



TESIS DOCTORAL 2020

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

*Influencia de la dieta,
ejercicio físico y
mindfulness en
supervivientes de
cáncer de mama
estadios IIA-IIB*

JULIA RUIZ VOZMEDIANO



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Facultad de Medicina

INFLUENCIA DE LA DIETA, EJERCICIO FÍSICO Y MINDFULNESS EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA ESTADIO IIA-IIB

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Julia Ruiz Vozmediano

TESIS DOCTORAL

Granada, 2020

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Julia Ruiz Vozmediano
ISBN: 978-84-1306-613-4
URI: <http://hdl.handle.net/10481/63600>

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por darme lo más valioso de esta vida, el amor incondicional, por permitirme ser la persona que he venido a ser y contribuir en cada paso de mi vida desde el respeto y la libertad, gracias, gracias, gracias.

A mi hermano por ser un referente, como buen hermano mayor, por su ilusión y perseverancia cuando las cosas no van tan bien y enseñarme que todo trabajo tiene su recompensa, gracias, gracias, gracias.

A su compañera de viaje, mi casi hermana, por sus valores, de los que aprendo cada día, gracias, gracias, gracias.

A mis sobrinos, porque no hay mejor enseñanza que la que se aprende desde la inocencia, porque lleguen a ser almas imparables, gracias, gracias, gracias.

A mis amigos, pilar fundamental para asentar mis raíces y enriquecer mi vida con su compañía, gracias, gracias, gracias.

Al Servicio de Oncología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, por su apoyo y por apostar por la excelencia en el cuidado a los pacientes oncológicos, gracias, gracias, gracias.

A todos los que han participado en esta tesis: Manolo, Lucas, Sarah, Miriam, Rosario, Andrea, Irene, Rocío, Manuela, Miguel, Carmen, Reme y en especial al nexo que unió los lazos para generar las sinergias, Nicolás, gracias, gracias, gracias.

A mis directores de Tesis Marieta y Vicente, por sus enseñanzas y su pasión por la investigación, gracias, gracias, gracias.

A Iván, por creer en mí, en cada proyecto, en cada sueño, por su amor y por transitar junto a mí en el camino de la vida, GRACIAS, GRACIAS, GRACIAS.

A OncoNature, que ha cambiado mi vida y ha permitido que encuentre mi Ikigai (propósito de vida), y dar lo mejor de mí a mis pacientes, para ayudarles a alcanzar una vida mejor sean cuales sean sus circunstancias.

*“Nada ha cambiado en mí, y sin embargo...
Es evidente que el paisaje es el mismo...
Pero los ojos que miran el horizonte...
Ellos sí... han cambiado...”*

Jorge Bucay

“Ve a tu pecho, llama y pregúntale a tu corazón... qué sabe?”

William Shakespeare

“No tenemos ni idea de lo que causó tu cáncer... pero lo que sí sabemos es que hay cosas que puedes hacer de otro modo para cambiar radicalmente cómo te sientes. Existen pruebas científicas que demuestran cómo estos cambios en el estilo de vida influirán positivamente en los resultados de tu tratamiento”

Lorenzo Cohen

*A mis pacientes,
mis grandes maestros de la vida.*



ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	9
1. Datos demográficos.....	11
1.1. El cáncer en cifras	11
1.2. Cáncer de mama.....	14
2. Influencia de factores modificables.....	16
3. Oncología Integrativa.....	18
3.1. Beneficio de la nutrición.....	23
3.2. Beneficio del ejercicio físico.....	25
3.3. Beneficio de la reducción del estrés.....	27
II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	29
III. OBJETIVOS.....	33
1. Principal.....	35
2. Específicos.....	35
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
1. Diseño del estudio	39
2. Población del estudio	39
3. Variables principales del estudio.....	40
4. Cálculo del tamaño muestral.....	40
5. Reclutamiento y evaluaciones basales.....	40
5.1. Cuestionarios.....	41
5.2. Información clínica.....	43
5.3. Información adicional.....	44

6. Aleatorización.....	45
7. Programa de intervención y seguimiento.....	46
7.1. Intervención dietética.....	46
7.2. Intervención física.....	47
7.3. Mindfulness o atención plena.....	50
8. Análisis estadístico.....	51
9. Consideraciones éticas.....	52
V. RESULTADOS.....	53
1. Influencia de un programa multidisciplinar de dieta, ejercicio y atención plena en la calidad de vida de las supervivientes de cáncer de mama en estadio IIA-IIB.....	55
2. Influencia de una intervención en ejercicio físico.....	69
3. Influencia de la práctica de mindfulness.....	73
VI. DISCUSIÓN.....	75
VII. CONCLUSIONES.....	89
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	93
IX. ANEXOS.....	105

RESUMEN

Los avances científicos de los últimos años han permitido un diagnóstico más precoz y tratamientos más eficaces en lo que se refiere al cáncer. Esto ha supuesto también un mayor número de pacientes que superan esta enfermedad y pasan a un seguimiento activo. A nivel mundial las tasas de mayor supervivencia la presenta el cáncer de mama. Tras la curación, estas mujeres deben reincorporarse a su vida laboral y familiar, sin embargo muchas de estas pacientes presentan secuelas y efectos secundarios derivados de los tratamientos y de la propia enfermedad, a las cuales no se está dando la atención necesaria, para así poder mejorar la calidad de vida de estas pacientes. Muchos son los estudios que inciden en la importancia de unos hábitos de vida saludable en la prevención del cáncer, y más aún si se trata de supervivientes de cáncer, en el ámbito de la prevención terciaria. Sin embargo estas recomendaciones no están siendo incorporadas por los pacientes al igual que no se está realizando programas multidisciplinarios que permitan su adecuada recuperación. En el ámbito de la oncología integrativa, se está trabajando para poder dar este soporte, que permita a los pacientes una pronta recuperación y una adecuada prevención a posibles recidivas o segundas neoplasias, facilitando aquellas herramientas que puedan ser útiles para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Entre los objetivos de esta Tesis Doctoral están: 1. Determinar si una triple intervención en dieta, ejercicio físico y mindfulness mejora la calidad de vida de supervivientes de cáncer de mama frente al soporte convencional. 2. Evaluar el punto de partida de estas pacientes en el cumplimiento de las recomendaciones para la prevención del cáncer. 3. Analizar, en ambos grupos, parámetros que permitan evaluar la adquisición de hábitos de vida saludable: IMC (índice de masa corporal), adherencia a dieta mediterránea y parámetros analíticos (niveles de glucemia, triglicéridos, colesterol, marcadores tumorales).

Los resultados de esta memoria de Tesis Doctoral indican: 1. Una triple intervención en dieta, ejercicio físico y mindfulness tiene efectos positivos sobre la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama y es útil en la adquisición de hábitos de vida saludable, como una mejora en la adherencia en la dieta mediterránea, un descenso del IMC y mejora en parámetros bioquímicos como los triglicéridos o el colesterol. 2. El análisis de las mujeres con cáncer de mama localizado al inicio del estudio, puso de manifiesto que muchos pacientes oncológicos no siguen las recomendaciones establecidas por la

comunidad científica en lo referente a hábitos de vida saludable, que se sabe contribuyen a mejorar secuelas derivadas de la enfermedad y de los tratamientos recibidos, así como a disminuir la probabilidad de posibles recidivas o segundas neoplasias. 3. La sinergia que se produce entre las tres intervenciones incluidas en el programa multidisciplinar implementado, muestra que el modelo investigado en este trabajo de Tesis Doctoral es efectivo y útil para los pacientes oncológicos, permitiendo abordar esta enfermedad desde un enfoque integrador.

LISTADO DE ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

NCI: National Cancer Institute

CECC: Código Europeo Contra el Cáncer

IARC: International Agency for Research on Cancer

GCO: Global Cancer Observatory

WCRF: World Cancer Research Fund

SIO: Society Integrative Oncology

IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1

ACSM: American College of Sports Medicine

TNF: Tumor Necrosis Factor

IL-6: Interleucina-6

IL-1: Interleucina -1

IMC: Índice de Masa Corporal

MASS: Mindful Attention Awareness Scale

FFMQ: Five Facets of Mindfulness Questionnaire

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

HER2: Human Epidermal growth factor Receptor-type 2

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

QLQ-C30: Quality of Life Core Questionnaire

Escala ECOG: Escala Eastern Cooperative Oncology Group

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

Ca15,3: Antígeno Carbohidrato

FIBAO: Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental

ACS: American Cancer Society

MBSR: Mindfulness Based Stress Reduction

EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

GI: Grupo Intervención

GC: Grupo Control



INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. Datos Demográficos

1.1. El cáncer en cifras

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo, siendo unas de las primeras causas de muerte. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2018 se registraron más de 9,5 millones de muertes por cáncer (9 555 027), y se prevé que en el año 2040 el número de fallecimientos por esta enfermedad alcance los 16 millones (Figura 1) (Bray et al., 2018). Asimismo, la incidencia o número de casos nuevos en el mundo también se estima que aumente en los próximos años, de los 18 millones estimados en 2018 a casi el doble, unos 30 millones en el 2040 (Figura 2) (Bray et al., 2018). Las cifras del cáncer en España son similares a la de la mayoría de los países europeos, y las estimaciones indican también una tendencia al alza en los próximos años (Figuras 1 y 2) (Bray et al., 2018).

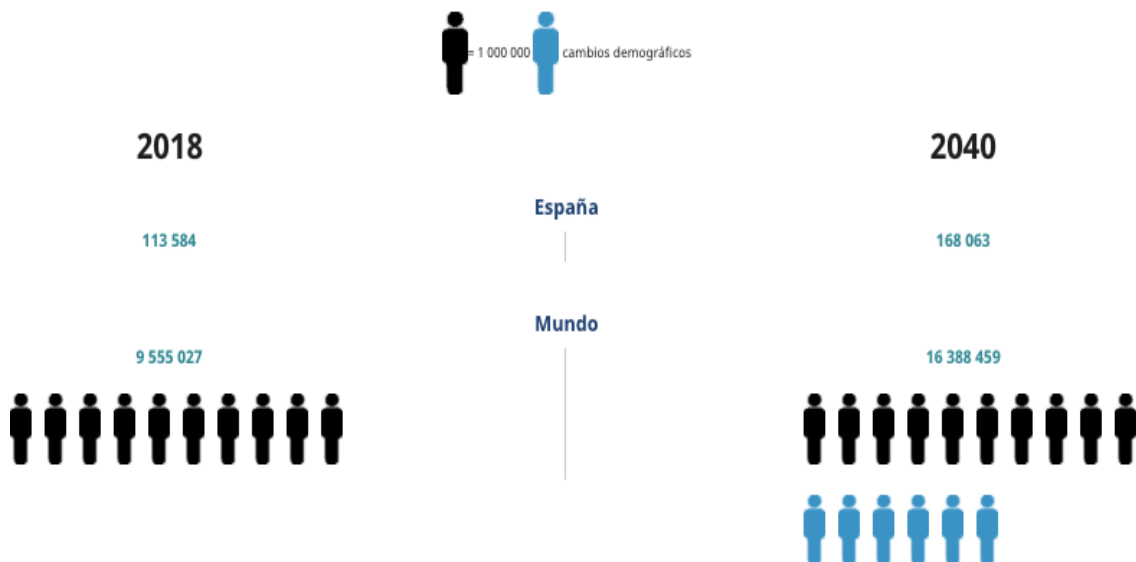


Figura 1: Estimación de muertes entre 2018 y 2040 en España y en el mundo (Bray et al., 2018).

