66,67 ± 30,43<br>(95% IC 54,11 – 79,23) | 49,40 ± 40,50<br>(95% IC 38,14 – 60,04) | 0,057 <sup>a</sup>       |
| <b>Escalas de síntomas QLQ-BR23</b> |   |   |                          |
| Efectos del tratamiento sistémico   | 18,09 ± 16,44<br>(95% IC 11,31 – 24,88) | 33,40 ± 23,31<br>(95% IC 27,10 – 39,70) | <b>0,004<sup>a</sup></b> |
| Síntomas de la mama                 | 16,67 ± 23,45<br>(95% IC 6,99 – 26,35)  | 30,45 ± 28,16<br>(95% IC 22,84 – 38,07) | <b>0,036<sup>a</sup></b> |
| Síntomas del brazo                  | 21,33 ± 20,52<br>(95% IC 12,86 – 29,80) | 36,56 ± 33,65<br>(95% IC 27,47 – 45,66) | <b>0,040<sup>a</sup></b> |
| Preocupación caída del pelo         | 21,21 ± 22,47<br>(95% IC 6,11 – 36,31)  | 34,06 ± 32,75<br>(95% IC 19,89 – 48,22) | 0,250                    |

**P < 0,05\* / P < 0,001\*\***

<sup>a</sup> Análisis de varianza (ANOVA)

<sup>b</sup> Prueba U Mann-Whitney

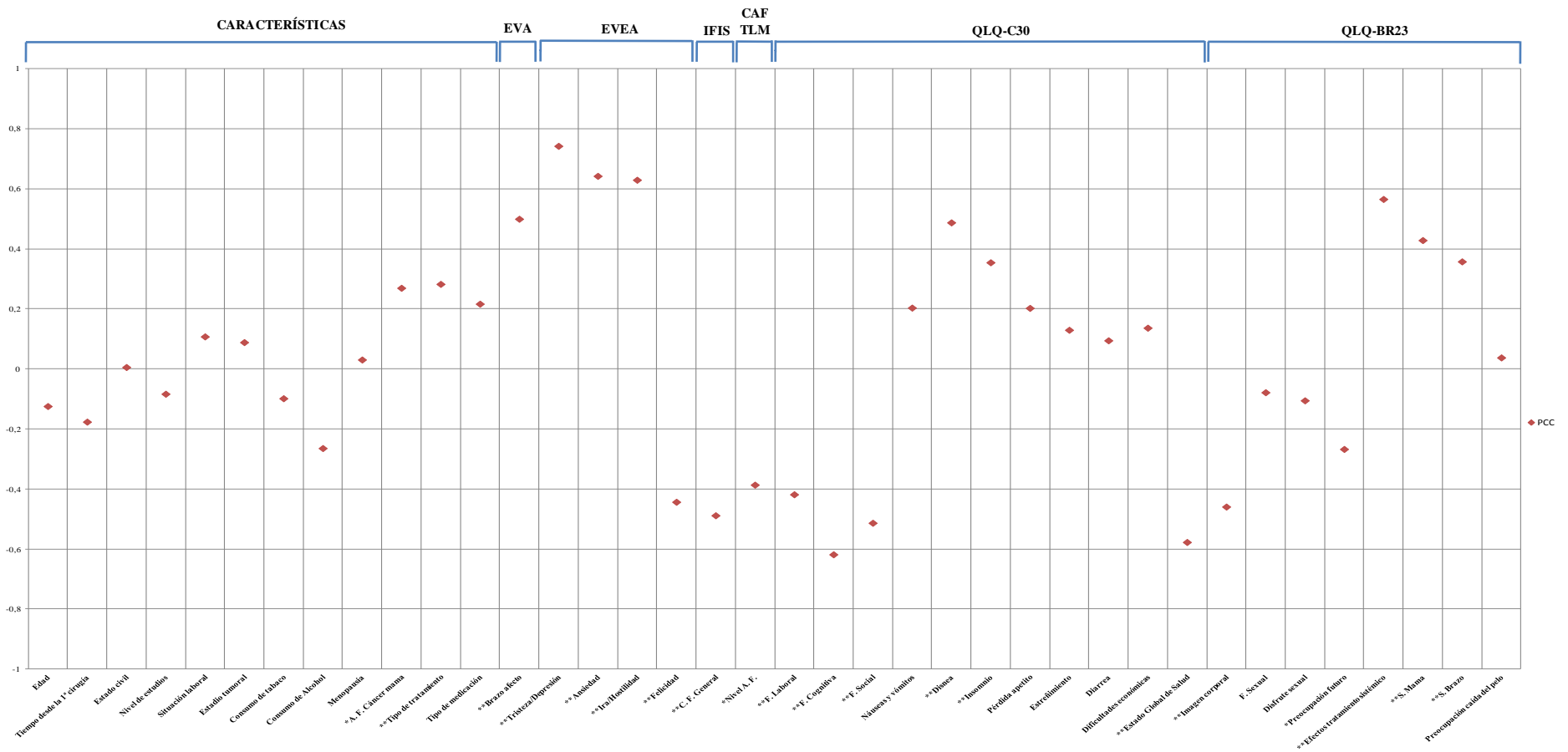
**NOTA:** La variable considerada para el análisis fue evaluada a los ≥ 5 años desde el fin del tratamiento oncológico, mientras que el nivel de fatiga considerado para el análisis fue evaluado tras finalizar el tratamiento oncológico.

**Abreviaturas:** n: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire BR23.

### **Análisis de correlación**

Se encontraron correlaciones significativamente positivas entre la FPRC y las siguientes variables: “antecedentes familiares de CM”, “tipo de tratamiento”, “disnea”, “insomnio”, “efectos del tratamiento sistémico”, “síntomas de la mama”, “síntomas del brazo”, “dolor en el brazo afecto”, “tristeza/depresión”, “ansiedad” e “ira/hostilidad” (*r* entre 0,270 y 0,743; *P* entre < 0,001 y 0,046), mientras que se observaron correlaciones significativamente negativas entre la FPRC y las siguientes variables: “función cognitiva”, “función social”, “estado global de salud”, “imagen corporal”, “perspectiva de futuro”, “condición física general”, “nivel de AF” y “felicidad” (*r* entre -0,267 y -0,618; *P* entre < 0,001 y 0,049) (ver **Figura 5**).

**Figura 5.** Coeficientes de correlación de Pearson para la fatiga persistente considerando la puntuación total de la PFS tras la reevaluación.



$P < 0,05$  /  $P < 0,001$ \*\*

**NOTA:** El nivel de fatiga considerado para el análisis, del mismo modo que el resto de variables, fue el evaluado a los  $\geq 5$  años en el grupo de las fatigadas.

**Abreviaturas:** PFS: Piper Fatigue Scale; A. F. Cáncer de Mama: Antecedentes Familiares de Cáncer de Mama; EVA: Escala Visual Analógica; EVEA: Escala de Valoración del Estado de Ánimo; IFIS: International Fitness Scale; C. F. General: Condición Física General; CAF/TLM: Cuestionario de Actividad Física en el Tiempo Libre de Minnesota; Nivel A. F.: Nivel de Actividad Física; F.: Función; S.: Síntomas; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire BR23; CCP: Coeficiente de correlación de Pearson.

***Análisis de regresión múltiple***

El modelo final reveló que la “tristeza/depresión”, el “estado global de salud”, el “nivel de AF” y el “tipo de tratamiento recibido” eran predictores significativos de la FPRC, y cuya interacción explicó el 69,2% de la varianza de la FPRC ( $r^2$  ajustado = 0,692;  $P < 0,001$ )  $\geq 5$  años después de haber finalizado el tratamiento oncológico (ver **Tabla 9**).

**Tabla 9.** Resumen del Análisis de Regresión Múltiple por Pasos para determinar los predictores de la fatiga persistente tras la reevaluación.

| Variables tras la reevaluación        | Modelo 1<br>r <sup>2</sup> = 0,554 |                   |      |            |   | Modelo 2<br>r <sup>2</sup> = 0,612 |                     |       |            |  | Modelo 3<br>r <sup>2</sup> = 0,651 |                     |       |            |   | Modelo 4<br>r <sup>2</sup> = 0,692 |                     |       |            |   |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------|------|------------|---|------------------------------------|---------------------|-------|------------|--|------------------------------------|---------------------|-------|------------|---|------------------------------------|---------------------|-------|------------|---|
|                                       | β                                  | 95% IC            | t    | P          | Ecuación de regresión lineal<br>Y = a + bX                            | β                                  | 95% IC              | t     | P          | Ecuación de regresión lineal<br>Y = a + bX   | β                                  | 95% IC              | t     | P          | Ecuación de regresión lineal<br>Y = a + bX  | β                                  | 95% IC              | t     | P          | Ecuación de regresión lineal<br>Y = a + bX  |
| EVEA<br>*Tristeza/<br>depresión       | 0,74                               | 0,57<br>±<br>0,96 | 7,94 | <<br>0,001 | Puntuación total PFS reevaluación = 1,33 + (0,74 *Tristeza/depresión) | 0,62                               | 0,44<br>±<br>0,83   | 6,44  | <<br>0,001 | Puntuación total PFS reevaluación = 4,10 + (0,62 *Tristeza/depresión) + (- 0,30 *Estado Global de Salud) | 0,56                               | 0,38<br>±<br>0,76   | 5,93  | <<br>0,001 | Puntuación total PFS reevaluación = 5,07 + (0,56 *Tristeza/depresión) + (- 0,31 *Estado Global de Salud) + (- 0,22 *Nivel Actividad Física) | 0,49                               | 0,32<br>±<br>0,69   | 5,41  | <<br>0,001 | Puntuación total PFS reevaluación = 9,33 + (0,49 *Tristeza/depresión) + (- 0,34 *Estado Global de Salud) + (- 0,22 * Nivel Actividad Física) + (- 0,22 * Tipo de tratamiento) |
| QLQ-C30<br>*Estado Global de Salud    |                                    |                   |      |            |   | -0,30                              | -0,06<br>±<br>-0,01 | -3,15 | 0,003      |  | -0,31                              | -0,06<br>±<br>-0,02 | -3,39 | 0,001      |   | -0,34                              | -0,07<br>±<br>-0,02 | -3,95 | <<br>0,001 |   |
| CAFTLM<br>*Nivel de Actividad Física) |                                    |                   |      |            |   |                                    |                     |       |            |  | -0,22                              | -0,18<br>±<br>-0,02 | -2,57 | 0,013      |   | -0,22                              | -0,17<br>±<br>-0,03 | -2,76 | 0,008      |   |
| *Tipo de tratamiento                  |                                    |                   |      |            |   |                                    |                     |       |            |  |                                    |                     |       |            |   | -0,22                              | -3,47<br>±<br>-0,54 | -2,75 | 0,008      |   |

P < 0,05\* / P < 0,001\*\*

Variable dependiente: Puntuación total de la Piper Fatigue Scale; r<sup>2</sup>: Coeficiente de determinación ajustado; β: Coeficiente de regresión; t: Coeficiente valor t.

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; PFS: Piper Fatigue Scale.

**Objetivo específico 3: Evaluar si los efectos positivos obtenidos por programas de ejercicio terapéutico en SCM se mantienen en el tiempo**

*Características sociodemográficas y clínicas*

No se encontraron diferencias significativas para los datos sociodemográficos y clínicos entre las participantes que recibieron cuidados habituales ( $n = 38$ ) y las que realizaron ejercicio terapéutico ( $n = 42$ ), que finalizaron el seguimiento a los  $\geq 5$  años. En el grupo de cuidados habituales la media de edad era de  $49,74 \pm 8,73$  años, mientras que en el grupo de ejercicio terapéutico fue de  $48,81 \pm 7,68$  años. Respecto al grupo de cuidados habituales, el 31,58% eran fumadoras, el 52,63% tuvieron estadio II de CM y el 92,11% habían recibido radioterapia y quimioterapia. En cambio, en el grupo de ejercicio terapéutico el 21,43% eran fumadoras, el 54,76% tuvieron estadio II de CM y el 85,71% habían recibido radioterapia y quimioterapia (ver **Tabla 10**).

**Tabla 10.** Características sociodemográficas y clínicas de los grupos.

| CARACTERÍSTICAS                      | TRATAMIENTO RECIBIDO                |                                       | P     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------|
|                                      | Cuidados habituales<br>( $n = 38$ ) | Programa de ejercicio<br>( $n = 42$ ) |       |
| Media de edad $\pm$ DE, años         | 49,74 $\pm$ 8,73                    | 48,81 $\pm$ 7,68                      | 0,560 |
| Tiempo desde el diagnóstico, $n$ (%) |                                     |                                       |       |
| 0 a 11,9 meses                       | 13 (34,21)                          | 23 (54,76)                            |       |
| $\geq 12$ meses                      | 25 (65,79)                          | 19 (45,24)                            | 0,080 |
| Estado civil, $n$ (%)                |                                     |                                       |       |
| Soltera                              | 4 (10,53)                           | 8 (19,05)                             |       |
| Casada                               | 27 (71,05)                          | 29 (69,05)                            |       |
| Divorciada                           | 4 (10,53)                           | 4 (9,52)                              |       |
| Viuda                                | 3 (7,89)                            | 1 (2,38)                              | 0,735 |
| Nivel de estudios, $n$ (%)           |                                     |                                       |       |
| Básicos                              | 16 (42,11)                          | 18 (42,86)                            |       |
| Medios                               | 11 (28,95)                          | 7 (16,67)                             |       |
| Superiores                           | 11 (28,95)                          | 17 (40,48)                            | 0,605 |
| Situación laboral, $n$ (%)           |                                     |                                       |       |
| Ama de casa                          | 15 (39,5)                           | 10 (23,81)                            |       |
| Trabaja actualmente                  | 8 (21,05)                           | 9 (21,43)                             |       |
| De baja laboral                      | 13 (34,21)                          | 17 (40,48)                            |       |
| Jubilada por enfermedad              | 2 (5,26)                            | 6 (14,29)                             |       |
| Jubilada                             | 0 (0)                               | 0 (0)                                 |       |
| En paro                              | 0 (0)                               | 0 (0)                                 | 0,672 |

La **Tabla 10** continúa en la siguiente página.



|  |            |            |       |
|--|------------|------------|-------|
| <b>Estadio tumoral, n (%)</b>                |            |            |       |
| I  | 13 (34,21) | 9 (21,43)  |       |
| II   | 20 (52,63) | 23 (54,76) |       |
| IIIa   | 5 (13,16)  | 10 (23,81) | 0,347 |
| <b>Consumo de tabaco, n (%)</b>              |            |            |       |
| No fumadora                                  | 18 (47,37) | 20 (47,62) |       |
| Fumadora                                     | 12 (31,58) | 9 (21,43)  |       |
| Exfumadora                                   | 8 (21,05)  | 13 (31,95) | 0,384 |
| <b>Consumo de alcohol, n (%)</b>             |            |            |       |
| No consume                                   | 16 (42,11) | 13 (30,95) |       |
| Mensualmente                                 | 7 (18,42)  | 13 (30,95) |       |
| Semanalmente                                 | 11 (28,95) | 16 (38,10) |       |
| Diariamente                                  | 4 (10,53)  | 0 (0)      | 0,250 |
| <b>Antecedentes de cáncer de mama, n (%)</b> |            |            |       |
| No   | 19 (50)    | 21 (50,0)  |       |
| Sí   | 19 (50)    | 21 (50,0)  | 0,769 |
| <b>Tipo de tratamiento, n (%)</b>            |            |            |       |
| Ninguno                                      | 0 (0)      | 0 (0)      |       |
| Radioterapia                                 | 1 (2,63)   | 1 (2,38)   |       |
| Quimioterapia                                | 2 (5,26)   | 5 (11,90)  |       |
| Radioterapia y Quimioterapia                 | 35 (92,11) | 36 (85,71) | 0,378 |
| <b>Tipo de medicación, n (%)</b>             |            |            |       |
| Ninguno                                      | 6 (15,79)  | 9 (21,43)  |       |
| Tamoxifeno                                   | 17 (44,74) | 21 (50,0)  |       |
| Otros tipos                                  | 15 (39,47) | 12 (28,57) | 0,861 |

$P < 0,05^*$

**NOTA:** Características evaluadas en el momento basal, pero analizadas en función del objetivo específico 3. Los valores  $P$  para las diferencias entre los grupos fueron calculados usando  $t$  test para las variables continuas y  $X^2$  para las variables categóricas.