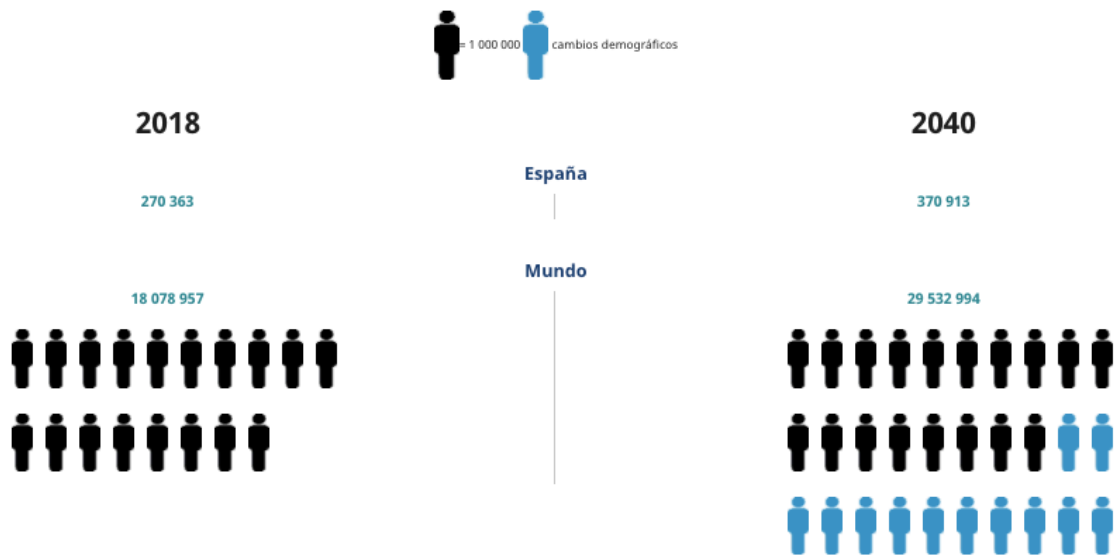


Figura 2: Estimación de casos nuevos entre 2018 y 2040 en España y en el mundo (Bray et al., 2018).

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo, en el año 2018, fueron los de pulmón, mama, colon y recto, próstata y estómago (Figura 3) (Ferlay et al., 2018).

Estimated number of new cases in 2018, worldwide, both sexes, all ages

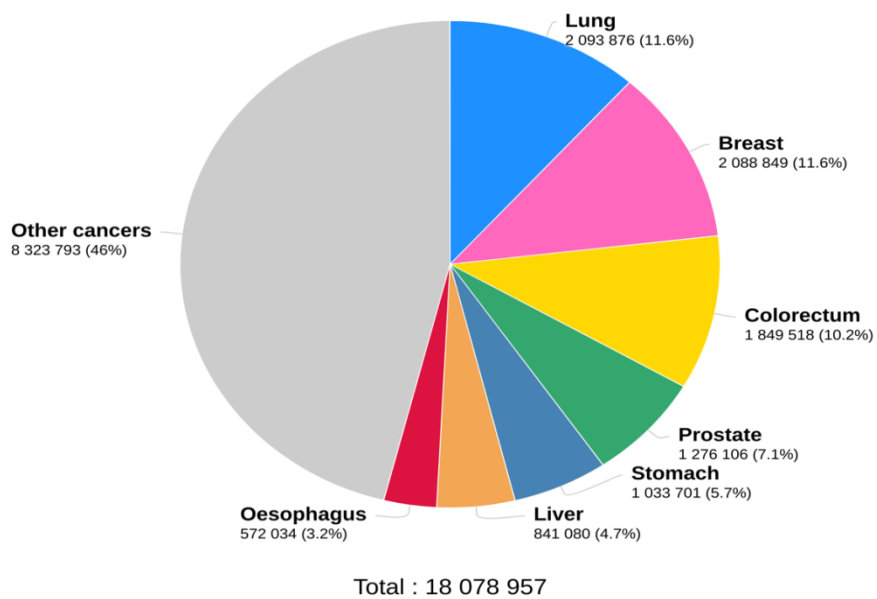


Figura 3: Incidencia de los tumores más frecuentes en el mundo en el año 2018 (Ferlay et al., 2018).

Cuando se analizan los datos de cáncer desde el punto de vista de la prevalencia, se observa que el cáncer de mama ocupa el primer lugar, debido fundamentalmente a la elevada cifra de supervivientes (Figura 4) (Ferlay et al., 2018).

Estimated number of prevalent cases (5-year) in 2018, worldwide, both sexes, all ages

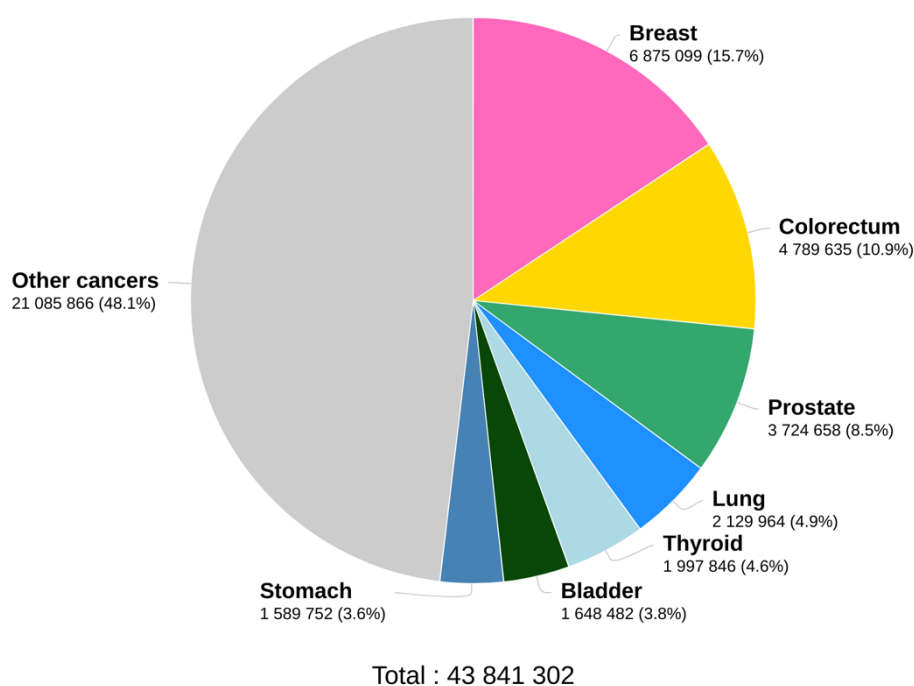


Figura 4: Prevalencia de los tumores más frecuentes en el mundo en el año 2018 (Ferlay et al., 2018).

Aunque el creciente aumento de la incidencia y la mortalidad por cáncer no es muy alentador, el número de pacientes que sobreviven tras el diagnóstico de esta enfermedad también ha aumentado en los últimos años, principalmente gracias a un diagnóstico precoz junto con tratamientos más eficaces (SEOM, 2020).

El término superviviente es definido por el National Cancer Institute (NCI) como el estado de salud de un paciente desde el final del tratamiento oncológico en adelante (NCI, 2018), y el tiempo de supervivencia como el período de tiempo desde el momento del diagnóstico hasta el momento del éxitus. Se estima que la supervivencia se ha duplicado en los últimos 40 años y es probable que continúe aumentando en los próximos años (SEOM, 2020).

En España la supervivencia neta en cáncer, entre los años 2008-2013 (según los registros nacionales del cáncer) fue del 55,3% en hombres y del 61,7% en mujeres (REDECAN, 2020). Estas diferencias en supervivencia global entre sexos se deben fundamentalmente a la localización tumoral y al diagnóstico en estadios iniciales de los tumores mayoritarios, en hombres y mujeres.

1.2. Cáncer de mama

El cáncer de mama es la principal causa de muerte entre las mujeres en todo el mundo, y en los próximos años se prevé, además, un incremento en el número de casos incidentes. Así, se estima que de entre las más de 2 millones de mujeres en todo el mundo que presentarán un diagnóstico de este tipo, fallecerán 626.679 casos aproximadamente (Figuras 5 y 6) (Bray et al., 2018).

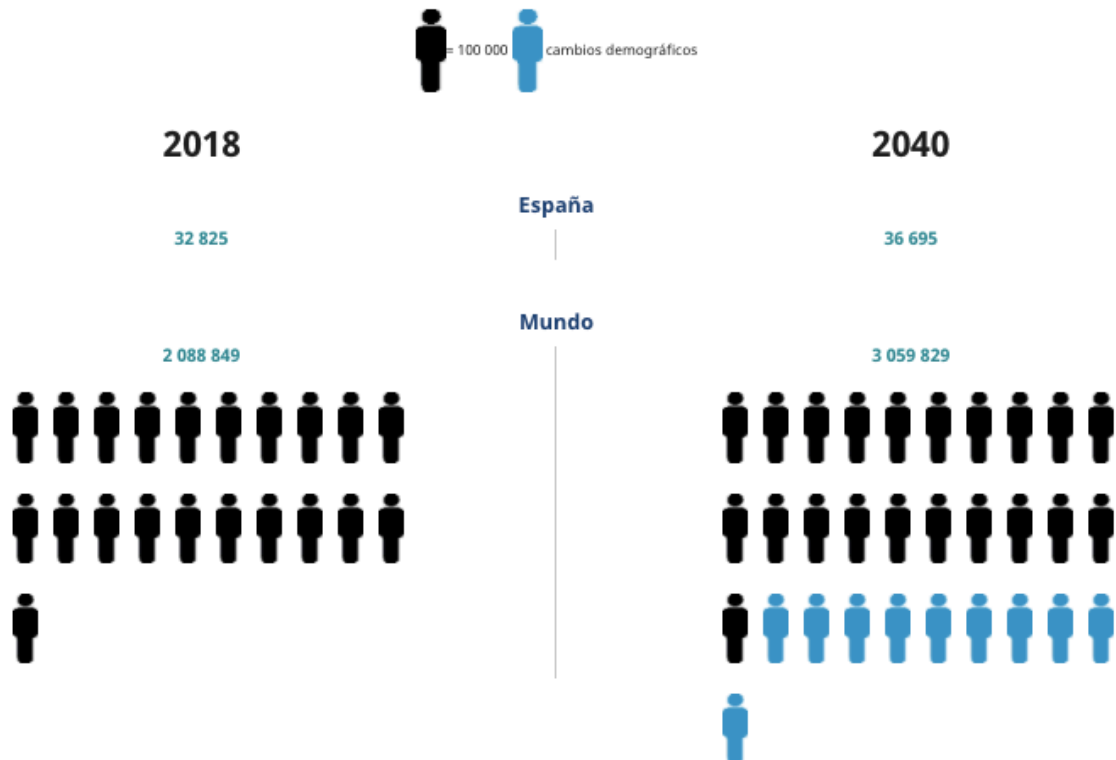


Figura 5: Estimación de la incidencia de cáncer de mama entre 2018 y 2040 en España y a nivel mundial. (Bray et al., 2018).

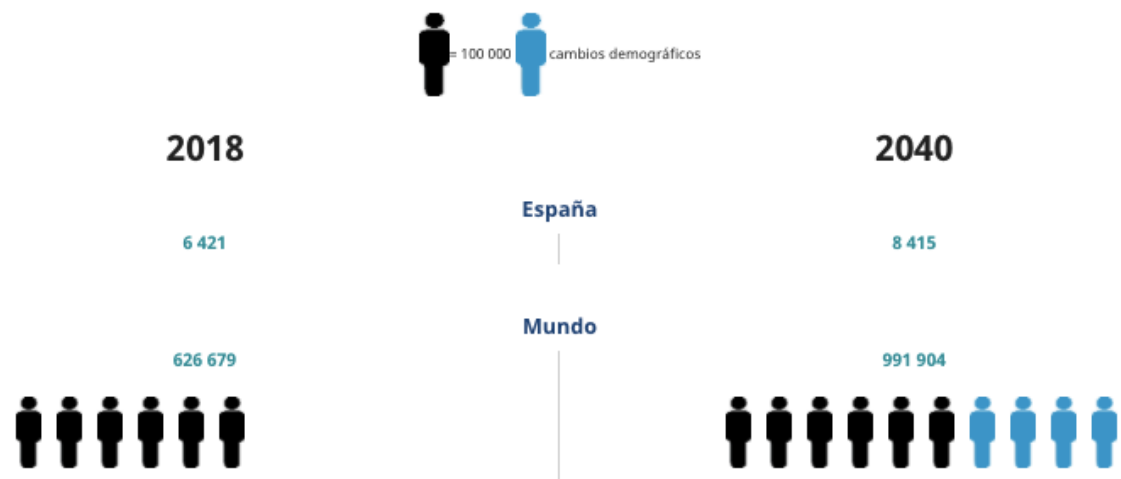


Figura 6: Estimación mortalidad cáncer de mama (2018-2040) en el mundo y en España (Bray et al., 2018).

Si lo comparamos con los datos nacionales, en el año 2018 la tasa de incidencia en España para cáncer de mama fue de 32.825 casos nuevos y 6.421 muertes estimadas, según la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (Bray et al., 2018). No obstante, a pesar de la alta incidencia y mortalidad, el cáncer de mama sigue siendo el tumor con más supervivencia entre las mujeres. En España se estima una supervivencia global de un 86%, siendo muy similar a la de otros países europeos (SEOM, 2020).

Actualmente, a las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama se les realiza, tras el diagnóstico, un seguimiento estrecho en los 5-10 años siguientes a la finalización del tratamiento correspondiente, con el objetivo fundamental de detectar posibles recidivas. Sin embargo, estas mujeres (y en general los pacientes oncológicos) no están recibiendo una atención sanitaria acorde a sus necesidades, lo que supone para el sistema sanitario un aumento del gasto económico importante debido al número de visitas clínicas junto con las bajas laborales registradas (Antoñanzas et al., 2006). La causa fundamentalmente de esta circunstancia estaría en la poca información que reciben las pacientes, junto con la falta de un abordaje multidisciplinar que incidiera sobre las secuelas físicas y neuropsicológicas que afectan a su calidad de vida, y que retrasan la recuperación de las pacientes. Además, tampoco se está realizando un asesoramiento adecuado para la prevención terciaria de estos pacientes.

2. Influencia de factores modificables en la prevención del cáncer.

Según datos publicados por la OMS en su Informe Mundial del Cáncer 2014, alrededor de 1/3 de las muertes por cáncer podrían ser evitadas teniendo en cuenta los cinco principales factores de riesgo modificables: la exposición activa y/o pasiva al tabaco (responsable de hasta un 33% de los tumores en el mundo, y de hasta un 22% de las muertes por cáncer); las infecciones (especialmente relevantes en países en vías de desarrollo, en los que son responsables de hasta un 25% de los tumores), la ingesta de alcohol (responsable de hasta un 12% de los tumores en el mundo), el sedentarismo, y las dietas de baja calidad (SEOM, 2020; WHO, 2020). Algunas de estas recomendaciones de prevención primaria se recogen en el decálogo conocido como Código Europeo Contra el Cáncer (CECC), resultado de la revisión de numerosos estudios científicos entre población humana a lo largo de las últimas décadas (Boyle et al., 2003; Pérula-de-Torres et al., 2015, Schüz et al., 2015). El CECC es una iniciativa de prevención para los ciudadanos de la Comisión Europea, que recoge pautas para reducir el riesgo de cáncer, relacionadas con características de estilo de vida no saludables o con la exposición a agentes cancerígenos. El decálogo incluye también recomendaciones para reducir el riesgo de muerte por cáncer, aconsejando a la participación de la población de riesgo en pruebas de cribado de eficacia demostrada (Schüz et al., 2015; Scoccianti et al., 2015; Norat et al., 2015; Leitzmann et al., 2015; Anderson et al., 2015; Armaroli et al., 2015). La primera edición del CECC se publicó en 1987, y la cuarta y actual en 2015, tras la puesta al día de la evidencia científica por parte de los expertos de toda Europa, en un proyecto coordinado por el International Agency for Research on Cancer (IARC), y con el apoyo del Programa de Salud Pública de la UE, conocido como “Código Europeo Contra el Cáncer-CECC”. El CECC incluye actualmente 12 recomendaciones (<http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/datos-cientificos>) (Figura 7).

CÓDIGO EUROPEO CONTRA EL CÁNCER

12 formas de reducir el riesgo de cáncer

- 1 No fume. No consuma ningún tipo de tabaco.
- 2 Haga de su casa un hogar sin humo. Apoye las políticas antitabaco en su lugar de trabajo.
- 3 Mantenga un peso saludable.
- 4 Haga ejercicio a diario. Limite el tiempo que pasa sentado.
- 5 Coma saludablemente:
 - Consuma gran cantidad de cereales integrales, legumbres, frutas y verduras.
 - Limite los alimentos hipercalóricos (ricos en azúcar o grasa) y evite las bebidas azucaradas.
 - Evite la carne procesada; limite el consumo de carne roja y de alimentos con mucha sal.
- 6 Limite el consumo de alcohol, aunque lo mejor para la prevención del cáncer es evitar las bebidas alcohólicas.
- 7 Evite una exposición excesiva al sol, sobre todo en niños. Utilice protección solar. No use cabinas de rayos UVA.
- 8 En el trabajo, protéjase de las sustancias cancerígenas cumpliendo las instrucciones de la normativa de protección de la salud y seguridad laboral.
- 9 Averigüe si está expuesto a la radiación procedente de altos niveles naturales de radón en su domicilio y tome medidas para reducirlos.
- 10 Para las mujeres:
 - La lactancia materna reduce el riesgo de cáncer de la madre. Si puede, amamante a su bebé.
 - La terapia hormonal sustitutiva (THS) aumenta el riesgo de determinados tipos de cáncer. Limite el tratamiento con THS.
- 11 Asegúrese de que sus hijos participan en programas de vacunación contra:
 - la hepatitis B (los recién nacidos)
 - el virus del papiloma humano (VPH) (las niñas).
- 12 Participe en programas organizados de cribado del cáncer:
 - colorrectal (hombres y mujeres)
 - de mama (mujeres)
 - cervicouterino (mujeres).

El Código Europeo contra el Cáncer se centra en medidas que cada ciudadano puede tomar para contribuir a prevenir el cáncer. El éxito de la prevención del cáncer exige que las políticas y acciones gubernamentales apoyen estas acciones individuales.

Para saber más sobre el Código Europeo contra el Cáncer, consulte la página: <http://cancer-code-europe.iarc.fr>



Estas recomendaciones son el resultado de un proyecto coordinado por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud y co-financiado por la Comisión Europea



Aten Primaria. 2018;50:71-3

Figura 7: Código Europeo Contra el Cáncer (CECC, 2018).

La International Agency for Research on Cancer (IARC), mediante el Global Cancer Observatory (GCO), ha publicado también el impacto de tres factores de riesgo evitables en cáncer, obesidad, infecciones y exposición solar, con la finalidad de difundir información relevante sobre estas causas prevenibles (SEOM, 2020). Hoy día ya disponemos de evidencia suficiente para asociar de manera causal la obesidad con al menos nueve tipos de cáncer. Así, se sabe que el impacto de la obesidad en la incidencia supone unos 450.000 casos de cáncer anuales en todo el mundo (SEOM, 2020). En este sentido la World Cancer Research Fund (WCRF) realiza revisiones científicas y las incorpora en revisiones sistemáticas de estudios epidemiológicos sobre nutrición y ejercicio físico, con el objetivo de estudiar la relación existente entre estos factores y el riesgo de desarrollar distintos tipos de cáncer. En los últimos años la WCRF incluye además estudios específicos sobre el papel de estos factores de riesgo modificables en la progresión de la enfermedad, revisando información sobre supervivientes de cáncer. Los datos en supervivencia más abundantes son por ahora los que hacen referencia a pacientes de cáncer de mama, donde se aprecia el incremento del riesgo relativo de recidivas o segundos tumores como consecuencia de estos factores externos (WCRF, 2019).

Sin embargo toda esta información científica no está siendo trasladada de manera adecuada a la población, ya que la población no tiene, en general, unos adecuados hábitos de vida saludable; pero tampoco a los especialistas que no incorporan esta evidencia científica disponible a su práctica clínica.

3. Oncología Integrativa

La oncología integrativa combina la medicina convencional con las prácticas de la medicina complementaria que han demostrado científicamente ser eficaces, con objeto de dar al paciente la atención y el tratamiento más completo posible a su enfermedad (Witt et al., 2017). Como tratamientos complementarios se entienden aquellos que se utilizan para paliar síntomas, ya sean derivados de la enfermedad o de los tratamientos convencionales empleados, y así mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer (Witt et al., 2017). Estas prácticas se usan asociadas al tratamiento médico convencional como medida de soporte, contribuyendo a la salud global del paciente y proporcionando una atención integral del mismo, tanto física como psicológicamente.

Durante los últimos años son varios los países que han regulado e incluido los tratamientos integrativos en los servicios de salud oncológica, incluyendo Estados

Unidos, Canadá, Alemania, Reino Unido, entre otros muchos. Se han creado, además, sociedades y grupos científicos que, basándose en la evidencia científica, han elaborado guías clínicas con el objetivo de facilitar la formación de los distintos profesionales implicados, además de en la toma de decisiones (Deng et al., 2007). Estas guías incluyen recomendaciones clínicas basadas en la evidencia respecto al uso de algunas terapias complementarias según el tipo de tumor y sintomatología presentada por el paciente. Actualmente hay publicadas tres guías: una guía general, una guía para cáncer de mama y otra para cáncer de pulmón (Cassileth et al., 2007; Deng et al., 2007; Deng et al., 2009; Deng et al., 2013; Greenlee et al., 2014). Así mismo se están realizando ensayos clínicos dentro de este ámbito, para dar respuesta a muchas cuestiones que aún quedan por resolver en cuanto al uso, eficacia y seguridad de estas terapias. Aunque se trata de un proceso largo, la oncología integrativa debe seguir el mismo patrón que la oncología tradicional, es decir, seguir las pautas de una medicina basada en la evidencia (Witt et al., 2017). Ejemplo de ello es la Society Integrative Oncology (SIO), o las Unidades de Oncología Integrativa de los Hospitales Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York y el MD. Anderson Cancer Center de Houston (MSKCC, 2020; MD, 2020). Varios países europeos también, como Alemania y Reino Unido, están incluyendo unidades de soporte integral oncológico, aunque existe una elevada heterogeneidad en la provisión, acceso y financiación de estos servicios. Lo que sí parece común a todas estas nuevas unidades, es la inclusión fundamentalmente de tres de los factores de riesgo para los que se dispone de mayor evidencia científica: la nutrición, el ejercicio físico y el control de estrés.