**Abreviaturas:**  $n$ : Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar.

### ***Fatiga***

El ANOVA no encontró diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los dominios de la fatiga en la PFS: “severidad” ( $F = 0,15$ ;  $P = 0,698$ ), “afectiva” ( $F = 0,79$ ;  $P = 0,377$ ), “sensorial” ( $F = 0,01$ ;  $P = 0,938$ ), “cognitiva” ( $F = 0,89$ ;  $P = 0,347$ ) y “global” ( $F = 0,01$ ;  $P = 0,920$ ). A pesar de no haber diferencias significativas, fueron las SCM que realizaron ejercicio terapéutico las que presentaron una mayor reducción de la fatiga “afectiva” (diferencia de medias para ejercicio terapéutico:  $-2,37 \pm 3,26$  vs cuidados habituales:  $-2,73 \pm 3,20$ ) y “global” ( $-1,77 \pm 2,73$  vs  $-1,71 \pm 2,57$ , respectivamente) tras el seguimiento, respecto al grupo que solo recibió cuidados habituales (ver **Tabla 11**).

**Tabla 11.** Diferencia de valores inter-grupo para la fatiga en basal y en el seguimiento a los  $\geq 5$  años.

| VARIABLE                                       | TRATAMIENTO RECIBIDO            |  | P  |       |
|--|---------------------------------|--|--|-------|
|  | Cuidados habituales<br>(n = 38) | Ejercicio terapéutico<br>(n = 42)          |  |       |
| <b>PFS, media <math>\pm</math> DE (95% IC)</b> |                                 |  |  |       |
| Severidad                                      | Basal                           | 5,36 $\pm$ 2,82<br>(95% IC 4,43 – 6,29)    | 4,31 $\pm$ 2,57<br>(95% IC 3,51 – 5,11)    | 0,698 |
|  | $\geq 5$ años                   | 3,68 $\pm$ 3,32<br>(95% IC 2,59 – 4,78)    | 2,37 $\pm$ 2,24<br>(95% IC 1,67 – 3,06)    |       |
|  | Diferencia                      | -1,67 $\pm$ 2,78<br>(95% IC -2,59 – -0,76) | -1,94 $\pm$ 3,36<br>(95% IC -2,99 – -0,90) |       |
|  | $\geq 5$ años – Basal           |  |  |       |
| Afectiva                                       | Basal                           | 5,64 $\pm$ 2,81<br>(95% IC 4,71 – 6,56)    | 5,17 $\pm$ 2,79<br>(95% IC 4,29 – 6,03)    | 0,377 |
|  | $\geq 5$ años                   | 3,91 $\pm$ 3,59<br>(95% IC 2,73 – 5,09)    | 2,79 $\pm$ 2,67<br>(95% IC 1,96 – 3,62)    |       |
|  | Diferencia                      | -1,73 $\pm$ 3,20<br>(95% IC -2,78 – -0,68) | -2,37 $\pm$ 3,26<br>(95% IC -3,39 – -1,35) |       |
|  | $\geq 5$ años – Basal           |  |  |       |
| Sensorial                                      | Basal                           | 5,42 $\pm$ 2,39<br>(95% IC 4,63 – 6,20)    | 4,84 $\pm$ 2,47<br>(95% IC 4,07 – 5,61)    | 0,938 |
|  | $\geq 5$ años                   | 3,75 $\pm$ 3,41<br>(95% IC 2,63 – 4,88)    | 3,22 $\pm$ 2,76<br>(95% IC 2,36 – 4,08)    |       |
|  | Diferencia                      | -1,67 $\pm$ 2,79<br>(95% IC -2,59 – -0,75) | -1,62 $\pm$ 3,12<br>(95% IC -2,59 – -0,65) |       |
|  | $\geq 5$ años – Basal           |  |  |       |
| Cognitiva                                      | Basal                           | 5,20 $\pm$ 2,61<br>(95% IC 4,34 – 6,06)    | 4,37 $\pm$ 2,54<br>(95% IC 3,58 – 5,16)    | 0,347 |
|  | $\geq 5$ años                   | 3,30 $\pm$ 3,33<br>(95% IC 2,21 – 4,40)    | 3,12 $\pm$ 2,60<br>(95% IC 2,31 – 3,92)    |       |
|  | Diferencia                      | -1,90 $\pm$ 2,92<br>(95% IC -2,86 – -0,94) | -1,26 $\pm$ 3,14<br>(95% IC -2,24 – -0,28) |       |
|  | $\geq 5$ años – Basal           |  |  |       |
| Global   | Basal                           | 5,39 $\pm$ 2,41<br>(95% IC 4,59 – 6,18)    | 4,63 $\pm$ 2,20<br>(95% IC 3,94 – 5,32)    | 0,920 |
|  | $\geq 5$ años                   | 3,68 $\pm$ 3,23<br>(95% IC 2,62 – 4,74)    | 2,86 $\pm$ 2,37<br>(95% IC 2,13 – 3,60)    |       |
|  | Diferencia                      | -1,71 $\pm$ 2,57<br>(95% IC -2,55 – -0,86) | -1,77 $\pm$ 2,73<br>(95% IC -2,62 – -0,92) |       |
|  | $\geq 5$ años – Basal           |  |  |       |

$P < 0,05^*$  /  $P < 0,001^{**}$

Análisis de la varianza (ANOVA).

**Abreviaturas:** n: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; PFS: Piper Fatigue Scale.

**Dolor**

Respecto al dolor, los resultados del ANOVA no mostraron diferencias significativas entre los grupos para la intensidad del dolor en el brazo del lado afecto ( $F = 1,25$ ;  $P = 0,267$ ) ni tampoco para los UDP en: la articulación Cigapofisaria C5-C6 del lado afecto ( $F = 3,42$ ;  $P = 0,068$ ) y no afecto ( $F = 0,84$ ;  $P = 0,362$ ), el músculo Deltoides del lado afecto ( $F = 0,31$ ;  $P = 0,579$ ) y no afecto ( $F = 1,14$ ;  $P = 0,289$ ), y el músculo Tibial Anterior del lado afecto ( $F = 1,33$ ;  $P = 0,251$ ) y no afecto ( $F = 1,82$ ;  $P = 0,182$ ). Aunque no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, sí pudo observarse por un lado, cómo aquellas SCM que realizaron ejercicio terapéutico presentaron menor intensidad del dolor en la EVA ( $-1,60 \pm 3,19$  vs  $-0,82 \pm 3,02$ , respectivamente) y mayores UDP en la articulación Cigapofisaria C5-C6 del lado afecto ( $46,67 \pm 80,76$  vs  $12,29 \pm 84,41$ , respectivamente) (con tendencia hacia la significación  $P = 0,068$ ) y no afecto ( $13,88 \pm 87,66$  vs  $-2,21 \pm 64,61$ , respectivamente) a los  $\geq 5$  años, en comparación con las que solo recibieron cuidados habituales.

Por otro lado, los resultados mostraron también cómo aquellas que recibieron los cuidados habituales eran las que mayores UDP presentaron para el músculo Deltoides del lado afecto y no afecto, y para el músculo Tibial Anterior del lado afecto y no afecto a largo plazo, en comparación con aquellas que realizaron ejercicio terapéutico (ver **Tabla 12**).

**Tabla 12.** Diferencia de valores inter-grupo para el dolor y UDPs en basal y en el seguimiento a los  $\geq 5$  años.

| VARIABLES   | TRATAMIENTO RECIBIDO            |   | P  |
|---|---------------------------------|---|--|
|   | Cuidados habituales<br>(n = 38) | Ejercicio terapéutico<br>(n = 42)         |  |
| <b>EVA (cm), media <math>\pm</math> DE (95% IC)</b> |                                 |   |  |
| Intensidad del dolor en el brazo del lado afecto    | Basal                           | 3,13 $\pm$ 3,22<br>(95% IC 2,07 – 4,19)   | 3,86 $\pm$ 3,57<br>(95% IC 2,74 – 4,97)    |
|   | $\geq 5$ años                   | 2,32 $\pm$ 2,51<br>(95% IC 1,49 – 3,14)   | 2,26 $\pm$ 2,62<br>(95% IC 1,44 – 3,08)    |
|   | Diferencia                      | -0,82 $\pm$ 3,02<br>(95% IC -1,81 – 0,18) | -1,60 $\pm$ 3,19<br>(95% IC -2,59 – -0,60) |
|   | $\geq 5$ años – Basal           |   | 0,267                                      |

La **Tabla 12** continúa en la siguiente página.

| <b>Algotría (KPa/s), media <math>\pm</math> DE (95% IC)</b> |                       |                          |                          |       |
|---|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| UDP Articulación  | Basal                 | 166,92 $\pm$ 70,45       | 160,10 $\pm$ 69,24       |       |
| Cigapofisaria   |                       | (95% IC 143,43 – 190,41) | (95% IC 138,52 – 181,68) |       |
| C5-C6 del lado  | $\geq$ 5 años         | 179,21 $\pm$ 68,71       | 206,77 $\pm$ 88,53       |       |
| afecto  |                       | (95% IC 156,30 – 202,12) | (95% IC 179,18 – 234,36) |       |
|   | Diferencia            | 12,29 $\pm$ 84,31        | 46,67 $\pm$ 80,76        |       |
|   | $\geq$ 5 años – Basal | (95% IC -15,82 – 40,40)  | (95% IC 21,51 – 71,84)   | 0,068 |
| UDP Articulación  | Basal                 | 161,54 $\pm$ 55,47       | 165,00 $\pm$ 70,19       |       |
| Cigapofisaria   |                       | (95% IC 143,04 – 180,03) | (95% IC 143,13 – 186,87) |       |
| C5-C6 del lado no   | $\geq$ 5 años         | 159,33 $\pm$ 39,27       | 178,88 $\pm$ 68,33       |       |
| afecto  |                       | (95% IC 146,24 – 172,43) | (95% IC 157,59 – 200,17) |       |
|   | Diferencia            | -2,21 $\pm$ 64,61        | 13,88 $\pm$ 87,66        |       |
|   | $\geq$ 5 años – Basal | (95% IC -23,75 – 19,33)  | (95% IC -13,44 – 41,20)  | 0,362 |
| UDP Músculo   | Basal                 | 181,09 $\pm$ 82,78       | 186,95 $\pm$ 78,02       |       |
| Deltoides del lado  |                       | (95% IC 153,49 – 208,69) | (95% IC 162,64 – 211,26) |       |
| afecto  | $\geq$ 5 años         | 258,84 $\pm$ 115,09      | 247,36 $\pm$ 108,00      |       |
|   |                       | (95% IC 220,47 – 297,21) | (95% IC 213,70 – 281,01) |       |
|   | Diferencia            | 77,75 $\pm$ 151,84       | 60,40 $\pm$ 124,38       |       |
|   | $\geq$ 5 años – Basal | (95% IC 27,12 – 128,38)  | (95% IC 21,65 – 99,16)   | 0,579 |
| UDP Músculo   | Basal                 | 181,91 $\pm$ 63,03       | 199,59 $\pm$ 74,73       |       |
| Deltoides del lado  |                       | (95% IC 160,89 – 202,92) | (95% IC 176,31 – 222,88) |       |
| no afecto   | $\geq$ 5 años         | 289,15 $\pm$ 92,42       | 280,34 $\pm$ 106,45      |       |
|   |                       | (95% IC 258,34 – 319,96) | (95% IC 247,17 – 313,51) |       |
|   | Diferencia            | 107,24 $\pm$ 96,74       | 80,75 $\pm$ 120,46       |       |
|   | $\geq$ 5 años – Basal | (95% IC 74,99 – 139,49)  | (95% IC 43,21 – 118,28)  | 0,289 |
| UDP Músculo   | Basal                 | 259,67 $\pm$ 111,73      | 297,08 $\pm$ 102,24      |       |
| Tibial anterior del   |                       | (95% IC 222,42 – 296,93) | (95% IC 265,22 – 328,94) |       |
| lado afecto   | $\geq$ 5 años         | 380,28 $\pm$ 111,00      | 379,59 $\pm$ 117,58      |       |
|   |                       | (95% IC 343,27 – 417,29) | (95% IC 342,96 – 416,23) |       |
|   | Diferencia            | 120,60 $\pm$ 159,39      | 82,51 $\pm$ 133,16       |       |
|   | $\geq$ 5 años – Basal | (95% IC 67,46 – 173,75)  | (95% IC 41,02 – 124,01)  | 0,251 |
| UDP Músculo   | Basal                 | 254,60 $\pm$ 97,10       | 297,61 $\pm$ 125,59      |       |
| Tibial anterior del   |                       | (95% IC 222,23 – 286,98) | (95% IC 258,48 – 336,75) |       |
| lado no afecto  | $\geq$ 5 años         | 386,52 $\pm$ 147,47      | 382,51 $\pm$ 131,90      |       |
|   |                       | (95% IC 337,35 – 435,69) | (95% IC 341,40 – 423,61) |       |
|   | Diferencia            | 131,92 $\pm$ 131,15      | 84,89 $\pm$ 172,85       |       |
|   | $\geq$ 5 años – Basal | (95% IC 88,19 – 175,64)  | (95% IC 31,03 – 138,76)  | 0,182 |

$P < 0,05^*$  /  $P < 0,001^{**}$

Análisis de la varianza (ANOVA).

**Abreviaturas:** n: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; EVA: Escala Visual Analógica; UDP(s): Umbral(es) de dolor a la presión; cm: Centímetros; KPa/s: Kilopascales.

**Fuerza**

En relación a la fuerza, el ANOVA no reveló diferencias significativas entre los grupos para la fuerza isométrica manual del lado afecto ( $F = 0,03$ ;  $P = 0,861$ ) y no afecto ( $F = 0,12$ ;  $P = 0,735$ ), ni para la fuerza isométrica abdominal ( $F = 0,03$ ;  $P = 0,871$ ) y fuerza del miembro inferior ( $F = 0,92$ ;  $P = 0,340$ ). A pesar de que no hubo diferencias significativas, eran las SCM que recibieron cuidados habituales las que presentaron una mayor mejoría de todos los tipos de fuerza evaluada tras el seguimiento respecto a aquellas que realizaron ejercicio terapéutico (ver **Tabla 13**).