En España el término “Oncología Integrativa” es aún desconocido para muchos especialistas clínicos, e incluso es mal interpretado por la mayoría de la población, experta o no. Algunos profesionales utilizan este término para aplicar terapias sin evidencia, no incluidas en las guías de práctica clínica, que además pueden llegar a ser perjudiciales para el paciente. Por otra parte, con bastante frecuencia este término se utiliza para comercializar productos, terapias milagrosas y en pocas ocasiones se realizan verdaderas intervenciones para mejorar los hábitos de vida no saludables del paciente. Además, son aun pocas las universidades españolas que incluyen formación específica sobre pacientes oncológicos en su planificación curricular, por lo que muchos profesionales de la salud no tienen los suficientes conocimientos como para poder conocer y trabajar con este tipo de pacientes tan heterogéneos. Desde el sistema sanitario público tampoco se está dando respuesta a las necesidades de muchos pacientes oncológicos que buscan tomar un papel activo en su enfermedad, y acaban

realizando cambios sin ninguna orientación o supervisión profesional que les pueda garantizar la eficacia y seguridad de los mismos (Skyler et al., 2018).

La evidencia epidemiológica más reciente corrobora que la forma en que vivimos, comemos, dormimos, nos movemos, trabajamos, pasamos el tiempo libre, manejamos el estrés y nos enfrentamos a los desafíos de la vida, posee un profundo efecto sobre nuestra salud, incluyendo el desarrollo de enfermedades como el cáncer (Ornish et al., 2005; Anand et al., 2008; Vergnaud et al., 2013; Castelló et al., 2014; WHO, 2020). El cáncer no es únicamente una proliferación incontrolada a partir de una célula o clon que ha mutado (Sonnenschein et al., 2018; Sonnenschein, et al., 2020), sino además un microambiente tisular de inflamación crónica y comunicación hormonal alterada, posiblemente relacionado con malos hábitos de estilo de vida, que propicia el entorno ideal donde poder progresar y avanzar hacia una enfermedad como el cáncer (Hanahan et al., 2011).

Llevar una alimentación adecuada, basada fundamentalmente en un patrón de dieta mediterráneo, realizar ejercicio físico regular y disminuir el estrés cotidiano generado por el ritmo de vida de la sociedad actual, impacta de manera notable en la prevención del cáncer (Ornish et al., 2005; WHO, 2020). Además, realizar intervenciones para promover la implementación de estos hábitos saludables en aquellas personas ya diagnosticadas de cáncer, sería beneficioso no sólo para prevenir recidivas sino también para mejorar las secuelas subyacentes de los tratamientos y la enfermedad y aumentar las probabilidades de supervivencia (Greenlee et al., 2017).

La investigación en oncología integrativa puede generar el conocimiento aplicado necesario para reducir las discapacidades y reducir la sobrecarga económica que supone el cáncer para las personas y para la sociedad.

El conocimiento es poder y, en lo que al cáncer refiere, el conocimiento permite a los supervivientes empoderarse y contribuir a reducir las probabilidades de recidiva y mejorar su calidad de vida (Davidson et al., 2003; Trichopoulou et al., 2003; Scott et al., 2013; Greenlee et al., 2017). En la medida en que los oncólogos y profesionales sanitarios implicados empiecen a comprender que el estilo de vida puede potenciar la eficacia de los tratamientos oncológicos convencionales, y animen a los pacientes a realizar cambios en su estilo de vida, nos acercaremos a una mejora en la evolución y manejo de esta enfermedad.

El objetivo de la oncología integrativa es, además, sinérgico, es decir enfocado en el cambio del estilo de vida en varias áreas a la vez, haciéndolo más eficaz respecto a realizar modificaciones en factores aislados. Así, varios estudios demuestran que

cuantas más directrices para la prevención del cáncer se sigan, mayor es la reducción del riesgo y de la muerte asociada con el cáncer (Vergnaud et al., 2013; Makarem et al., 2015; Bravi et al., 2017; El-Kinany et al., 2019). Por ejemplo, un estudio demostró que aquellas mujeres que seguían un mayor número de recomendaciones o directrices, presentaban una reducción del riesgo para cualquier tipo de cáncer de un 17%, una reducción del riesgo de un 50% en la incidencia de cáncer colorrectal para quienes seguían entre 7 y 8 recomendaciones preventivas de manera simultánea (Thomson et al., 2014) y un 22% para el cáncer de mama. Así mismo, los participantes incluidos presentaron una reducción del riesgo para cualquier causa de muerte de un 27% y una reducción de un 20% de mortalidad específica por cáncer (Thomson et al., 2014).

Los efectos obtenidos al realizar una intervención integral de estilo de vida se deben a que las distintas áreas están relacionadas entre sí, y pueden potenciar la adherencia y el cumplimiento de las mismas (Prochaska et al., 2011). Cada vez hay más evidencia que demuestra que el éxito en la mejora de una de las áreas del estilo de vida influirá en el éxito de las demás pautas (Prochaska et al., 2011). Es fundamental, por tanto, intervenir en múltiples áreas para mejorar las probabilidades de sostener un cambio en el estilo de vida a largo plazo (Hyman et al., 2007; Asadollahi et al., 2015; Spring et al., 2015).

Un trabajo realizado en la Universidad Columbus de Ohio investigó los efectos a largo plazo de una intervención de estilo de vida en 227 pacientes de cáncer de mama estadio II-III (Anderson et al., 2008). Se realizó una intervención psicológica para reducir la angustia, el estrés, mejorar sus hábitos de vida y adquirir conductas saludables mediante un programa de varias sesiones durante dieciocho semanas. El programa se reforzó posteriormente con más sesiones (ocho sesiones, una al mes) para ayudar a mantener los cambios establecidos. Once años después, las mujeres que participaron en el grupo de intervención mostraron un 45% menos de riesgo de recidiva que el grupo no intervenido, un 56% menos de riesgo de morir por cáncer de mama, y un 49% menos de probabilidad de morir por cualquier otra causa comparado con el grupo control (Anderson et al., 2008). Asimismo, las mujeres del grupo de intervención que presentaron una recidiva, vivieron más tiempo que las no intervenidas. También se observó que las mujeres del grupo de intervención tenían resultados psicológicos, conductuales y de salud considerablemente mejores, además de un sistema inmune más robusto (Anderson et al., 2008). Aunque este trabajo obtuvo algunas críticas en relación al análisis estadístico llevado a cabo (Stefanek et al., 2009), la literatura en su conjunto muestra el beneficio de las intervenciones a nivel psicosocial en relación al

sistema inmune, menores tasas de recurrencia y mayor probabilidad de supervivencia (Gudenkauf et al., 2018) (Figura 8).

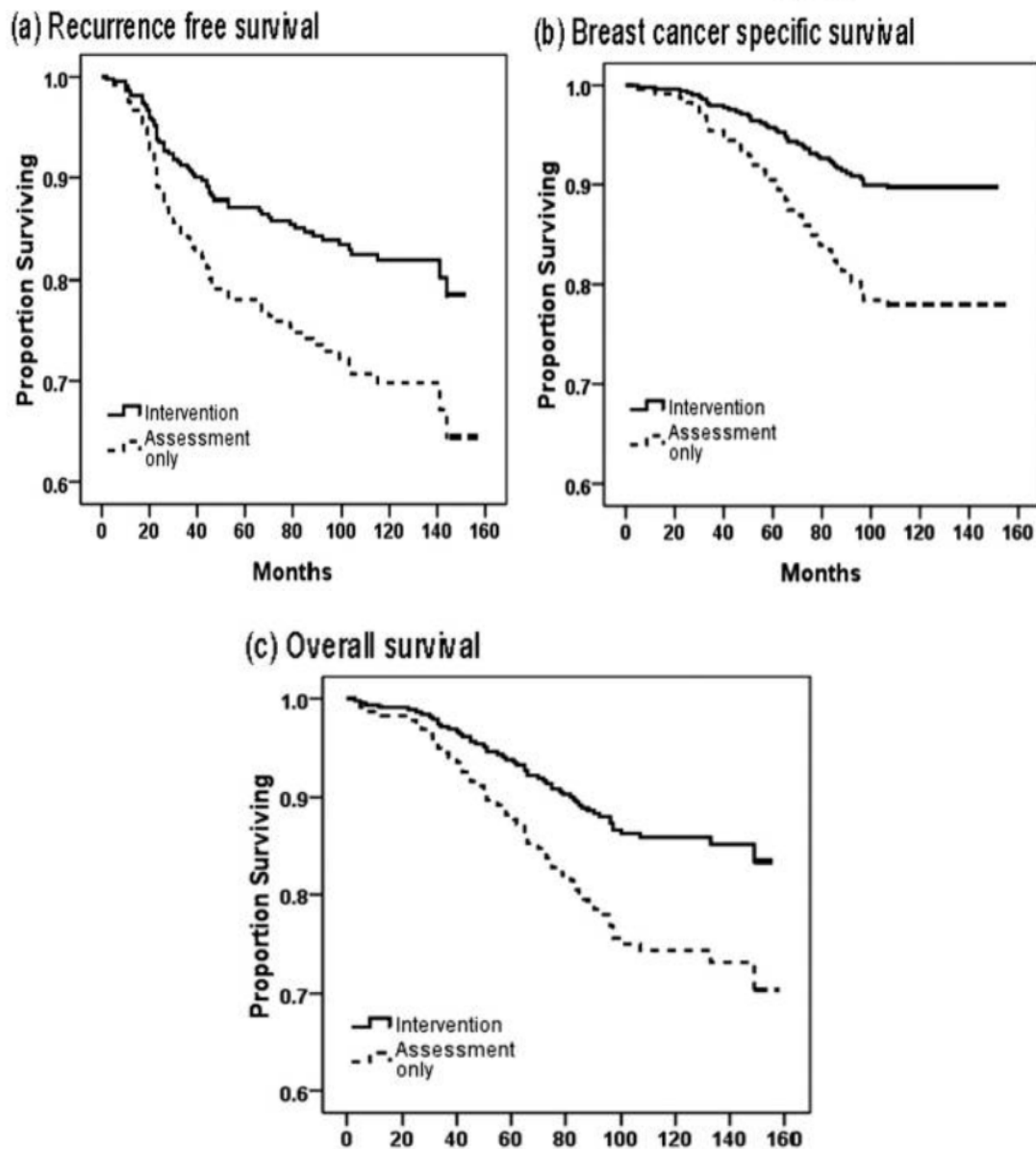


Figura 8: Diferencias entre el grupo de intervención y grupo control tras 11 años de seguimiento: a) supervivencia libre de progresión, b) supervivencia específica por cáncer, c) supervivencia global (Anderson et al., 2008).

Otro estudio realizado por la Universidad de California en pacientes de cáncer de próstata, demostró que los cambios en los hábitos de vida impactaron en la evolución de la enfermedad (Ornish et al., 2005). En este estudio liderado por el Dr. Ornish se seleccionaron 93 pacientes con cáncer de próstata en estadios iniciales, a los que sólo se les realizaba una vigilancia activa. Se ha comprobado que en este tipo de pacientes se puede demorar la cirugía sin que ello suponga un efecto negativo en el pronóstico de

la enfermedad (Hamdy et al., 2016). La mitad de los 93 pacientes realizaron cambios en el estilo de vida, aumentaron la ingesta de alimentos vegetales, al llevar una dieta prácticamente vegetariana, realizaron ejercicio físico al menos 30 minutos al día, 6 días a la semana, y practicaban yoga y meditación para el control del estrés. Además, tuvieron reuniones semanales con un grupo de apoyo durante un año (Ornish et al., 2005). Al final del seguimiento del estudio, un año, los pacientes del grupo de intervención habían disminuido hasta un 4% los niveles de antígeno prostático específico (PSA -siglas en inglés), mientras que en el grupo no intervenido había aumentado un 6% (Ornish et al., 2005). Transcurridos dos años sólo el 5% de los pacientes del grupo de intervención habían precisado tratamiento convencional (cirugía, radioterapia o terapia hormonal), comparado con el 27% del grupo control, demostrando una ralentización en la progresión de la enfermedad (Ornish et al., 2005).

Los mismos autores realizaron otro estudio con las mismas características salvo por el número de pacientes que participaron y el tiempo de intervención (sólo de 3 meses), observando que los pacientes del grupo intervención presentaban un alargamiento en sus telómeros cinco años después de la intervención, en comparación con una menor longitud de los del grupo control (Ornish et al., 2013). Adicionalmente, en ambos estudios de cáncer de próstata se observó que cuanto mayor era la intensidad de los cambios realizados por los pacientes, mayor era el beneficio. Otro dato de este equipo de investigación fue que tras realizar biopsias antes y después de la intervención de 3 meses, observaron que había más de 500 genes diferencialmente regulados: 48 sobre-expresados y 453 infra-expresados (Ornish et al., 2008). Los genes cuya expresión estaba alterada correspondían a diferentes vías de señalización implicadas en la carcinogénesis incluyendo el metabolismo proteico, el tráfico intracelular de proteínas, y la fosforilación proteica entre otras vías (Ornish et al., 2008).

3.1. Beneficio de la Nutrición:

Cuando hablamos del beneficio de la nutrición sobre la salud, debemos hablar, más que de alimentos de manera individualizada, de patrones dietéticos. Las investigaciones han relacionado el patrón de dieta mediterránea con la reducción del riesgo de padecer cáncer en general, y también del cáncer de mama (Barak et al., 2017). Así por ejemplo, en un estudio donde participaron 2034 mujeres se observó, que aquellas que siguieron un patrón de dieta mediterránea a lo largo de los años, mostraron un menor riesgo de presentar un cáncer de mama de hasta en un 30%, sobre todo en relación al subtipo más agresivo: el triple negativo (Castelló et al., 2014). Entre los aspectos clave de la dieta mediterránea está el consumo mayoritario de alimentos de origen vegetal

incluyendo frutas y verduras, cereales integrales, legumbres y frutos secos. También el consumo de grasas de alta calidad sobre todo mono-insaturadas, procedentes del aceite de oliva virgen extra y de los frutos secos, y poliinsaturadas del pescado, así como un bajo consumo de carne, y un moderado consumo de lácteos y huevos. Un meta-análisis reciente que incluyó noventa y cinco estudios mostró que aquellas personas que consumían diez porciones de fruta y verdura al día presentaban un riesgo menor de cáncer, así como un menor riesgo de otras enfermedades crónicas (Aune, et al., 2017). Se observó, también que por cada dos porciones de fruta y verdura adicionales se reducía el riesgo de cáncer en un 3% adicional (Aune, et al., 2017).

Otros estudios epidemiológicos han relacionado también el consumo de frutas y verduras con la supervivencia de pacientes de cáncer de mama. Así por ejemplo un trabajo publicado en 2007 (Pierce et al., 2007) observó que las mujeres que tenían un mayor consumo de frutas y verduras tenían un 31% menos de riesgo de recidiva. Además, aquellas mujeres que no solo comían más frutas y verduras sino que también realizaban una mayor actividad física, el riesgo de morir por cáncer de mama en los 11 años siguientes al diagnóstico se reducía a la mitad con respecto a aquellas que no tomaban fruta y verdura ni hacían ejercicio. Tampoco se observaron cambios en las que únicamente modificaron la dieta o sólo hacían ejercicio físico (Pierce et al., 2007) (Figura 9). Los cambios en el estilo de vida parecen tener por tanto un mayor impacto cuando se realizan de manera conjunta y simultánea.

Otro ejemplo de estudios aleatorizados recientes, examinó los efectos la dieta mediterránea y el uso de aceite de oliva y frutos secos, frente a una dieta baja en grasas (Toledo et al., 2018). Los autores observaron una reducción del riesgo de cáncer de mama de hasta el 70% en aquellas mujeres que habían seguido un patrón de DM, rica en aceite de oliva virgen extra, frente a aquellas que sólo habían realizado una dieta baja en grasas (Toledo et al., 2018). Además, el patrón de dieta mediterránea se caracteriza, no sólo por el tipo de alimentos que se consumen, sino también por la preparación de los alimentos y la manera de relacionarse con el entorno durante la comida, formando parte del patrimonio cultural de la dieta mediterránea (Toledo et al., 2018).

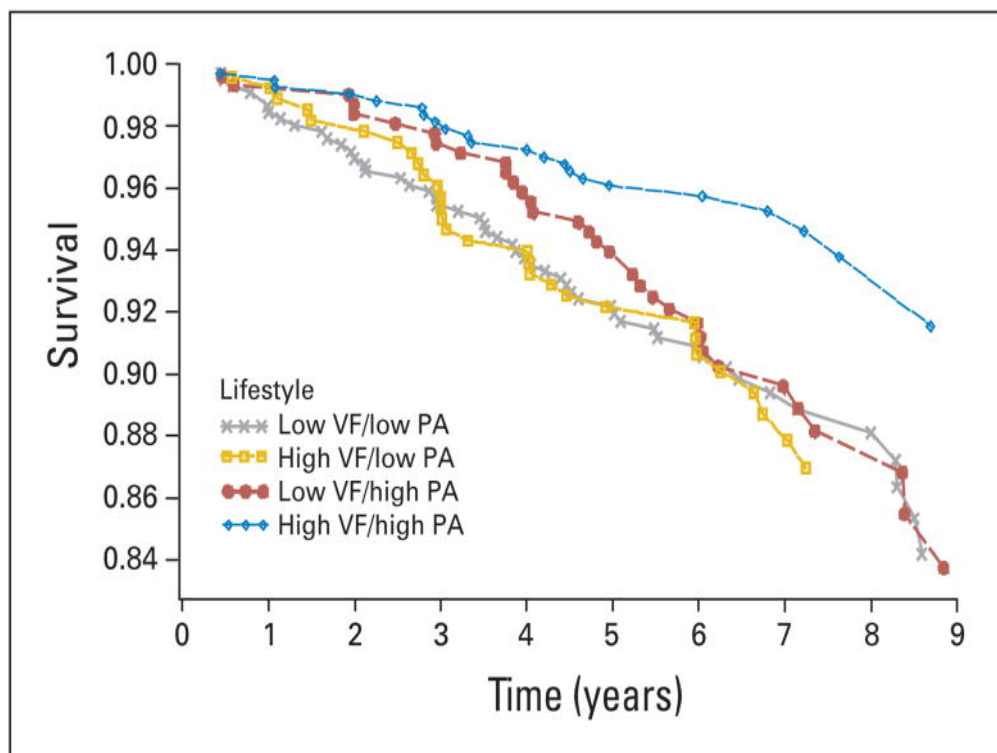


Figura 9: Supervivencia según la ingesta de verdura (VF): bajo menos de 5 piezas, alto >5 piezas VF y la actividad física medida en MET- min / semana: bajo < de 540 MET-min / semana y alto \geq 540 MET-min / semana.

3.2. Beneficio del Ejercicio físico:

Según la OMS, hasta el 31% de la población adulta en todo el mundo y el 35% de la población europea es físicamente inactiva (WHO, 2020). En los últimos años se ha observado un reconocimiento creciente de la influencia de la actividad física en la prevención, tratamiento y pronóstico del cáncer, respaldado por un aumento sustancial en la evidencia científica que así lo demuestra (WCRF, 2020).

En el ámbito de la prevención, la mayor evidencia disponible es en relación a los tumores de colon, mama y endometrio entre otros, aunque se puede afirmar que, en mayor o menor medida, la actividad física actúa como factor protector para todos los cánceres (WCRF, 2020). También se ha visto que la intensidad de la actividad física influye en la reducción del riesgo, siendo las personas más activas las que mayores beneficios obtienen (Matthews et al., 2020). Una revisión sistemática de los estudios publicados hasta junio de 2013 concluyó que la actividad física realizada antes o después del diagnóstico de cáncer está asociada con una disminución del riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer de mama o cáncer colorrectal (Schmid et al., 2014). En otro meta-análisis, que incluía 12.108 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, se investigó la relación entre el ejercicio físico y la supervivencia tras el diagnóstico, encontrándose

que aquellas mujeres que realizaban ejercicio reducían su riesgo de muerte por cáncer de mama en un 30%, y de muerte por cualquier causa en un 41%; cifras que aumentaban a un 50% y 64% en mujeres con tumores que expresaban receptores hormonales (Ibrahim, et al., 2011). En este mismo sentido, otro estudio mostró que la actividad física reduce la probabilidad de recurrencia y diseminación metastásica, fundamentalmente mediante varios mecanismos biológicos en los que la actividad física estaría implicada, incluyendo la reducción de niveles de glucosa e insulina en ayunas, la disminución de la resistencia a la insulina y la secreción de IGF-1, la modulación de parámetros inflamatorios y reducción de estrés oxidativo y radicales libres, así como la estimulación del sistema inmune aumentando el número de células T reguladoras y natural killer, y la reducción del tejido adiposo y de los niveles de leptina (De et al., 2017).

El ejercicio ha demostrado también numerosos beneficios en la calidad de vida de los pacientes con cáncer, aliviando el impacto negativo del cáncer en la salud física y psicológica, y teniendo, como veíamos anteriormente, un impacto positivo en la supervivencia del paciente (Casla et al., 2017). Los investigadores han evidenciado que la actividad física regular favorece un microambiente tisular que contrarresta el desarrollo tumoral, y que la actividad aeróbica hace que los tumores sean más vulnerables a los efectos de la quimioterapia (Goh et al., 2012; Courneya et al., 2013; Betof et al., 2015). Recientemente se ha mostrado que diferentes tipos de tumores responden de diferente manera al ejercicio, por lo que es posible que en un futuro próximo se recomienden diferentes programas de ejercicio físico dependiendo del tipo de cáncer y estadio tumoral, entre otros factores (Koelwyn et al., 2017).

Las primeras pautas de ejercicio para pacientes oncológicos fueron publicadas en el año 2010 por el American College of Sports Medicine (ACSM); posteriormente estas pautas se han ido revisado en función de la evidencia científica disponible. Las recomendaciones actuales, basadas principalmente en las pautas generales de la OMS para la población general, consideran que el ejercicio físico regular en pacientes con cáncer es seguro y ejerce efectos positivos, particularmente en su calidad de vida (Schmitz et al., 2010). Las pautas incluyen una recomendación mínima de actividad, 150 minutos de ejercicio de intensidad moderada, repartidos entre 3 y 5 días de la semana, combinando con 2 días de ejercicio de resistencia ó 70 minutos de ejercicio de alta intensidad, combinando 1 día de ejercicio de resistencia y 2 días del ejercicio aeróbico (Schmitz et al., 2010).