**Tabla 13.** Efectos inter-sujeto para la diferencia de medias de fuerza en basal y seguimiento a los  $\geq 5$  años.

| VARIABLES  |                       | TRATAMIENTO RECIBIDO                        |   | P     |
|--|-----------------------|---|---|-------|
|  |                       | Cuidados habituales<br>(n = 38)             | Ejercicio terapéutico<br>(n = 42)           |       |
| <b>Fuerza isométrica manual, media <math>\pm</math> DE (95% IC)</b>    |                       |   |   |       |
| Dinamometría del brazo afecto (kg)                                     | Basal                 | 17,34 $\pm$ 7,61<br>(95% IC 14,84 – 19,84)  | 20,41 $\pm$ 6,59<br>(95% IC 18,36 - 22,46)  |       |
|  | $\geq 5$ años         | 22,10 $\pm$ 6,62<br>(95% IC 19,93 – 24,28)  | 24,84 $\pm$ 6,07<br>(95% IC 22,96 - 26,74)  |       |
|  | Diferencia            | 4,76 $\pm$ 9,08<br>(95% IC 1,78 – 7,75)     | 4,43 $\pm$ 7,55<br>(95% IC 2,09 - 6,79)     | 0,861 |
|  | $\geq 5$ años – Basal |   |   |       |
| Dinamometría del brazo no afecto (kg)                                  | Basal                 | 18,52 $\pm$ 6,13<br>(95% IC 16,48 – 20,56)  | 20,52 $\pm$ 5,90<br>(95% IC 18,68 - 22,36)  |       |
|  | $\geq 5$ años         | 23,24 $\pm$ 6,25<br>(95% IC 21,16 – 25,33)  | 24,78 $\pm$ 5,04<br>(95% IC 23,20 - 26,35)  |       |
|  | Diferencia            | 4,72 $\pm$ 7,16<br>(95% IC 2,34 – 7,11)     | 4,26 $\pm$ 4,98<br>(95% IC 2,71 - 5,81)     | 0,735 |
|  | $\geq 5$ años – Basal |   |   |       |
| <b>Fuerza isométrica abdominal, media <math>\pm</math> DE (95% IC)</b> |                       |   |   |       |
| Test Abdominal (s)   | Basal                 | 24,58 $\pm$ 18,94<br>(95% IC 18,27 – 30,90) | 33,41 $\pm$ 26,01<br>(95% IC 25,30 – 41,52) |       |
|  | $\geq 5$ años         | 61,04 $\pm$ 30,79<br>(95% IC 50,78 – 71,31) | 68,57 $\pm$ 24,79<br>(95% IC 60,85 – 76,31) |       |
|  | Diferencia            | 36,46 $\pm$ 35,87<br>(95% IC 24,50 – 48,42) | 35,17 $\pm$ 34,73<br>(95% IC 24,35 – 45,99) | 0,871 |
|  | $\geq 5$ años – Basal |   |   |       |

La **Tabla 13** continúa en la siguiente página.

| <b>Fuerza del miembro inferior, media ± DE (95% IC)</b> |                  |   |  |
|---|------------------|---|--|
| Test de sentarse-<br>levantarse (s)                     | Basal            | 27,00 ± 8,35<br>(95% IC 24,21 – 29,78)  | 25,58 ± 4,85<br>(95% IC 24,07 – 27,09) |
|   | ≥ 5 años         | 27,11 ± 10,65<br>(95% IC 23,55 – 30,66) | 24,01 ± 5,23<br>(95% IC 22,38 – 25,64) |
|   | Diferencia       | 0,11 ± 9,50                             | -1,57 ± 5,85                           |
|   | ≥ 5 años – Basal | (95% IC -3,06 – 3,28)                   | (95% IC -3,40 – 0,25)                  |
|   |                  |   | 0,340                                  |

*P* < 0,05\* / *P* < 0,001\*\*

Análisis de la varianza (ANOVA).

**Abreviaturas:** *n*: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; kg: Kilogramos; s: segundos.

### ***Frecuencia cardíaca en reposo***

Los resultados del ANOVA no mostraron diferencias significativas entre los grupos para la FC en reposo ( $F = 0,05$ ;  $P = 0,826$ ). Sin embargo, y de manera no significativa, pudimos observar cómo las SCM que recibieron cuidados habituales eran las que presentaron una mayor reducción de la FC en reposo (diferencia de medias para ejercicio terapéutico:  $-1,51 \pm 11,24$  vs cuidados habituales:  $-2,09 \pm 12,26$ ) tras el seguimiento, en comparación con aquellas que realizaron ejercicio terapéutico (ver **Tabla 14**).

**Tabla 14.** Diferencia de valores inter-grupo para la FC en reposo en basal y en el seguimiento a los  $\geq 5$  años.

| VARIABLE  |                  | TRATAMIENTO RECIBIDO                    |   | <i>P</i> |
|---|------------------|---|---|----------|
|   |                  | Cuidados habituales<br>( <i>n</i> = 38) | Ejercicio terapéutico<br>( <i>n</i> = 42) |          |
| <b>Frecuencia cardíaca en reposo, media ± DE (95% IC)</b> |                  |   |   |          |
| FC en reposo<br>(lat/min)                                 | Basal            | 74,03 ± 8,72<br>(95% IC 71,12 – 76,93)  | 76,52 ± 11,73<br>(95% IC 72,87 – 80,18)   |          |
|   | ≥ 5 años         | 71,94 ± 11,27<br>(95% IC 68,18 – 75,69) | 75,01 ± 10,91<br>(95% IC 71,62 – 78,41)   |          |
|   | Diferencia       | -2,09 ± 12,26                           | -1,51 ± 11,24                             |          |
|   | ≥ 5 años – Basal | (95% IC -6,18 – 2,00)                   | (95% IC -5,01 – 1,99)                     | 0,826    |

*P* < 0,05\* / *P* < 0,001\*\*

Análisis de la varianza (ANOVA).

**Abreviaturas:** *n*: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; FC: Frecuencia cardíaca; lat/min: latidos/minuto.

**Capacidad funcional**

Respecto a la capacidad funcional, el ANOVA no reveló tampoco diferencias significativas entre los grupos ( $F = 0,10$ ;  $P = 0,751$ ). No obstante, y de manera no significativa, pudimos contemplar cómo las SCM que realizaron ejercicio terapéutico eran las que mostraron una mayor capacidad funcional tras el seguimiento (diferencia de medias para ejercicio terapéutico:  $162,97 \pm 167,69$  vs cuidados habituales:  $150,12 \pm 180,47$ ), en comparación con aquellas que solo recibieron los cuidados habituales (ver **Tabla 15**).

**Tabla 15.** Diferencias inter-grupo para la capacidad funcional en basal y en el seguimiento a los  $\geq 5$  años.

| VARIABLE   | TRATAMIENTO RECIBIDO             |   | P   |
|--|----------------------------------|---|---|
|  | Cuidados habituales<br>(n = 38)  | Ejercicio terapéutico<br>(n = 42)               |   |
| <b>Capacidad funcional, media <math>\pm</math> DE (95% IC)</b> |                                  |   |   |
| Distancia recorrida test 6 minutos (m)                         | Basal                            | 309,89 $\pm$ 156,62<br>(95% IC 254,35 – 365,42) | 330,42 $\pm$ 165,32<br>(95% IC 278,90 – 381,93) |
|  | $\geq 5$ años                    | 460,00 $\pm$ 106,95<br>(95% IC 422,08 – 497,92) | 493,39 $\pm$ 47,00<br>(95% IC 478,74 – 508,04)  |
|  | Diferencia $\geq 5$ años – Basal | 150,12 $\pm$ 180,47<br>(95% IC 86,13 – 214,11)  | 162,97 $\pm$ 167,69<br>(95% IC 110,72 – 215,23) |
|  |                                  |   | 0,751   |

$P < 0,05^*$  /  $P < 0,001^{**}$

Análisis de la varianza (ANOVA).

**Abreviaturas:** n: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; m: metros.

**Calidad de vida**

Los resultados del ANOVA no mostraron diferencias significativas entre los grupos para las siguientes subescalas del QLQ-BR23: “imagen corporal” ( $F = 2,07$ ;  $P = 0,154$ ), “síntomas del tratamiento sistémico” ( $F = 0,08$ ;  $P = 0,773$ ), “síntomas de la mama” ( $F = 0,56$ ;  $P = 0,458$ ) y “síntomas del brazo” ( $F = 2,31$ ;  $P = 0,133$ ). Aunque no hubo diferencias significativas pudimos observar por un lado en los resultados, cómo los “síntomas del tratamiento sistémico”, los de la “mama” y los del “brazo” se redujeron más a los  $\geq 5$  años en las SCM que realizaron ejercicio terapéutico, frente a aquellas que solo recibieron los cuidados habituales. Por otro lado, aquellas que recibieron solamente cuidados habituales mejoraron en más del doble su “imagen

corporal” tras el seguimiento ( $18,42 \pm 32,31$ ) respecto a aquellas que realizaron ejercicio terapéutico ( $8,53 \pm 29,19$ ) (ver **Tabla 16**).

**Tabla 16.** Diferencia de valores inter-grupo para la calidad de vida (QLQ-BR23) en basal y en el seguimiento a los  $\geq 5$  años.

| VARIABLE  |                       | TRATAMIENTO RECIBIDO                        |   | P     |
|---|-----------------------|---|---|-------|
|   |                       | Cuidados habituales<br>(n = 38)             | Ejercicio terapéutico<br>(n = 42)           |       |
| <b>QLQ-BR23, Media <math>\pm</math> DE (95% IC)</b> |                       |   |   |       |
| Imagen corporal                                     | Basal                 | 55,70 $\pm$ 34,77<br>(95% IC 44,27 – 67,13) | 71,43 $\pm$ 26,55<br>(95% IC 63,15 – 79,70) |       |
|   | $\geq 5$ años         | 74,12 $\pm$ 31,41<br>(95% IC 63,80 – 84,45) | 79,96 $\pm$ 24,63<br>(95% IC 72,29 – 87,64) |       |
|   | Diferencia            | 18,42 $\pm$ 32,31                           | 8,53 $\pm$ 29,19                            |       |
|   | $\geq 5$ años – Basal | (95% IC 7,80 – 29,04)                       | (95% IC -0,56 – 17,63)                      | 0,154 |
| Síntomas del Tratamiento sistémico                  | Basal                 | 37,73 $\pm$ 24,06<br>(95% IC 29,82 – 45,63) | 32,94 $\pm$ 17,57<br>(95% IC 27,46 – 38,41) |       |
|   | $\geq 5$ años         | 31,83 $\pm$ 24,51<br>(95% IC 23,77 – 39,89) | 25,71 $\pm$ 20,29<br>(95% IC 19,38 – 32,03) |       |
|   | Diferencia            | -5,90 $\pm$ 21,97                           | -7,23 $\pm$ 19,20                           |       |
|   | $\geq 5$ años – Basal | (95% IC -13,12 – 1,32)                      | (95% IC -13,21 – -1,24)                     | 0,773 |
| Síntomas mama                                       | Basal                 | 35,75 $\pm$ 28,00<br>(95% IC 26,54 – 44,95) | 32,34 $\pm$ 20,84<br>(95% IC 25,85 – 38,84) |       |
|   | $\geq 5$ años         | 30,92 $\pm$ 32,18<br>(95% IC 20,34 – 41,50) | 21,83 $\pm$ 21,70<br>(95% IC 15,06 – 28,59) |       |
|   | Diferencia            | -4,82 $\pm$ 38,44                           | -10,52 $\pm$ 29,57                          |       |
|   | $\geq 5$ años – Basal | (95% IC -17,46 – 7,81)                      | (95% IC -19,73 – -1,30)                     | 0,458 |
| Síntomas brazo                                      | Basal                 | 28,07 $\pm$ 24,47<br>(95% IC 20,03 – 36,11) | 30,69 $\pm$ 21,51<br>(95% IC 23,99 – 37,39) |       |
|   | $\geq 5$ años         | 35,38 $\pm$ 32,97<br>(95% IC 24,54 – 46,22) | 28,57 $\pm$ 28,84<br>(95% IC 19,58 – 37,56) |       |
|   | Diferencia            | 7,31 $\pm$ 29,93                            | -2,12 $\pm$ 25,53                           |       |
|   | $\geq 5$ años – Basal | (95% IC -2,53 – 17,15)                      | (95% IC -10,07 – 5,84)                      | 0,133 |

$P < 0,05^*$  /  $P < 0,001^{**}$

Análisis de la varianza (ANOVA).

**Abreviaturas:** n: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire BR23.



**Objetivo específico 4: Determinar la influencia del nivel de AF sobre la FPRC, sin considerar la participación en dichos programas de ejercicio**

**Fatiga**

Considerando el nivel de AF, el ANOVA reveló diferencias significativas entre los grupos para todos los dominios de la fatiga: “severidad” ( $F = 6,27$ ;  $P = 0,003$ ), “afectiva” ( $F = 3,51$ ;  $P = 0,035$ ), “sensorial” ( $F = 4,46$ ;  $P = 0,015$ ), “cognitiva” ( $F = 3,11$ ;  $P = 0,050$ ) y “global” ( $F = 4,91$ ;  $P = 0,010$ ) (ver **Tabla 17**).

**Tabla 17.** Diferencia de valores inter-sujeto para la fatiga y sus dominios, según el nivel de AF.

| FATIGA  | NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA REALIZADA |                                     |                                     | P             |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------|
|   | ≤ 3 (MET-h/sm)<br>(n = 21)          | 3,1 – 7,4 (MET-h/sm)<br>(n = 32)    | ≥ 7,5 (MET-h/sm)<br>(n = 27)        |               |
| <b>Dominios de la fatiga PFS, media ± DE (95% IC)</b> |                                     |                                     |                                     |               |
| Severidad   | 4,06 ± 3,49<br>(95% IC 2,47 – 5,65) | 3,53 ± 2,66<br>(95% IC 2,57 – 4,49) | 1,53 ± 1,90<br>(95% IC 1,78 – 2,28) | <b>0,003*</b> |
| Afectiva  | 4,31 ± 3,52<br>(95% IC 2,71 – 5,91) | 3,71 ± 3,19<br>(95% IC 2,56 – 4,86) | 2,09 ± 2,52<br>(95% IC 1,09 – 3,09) | <b>0,035*</b> |
| Sensorial   | 4,57 ± 3,26<br>(95% IC 3,09 – 6,06) | 3,88 ± 3,11<br>(95% IC 2,75 – 4,50) | 2,15 ± 2,47<br>(95% IC 1,17 – 3,13) | <b>0,015*</b> |
| Cognitiva   | 4,21 ± 3,19<br>(95% IC 2,76 – 5,67) | 3,41 ± 3,07<br>(95% IC 2,31 – 4,52) | 2,17 ± 2,34<br>(95% IC 1,25 – 3,10) | <b>0,050*</b> |
| Global  | 4,28 ± 3,04<br>(95% IC 2,90 – 5,66) | 3,65 ± 2,88<br>(95% IC 2,61 – 4,69) | 1,98 ± 2,12<br>(95% IC 1,14 – 2,81) | <b>0,010*</b> |

$P < 0,05^*$  /  $P < 0,001^{**}$

Análisis de la varianza (ANOVA).

**NOTA:** El nivel de fatiga y actividad física considerados para el análisis fueron los evaluados a los ≥ 5 años desde el fin del programa de ejercicio.

**Abreviaturas:** n: Tamaño del grupo; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; PFS: Piper Fatigue Scale; AF: Actividad física; MET h/sm: Metabolic equivalent of task horas/semana.