3.3. Beneficio de la Reducción del Estrés:

El ser humano ha utilizado el estrés para poner en marcha los mecanismos fisiológicos de lucha o huida cuando eran necesarios en momentos de peligro inminente. En la sociedad actual esta activación del estrés ha pasado de ser un componente agudo a un patrón crónico, debido al ritmo de vida frenético y a las preocupaciones en la que nos hayamos sumergidos constantemente, que desencadenan respuestas no sólo psicológicas y emocionales negativas, sino también alteraciones fisiológicas (Glaser et al., 2005).

Multitud de investigaciones han observado cómo el estrés influye en todos los aspectos de nuestra vida, y entre otros en la salud (Glaser et al., 2005). Actualmente se conoce que el estrés modula aspectos biológicos importantes relacionados con el cáncer, y que la activación continua del sistema simpático, junto con el estrés crónico se asocian a peores resultados en los pacientes oncológicos debido, entre otros factores, a disfunciones en el sistema inmunológico que favorecerían la progresión tumoral (Glaser et al., 2005; Eng et al., 2014; Lutgendorf et al., 2015; Cole et al., 2015). Así por ejemplo, un estudio experimental realizado en ratones, donde se inoculó células de cáncer de ovario y algunos animales eran sometidos a un confinamiento, se observó que los ratones confinados tenían una mayor liberación de catecolaminas por la activación del sistema simpático lo que se acompañaba de un mayor crecimiento de sus tumores respecto a los tumores de los ratones no confinados (Thaker et al., 2006).

Tanto el soporte psicológico como las terapias que ayudan al control de estrés, han mostrado ser beneficiosas para las pacientes de cáncer de mama (Zhang et al., 2015) y han sido reconocidas en las guías de oncología integrativa (Greenlee et al., 2017). Dentro de estas terapias, la práctica de mindfulness o “atención plena” ha demostrado ser útil en pacientes oncológicos (Zhang et al., 2015). Así por ejemplo, en relación al cáncer de mama, un estudio controlado y aleatorizado realizó una intervención en mujeres supervivientes que presentaban fatiga crónica. La intervención consistía en un programa de doce semanas de yoga. Tras el programa de reducción del estrés, se observó que el grupo de intervención mostraba una reducción en los niveles de parámetros inflamatorios (TNF, IL-6, IL-1), a la par que una mejora de la fatiga, lo que se acompañaba de una mayor vitalidad en las pacientes (Kiecolt-Glaser et al., 2014). En otro estudio realizado en mujeres con cáncer de mama que habían finalizado su tratamiento recientemente, se observó que las pacientes del grupo intervención mejoraban su estado psicológico y su calidad de vida tras un programa de reducción del estrés basado en la atención plena durante 6 semanas, en comparación con las mujeres del grupo control, sin intervención, que siguieron la atención sanitaria habitual

(Lengacher et al., 2009). Otros estudios con pacientes de cáncer han mostrado que programas de mindfulness mejoran la calidad de vida de los sujetos, además de disminuir su estrés y mejorar su estado de ánimo (Speca et al., 2000; Carlson et al., 2004).

En términos de supervivencia, un estudio observó que las pacientes de cáncer de mama que recibían una intervención cognitivo-conductual en el manejo del estrés durante 10 semanas tras la cirugía, presentaban una mayor supervivencia y un mayor período libre de enfermedad, al mismo tiempo que mejoraban su calidad de vida y presentaban menores niveles de depresión y ansiedad que el grupo control (Stagl et al., 2015).

El estrés y la ansiedad interfieren directamente con los esfuerzos para alcanzar unos hábitos de vida saludables: comer bien, realizar ejercicio, descansar adecuadamente, dejar de fumar u otros cambios que mejoren nuestra salud y nuestra satisfacción global con la vida. Es por ello un pilar fundamental para alcanzar con éxito los objetivos de la oncología integrativa (Rodríguez et al., 2017).

La investigación en oncología integrativa puede, por tanto, ayudar a mejorar la calidad de vida y el pronóstico de todos los pacientes con cáncer, ya sea durante su tratamiento o una vez finalizado este. En los últimos años la oncología integrativa se ha convertido en una necesidad, puesto que la mayoría de pacientes buscan estrategias para lograr un estilo de vida más saludable, especialmente una vez diagnosticada la enfermedad tumoral. Desafortunadamente, con frecuencia no encuentran los recursos ni el apoyo clínico necesario para incluir estas pautas como algo integral en el control de su enfermedad.



JUSTIFICACIÓN

E

HIPÓTESIS

II. JUSTIFICACIÓN e HIPÓTESIS

En los últimos años la mayoría de los pacientes oncológicos, una vez diagnosticada la enfermedad, buscan estrategias adicionales a los tratamientos convencionales para lograr un estilo de vida más saludable. La oncología integrativa se ha convertido, por tanto, en una necesidad para dar respuesta a la creciente demanda de tratamientos integrativos por parte de estos pacientes, siempre desde una base científica y desde el respeto a los mismos. Es por ello que se requieren realizar estudios que confirmen el beneficio y la necesidad de implementar intervenciones multidisciplinarias desde el prisma de la Oncología Integrativa, con el objetivo de tener resultados con evidencia científica que permitan incidir y controlar el seguimiento de hábitos de vida saludables, más que nunca imprescindibles en estos pacientes, tanto en los recién diagnosticados con cáncer como en aquellos que lo han superado. El seguimiento de estas intervenciones permitirá, junto con el tratamiento convencional, controlar las secuelas derivadas de la enfermedad, además de prevenir posibles recidivas, recaídas o la aparición de nuevos tumores. Es necesario, también, establecer equipos multidisciplinarios y reconocer a aquellos profesionales que ya trabajan desde hace años en esta área. La comunidad científica y clínica también reclama estudios con rigor científico que avalen la inclusión de estos programas en la práctica asistencial habitual.

Nuestra hipótesis de trabajo es que una intervención de estilo de vida, que incluya recomendaciones en dieta, ejercicio físico y control del estrés, en supervivientes de cáncer de mama localizado, puede mejorar la calidad de vida de estas pacientes e incluso repercutir favorablemente en la evolución de su enfermedad.



OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Principal:

El objetivo de esta Tesis Doctoral es analizar la influencia y sinergia de una triple intervención en nutrición, actividad física y mindfulness sobre la calidad de vida en supervivientes de cáncer de mama localizado.

3.2. Objetivos Específicos:

- Analizar el estado actual de las pacientes con cáncer de mama en el cumplimiento de las recomendaciones sobre hábitos de vida saludables.
- Evaluar y comparar la calidad de vida de pacientes con cáncer de mama que reciben una intervención multidisciplinar de dieta, ejercicio físico y control del estrés o siguen el programa convencional actualmente establecido.
- Analizar en el grupo intervenido y en el control parámetros antropométricos y analíticos que permitan evaluar la adquisición de hábitos de vida saludable: peso, IMC (índice de masa corporal), adherencia a dieta mediterránea y niveles de glucemia, triglicéridos, colesterol, y marcadores tumorales, tanto al inicio como al finalizar la intervención.
- Evaluar en el grupo de intervención distintas capacidades y funcionalidades físicas, tanto al inicio como al finalizar la intervención: test fuerza de prensión, test de Flamingo, test movilidad hombro, test de fatiga.
- Comparar las diferencias entre ambos grupos tras la intervención de mindfulness mediante cuestionarios específicos: cuestionario MASS, cuestionario Five Facets of Mindfulness Questionnaire y escala de la depresión de Zung.



MATERIAL
Y
MÉTODOS

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Con la finalidad de responder a la hipótesis formulada en los objetivos propuestos, se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, controlado y sin enmascaramiento de una intervención integral en estilo de vida. Se reclutaron mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en el Servicio de Oncología Médica de la Unidad de cáncer de mama, del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (HUVN), en estadios IIA-IIB. A continuación de la aleatorización, se establecieron dos grupos de comparación: un grupo que se sometió a una intervención dietética, de ejercicio físico y mindfulness, y otro grupo de comparación (grupo control), que continuó con el protocolo establecido para esta patología, pero el cual no siguió ningún tipo de intervención adicional en estilo de vida. A ambos grupos se les realizó un seguimiento de 6 meses.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En noviembre de 2015 se realizó una búsqueda en la base de datos de la Unidad de cáncer de mama del HUVN, para seleccionar mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, estadios IIA y IIB, que residieran en Granada ciudad o en su área metropolitana, y que cumplieran los siguientes **criterios de inclusión**, establecidos *a priori*:

- Tener entre 18 y 70 años de edad.
- Haber sido diagnosticada de cáncer de mama incidente, estadio IIA o IIB.
- Estar realizando el seguimiento oncológico en la Unidad de cáncer de mama del HUVN.
- Haber completado y finalizado el tratamiento oncológico (quirúrgico, de quimioterapia, y/o radioterapia) al menos 12 meses previos al reclutamiento (sí se incluyó a pacientes que estuvieran recibiendo hormonoterapia o terapia dirigida anti Her2).
- No estar realizando ninguna intervención en hábitos de estilo de vida.

Se establecieron también los siguientes **criterios de exclusión**:

- Presentar limitaciones físicas y/o psíquicas que impidieran a las participantes entender y/o llevar a cabo el programa de intervención programado.

- No firmar el consentimiento informado para el estudio.

Antes del reclutamiento, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del HUVN y por el Comité de Investigación Biomédica de Andalucía, al comprobarse que el estudio cumplía con los principios de la Declaración de Helsinki y con la legislación española sobre investigación clínica (Decretos 561/1993 y 033/2004). El ensayo quedó registrado, además, en el ClinicalTrials.gov, con número de registro: NTC04150484.

3. VARIABLES PRINCIPALES DEL ESTUDIO

Entre las variables principales del estudio se evaluaron la calidad de vida de las participantes, incluyendo síntomas y complicaciones comunes en pacientes con cáncer de mama, así como variables de estilo de vida (adherencia al patrón de dieta mediterránea), evaluación antropométrica (cambio de peso durante el período de intervención), y parámetros metabólicos-bioquímicos.

4. CALCULO TAMAÑO MUESTRAL

Se estimó el tamaño de la muestra necesaria, basándonos en un estudio previo de intervención en el que se detectó una mejora significativa en varias de las puntuaciones de las escalas funcionales del cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 ($p < 0.05$). En dicho estudio, después de una intervención basada en un programa de pilates, se detectaron diferencias con una población de estudio con 36 mujeres participantes en cada uno de los dos grupos establecidos (Eyigor S, et al., 2010). Para alcanzar un poder del 80% y teniendo en cuenta posibles abandonos durante el seguimiento, se estimó que cada uno de los grupos debería estar constituido por un total de 45 mujeres.

5. RECLUTAMIENTO Y EVALUACIONES BASALES

Las mujeres registradas en la base de datos de la Unidad de cáncer de mama del HUVN, y que reunían los criterios de inclusión, fueron contactadas telefónicamente hasta alcanzar un total de 100. Tras la llamada telefónica, 90 mujeres accedieron a participar y fueron citadas en la Unidad de Cáncer de Mama para explicarles el objetivo del estudio, así como los compromisos que suponía la participación en el estudio. En esta visita inicial se comprobó de nuevo que las participantes reunían los criterios de inclusión, se les proporcionó una hoja informativa del estudio y firmaron el

consentimiento informado. Las participantes fueron avisadas que serían asignadas de manera aleatoria a un grupo control o a un grupo de intervención, comprometiéndose las que recibieran la intervención no revelar ninguna información a las mujeres del grupo control. No obstante, a las que entraran en el grupo control se les aseguraba recibir la misma intervención una vez terminado el seguimiento establecido. En esta primera cita, que tuvo una duración aproximada de hora y media, se realizaron también las primeras valoraciones.