No obstante, fue necesario realizar comparaciones múltiples mediante la prueba de Bonferroni por ajuste, para así determinar entre que grupos existían dichas diferencias significativas.

### ***Severidad***

Los dos grupos que realizaban menos AF, presentaban de manera significativa mayor severidad de la fatiga que aquellas LSCM que realizaban más AF a los  $\geq 5$  años de seguimiento ( $\leq 3$  MET-h/sm vs  $\geq 7,5$  MET-h/sm;  $P = 0,005$ ) y (3,1–7,4 MET-h/sm vs  $\geq 7,5$  MET-h/sm;  $P = 0,017$ ) (ver **Tabla 18**).

### ***Afectiva***

Solamente el grupo que realizaba menos AF, mostraba de manera significativa más fatiga afectiva que aquellas LSCM que realizaban más AF tras el seguimiento ( $\leq 3$  MET-h/sm vs  $\geq 7,5$  MET-h/sm;  $P = 0,046$ ) **Tabla 18**.

### ***Sensorial***

Únicamente el grupo que realizaba menos AF, exhibía de manera significativa más fatiga sensorial que aquellas LSCM que realizaban más AF a los  $\geq 5$  años ( $\leq 3$  MET-h/sm vs  $\geq 7,5$  MET-h/sm;  $P = 0,018$ ) **Tabla 18**.

### ***Cognitiva***

A pesar de no haber diferencias significativas, sí se pudo observar una tendencia hacia la significación sobre cómo aquellas LSCM que realizaban menos AF tras el seguimiento, seguían presentando mayores niveles de fatiga cognitiva respecto a las LSCM que realizaban más AF ( $\leq 3$  MET-h/sm vs  $\geq 7,5$  MET-h/sm;  $P = 0,051$ ) **Tabla 18**.

### ***Global***

Solo el grupo que realizaba menos AF, presentaba de manera significativa más fatiga total que aquellas LSCM que realizaban más AF a los  $\geq 5$  años ( $\leq 3$  MET-h/sm vs  $\geq 7,5$  MET-h/sm;  $P = 0,013$ ). Además, pudo observarse una tendencia hacia la significación sobre cómo aquellas LSCM que realizaban entre (3,1–7,4 MET-h/sm), seguían presentando mayores niveles de fatiga total respecto a las LSCM que realizaban más AF a largo plazo (3,1–7,4 MET-h/sm vs  $\geq 7,5$  MET-h/sm;  $P = 0,060$ ) **Tabla 18**.

**Tabla 18.** Diferencia de valores inter-sujeto para los dominios de la fatiga, según el nivel de AF con ajuste de Bonferroni.

| VARIABLE DEPENDIENTE       | NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA REALIZADA |            | Diferencia de media ± DE (95%IC)       | P                                      |               |
|----------------------------|-------------------------------------|------------|--|--|---------------|
| Dominios de la fatiga, PFS | (MET-h/sm)                          | (MET-h/sm) |  |  |               |
|                            | Severidad                           | 3,1 – 7,4  | ≤ 3                                    | -0,53 ± 0,76<br>(95% IC -2,38 – 1,32)  | 1,000         |
|                            |                                     | ≥ 7,5      | ≤ 3                                    | -2,53 ± 0,78<br>(95% IC -4,45 – -0,61) | <b>0,005*</b> |
|                            | ≥ 7,5                               | 3,1 – 7,4  | -1,20 ± 0,70<br>(95% IC -3,72 – -0,28) | <b>0,017*</b>                          |               |
| Afectiva                   | 3,1 – 7,4                           | ≤ 3        | -0,60 ± 0,86<br>(95% IC -2,71 – 1,52)  | 1,000                                  |               |
|                            | ≥ 7,5                               | ≤ 3        | -2,22 ± 0,89<br>(95% IC -4,41 – -0,03) | <b>0,046*</b>                          |               |
|                            | ≥ 7,5                               | 3,1 – 7,4  | -1,62 ± 0,80<br>(95% IC -3,59 – 0,34)  | 0,140                                  |               |
| Sensorial                  | 3,1 – 7,4                           | ≤ 3        | -0,70 ± 0,83<br>(95% IC -2,73 – 1,33)  | 1,000                                  |               |
|                            | ≥ 7,5                               | ≤ 3        | -2,42 ± 0,86<br>(95% IC -4,53 – -0,32) | <b>0,018*</b>                          |               |
|                            | ≥ 7,5                               | 3,1 – 7,4  | -1,73 ± 0,77<br>(95% IC -3,62 – 0,16)  | 0,085                                  |               |
| Cognitiva                  | 3,1 – 7,4                           | ≤ 3        | -0,80 ± 0,81<br>(95% IC -2,78 – 1,18)  | 0,973                                  |               |
|                            | ≥ 7,5                               | ≤ 3        | -2,04 ± 0,84<br>(95% IC -4,09 – 0,01)  | 0,051                                  |               |
|                            | ≥ 7,5                               | 3,1 – 7,4  | -1,24 ± 0,75<br>(95% IC -3,08 – 0,60)  | 0,311                                  |               |
| Global                     | 3,1 – 7,4                           | ≤ 3        | -0,63 ± 0,76<br>(95% IC -2,48 – 1,22)  | 1,000                                  |               |
|                            | ≥ 7,5                               | ≤ 3        | -2,31 ± 0,78<br>(95% IC -4,22 – -0,39) | <b>0,013*</b>                          |               |
|                            | ≥ 7,5                               | 3,1 – 7,4  | -1,67 ± 0,70<br>(95% IC -3,40 – 0,05)  | 0,060                                  |               |

**P < 0,05\* / P < 0,001\*\***

Análisis de la varianza (ANOVA), comparaciones múltiples mediante ajuste de Bonferroni.

**NOTA:** La variable dependiente y el nivel de actividad física considerados para el análisis fueron los evaluados a los ≥ 5 años desde el fin del programa de ejercicio.

**Abreviaturas:** DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; PFS: Piper Fatigue Scale; AF: Actividad física; MET-h/sm: Metabolic equivalent of task horas/semana.

## DISCUSIÓN

Los resultados de esta memoria de Tesis Doctoral indican: **1)** Más del 40% de las LSCM sufren FRC  $\geq 5$  años después del diagnóstico y aquellas que padecen mayores niveles de fatiga presentan, además, mayor afectación de su calidad de vida, más dolor y un estado de ánimo y nivel de condición física más bajos; **2)** Mujeres con mayores niveles de FRC tras finalizar el tratamiento oncológico presentan no solo mayores niveles de FPRC, sino que también padecen mayores niveles de dolor y alteraciones del estado de ánimo, así como niveles más bajos de condición física y calidad de vida. Además, la FPRC puede ser explicada parcialmente (69,2%) por la “tristeza/depresión”, la “calidad de vida”, el “nivel de actividad física” y el “tipo de tratamiento recibido”; **3)** Los efectos positivos de programas de ejercicio terapéutico en SCM no se mantienen a lo largo del tiempo; y **4)** Más de la mitad de las mujeres (66,25%) son inactivas  $\geq 5$  años después del programa de ejercicio y además, dicha inactividad se acompaña de mayores niveles de FPRC.

Considerando que nuestro primer objetivo específico consistió en evaluar el estado de salud de las LSCM que sufren altos niveles de FRC, nuestros resultados señalan que 5 años después del diagnóstico, la fatiga sigue presente en un 41,25% de la muestra, la cual tiene también un nivel de calidad de vida más bajo, mayor nivel de dolor (incluyendo intensidad e interferencia), peor estado de ánimo y condición física. Además, hubo una diferencia de 5 puntos en el nivel de fatiga entre el grupo de no fatigadas ( $1,19 \pm 1,25$ ) y el grupo de fatigadas ( $6,19 \pm 1,50$ ). Esta diferencia es descrita como clínicamente significativa (2 puntos) (59). Hasta la fecha, estudios previos focalizados en la FRC en las LSCM normalmente no la han evaluado desde diferentes dominios y en la misma muestra. Por tanto, hasta donde sabemos, esta es una de las pocas investigaciones que explora la FRC en profundidad, a través de numerosos dominios de salud y utilizando instrumentos validados y fiables. Nuestra investigación contribuye no solo a la bibliografía previamente publicada, sino que ofrece también una comprensión global de cómo las LSCM tienen problemas muy similares a las cortas supervivientes de CM, los cuales no están siendo tratados y afectan a su estado global de salud. Esto resalta la necesidad de crear, por parte del sistema y personal sanitario, un modelo de práctica clínica que describa esta realidad y que establezca pautas para la evaluación y tratamiento de esta población.

La prevalencia de la fatiga entre las LSCM mostrada en esta Tesis Doctoral es un 7,2% mayor que la presentada por un estudio previo similar, en el que el 34% de las participantes mostraron fatiga significativa 5-10 después del diagnóstico (21). Tradicionalmente, la fatiga ha sido considerada uno de los síntomas más comunes, debilitantes y problemáticos que se relacionan principalmente con el tratamiento de CM y la etapa de corta supervivencia (9). Sin embargo, la prevalencia de la FRC desde la etapa de corta a larga supervivencia sigue sin estar clara debido a que algunos autores como Bower et al., encontraron que la fatiga había disminuido a los 5-10 después del diagnóstico (10) y otros, como Reinertsen et al., hallaron que la fatiga había aumentado a los 7-10 después del diagnóstico (22). A pesar del hecho de que el transcurso de la fatiga no está del todo dilucidado, existe cada vez más evidencia que sugiere que la fatiga no solo no desaparece para una considerable parte de las LSCM, sino que también coexiste con otros síntomas problemáticos (físicos y psicológicos), los cuales a su vez pueden conducir a un nivel de calidad de vida más bajo (23).

En este sentido, nuestro grupo de fatigadas muestra niveles significativamente más bajos de “funcionalidad” y más altos de “severidad de los síntomas” en el QLQ-C30, lo que está en línea con resultados previos en LSCM (22, 94). Schmidt et al. concluyeron que aunque el transcurso de la fatiga variaba ampliamente entre los individuos, las LSCM con fatiga persistente a largo plazo habían presentado puntuaciones significativamente más bajas de “funcionalidad” y más altas de “severidad de los síntomas”, que las otras supervivientes y comparadas con la población en general (94). Además, hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos para el QLQ-BR23. Nuestros resultados muestran que las LSCM que padecen mayores niveles de fatiga tienen además puntuaciones más bajas de “funcionalidad” y puntuaciones más altas de “severidad de los síntomas”, en comparación con el otro grupo. Se sabe que la fatiga en las LSCM está asociada con mayor severidad del dolor (22, 94), peor imagen corporal (95) y una mayor preocupación por el futuro (96). Aunque los síntomas del brazo y de la mama podrían ser efectos a largo plazo a consecuencia de la cirugía y los tratamientos, también han sido previamente encontrados como factores importantes relacionados con la fatiga (27). Por lo tanto, creemos que los programas de intervención que aborden diferentes aspectos de la calidad de vida podrían tener una influencia positiva en la reducción de la fatiga en las LSCM.

Si consideramos el dolor, nuestros resultados muestran diferencias significativas entre los grupos. Las LSCM que sufren mayores niveles de fatiga tienen un 24,0% más de dolor en el “brazo afecto” y un 23,1% más de dolor en el “brazo no afecto” que el grupo de las no fatigadas. Además, el grupo de fatigadas percibe que el dolor tiene mayor “intensidad” (21,8%) y mayor “interferencia” (28,8%) en comparación con las LSCM que padecen menores niveles de fatiga. Así, nuestros hallazgos sobre un aumento significativo del dolor entre las LSCM que padecen fatiga persistente, confirman los resultados de otros estudios previos, los cuales han observado también una coexistencia entre la fatiga y el dolor (22, 94, 95).

A este respecto, el mecanismo que ha acaparado mayor atención empírica y apoyo sobre por qué hay una coexistencia entre el dolor, la fatiga y la depresión, lo que se conoce como un “clúster de síntomas”, es una reacción inflamatoria (14, 97). La liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)-6, IL-1 y el factor de necrosis tumoral (FNT)- $\alpha$ , desencadenan una compleja vía neuroquímica en el cerebro que activa tanto al eje HPA como al sistema nervioso simpático (SNS). Esta activación tiene lugar simultáneamente con alteraciones en el metabolismo de los neurotransmisores (ej. serotonina, dopamina, norepinefrina), las cuales se cree que son las principales responsables del clúster de síntomas (dolor, fatiga y depresión) (98). No obstante, la mayoría de los estudios que han ampliado el conocimiento sobre la fatiga y los marcadores inflamatorios se han centrado principalmente en la fase de corta supervivencia (99, 100), por lo que siguen siendo necesarios más estudios que mejoren el conocimiento sobre qué ocurre con el clúster de síntomas y la implicación del eje HPA y el SNS  $\geq 5$  años después del diagnóstico en las LSCM.

Curiosamente, nuestros resultados también indican que las LSCM que sufren mayores niveles de fatiga muestran niveles más altos de “depresión”, “ansiedad” e “ira/hostilidad” y niveles más bajos de “felicidad”. En la literatura previa, además de las alteraciones en el metabolismo de los neurotransmisores (14, 97), hay otra alternativa que implica efectos directos de las hormonas sobre los síntomas. Por ejemplo, elevaciones persistentes del cortisol pueden producir fatiga severa, debilidad muscular y depresión (101). Una posible explicación para nuestros resultados podría ser la posibilidad de un aumento del cortisol, el cual podría haber contribuido a aumentar los niveles de depresión entre nuestras LSCM. Sin embargo, esta posibilidad debería ser

confirmada en futuros estudios que examinen con más detalle si las alteraciones en los niveles de cortisol podrían predecir mayores niveles de depresión en las LSCM.

A su vez, hemos observado que las LSCM que padecen mayores niveles de fatiga muestran un nivel de condición física autopercebida más bajo. La bibliografía ha sugerido con anterioridad que las personas que sufren más fatiga (99) son aquellas que realizan menos ejercicio, y que aquellas que realizan menos ejercicio, son las que tienen un concepto más bajo de la condición física autopercebida (102). Además, Mason et al. concluyeron que menos del 40,0% de las LSCM habían cumplido las recomendaciones de AF de los Estados Unidos ( $\geq 150$  min/semana de actividad moderada o  $\geq 75$  min/semana de actividad vigorosa) 5 años después del diagnóstico. Por tanto, la participación en programas de ejercicio terapéutico multimodales podría ayudar a las LSCM a mejorar no solo la autopercepción de su condición física sino también su calidad de vida, imagen corporal, bienestar emocional, funcionamiento social, ansiedad, fatiga y el dolor (47).

Finalmente, esperábamos encontrar diferencias significativas para las comorbilidades entre los grupos, debido a que la fatiga ha sido previamente asociada con una supervivencia más corta y una tasa de mortalidad más elevada en pacientes con cáncer (103). Además, características como la edad, el estadio, el tipo de tratamiento, la calidad del tratamiento y la adherencia son factores que pueden estar asociados con comorbilidades (104), lo que podría haber influenciado y explicado nuestros resultados. Futuros estudios siguen siendo necesarios para mejorar el conocimiento sobre este riesgo en las LSCM.