Con el objetivo de evaluar parámetros antropométricos, se pesó y midió a las mujeres con una balanza electrónica SECA con barra medidora, calculando el índice de masa corporal (IMC) en Kg/m² y también se midió la razón cintura-cadera, que es la relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura de una persona por el perímetro de su cadera, ambos en centímetros (cm).

Además de la exploración física, las participantes contestaron tres cuestionarios en la primera visita personal con el oncólogo (con la ayuda del personal investigador del estudio), que constituyó la información inicial con la que comparar una vez finalizado la intervención y seguimiento del estudio.

5.1. Cuestionarios

Cuestionario general de información sociodemográfica y de estilo de vida

La información sociodemográfica y de estilo de vida de las participantes se recogió mediante un cuestionario diseñado *ad hoc* para el estudio, que incluía preguntas relevantes para el mismo, seleccionadas de entre las incluidas en la Encuesta Nacional de Salud de España (Anexo 1); entre ellas, edad, lugar y tipo de residencia, nivel educativo, estado civil, cambios de peso a lo largo de la vida, ocupación actual y anteriores, estado económico percibido, consumo de tabaco y alcohol, horas de sueño, antecedentes médicos relevantes, e información sobre actividad física.

Cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30

El cuestionario EORTC QLQ-C30 (EORTC Quality of Life Core Questionnaire) (Anexo 2) es un cuestionario validado, específico para cáncer, que se ha utilizado en numerosos

estudios epidemiológicos con pacientes oncológicos, para valorar la calidad de vida del paciente durante la semana previa a su realización (Fayers et al., 200; Husson et al., 2019).

El cuestionario incluye 30 preguntas o ítems que valoran la calidad de vida en relación a aspectos físicos, emocionales, sociales y en general el nivel de funcionalidad de los pacientes con diagnóstico de cáncer. El cuestionario está estructurado en 5 **escalas funcionales**: funcionalidad física (5 preguntas), actividades cotidianas (2 preguntas), funcionalidad emocional (4 preguntas), funcionamiento cognitivo (2 preguntas) y funcionalidad social (2 preguntas); 3 **escalas de síntomas**: fatiga (3 preguntas), náuseas y vómitos (2 preguntas) y dolor (2 preguntas); 6 **preguntas únicas** que evalúan disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades económicas; y un apartado de **valoración de salud global** (2 preguntas). Para estimar el grado de acuerdo o desacuerdo, cada participante asigna valores entre 1 y 4 a cada ítem del cuestionario (1: en absoluto, 2: un poco, 3: bastante, 4: mucho), salvo en las dos preguntas relacionadas con el estado global de salud que se valoran de 1 a 7 (1: pésima, 7: excelente).

Las puntuaciones obtenidas se estandarizan y se obtiene un score o puntuación entre 0 y 100 (Fayers et al., 2001; Ayana et al., 2016), que determina el nivel de impacto del cáncer en el paciente oncológico en cada una de las escalas evaluadas. Una puntuación alta en las escalas de salud global y funcionalidad indica una mejor calidad de vida. Por el contrario, una mayor puntuación en la escala de síntomas y de preguntas únicas (disnea, insomnio, etc.) indica una disminución en la calidad de vida.

Cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea

Se trata de un cuestionario breve de valoración dietética constituido por 14 preguntas (Anexo 3) cortas cuya evaluación pretende ofrecer información sobre la adherencia al patrón de Dieta Mediterránea (Trichopoulou A, et al., 2003; Schröder H, et al., 2011). Cada uno de los ítems se puntúa con 1 punto ó con 0 puntos según la respuesta. Tienen una buena adherencia aquellas personas que puntúan 9 ó más de 9 ((Trichopoulou A, et al., 2003; Schröder H, et al., 2011).

5.2. Información Clínica

Al finalizar la primera visita, todas las participantes recibieron una cita para acudir al hospital en ayunas durante la semana siguiente, con objeto de obtener una muestra de sangre y proporcionar una muestra de la primera orina de la mañana.

Variables de la Historia Clínica

Los datos clínicos relevantes relacionados con el cáncer de mama se recogieron de la historia clínica de las pacientes, entre ellos, variables reproductivas (edad menarquia y menopausia, número de hijos, lactancia materna, antecedentes familiares de cáncer, uso de anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva), edad al diagnóstico del cáncer de mama, estadio tumoral (tamaño del tumor, afectación ganglionar y metástasis), características moleculares del tumor (grado de diferenciación, expresión de receptores hormonales y del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (human epidermal growth factor receptor 2, -HER2-, de sus siglas en inglés), tipo de tratamiento oncológico recibido (cirugía, quimioterapia, radioterapia, etc.), inicio y finalización de tratamiento, patrón hormonal, e información de la escala ECOG que mide el estado general de las pacientes.

Parámetros bioquímicos y marcadores tumorales

En el laboratorio de análisis del HUVN se analizaron los siguientes parámetros en las muestras de sangre obtenidas:

- Parámetros bioquímicos: Niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol expresados en mg/dl.
- Marcadores tumorales, establecidos dentro del protocolo de seguimiento de pacientes con cáncer de mama: niveles séricos de antígeno carcinoembrionario (CEA) y del antígeno carbohidrato (Ca 15,3), expresados en ng/ml.
- Parámetros proinflamatorios, como niveles séricos de interleucina 6 (IL6) e interleucina 1 (IL1), expresados en pg/ml.

5.3. Información adicional

Todas las participantes recibieron también al finalizar la primera visita inicial, dos cuestionarios de dieta adicionales que debían contestar en casa y devolver, una vez cumplimentados a los investigadores del estudio en la siguiente visita para la obtención de muestras biológicas: un cuestionario semicuantitativo validado de frecuencia de alimentos de 93 ítems disponible en: <http://bibliodieta.umh.es/files/2011/07/CFA101.pdf>) (Vioque et al., 2013), y un cuestionario de recuerdo dietético de 24 horas.

Cuestionario de frecuencia alimentaria

Con el fin de evaluar la ingesta dietética diaria de las mujeres, se les administró un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia alimentaria, validado previamente para mujeres adultas españolas (Vioque et al., 2013) (Anexo 4). El cuestionario está compuesto de 93 ítems de alimentos que pretenden recoger el promedio de la frecuencia de ingesta de los grupos de alimentos más comunes, en los últimos 12 meses previos, con 9 respuestas posibles, que van desde “nunca ó menos de 1 vez al mes” hasta “6 ó más de 6 veces al día”. La participante debe contestar con qué frecuencia toma los alimentos indicados en el último año, con 9 contestaciones posibles: nunca o menos de 1 al mes, de 1 a 3 al mes, 1 por semana, de 2 a 4 por semana, de 5 a 6 por semana, 1 al día, de 2 a 3 al día, de 4 a 5 al día o más de 6 al día. El cuestionario está dividido por grupos de alimentos: 1. Lácteos, 2. Huevos, carnes y pescados, 3. Verduras y legumbres, 4. Frutas, 5. Pan, cereales y similares, 6. Aceites y grasas, 7. Dulces y pasteles, 8. Bebidas, 9. Precocinados, preelaborados y miscelánea (Vioque J, et al., 2013).

Cuestionario de recuerdo dietético de 24 horas

Permite describir y cuantificar la ingesta de alimentos y bebidas consumidas durante las 24 horas previas, o durante el día anterior a la entrevista, desde la primera comida de la mañana hasta los últimos alimentos o bebidas consumidas por la noche. Se describe el tipo de alimento y sus características (fresco, precocinado, congelado, enlatado, en conserva), la cantidad consumida, la forma de preparación, salsas, aliños y condimentos utilizados, así como el lugar y hora de consumición (en casa, fuera de casa) (Anexo 5).

6. ALEATORIZACIÓN

Una vez obtenida la información básica inicial, las participantes elegibles fueron asignadas de manera aleatoria a un grupo de intervención o a un grupo control (1:1), de forma estratificada y con enmascaramiento, con el objetivo de contar con dos grupos homogéneos y equilibrados en la distribución de todos aquellos factores que pudieran sesgar los resultados del estudio. Se utilizó para ello un procedimiento de aleatorización minimizada mediante el programa R, realizado por el personal técnico estadístico independiente de la Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO), que desconocía las características de las participantes del estudio. Se obtuvieron dos grupos y se comprobó que no diferían significativamente en edad, estadio tumoral y características del tumor, según expresión de receptores hormonales de estrógeno y progesterona, y según estado del receptor HER2.

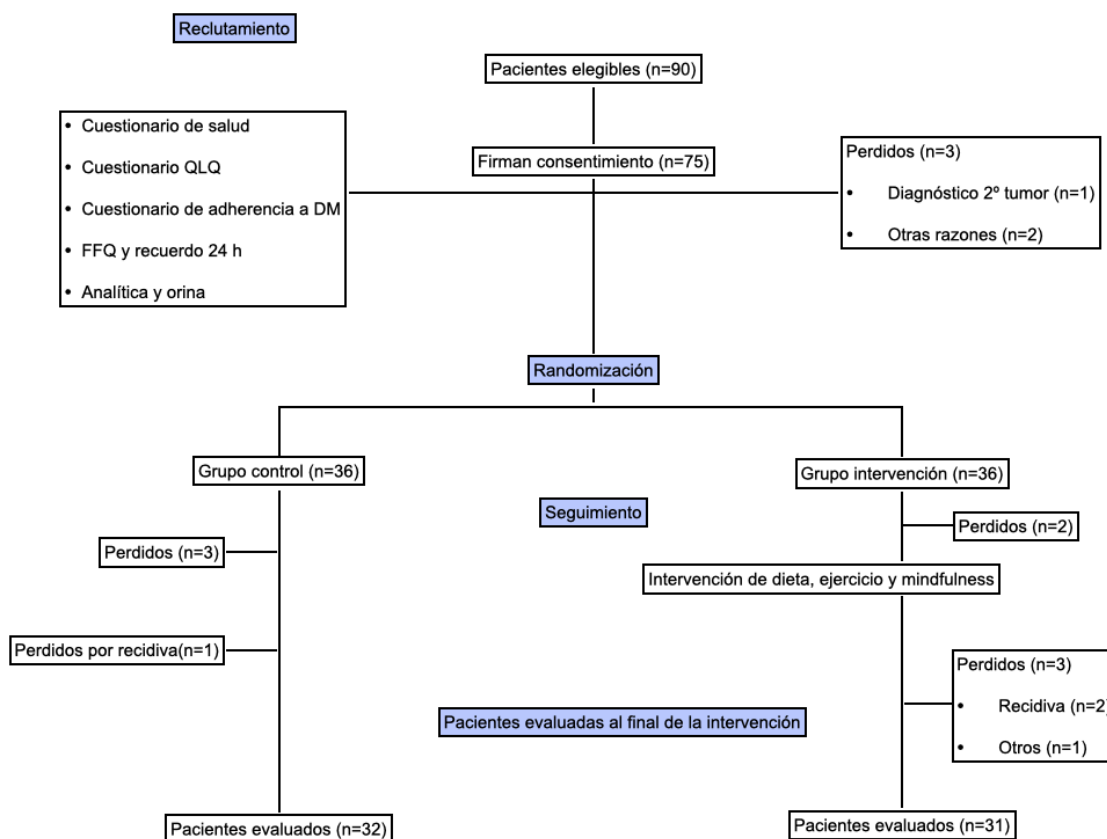


Figura 10: Diagrama de flujo CONSORT para el reclutamiento.