Nuestro segundo objetivo específico fue analizar si el nivel de FRC tras finalizar el tratamiento oncológico estaba relacionado con mayores niveles de FPRC y su relación con trastornos funcionales y psicológicos, además de identificar potenciales predictores de esta FPRC. En este sentido, nuestros resultados muestran que las mujeres que tienen mayores niveles de FRC tras finalizar el tratamiento oncológico tienen no solo mayores niveles de FPRC (41,2%), sino también mayores niveles de dolor, trastornos del estado de ánimo y menores niveles de condición física y calidad de vida con el paso del tiempo. Además, el 69,2% de la varianza de la FPRC está explicada por la combinación de “tristeza/depresión”, el “estado global de salud”, el “nivel de AF” y el “tipo de tratamiento”.

A pesar de obtener una diferencia clínicamente significativa en el nivel de fatiga con el paso del tiempo (59), el nivel de FPRC es todavía casi moderado en aquellas pacientes que tienen mayores niveles de FRC al final del tratamiento oncológico. La evidencia previa ha mostrado discrepancias porque algunos estudios no han demostrado un cambio de este síntoma con el tiempo (105), mientras que otros han confirmado un aumento (22) o incluso una reducción (10). Cabe destacar que el porcentaje de prevalencia de la fatiga en esta memoria de Tesis es un 30% superior al reportado por estudios previos en LSCM (10, 22, 105). Es posible que esta diferencia pueda haber sido causada por el uso de un instrumento diferente para evaluar la fatiga, un punto de corte distinto o incluso ambos. Además, la mayoría de las supervivientes en la investigación llevaba a cabo por Bower et al. recibieron radioterapia (10), mientras que en nuestra investigación, la mayoría habían recibido la combinación de radioterapia y quimioterapia, siendo esta combinación asociada con mayores niveles de fatiga a largo plazo, en comparación con aquellas que solo recibieron radioterapia o quimioterapia (21). Asimismo, todos los dominios de la PFS incluidos en esta memoria de Tesis son significativamente mayores en el grupo de fatigadas, lo que indica que las 4 áreas están afectadas en la reevaluación por la presencia de mayores niveles de FRC tras finalizar el tratamiento oncológico. Por tanto, nuestros resultados confirman nuestra hipótesis de que uno de los síntomas más prevalentes entre las pacientes de CM (19-23, 105, 106) está todavía presente muchos años después del final del tratamiento oncológico, lo que a su vez podría conducir a un impacto negativo de su estado de salud y de su calidad de vida. Por este motivo, deberían implementarse programas de vigilancia en larga supervivencia para detectar este síntoma y por consiguiente abordarlo y tratarlo en esta población.

Esta memoria de Tesis explora también la coexistencia de la fatiga con otros síntomas perjudiciales (tanto físicos como psicológicos). De este modo, nuestro grupo de fatigadas exhibe significativamente mayores niveles de dolor espontáneo, “intensidad del dolor”, “interferencia del dolor”, trastornos del estado de ánimo y “severidad de los síntomas”, junto con menores niveles de condición física autopercebida y “funcionalidad”, en comparación con el otro grupo a lo largo del tiempo. Estos resultados están en consonancia con lo encontrados en previos estudios llevados a cabo con LSCM que padecían mayores niveles de fatiga (21, 27, 94, 95, 107, 108). De forma llamativa, nuestros resultados indican que no hay diferencias significativas entre los



grupos para el nivel de AF realizada. Sin embargo, es necesario señalar que muchos años después de haber finalizado el tratamiento oncológico, las mujeres pertenecientes tanto al grupo de no fatigadas como al de fatigadas están por debajo del nivel mínimo recomendado de AF (600 METs min/sm), el cual ha sido previamente asociado con reducciones del riesgo de padecer CM, comparado con aquellas que realizan menos de esa cantidad (109). La AF tiene también un efecto protector sobre el impacto de la FRC y su persistencia (32); por tanto, la falta de AF puede ayudar a perpetuar el nivel de fatiga actual.

Por otro lado, y de forma significativa, pueden observarse asociaciones positivas moderadas o fuertes entre mayores niveles de FPRC y numerosas variables de síntomas, al igual que entre trastornos del estado de ánimo. En cambio, se pueden contemplar de manera significativa asociaciones negativas moderadas o fuertes entre mayores niveles de FPRC y ciertas escalas funcionales del QLQ-C30 y BR23, “condición física general” “felicidad” y “estado global de salud”. Sin embargo, “el tiempo desde la primera cirugía”, “estadio tumoral”, “edad”, “estado civil”, “situación laboral”, “nivel de estudios” y “consumo de tabaco y alcohol” no están asociados con mayores niveles de FPRC; solo “el tipo de tratamiento” y los “antecedentes de cáncer de mama” muestran una asociación positiva débil. De este modo, estas asociaciones significativas coinciden con aquellas de estudios previos que confirmaron que los factores relacionados con el paciente (síntomas tanto físicos como psicológicos), en vez de los demográficos, los de la propia enfermedad o los relacionados con el tratamiento, estaban más asociados con la FPRC en las LSCM (19, 29). Como posible causa de estas asociaciones, recientes investigaciones han indicado como la depresión y la ansiedad pueden provocar un estado inflamatorio generalizado, estando la inflamación involucrada en la etiología de la FRC (110). Por el contrario, la AF no solo reduce los trastornos del estado de ánimo y el dolor, sino que también mejora la confianza, autoeficacia, la calidad del sueño, la condición cardiopulmonar y la fuerza muscular, del mismo modo que aumenta el nivel de citocinas antiinflamatorias; de ahí, que la AF ejerza un papel protector contra las alteraciones de la FRC a través de diferentes mecanismos (18). De esta manera, creemos que este estado inflamatorio generalizado producido por diversos factores como la ansiedad (110), la depresión (110) y la falta de AF (18), puede no solo resultar en la etiología de la FRC, sino también contribuir a su persistencia ya que estos factores

parecen estar todavía presentes a lo largo del tiempo y juegan por tanto, un importante papel en la transición de la FRC a la FPRC.

Previos análisis de regresión múltiple, como el de Bower et al., han indicado cómo entre los predictores de la FPRC se encontraban la depresión, problemas cardiovasculares y el tipo de tratamiento recibido, los cuales explicaban el 45% de la variabilidad de la FPRC. De forma similar, Meeske et al. concluyeron que el 40% de la variabilidad de la FPRC estaba explicada por el dolor, problema cognitivos, inactividad física, aumento de peso corporal y el uso de antidepresivos (23). En este sentido, nuestros resultados parecen estar en línea con investigaciones previas, ya que la “tristeza/depresión”, el “nivel de AF” y el “tipo de tratamiento recibido” siguieron siendo potenciales predictores de la FPRC. Sin embargo, el hecho de que esta Tesis Doctoral explique entre un 24,2-29,2% más de la variabilidad de la FPRC e identifique el estado de salud global como otro potencial predictor, podría ser resultado de un abordaje metodológico diferente no solo en cuanto al uso de diferentes instrumentos para evaluar la fatiga, sino también a la inclusión y evaluación de diferentes variables dependientes entre los estudios.

Respecto a la fatiga y la depresión, estas son reconocidas y reportadas de forma simultánea en pacientes y supervivientes de cáncer (111). De acuerdo con ello, una investigación llevada a cabo por Geinitz et al. corroboró que la depresión era un determinante de la fatiga 2,5 años después de la radioterapia en SCM, explicando el 49% de su varianza (112). Bower et al. también indicó que en los primeros años tras el diagnóstico, las mujeres que exhibían síntomas depresivos tenían mayor riesgo de padecer FPRC (21), la cual fue también asociada por Kim et al., con mayores reducciones de la calidad de vida en LSCM (27). Sin embargo, ninguno de ellos mencionó una posible explicación para una conexión entre la fatiga y la depresión ni proporcionó una evidencia definitiva sobre si la FRC era una consecuencia de la depresión, una causa o si ambas eran producto de un camino común. Por tanto, siguen siendo necesarias futuras investigaciones que evalúen la depresión y su etiología en las LSCM que siguen padeciendo problemas relacionados con la FPRC muchos años después de haber finalizado el tratamiento oncológico.

En cuanto a la calidad de vida y en consonancia con los estudios mencionados con anterioridad, Schmidt et al. concluyó que las supervivientes que padecían FPRC

tuvieron de forma significativa peores puntuaciones para todas las funciones y severidad de los síntomas relacionados con la calidad de vida, más de 6 años después del diagnóstico de CM, en comparación con las otras supervivientes (94). Aunque la fatiga ha sido reconocida como un predictor de niveles de calidad de vida más bajos, en nuestros resultados, es un “estado global de salud” más bajo el que predice la FPRC. Considerando que niveles más bajos de calidad de vida han sido asociados con mayores síntomas depresivos (113) y que la depresión puede también conducir hacia mayores niveles de FPRC (21), no es de extrañar que haya un posible papel predictor de la calidad de vida en la persistencia de la fatiga a lo largo del tiempo.

Respecto al nivel de AF, existe contundente evidencia que respalda la AF como una potencial intervención no farmacológica que puede no solo ayudar a mitigar la fatiga en pacientes de CM y LSCM (114,115), sino también a reducir la incidencia del cáncer, disminuir el riesgo de recurrencia y prolongar la esperanza de vida mediante la inhibición del crecimiento tumoral en cualquier estadio (116). Específicamente, los resultados de Meeske y sus colaboradores (23), mostraron que una rutina de ejercicio (al menos 4 horas a la semana) reducía de manera significativa el riesgo de padecer fatiga en el 50% de las participantes, indicando que mayores niveles de ejercicio podían ejercer un efecto beneficioso sobre la FPRC. Por este motivo, nuestros resultados que indican que la falta de AF puede ser un importante predictor de la FPRC, parecen estar de acuerdo con recientes investigaciones, que han enfatizado la importancia de implementar hábitos más activos y saludables en las LSCM muchos años después de haber finalizado los tratamientos.

Finalmente, mientras que algunos estudios no han encontrado ninguna asociación entre la FPRC y el tipo de tratamiento recibido (24, 29), otros incluyendo nuestra memoria de Tesis, sugirieron que el tratamiento oncológico continuaba siendo un potencial predictor de la FPRC y que las LSCM tratadas con la combinación de radioterapia y quimioterapia exhibían mayores niveles de fatiga, que aquellas tratadas solamente con radioterapia o quimioterapia (21). Ambas modalidades terapéuticas son conocidas por producir toxicidad y efectos secundarios a corto y largo plazo (4), y cuya combinación parece tener un mayor impacto sobre la salud de estas pacientes a lo largo del tiempo. No obstante, siguen siendo necesarias futuras investigaciones que aborden grupos de mayor riesgo y posibles medidas preventivas en esta población.

Considerando que nuestro tercer objetivo específico pretendía evaluar si los efectos obtenidos por programas de ejercicio terapéutico en SCM se mantenían en el tiempo, nuestros resultados ponen de manifiesto cómo dichos efectos positivos no persisten a lo largo del tiempo.

A pesar de que los programas de ejercicio terapéutico en los que participaron las SCM mostraron mejoras físicas y psicológicas que perduraron incluso hasta 24 semanas (56-58), los beneficios que se obtuvieron no se mantienen de manera significativa tras nuestro seguimiento, lo que parece estar en consonancia con los resultados obtenidos por otros estudios de similar naturaleza (48-50, 117, 118).

Witlox et al. (48), realizaron un programa de 18 semanas con supervivientes de cáncer de colon y mama con efectos positivos sobre la fatiga al finalizarlo pero que no se mantuvieron a los 4 años. Estos autores justifican que, al igual que en nuestro estudio (43,24%), su elevado número de pérdidas (41,7%) podría haber influido en los resultados obtenidos (48). En la misma línea, encontramos los resultados propuestos por De Backer et al. sobre un programa de ejercicio de la misma duración que incluía diferentes pacientes oncológicos. Estos autores no pudieron mostrar tras 1 año de seguimiento, diferencias significativas entre los grupos para la FRC y la calidad de vida, siendo la fuerza muscular la única variable que mostró una mejora significativa a favor del grupo experimental tras el seguimiento (49). Ante esta salvedad, los autores consideraron que esta mejoría persistente de la fuerza pudo ser debida al tipo de intervención (un entrenamiento interválico revisado cada 4 semanas) y al fomento de la adherencia tras finalizar el programa, mediante múltiples reevaluaciones presenciales en las que se readaptaba la intensidad de numerosos ejercicios de fuerza personalizados para casa hasta la valoración final al año (49).

En cuanto a la ausencia de mejoría en la calidad de vida, uno de los motivos que ha sido señalado previamente en la literatura y que podría ser extrapolado a nuestros resultados es que el cuestionario empleado en nuestra investigación está destinado a ser utilizado principalmente durante la fase de la propia enfermedad y los tratamientos, y cuya validez, puede verse comprometida tras finalizar el tratamiento oncológico y durante la fase de larga supervivencia (117). Este hecho también es referido por Adamsen et al. en sus resultados (119). Además, otro motivo podría ser una posible sobreestimación del estado de salud percibido por parte de todas las pacientes, lo que

podría haber ocurrido en nuestro caso igualmente. Según Van de Poll-Franse, esta sobrestimación refleja como las pacientes pueden sentirse satisfechas con su estado de salud actual si lo comparan con el estado de salud que presentaban durante la fase de tratamiento oncológico, y reportar así, mejores puntuaciones en los cuestionarios aunque sigan sufriendo ciertas limitaciones que mermen su calidad de vida (120).

En consonancia con estos hallazgos se encuentra también Thorsen et al., cuyo programa de 12 semanas de ejercicio en casa tampoco logró demostrar en pacientes con cáncer mayores de 65 años, una mejora la capacidad cardiorrespiratoria tras 1 año de seguimiento (50). Estos autores concluyeron que para haber logrado una mejoría de la función cardiorrespiratoria tan a largo plazo, habría sido necesario un periodo de intervención más largo y una mayor intensidad en los ejercicios (50). Por tanto, futuras investigaciones que evalúen la efectividad de los programas de ejercicio terapéutico deberían considerar periodos de intervención más largos y el uso de instrumentos más específicos y adaptados a las necesidades de estas pacientes durante la fase de larga supervivencia.

En contraposición con los hallazgos previamente mencionados, varios programas algo más duraderos que los nuestros llevados a cabo por Mutrie et al. (48) y Schmidt et al. (51), demostraron tras 5 años de seguimiento, beneficios físicos y psicológicos (47) y un nivel de la calidad de vida comparable al de sujetos sanos apareados por edad, a excepción de la función cognitiva y el sueño que aún seguían significativamente afectados en las LSCM (51). Además, con una durabilidad de la intervención considerablemente más corta que estos estudios previos, el ensayo PACThe de 2 semanas de ejercicio terapéutico junto con apoyo nutricional y psico-oncológico, mostró efectos positivos sobre la calidad de vida de las LSCM 5 años después de haber finalizado la intervención, aunque éstos se habían ido reduciendo progresivamente a lo largo del tiempo (52). De esta forma, creemos que la diferencia entre estos hallazgos y nuestros resultados tras el seguimiento puede ser debida a diferentes motivos.

Por una lado, el tamaño de la muestra, ya que la dificultad en el reclutamiento y la elevada tasa de pérdidas en el seguimiento por causas descritas previamente en el flujograma, mientras que en los otros dos estudios (a excepción de Mutrie et al.) evalúan a casi el doble de participantes tras el seguimiento (51, 52), podría haber

influido en los resultados obtenidos. Por otro lado, las participantes de Mutrie et al. siguieron un modelo de cambio de comportamiento para promover un hábito independiente de ejercicio tras finalizar la intervención (121), lo que se sabe que mejora la adherencia de los pacientes para mantenerse activos a lo largo del tiempo (122, 123). Algo similar ocurre en el ensayo PACThe, ya que sus participantes recibieron además del programa de ejercicio, un programa de tipo nutricional, psico-oncológico y tratamiento de fisioterapia para el dolor, lo que habría podido favorecer también a que los beneficios se hayan mantenido en el tiempo (52). En cambio, nuestras SCM fueron solo animadas a continuar realizando los ejercicios llevados a cabo durante el programa una vez hubieran finalizado su participación, no habiéndose empleado ninguna intervención específica para favorecer mayores niveles de adherencia tras la fase experimental (56-58), lo que podría explicar la ausencia de beneficios y la tasa de inactividad registrada en nuestras participantes a largo plazo. De este modo, nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia de llevar a cabo más estudios que incluyan la combinación de un programa de ejercicio y seminarios de apoyo, lo que podría favorecer la adherencia y evitar un elevado número de pérdidas durante el seguimiento.

Finalmente, considerando que nuestro cuarto y último objetivo específico consistió en determinar si el nivel de AF influye en los niveles de FPRC (sin considerar la participación en dichos programas de ejercicio), nuestros resultados indican que más de la mitad de la muestra (66,25%) es inactiva a los 5 o más años después de haber finalizado el tratamiento, y que esa inactividad se acompaña de mayores niveles de FPRC en comparación con aquellas consideradas físicamente activas.

Hoy en día, la fuerte evidencia (124) que existe sobre cómo la inactividad física se relaciona con una menor esperanza de vida y puede causar o exacerbar síntomas que conducen a una peor calidad de vida, parece no ser suficiente razón de peso para mantener un hábito de ejercicio acorde con las recomendaciones actuales, ya que la gran mayoría de nuestras LSCM pueden seguir siendo consideradas como inactivas tras el seguimiento. Esta situación también ha sido reflejada por Mason et al. incluso 10 años después del diagnóstico (125). Además, se sabe que los beneficios del ejercicio pueden cesar si este se practica de manera discontinua (126). En cambio, recientes investigaciones con SCM han mostrado cómo aquellas mujeres que aumentaban su nivel de AF tras el diagnóstico o se mantenían activas tras finalizar un programa de

ejercicio (independientemente del tipo de participación), presentaban un mejor estado físico y estado de ánimo, menos fatiga y mejor calidad de vida entre 3 y 13 años después (47, 55, 127). Esto sugirió que ser activo y mantener un hábito de AF a largo plazo, estaba asociado con mayores beneficios para la salud (47, 55, 127). Hacia la misma dirección apuntaban los resultados mostrados en esta revisión sistemática de pacientes de cáncer de colorrectal (53). Todos estos resultados refuerzan nuestros hallazgos, pues el 33,75% de nuestras LSCM pueden ser consideradas físicamente activas, presentando a su vez, menores niveles de fatiga tras el seguimiento a largo plazo.

Por tanto, nuestros resultados evidencian cómo las futuras investigaciones deberían promover la práctica de AF mediante talleres de seguimiento que consideren teorías conductuales y programas de monitorización (ej. a través de aplicaciones móviles), hasta lograr un patrón de comportamiento mantenido y saludable. Esto podría ayudar a que los beneficios del ejercicio no desaparezcan progresivamente a consecuencia de la inactividad y evitar así, un deterioro de la calidad de vida de las LSCM a lo largo del tiempo.

## LIMITACIONES Y FORTALEZAS

A continuación se enumeran las limitaciones más destacadas de esta memoria de Tesis:

1. El punto de corte utilizado para la fatiga y el nivel de AF han sido aceptados previamente, pero la inclusión de otros valores podría haber modificado los resultados.
2. La utilización de variables más objetivas podría haber reforzado nuestros resultados.
3. La información sobre el nivel de fatiga antes del diagnóstico no estaba disponible, por lo que no podemos concluir si el nivel de fatiga de las pacientes estaba solamente ligado al cáncer y su tratamiento.
4. El elevado número de pérdidas durante el seguimiento.
5. El no conocer si durante estos años, las mujeres han participado o no en un nuevo programa de ejercicio tras finalizar el nuestro.

A continuación se enumeran las fortalezas más destacadas de esta memoria de Tesis:

1. Abarca largos periodos de seguimiento en función de los diferentes objetivos específicos planteados, mostrando las necesidades que aún presentan las LSCM.
2. Pone en evidencia cómo estas pacientes no están recibiendo una atención sanitaria acorde a sus necesidades actuales.
3. Conduce hacia un mejor entendimiento de la FRC y su persistencia, lo que podría ser útil para desarrollar nuevas estrategias clínicas y modelos prácticos en estas pacientes.
4. Considera una muestra homogénea de LSCM y utiliza además, diversos instrumentos multidimensionales, fiables y previamente validados en pacientes con cáncer.
5. Incluye medidas del tamaño del efecto, lo que complementa y mejora la calidad metodológica de esta memoria de Tesis.



## **FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y RECOMENDACIONES**

A continuación se enumeran futuras líneas de investigación y recomendaciones derivadas a partir de esta memoria de Tesis:

- 1.** Identificar a personas vulnerables para desarrollar y demostrar la efectividad de intervenciones multimodales orientadas y hechas a medida para cada LSCM.
- 2.** Considerar niveles de fatiga clínicamente significativos como criterio principal de inclusión es necesario para adaptar las cargas y tiempos de recuperación a las características de estas pacientes.
- 3.** Utilizar herramientas más objetivas durante las evaluaciones, ya que el nivel de AF realizada por las SCM de esta tesis fue evaluado solamente de manera subjetiva.
- 4.** Implementar junto con los programas de ejercicio, otras herramientas (ej. talleres de seguimiento o aplicaciones móviles) que generen un hábito de AF mantenido y saludable.

## CONCLUSIONES

1. Más del 40% de las LSCM sufren FRC  $\geq 5$  años después del diagnóstico y aquellas que padecen mayores niveles de fatiga, presentan además, mayor afectación de su calidad de vida, más dolor (incluyendo intensidad e interferencia) y un estado de ánimo y nivel de condición física más bajos, lo que podría impactar negativamente en su estado de salud global. Por tanto, la puesta en marcha de programas específicos y adaptados que aborden la fatiga, desde un punto de vista físico y psicológico, podría ayudar a mejorar las secuelas que las LSCM siguen padeciendo muchos años después del diagnóstico de cáncer.
2. Mayores niveles de FRC tras finalizar el tratamiento oncológico implican no solo mayores niveles de FPRC, sino también un perfil funcional y psicológico más bajo a lo largo del tiempo, lo que a su vez podría impactar negativamente la calidad de vida. Además, esta Tesis Doctoral permite una mejor comprensión de la relación entre la FPRC (presente en 41,25% de las mujeres) y sus posibles predictores, estableciendo que la “tristeza/depresión”, el “estado de salud global”, el “nivel de AF” y el “tipo de tratamiento recibido” explican el 69,2% de la variabilidad de la FPRC en las LSCM. De este modo, esfuerzos para mejorar estos potenciales predictores podrían contribuir a manejar y aliviar este síntoma persistente en esta población después de haber finalizado el tratamiento oncológico.
3. Los efectos positivos de los programas de ejercicio terapéutico en SCM no se mantienen a lo largo plazo. Por tanto, intervenciones más duraderas y personalizadas que mejoren los niveles de adherencia a lo largo del tiempo podrían ser la clave para mejorar la salud de estas pacientes.
4. Más de la mitad de las mujeres (66,25%) es inactiva a los 5 o más después de haber finalizado el tratamiento, y además, dicha inactividad se acompaña de mayores niveles de FPRC en comparación con aquellas consideradas físicamente activas. Por tanto, mantener un hábito de AF a lo largo del tiempo debería ser considerado como un pilar fundamental para evitar un deterioro del estado de salud de las LSCM.

## **CONCLUSIÓN GLOBAL**

La FRC y su persistencia tienen un impacto negativo sobre el estado físico y psicológico de las pacientes a corto y largo plazo. Además, los efectos positivos de los programas de ejercicio terapéutico parecen no mantenerse en el tiempo, del mismo modo que la mayoría de las LSCM no cumplen con las recomendaciones mínimas establecidas sobre AF, lo que implica mayores niveles de FPRC y un posible deterioro de su calidad de vida.

## CONCLUSIONS

1. More than 40% of the long-term breast cancer survivors suffer from cancer-related fatigue and those long-term breast cancer survivors who suffer from higher levels of fatigue have lower quality of life, higher level of pain (including intensity and interference), worse mood state, and lower physical fitness, which may lead to a negative impact on their global health status. Therefore, the implementation of targeted and tailored multimodal programs that tackle fatigue, from both physical and psychological points of view, could help improve the sequels that long-term breast cancer survivors still suffer many years from after diagnosis.
2. Higher levels of cancer-related fatigue after finishing oncology treatment result in not only greater levels of persistent cancer-related fatigue but also a lower functional and psychological profile over time, which could subsequently have a negative impact on quality of life. Furthermore, this Doctoral Thesis allows a better comprehension of the relationship between persistent cancer-related fatigue (experienced by 41.25% of women) and its possible predictors, given that ‘sadness/depression’, ‘global health status’, ‘physical activity level’, and ‘type of treatment received’ explain 69.2% of the variability in persistent cancer-related fatigue in the long-term breast cancer survivors. Therefore, efforts to improve these potential predictors may contribute to managing and relieving this persistent symptom in this population beyond the end of oncology treatment.
3. The positive effects of therapeutic exercise programs in breast cancer survivors are not maintained over time. Thus, more durable and personalized interventions that improve adherence levels over time could be the key to improving the health of these patients.
4. More than half of the women (66.25%) could be considered as inactive  $\geq 5$  years after completing the therapeutic exercise program, and that inactivity is accompanied by higher levels of fatigue respect to those considered physically active. Therefore, maintaining a habit of physical activity over time should be considered as a fundamental pillar to prevent deterioration of the health of long-term breast cancer survivors.

**GLOBAL CONCLUSION**

Fatigue and its persistence have both short and long-term negative impact on the patient's physical and psychological state. Moreover, the positive effects of the therapeutic exercise programs do not seem to be maintained over time, in the same way that most LTBCS do not meet the current minimum recommendations for physical activity, which implies higher levels of fatigue and a possible deterioration in their quality of life.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>. Visitado 10 Noviembre, 2018.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2017. Disponible en: <https://www.seom.org/es/notas-prensa/106348-comunicado-seom--avances-en-cancer-de-mama>. Visitado 10 Noviembre, 2018.
4. Bodai BI, Tusso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J*. 2015;19:48-79. doi: 10.7812/TPP/14-241.
5. Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancerterms/search?contains=false&q=survivorship>. Visitado 10 Noviembre 2018.
6. Brozos-Vázquez E, Vázquez-Rivera F, Cueva Bañuelos J, et al. Supervivientes al cáncer en España: situación actual. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Monográfico SEOM de Largos Supervivientes en Cáncer Iª Parte Madrid, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2012:7-15.
7. Lebel S, Rosberger Z, Edgar L, et al. Predicting stress-related problems in long-term breast cancer survivors. *J Psychosom Res*. 2008;65:513-523. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.07.018.
8. Gegechkori N, Haines L, Lin JJ. Long-Term and Latent Side Effects of Specific Cancer Types. *Med Clin North Am*. 2017;101:1053-73. doi: 10.1016/j.mcna.2017.06.003.

9. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, et al. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist*. 2007;12 Supplement 1:4-10.
10. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clinical Oncol*. 2000;18:743-743.
11. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer*. 2002;38:27-43.
12. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist*. 2007;12 Supplement 1:22-34.
13. Bardwell WA, Ancoli-Israel S. Breast cancer and fatigue. *Sleep Med Clin*. 2008;3:61-71.
14. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:597-609. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.127.
15. Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, et al. Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients. *Ann Oncol*. 1997;8:1251-1255. doi: 10.1023/A:1008234310474.
16. Kober KM, Smoot B, Paul SM, et al. Polymorphisms in cytokine genes are associated with higher levels of fatigue and lower levels of energy in women after breast cancer surgery. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52:695-708.e4. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.04.014.
17. Schmidt ME, Semik J, Habermann N, et al. Cancer-related fatigue shows a stable association with diurnal cortisol dysregulation in breast cancer patients. *Brain Behav Immun*. 2016;52:98-105. doi: 10.1016/j.bbi.2015.10.005.
18. LaVoy EC, Fagundes CP, Dantzer R. Exercise, inflammation, and fatigue in cancer survivors. *Exerc Immunol Rev*. 2016;22:82-93.

19. Huang X, Zhang Q, Kang X, et al. Factors associated with cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing endocrine therapy in an urban setting: a cross-sectional study. *BMC cancer*. 2010;10:453. doi: 10.1186/1471-2407-10-453.
20. Schmidt ME, Chang-Claude J, Seibold P, et al. Determinants of long-term fatigue in breast cancer survivors: results of a prospective patient cohort study. *Psychooncology*. 2015;24:40-46. doi: 10.1002/pon.3581.
21. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*. 2006;106:751-758. doi: 10.1002/cncr.21671.
22. Reinertsen KV, Cvancarova M, Loge JH, et al. Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2010;4:405-414. doi: 10.1007/s11764-010-0145-7.
23. Meeske K, Smith AW, Alfano CM, et al. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL Study report. *Qual Life Res*. 2007;16:947-960. doi: 10.1007/s11136-007-9215-3.
24. Tabrizi FM, Alizadeh S. Cancer Related Fatigue in Breast Cancer Survivors: in Correlation to Demographic Factors. *Maedica (Buchar)*. 2017;12:106-111.
25. Goedendorp M, Gielissen M, Verhagen C, et al. Severe fatigue and related factors in cancer patients before the initiation of treatment. *Br J Cancer*. 2008;99:1408-1414. doi: 10.1038/sj.bjc.6604739.
26. Cantarero-Villanueva I, Fernandez-Lao C, Fernandez DEL-PC, et al. Associations among musculoskeletal impairments, depression, body image and fatigue in breast cancer survivors within the first year after treatment. *Eur J Cancer Care*. 2011;20:632-639. doi: 10.1111/j.1365-2354.2011.01245.x.
27. Kim SH, Son BH, Hwang SY, et al. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with



- quality of life. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35:644-655. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.08.012.
28. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, et al. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med*. 2002;64:604-611.
  29. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, et al. Health-related quality of life in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;104:39-46. doi: 10.1007/s10549-006-9386-6.
  30. Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1155-1166. doi: 10.1093/jnci/djn250.
  31. Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, et al. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol*. 2007;26:660-667.
  32. Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta-analysis. *Psychooncology*. 2011;20:115-126. doi: 10.1002/pon.1728.
  33. Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull*. 2008;134:700-741. doi: 10.1037/a0012825.
  34. McMillan EM, Newhouse IJ. Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011;36:892-903. doi: 10.1139/h11-082.
  35. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, et al. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol*. 2003;21:1660-1668.

36. McAuley E, White SM, Rogers LQ, et al. Physical activity and fatigue in breast cancer and multiple sclerosis: psychosocial mechanisms. *Psychosom Med.* 2010;72:88-96. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181c68157.
37. Phillips SM, McAuley E. Physical activity and fatigue in breast cancer survivors: a panel model examining the role of self-efficacy and depression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:773-781. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0983.
38. Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R, et al. Yoga's impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1040-1049. doi: 10.1200/JCO.2013.51.8860.
39. Fong DY, Ho JW, Hui BP, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;30:344:e70. doi: 10.1136/bmj.e70.
40. Velthuis M, Agasi-Idenburg S, Aufdemkampe G, et al. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol.* 2010;22:208-221. doi: 10.1016/j.clon.2009.12.005.
41. Alfano CM, Smith AW, Irwin ML, et al. Physical activity, long-term symptoms, and physical health-related quality of life among breast cancer survivors: a prospective analysis. *J Cancer Surviv.* 2007;1:116-128. doi: 10.1007/s11764-007-0014-1.
42. Tatham B, Smith J, Cheifetz O, et al. The efficacy of exercise therapy in reducing shoulder pain related to breast cancer: a systematic review. *Physiother Can.* 2013;65:321-330. doi: 10.3138/ptc.2012-06.
43. Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, et al. Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2008;26:907-912. doi: 10.1200/JCO.2007.12.7357.

44. McClellan R. Exercise programs for patients with cancer improve physical functioning and quality of life. *J Physiother.* 2013;59:57. doi: 10.1016/S1836-9553(13)70150-4.
45. Patsou ED, Alexias GD, Anagnostopoulos FG, et al. Effects of physical activity on depressive symptoms during breast cancer survivorship: a meta-analysis of randomised control trials. *ESMO Open.* 2017;2:e000271. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000271.
46. Zeng Y, Huang M, Cheng AS, et al. Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer.* 2014;21:262-274. doi: 10.1007/s12282-014-0521-7.
47. Mutrie N, Campbell A, Barry S, et al. Five-year follow-up of participants in a randomised controlled trial showing benefits from exercise for breast cancer survivors during adjuvant treatment. Are there lasting effects? *J Cancer Surviv.* 2012;6:420-430. doi: 10.1007/s11764-012-0233-y.
48. Witlox L, Hiensch AE, Velthuis MJ, et al. Four-year effects of exercise on fatigue and physical activity in patients with cancer. *BMC Med.* 2018;16:86. doi: 10.1186/s12916-018-1075-x.
49. De Backer I, Vreugdenhil G, Nijziel M, et al. Long-term follow-up after cancer rehabilitation using high-intensity resistance training: persistent improvement of physical performance and quality of life. *Br J Cancer.* 2008;99:30-36. doi: 10.1038/sj.bjc.6604433.
50. Thorsen L, Dahl AA, Skovlund E, et al. Effectiveness after 1 year of a short-term physical activity intervention on cardiorespiratory fitness in cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25:1301-1302. Doi: 10.1200/JCO.2007.10.6682.
51. Schmidt ME, Wiskemann J, Steindorf K. Quality of life, problems, and needs of disease-free breast cancer survivors 5 years after diagnosis. *Qual Life Res.* 2018;1-10. doi: 10.1007/s11136-018-1866-8.
52. Kwiatkowski F, Mouret-Reynier M-A, Duclos M, et al. Long-term improvement of breast cancer survivors' quality of life by a 2-week

- group physical and educational intervention: 5-year update of the 'PACThe'trial. *Br J Cancer*. 2017;116:1389-139. doi: 10.1038/bjc.2017.112.
53. Eyl RE, Xie K, Koch-Gallenkamp L, et al. Quality of life and physical activity in long-term ( $\geq 5$  years post-diagnosis) colorectal cancer survivors-systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16:112. doi: 10.1186/s12955-018-0934-7.
54. Bourke L, Homer KE, Thaha MA, et al. Interventions for promoting habitual exercise in people living with and beyond cancer. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2013:CD010192. doi: 10.1002/14651858.CD010192.pub2.
55. Kendall AR, Mahue-Giangreco M, Carpenter CL, et al. Influence of exercise activity on quality of life in long-term breast cancer survivors. *Qual Life Res*. 2005;14:361-371.
56. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Cuesta-Vargas AI, et al. The effectiveness of a deep water aquatic exercise program in cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94:221-230. doi: 10.1016/j.apmr.2012.09.008.
57. Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, et al. Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. *Cancer*. 2016;122:3166-3174. doi: 10.1002/cncr.30172.
58. Galiano-Castillo N, Arroyo-Morales M, Lozano-Lozano M, et al. Effect of an Internet-based telehealth system on functional capacity and cognition in breast cancer survivors: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2017;25:3551-3559. doi: 10.1007/s00520-017-3782-9.

59. Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, et al. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1998;25:677-684.
60. O' Regan P, Hegarty J. The importance of self-care for fatigue amongst patients undergoing chemotherapy for primary cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2017;28:47-55. doi: 10.1016/j.ejon.2017.02.005.
61. Chang YJ, Lee JS, Lee CG, et al. Assessment of clinical relevant fatigue level in cancer. *Support Care Cancer*. 2007;15:891-896.
62. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:1409-1426. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
63. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport*. 2010;13:496-502. doi: 10.1016/j.jsams.2009.09.008.
64. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, et al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health*. 2018;6:1077-1086. doi:10.1016/S2214-109X(18)30357-7.
65. Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica. Boletín Oficial del Estado, No. 159, BOE-A-2007-12945 (2 de Junio de 2011).
66. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, et al. The Piper Fatigue Scale-Revised: translation and psychometric evaluation in Spanish-speaking breast cancer survivors. *Qual Life Res*. 2014;23:271-276. doi: 10.1007/s11136-013-0434-5.
67. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med*. 2001;8:1153-1157.

68. Badia X, Muriel C, Gracia A, et al. Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin*. 2003;120:52-59.
69. Vanderweeen L, Oostendorp R, Vaes P, et al. Pressure algometry in manual therapy. *Man Ther*. 1996;1:258-265.
70. Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, et al. Analysis of Pressure Pain Hypersensitivity, Ultrasound Image, and Quality of Life in Patients with Chronic Plantar Pain: A Preliminary Study. *Pain Med*. 2016;17:1530-1541. doi: 10.1093/pm/pnv022.
71. Caro-Moran E, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, et al. Pressure Pain Sensitivity Maps of the Neck-Shoulder Region in Breast Cancer Survivors. *Pain Med*. 2016;17:1942-1952.
72. Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Fernández-de-Las-Penas C, et al. Myofascial trigger points in neck and shoulder muscles and widespread pressure pain hypersensitivity in patients with postmastectomy pain: evidence of peripheral and central sensitization. *Clin J Pain*. 2010;26:798-806. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181f18c36.
73. Binderup AT, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Pressure pain sensitivity maps of the neck-shoulder and the low back regions in men and women. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:234. doi: 10.1186/1471-2474-11-234.
74. Chesterton LS, Sim J, Wright CC, et al. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clinical J Pain*. 2007;23:760-766.
75. Sanz J. Un instrumento para evaluar la eficacia de los procedimientos de inducción de estado de ánimo: “La Escala de Valoración del Estado de Ánimo” (EVEA). *Análisis y modificación de conducta*. 2001;27:71-110.
76. Español-Moya MN, Ramírez-Vélez R. Psychometric validation of the International Fitness Scale (IFIS) in Colombian youth. *Rev Esp Salud Pública*. 2014;88:271-278. doi: 10.4321/S1135-57272014000200009.

77. Elosua R, Garcia M, Aguilar A, et al. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire In Spanish Women. Investigators of the MARATDON Group. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1431-1437.
78. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:S498-504.
79. Molina L, Sarmiento M, Peñafiel J, et al. Validation of the Regicor Short Physical Activity Questionnaire for the Adult Population. *PloS one.* 2017;12:e0168148. doi: 10.1371/journal.pone.0168148.
80. Katz JN, Chang LC, Sangha O, et al. Can comorbidity be measured by questionnaire rather than medical record review? *Med Care.* 1996;34:73-84.
81. Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W, et al. Validity and reliability of the quality of life questionnaire (EORTC QLQ C30) and its breast cancer module (EORTC QLQ BR23). *Ginekol Pol.* 2010;81:262-267.
82. Sprangers M, Groenvold M, Arraras JJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol.* 1996;14:2756-2768.
83. Ruiz JR, España-Romero V, Ortega FB, et al. Hand span influences optimal grip span in male and female teenagers. *J Hand Surg Arm.* 2006;31:1367-1372.
84. España-Romero V, Ortega FB, Vicente-Rodriguez G, et al. Elbow position affects handgrip strength in adolescents: validity and reliability of Jamar, DynEx, and TKK dynamometers. *J Strength Cond Res* 2010;24:272-277. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181b296a5.
85. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, et al. The handgrip strength test as a measure of function in breast cancer survivors:

- relationship to cancer-related symptoms and physical and physiologic parameters. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91:774-782.
86. McGill SM, Childs A, Liebenson C. Endurance times for low back stabilization exercises: clinical targets for testing and training from a normal database. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80:941-944.
87. Ritchie C, Trost SG, Brown W, et al. Reliability and validity of physical fitness field tests for adults aged 55 to 70 years. *J Sci Med Sport.* 2005;8:61-70.
88. Topouchian J, Agnoletti D, Blacher J, et al. Validation of four automatic devices for self-measurement of blood pressure according to the international protocol of the European Society of Hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:709-717. doi: 10.2147/VHRM.S27193.
89. Rikli RE, Jones CJ. Assessing physical performance in independent older adults: Issues and guidelines. *J Aging Phys Act.* 1997;5:244-261.
90. Kosak M, Smith T. Comparison of the 2-, 6-, and 12-minute walk tests in patients with stroke. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42:103-107.
91. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences.* Academic, New York. 1977.
92. Kang H. The prevention and handling of the missing data. *Korean J Anesthesiol.* 2013;64:402-406. doi: 10.4097/kjae.2013.64.5.402
93. Mela CF, Kopalle PK. The impact of collinearity on regression analysis: the asymmetric effect of negative and positive correlations. *Applied Economics.* 2002;34:667-677.
94. Schmidt ME, Chang-Claude J, Vrieling A, et al. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: temporal courses and long-term pattern. *J Cancer Surviv.* 2012;6:11-9. doi: 10.1007/s11764-011-0197-3.
95. Falk Dahl CA, Reinertsen KV, Nesvold IL, et al. A study of body image in long-term breast cancer survivors. *Cancer.* 2010;116:3549-3557. doi: 10.1002/cncr.25251.



96. Arraras JI, Illarramendi JJ, Salgado E, et al. An evaluation study of the determinants of future perspective and global Quality of Life in Spanish long-term premenopausal early-stage breast cancer survivors. *Contemp Oncol.* 2016;20:165-170. doi: 10.5114/wo.2016.60073
97. Laird BJ, Scott AC, Colvin LA, et al. Pain, depression, and fatigue as a symptom cluster in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42:1-11. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.10.261.
98. Schubert C, Hong S, Natarajan L, et al. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review. *Brain Behav Immun.* 2007;21:413-427.
99. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, et al. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin Cancer Res.* 2006;12:2759-2766.
100. Liu L, Mills PJ, Rissling M, et al. Fatigue and sleep quality are associated with changes in inflammatory markers in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Brain Behav Immun.* 2012;26:706-713. doi: 10.1016/j.bbi.2012.02.001.
101. Resnick HE, Carter EA, Aloia M, et al. Cross-sectional relationship of reported fatigue to obesity, diet, and physical activity: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Clin Sleep Med.* 2006;2:163-169.
102. Bouchard C. *Physical Activity and Obesity 2nd Edition: Human kinetics;* 2000.
103. Horneber M, Fischer I, Dimeo F, et al. Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:161-171. doi: 10.3238/arztebl.2012.0161.
104. Woo HK, Park JH, Kang HS, et al. Charlson Comorbidity Index as a Predictor of Long-Term Survival after Surgery for Breast Cancer: A Nationwide Retrospective Cohort Study in South Korea. *J Breast Cancer.* 2010;13:409-417. doi: 10.4048/jbc.2010.13.4.409.

105. Bower JE, Lamkin DM. Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications. *Brain Behav Immun*. 2013;30 Suppl:S48-57. doi: 10.1016/j.bbi.2012.06.011.
106. Cella D, Davis K, Breitbart W, et al. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2001;19:3385-3391.
107. Romito F, Cormio C, Giotta F, et al. Quality of life, fatigue and depression in Italian long-term breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2012;20:2941-2948. doi: 10.1007/s00520-012-1424-9.
108. Romito F, Montanaro R, Corvasce C, et al. Is cancer-related fatigue more strongly correlated to haematological or to psychological factors in cancer patients? *Support Care Cancer*. 2008;16:943-946.
109. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016;354:i3857. doi: 10.1136/bmj.i3857.
110. Weber D, O'brien K. Cancer and cancer-related fatigue and the interrelationships with depression, stress, and inflammation. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;22:502-512. doi: 10.1177/2156587216676122.
111. Traeger L, Braun IM, Greer JA, et al. Parsing depression from fatigue in patients with cancer using the fatigue symptom inventory. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42:52-59. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.10.262.
112. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, et al. Fatigue in patients with adjuvant radiation therapy for breast cancer: long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:327-333.

113. Savolainen J, Kautiainen H, Miettola J, et al. Low quality of life and depressive symptoms are connected with an unhealthy lifestyle. *Scand J Public Health*. 2014;42:163-170. doi: 10.1177/1403494813504837.
114. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, et al. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2006;175:34-41.
115. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, et al. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2010;4:87-100. doi: 10.1007/s11764-009-0110-5.
116. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, et al. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metab*. 2018;27:10-21. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.015.
117. Saarto T, Penttinen HM, Sievänen H, et al. Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of breast cancer survivors. *Anticancer Res*. 2012;32:3875-3884.
118. Demark-Wahnefried W, Clipp EC, Morey MC, et al. Lifestyle intervention development study to improve physical function in older adults with cancer: outcomes from Project LEAD. *J Clin Oncol*. 2006;24:3465-73.
119. Adamsen L, Quist M, Midtgaard J, et al. The effect of a multidimensional exercise intervention on physical capacity, well-being and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2006;14:116-27.
120. Van de Poll-Franse LV, Mols F, Vingerhoets AJ, et al. Increased health care utilisation among 10-year breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2006;14:436-43.
121. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, et al. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334:517.

122. Rogers LQ, McAuley E, Anton PM, et al. Better exercise adherence after treatment for cancer (BEAT Cancer) study: rationale, design, and methods. *Contemp Clin Trials*. 2012;33:124-137. doi: 10.1016/j.cct.2011.09.004.
123. Pudkasam S, Polman R, Pitcher M, et al. Physical activity and breast cancer survivors: Importance of adherence, motivational interviewing and psychological health. *Maturitas*. 2018;116:66-72. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.07.010.
124. Lee J. A Meta-analysis of the Association Between Physical Activity and Breast Cancer Mortality. *Cancer Nurs*. 2018. doi: 10.1097/NCC.0000000000000580.
125. Mason C, Alfano CM, Smith AW, et al. Long-term physical activity trends in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1153-1161. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0141.
126. Banerjee S, Manley K, Thomas L, et al. O2 Preoperative exercise protocol to aid recovery of radical cystectomy: results of a feasibility study. *Eur Urol Suppl*. 2013;12:125. doi: 10.1016/S1569-9056(13)62320-9.
127. Alfano CM, Smith AW, Irwin ML, et al. Physical activity, long-term symptoms, and physical health-related quality of life among breast cancer survivors: a prospective analysis. *J Cancer Surviv*. 2007;1:116-128. doi: 10.1007/s11764-007-0014-1.

## AGRADECIMIENTOS

Recuerdo el primer día de Universidad como si fuese ayer y hoy, ocho años después, estoy aquí tratando de buscar las palabras que puedan reflejar qué se siente cuando llegas al final de un ciclo que simboliza acabar y empezar al mismo tiempo. Un ciclo que me ha cambiado como alumno, como investigador y como ser humano. Estos tres últimos años en el programa de doctorado han estado llenos de buenos y de malos momentos, de risas, de lágrimas, de personas que se fueron, de personas que llegaron y de personas que volvieron para quedarse. Un ciclo lleno de preguntas, de ilusión y también de muchas dudas. ¿He acertado eligiendo este camino? ¿Vale la pena invertir tres cuartas partes de tu tiempo en regar lo que parece que no va a florecer nunca? Digo parece porque al final, y solo es cuestión de *tiempo*, llega ese día en el que sin saber cómo, te encuentras contigo mismo en la meta y lo único que te queda por hacer es dar las gracias.

Gracias a mi **madre y hermanos**, por ver en mí más cosas de las que yo probablemente llegaré a ver de mí mismo. Por animarme a ser doctor a pesar de que significaba hacerlo sin ninguna beca y con mucho sacrificio. Por enseñarme que todo esfuerzo siempre acaba por tener su recompensa.

Gracias a **Marisa, Eduardo y Toñi**, por animarme a seguir. Por ayudarme a controlar las emociones cuando de repente todo se volvió de color negro. Por encontrar las palabras cuando ni siquiera yo las tenía. Por enseñarme el valor de lo que significa trabajar duro.

Gracias a mi **Apita y Apito**. A ella por llegar siempre a casa los domingos, subir hasta la azotea, obligarme a dejar de trabajar y buscar siempre las palabras adecuadas con las que hacerme sentir mejor. Él, aunque se fue dos meses antes del año de la selectividad, estoy seguro que habría seguido encontrando la manera de hacerme sentir especial, de persuadirme para que lo dejase todo y me dedicara a su gran sueño, la repostería.

Gracias a **Marta**, por escucharme y decirme siempre lo mucho que me quiere a pesar de que por el momento nos siguen separando quince mil kilómetros. Por reinventar lo que significa el valor de la amistad mientras estamos lejos. Por ser esa

combinación perfecta entre amarillo y azul que tanta falta me ha hecho cuando todo estaba gris.

Gracias a **Zulema, Álvaro y Andrés**, por preocuparse todos y cada uno de los días. Por estar siempre. Por lograr lo que pocas personas logran: que seamos capaces de decirnos lo que necesitamos escuchar aunque no sea precisamente lo que queramos oír. Por quererme. Por llenar mi mundo de tomatillos y pintarlo de color *verde-agua-marina*. Pero sobre todo, porque me los imagino a mi lado en todas las cosas importantes que me sigan pasando en esta vida.

Gracias a **Nuria**, o a la vida, por unirnos con 12 años. Porque no sé cómo darte las gracias ni elegir las mejores palabras. Por los buenos y los malos momentos. Por lo que está por llegar. Por haberme aconsejado, escuchado, querido y valorado. Por enseñarme a relativizar. Por enseñarme lo que significa luchar y darle importancia a lo que realmente la tiene. Por ser, simplemente y a pesar de lo que ocurra, mi mitad.

Gracias a **Yeray**, por estos casi 9 años de amistad donde no ha hecho falta verse todos los días, sino solamente una llamada de teléfono para demostrarme lo que significa la amistad y la incondicionalidad.

Gracias a **Nazaret**, por sus palabras. Por recordarme siempre las cosas positivas. Por su cariño. Por hacer posible, de entre todas las maneras, que nuestros caminos sigan sin separarse.

Gracias a **Ricardo**, por los abrazos y los consejos cuando más los necesitaba. Por estar siempre.

Gracias a **Carlos**, por haber compartido conmigo una etapa que ahora ha logrado hacer una mejor versión de mí mismo. Por escucharme, aconsejarme, apoyarme y enseñarme el significado de la palabra que lo puede todo, el *tiempo*.

Gracias a **Albert**, por ser parte del camino. Porque gracias a ti he aprendido lo importante que es quererse primero a uno mismo para poder querer bien a los demás.

A **Rosa**, por quererme, escucharme, aconsejarme y ver todo lo bueno que hay en mí.

A **Paqui**, por criarme y por enseñarme cuando se fue, el verdadero valor de lo que significa la palabra *vivir*.

Gracias a **Irene**, por tanto. Porque realmente son tantas las cosas que diría que sé que si no las escribo, tú ya las sabes. Por ser mi tutora del trabajo fin de carrera. Por ofrecerte a hacer este camino conmigo. Por ser una amiga. Por confiar y apostar en mí. Por decirme lo bueno y lo malo. Por permitirme compaginar los momentos personales con los laborales. Por quererme y valorarme cuando no he sido capaz de sentirme a la altura de las circunstancias. Por tu dedicación y por tu paciencia. Pero sobre todo, por haberme permitido ser yo mismo.

Gracias a **Noelia**, por haber querido unirme y formar parte de este camino hasta el final. Por ayudarme, enseñarme, corregirme y aconsejarme siempre de manera incondicional. Por los mensajes e emails con dudas y correcciones cuando ni siquiera se había hecho de día. Por tu paciencia. Por motivarme. Por sacar lo mejor de mí.

Gracias a **Mario, Mayra y Lucía**, por toda la ayuda, las risas, las lágrimas, las dudas y los consejos. Por haber formado parte de esta aventura que hemos compartido y seguiremos compartiendo los cuatro. Por los abrazos dentro y fuera de la Universidad. Por ser los mejores compañeros que uno podría haber imaginado.

Gracias a **Fran, Mar, María y Paula**, por ofrecer siempre su ayuda y una sonrisa.

Gracias a todo el equipo que forma la **Unidad de Apoyo al Paciente Oncológico - Cuídate**, por confiar en mí. Por darme esta oportunidad de trabajo que me llegó cuando más lo necesitaba y que me ha cambiado la vida en lo laboral y en lo personal. Por hacerme sentir uno más. Por hacer que valga pena levantarse sabiendo que gran parte de tu trabajo implica poder ayudar a personas que realmente lo necesitan.

Gracias a **todas las mujeres** por haber hecho posible, con la ilusión de querer ayudar a las que vengan después, esta gran aventura llamada Tesis Doctoral. Gracias por enseñarme la importancia del verbo luchar, la importancia de cómo la vida puede cambiarte en un instante y de cómo *cada segundo que tenemos, cuenta*.

**GRACIAS.**

## CURRICULUM VITAE ABREVIADO

### Formación académica reglada

- **Doctorando del Programa Oficial de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública.** Universidad de Granada 2016-2019.
- **Máster en Fisioterapia del Deporte.** Universidad Europea de Madrid – Escuela Universitaria. Curso 2014-2015.
- **Grado en Fisioterapia.** Facultad de Ciencias de las Salud. Universidad de Granada. Promoción 2010-2014.

### Formación académica no reglada

- **Universidad de Granada. Servicio de Salud y Prevención de Riesgos Laborales**  
**Curso:** Soporte Vital Básico y Uso del Desfibrilador Externo Automatizado.  
**Duración:** *6 horas lectivas – 2018.*
- **Universidad de Granada. Unidad Científica de Excelencia Ejercicio y Salud IMUD**  
**Curso:** Análisis estadístico de ensayos clínicos aleatorizados.  
**Duración:** *20 horas lectivas – 2018.*
- **Universidad de Granada. Escuela Internacional de Postgrado**  
**Curso:** Revisión sistemática de estudios. Meta-análisis.  
**Duración:** *20 horas lectivas - 2017.*
- **Universidad de Granada. Escuela Internacional de Postgrado**  
**Curso:** Inglés con fines académicos.  
**Duración:** *20 horas lectivas - 2017.*
- **Universidad de Granada. Escuela Internacional de Postgrado**  
**Curso:** Diseños y análisis multivariados avanzados.  
**Duración:** *20 horas lectivas - 2017.*



- **Universidad de Granada. Escuela Internacional de Postgrado**  
**Curso:** Evidence based in Medicine: Critical appraisal and getting published.  
**Duración:** 20 horas lectivas - 2017.
- **Universidad de Granada. Escuela Internacional de Postgrado**  
**Curso:** Herramientas para el desarrollo de la investigación.  
**Duración:** 9 horas lectivas – 2017.
- **Universidad de Granada. Escuela Internacional de Postgrado**  
**Curso:** Técnicas estadísticas aplicadas en el ámbito de la salud.  
**Duración:** 20 horas lectivas – 2017.
- **Universidad de Granada. Escuela Internacional de Postgrado**  
**Curso:** Diseños y análisis experimentales básicos.  
**Duración:** 20 horas lectivas – 2016.
- **Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología**  
**Curso:** Sign in – Unificación de firmas de autores, corrección de artículos y firma de organización.  
**Duración:** 1,5 horas lectivas – 2016.
- **Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología**  
**Curso:** Sign in – El gestor de referencias EndNote (versión en línea).  
**Duración:** 1,5 horas lectivas – 2016.
- **Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología**  
**Curso:** Nivel básico sobre unificación de firmas de autores, corrección de artículos y firma de organización. Introducción a la Web of Science Core Collection: Selección del contenido y cobertura de los índices de citas.  
**Duración:** 1,5 horas lectivas – 2016.
- **Universidad de Granada. Escuela Internacional de Postgrado**  
**Sesión formativa:** Novedades de la Web of Science, InCites-Journal Citation Reports, Incites-Essential Science Indicators e InCites Database.  
**Duración:** 3,5 horas lectivas – 2016.

- **Escuela de Osteopatía de Madrid**  
**Jornadas:** Claves para el abordaje osteopático de un paciente.  
**Duración:** *5 horas lectivas – 2015.*
  
- **Asociación Española de Vendaje Neuromuscular AEVNM**  
**Curso:** Experto en Vendaje Neuromuscular avanzado en Fisioterapia Deportiva.  
**Duración:** *20 horas lectivas – 2015.*
  
- **Universidad Europea de Madrid – Escuela Universitaria Real Madrid**  
**Curso:** Vendaje Neuromuscular básico.  
**Duración:** *15 horas lectivas – 2015.*
  
- **Santiago Bernabéu y Ciudad Deportiva Real Madrid**  
**Ponencias:** Semana Blanca Santiago Bernabéu y Ciudad Deportiva del Real Madrid.  
**Duración:** *20 horas lectivas – 2014.*
  
- **Fisio LMR**  
**Curso:** Punción seca en el Síndrome de Dolor Miofascial.  
**Duración:** *20 horas lectivas – 2014.*
  
- **Centro de Formación Cruz Roja Española**  
**Curso:** Primeros auxilios terrestres.  
**Duración:** *40 horas lectivas – 2007.*

### **Publicaciones científicas**

1. Lozano-Lozano M, Martin-Martin L, Galiano-Castillo N, **Álvarez-Salvago F**, et al. Integral strategy to supportive care in breast cancer survivors through occupational therapy and a m-health system: design of a randomized clinical trial. *BMC Med Inform Decis Mak* 2016;16:150.

2. **Álvarez-Salvago F**, Galiano-Castillo N, Arroyo-Morales M, Cruz-Fernández M, et al. Health status among long-term breast cancer survivors suffering from higher levels of fatigue: a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2018;26:3649-3658. doi: 10.1007/s00520-018-4240-z.

### **Capítulos de libro y monografías**

#### ***Capítulo de libro como contribución en un Congreso Internacional***

**Francisco Álvarez Salvago**, Nicolás Pace Beddetti, Mayra Cruz Fernández, Noelia Galiano Castillo, Mario Lozano Lozano. Avances de investigación en salud - Nº33 COMPARACIÓN DEL NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA Y MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DE LAS LARGAS SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA CON UN GRUPO DE PERSONAS SANAS. Volumen II: 245-250. ASUNIVEP. España 2017. ISBN 978-84-697-3816-0, Depósito legal: A1 966-2017.

#### ***Capítulo de libro como contribución en un Congreso Internacional***

Mayra Cruz Fernández, **Francisco Álvarez Salvago**, Nicolás Pace Bedetti, Mario Lozano Lozano, Noelia Galiano Castillo. Avances de investigación en salud - Nº59 PACIENTE ONCOLÓGICO FRÁGIL: RELACIÓN CON EL ESTADO DE ÁNIMO Y APOYO SOCIAL. Volumen II: 429-434. ASUNIVEP. España 2017. ISBN 978-84-697-3816-0, Depósito legal: A1 966-2017.

#### ***Capítulo de libro como contribución en un Congreso Internacional***

Mario Lozano Lozano, Noelia Galiano Castillo, **Francisco Álvarez Salvago**, Nicolás Pace Bedetti, Mayra Cruz Fernández. AVANCES DE INVESTIGACIÓN EN SALUD - Nº7 ESTUDIO PILOTO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA MÓVIL DE SALUD BENECA: BALANCE ENERGÉTICO EN CÁNCER DE MAMA. Volumen II: 63-67. ASUNIVEP. España 2017. ISBN 978-84-697-3816-0, Depósito legal: A1 966-2017.

#### ***Capítulo de libro como contribución en un Congreso Internacional***

Noelia Galiano Castillo, Mario Lozano Lozano, Mayra Cruz Fernández, **Francisco Álvarez Salvago**, Nicolás Pace Bedetti. Avances de investigación en salud - Nº100 EFECTO DE LA INDUCCIÓN MIOFASCIAL SOBRE EL NIVEL DE DOLOR

EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA: DISEÑO CRUZADO. Volumen II: 719-723. ASUNIVEP. España 2017. ISBN 978-84-697-3816-0, Depósito legal: Al 966-2017.

### *Capítulo de libro como contribución en un Congreso Internacional*

Nicolás Pace Bedetti, Mayra Cruz Fernández, Mario Lozano Lozano, Noelia Galiano Castillo, **Francisco Álvarez Salvago**. AVANCES DE INVESTIGACIÓN EN SALUD - Nº76 NIVELES DE DOLOR ADQUIRIDOS EN PERSONAS CON CÁNCER DE COLON CON SOBREPESO Y OBESIDAD. Volumen I: 519-523. ASUNIVEP. España 2017. ISBN 978-84-697-3816-0, Depósito legal: Al 966-2017.

### **Participación en proyectos y contratos**

#### *Proyecto de Investigación financiado*

Estrategias de aprendizaje interactivo mediante m-learning para la mejora de competencias profesionales en Ciencias de la Salud. Código: PID 16-54. Entidad financiadora: Unidad de Calidad, Innovación y Prospectiva. Universidad de Granada. 2016-2018.

#### *Contrato joven personal investigador*

Contrato joven personal investigador, en el marco del Sistema Nacional de Garantía Juvenil y del Programa Operativo de Empleo Juvenil. Convocatoria Octubre 2017. Referencia: 6095. Unidad: PI14/01627. Titulación: Fisioterapia. Enero 2018 – actualidad.

### **Participación en Congresos**

- El doctorando ha participado como autor y coautor en **7 congresos** internacionales.
- El doctorando ha participado como **miembro del Comité Organizador** en el I SYMPOSIUM INTERNACIONAL DE RECUPERACIÓN FÍSICA Y CÁNCER, celebrado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada (España) el día 23 de Febrero de 2018.

### **Otros méritos**

- Trinity College London. **C1 International Certificate in English with distinction.** July 2017. Qualification number: 601/5517/6.  
Trinity ID: 1-647252099;1-647304463. Candidate number: 1-647304463.