7. PROGRAMA DE INTERVENCIÓN Y SEGUIMIENTO

Las mujeres del grupo de intervención recibieron un programa de formación sobre hábitos de dieta saludable, un programa de ejercicio físico y un taller de atención plena (mindfulness), mientras que las mujeres en el grupo control siguieron con el seguimiento estándar establecido en la Unidad de mama del HUVN, y no recibieron ningún tipo de formación específica en estilo de vida.

Se realizó un seguimiento de 6 meses a todas las mujeres de ambos grupos (hasta septiembre de 2016), y al final del mismo todas las participantes volvieron a cumplimentar los cuestionarios de calidad de vida y adherencia a dieta mediterránea que habían rellenado en la visita inicial. Se recogió también de las historias clínicas, los parámetros bioquímicos, proinflamatorios y los marcadores tumorales incluidos, de las revisiones analíticas realizadas en la consulta de oncología en fechas cercanas a la finalización del seguimiento.

Aprovechando estas revisiones cercanas a la finalización del seguimiento, se volvió a pesar y medir a las mujeres con una misma balanza electrónica SECA con barra medidora, calculando el índice de masa corporal (IMC) en Kg/m² y también la razón cintura-cadera.

7.1. INTERVENCIÓN DIETÉTICA

El programa de intervención comenzó en febrero de 2016. Las mujeres asignadas a este grupo recibieron un programa formativo de hábitos dietéticos que se estructuró en tres talleres de 4 horas de duración cada uno. El programa incluyó información sobre patrones de alimentación saludable para población general y para pacientes con cáncer, así como información sobre los beneficios de la dieta mediterránea y del control del peso, además de otros factores de riesgo y preventivos en cáncer de mama.

En los talleres se explicaron y comentaron las recomendaciones dietéticas específicas para las personas con cáncer, elaboradas por diferentes organismos como la Organización Mundial de la Salud, la American Cancer Society (ACS), o el Código Europeo Contra el Cáncer. Se impartieron pautas y conocimientos detallados sobre cómo los diferentes alimentos favorecen o perjudican la salud de las personas, sobre métodos saludables para la preparación de los alimentos, y sobre cantidad y tamaño de

las porciones de ingesta, entre otros aspectos nutricionales. Los talleres pretendían suministrar asesoramiento, con base científica, sobre el papel de la alimentación en la prevención del cáncer en general, y del cáncer de mama en particular.

En el primer taller se enfatizaron los efectos positivos de ciertos grupos de alimentos (frutas, verduras, frutos secos, legumbres, pescado, productos lácteos, etc.) y los efectos negativos de otros (carnes rojas y procesadas, productos con alto contenido en grasa saturadas y de baja calidad, alimentos refinados y ultraprocesados, etc.). Se dieron recomendaciones sobre hidratación y bebidas a evitar (azucaradas y alcohólicas), y sobre la ingesta de sal y el uso de especias. Se informó a las participantes de la posibilidad de exposición a contaminantes ambientales -disruptores endocrinos- a través del uso de utensilios y productos de consumo diario, con el objetivo de reducir la exposición a estos contaminantes (favoreciendo, por ejemplo, el uso de alimentos frescos frente a los procesados, la conveniencia de determinados tipos de cocinado y de usar utensilios de madera, vidrio y acero inoxidable, frente a otros de material plástico). Al final del taller, las mujeres recibieron un folleto con el resumen de la información recibida y una tabla con opciones dietéticas flexibles para un período de dos semanas.

En el segundo taller, programado dos meses después, se repitieron y discutieron los puntos principales del primer taller, abordando dudas y preguntas. En el tercer taller cada participante presentó un menú saludable que incluía un entrante, un plato principal y un postre, que exponía al resto de participantes. Además de compartir recetas, el objetivo de este último taller era familiarizar a las mujeres con alimentos saludables y métodos adecuados de cocinado.

7.2. INTERVENCIÓN FÍSICA

Durante un período de siete semanas, entre marzo y abril de 2016, las mujeres del grupo de intervención asistieron a una clase de 60 minutos tres veces por semana en la Unidad de Apoyo e Investigación "Cuídate" para pacientes oncológicos. El taller fue dirigido por fisioterapeutas y profesionales de la salud de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada. Las clases incluyeron ejercicios básicos de extremidades superiores e inferiores, sesiones de estiramiento focalizadas y centradas en las extremidades superiores. Adicionalmente, una vez a la semana se impartieron clases de sevillanas y flamenco con el objetivo de disminuir el volumen del linfedema del brazo afecto por linfadenectomía, así como reducir sus síntomas y progresión.

Cada sesión de actividad física comenzó con un calentamiento de 10 minutos (juegos, caminar rápido, etc.), seguido de un período de 30 minutos de circuitos de ejercicio para diferentes áreas del cuerpo, realizando cada ejercicio de 6 a 8 veces y repitiendo cada circuito 3 veces. Las clases terminaron con un período de enfriamiento de 10 minutos de estiramientos dirigidos. La clase de baile semanal comenzó con un calentamiento de 10 minutos (movilización de tobillos, rodillas, caderas, hombros y cabeza), seguido de un período de 30 minutos para aprender las posiciones y movimientos necesarios para bailar sevillanas y flamenco.

Durante los talleres de actividad física se evaluaron distintas capacidades y funciones de las participantes, tanto al inicio como al finalizar la intervención:

Escala Modificada de Borg (Borg Modified Scale): sobre una escala visual de 0-10 (Anexo 6), donde 0 es la ausencia de Fatiga/Disnea y 10 es la máxima fatiga que las pacientes puedan sufrir, se les pide que indiquen un valor acorde al grado de cansancio/disnea tras haber realizado los test físicos (Grant et al., 1999).

Test de Fuerza de prensión, utilizado para evaluar la función muscular. La fuerza de prensión se determina mediante el uso de un dinamómetro digital de precisión 0,1 kg con agarre ajustable (TKK 5101 Grip-D; Takey, Tokyo, Japan). Los pacientes deben mantener una posición de bipedestación durante el test con el brazo en extensión a lo largo del tronco y sujetando el dinamómetro con la mano a evaluar. Se le pide que apriete tan fuerte como pueda. Cada paciente debe hacer tres intentos (alternativamente con las dos manos) y con un descanso de un minuto entre cada intento. La media de los tres intentos será el resultado de la prueba. La distancia de agarre se realizó siguiendo un protocolo previamente publicado (Ruiz, et al., 2006). Este test ha demostrado ser válido y fiable (España-Romero et al., 2010) y ha sido descrito como una correlación fiable de la calidad de vida y el estado de salud en supervivientes de cáncer (Cantarero-Villanueva et al., 2012).

Test de equilibrio o de Flamingo para evaluar la habilidad de mantener el equilibrio sobre una sola pierna. En esta prueba el sujeto está de pie sobre una viga en su pie preferido, dobla la pierna libre hacia atrás y agarra la parte posterior del pie con la mano del mismo lado, de pie, como un flamenco. El procedimiento es el siguiente: se pone en marcha el cronómetro cuando el sujeto está en la posición descrita, se detiene el cronómetro cada vez que el sujeto pierde el equilibrio, empezar a cronometrar de nuevo

hasta que se pierde el equilibrio y contando el número de caídas en 60 segundos de equilibrio. Si hay más de 15 caídas en los primeros 30 segundos, se termina la prueba y se da una puntuación de cero. A mayor número de caídas, peor capacidad para mantener el equilibrio y peor resultado se obtiene (García, 2001).

Test de movilidad de hombro, que permite la medición goniométrica para la movilidad del hombro en abducción, adducción, rotación interna, rotación externa, flexión y extensión de hombro a través de la combinación de varios test que exploran los músculos del manguito rotador junto con el músculo bíceps (McRae, 2006; Daniels, 2014) (Anexo 7). Los tests empleados fueron los siguientes:

-*Test de Jobe o empty-can test* (Anexo 8). Se trata de un test que explora el músculo supraespinoso que se encarga de la abducción del brazo. Para realizar este test se le pide al paciente que extienda ambos brazos (abducción a 90º) con los pulgares dirigidos hacia el suelo (rotación interna) y debe mantenerlos mientras el examinador hace resistencia hacia abajo. Si el paciente no resiste la fuerza ejercida, debe sospecharse una rotura del músculo supraespinoso. Si resiste la fuerza pero presenta dolor, habrá que pensar que se trate de una tendinitis del mismo músculo.

-*Test del Infraespinoso o de rotación externa resistida* (Anexo 9). Este test como su nombre indica explora el músculo infraespinoso cuya función en el hombro es la realización de la rotación externa. Para realizar el test se le pide al paciente que disponga sus codos a 90º pegados al costado. El examinador realizará resistencia medial mientras que el paciente deberá resistir empujando con los brazos hacia fuera. Si el paciente presenta dolor al realizar este test debe pensarse en una tendinitis del músculo infraespinoso. En el hombro existe otro músculo que se encarga de la rotación externa junto con el infraespinoso y se trata del músculo redondo menor. Este músculo también se explora con este test, es decir, el test de la rotación externa resistida explora conjuntamente el músculo infraespinoso y el redondo menor ya que ambos se encargan de la rotación externa del hombro (ANEXO 4).

-*Test de Gerber o Lit-off test* (Anexo 10). Este test explora el músculo subescapular que se encarga de la rotación interna del hombro. Para realizar el test, el explorador lleva el brazo del paciente por detrás de la espalda con el codo en flexión de 90º y el dorso de la mano pegando a la zona lumbar. El paciente debe separar la mano de su espalda en contra de la resistencia. El dolor en la cara anterior del hombro o la incapacidad del paciente para separar la mano, indican patología del músculo subescapular.

-*Test de Yegarson o palm-up test* (Anexo 11). Este test explora el músculo bíceps braquial, que aunque no forma parte del manguito de los rotadores del hombro, es muy importante ya que realiza distintas acciones. Se encarga tanto de la flexión y la supinación del codo, como de la flexión, abducción del hombro y además estabiliza la cabeza humeral y por tanto la articulación del hombro. Este test se realiza con el codo del paciente a 90º y pegado al costado, el paciente deberá realizar supinación activa mientras el examinador ejerce resistencia desde la muñeca del paciente. Si esta acción produce dolor en región bicipital (cara anterior del brazo), deberá pensarse en la afectación del bíceps braquial.

7.3. MINDFULNESS O ATENCIÓN PLENA

Durante un período de cuatro semanas, durante el mes de mayo de 2016, las mujeres del grupo de intervención asistieron a dos sesiones semanales de 90 minutos para la reducción de estrés basada en la atención plena (MBSR – siglas en inglés). Los talleres de mindfulness estuvieron supervisados por un psicólogo, capacitado en MBSR, que colaboró en el proyecto de investigación. El taller siguió un programa similar de MBSR, publicado con anterioridad (Davidson et al., 2003), enfocado en la práctica de la atención plena a través de la meditación y el yoga.

Durante el taller de mindfulness se evaluó el grado de depresión y de atención plena de las participantes al inicio y al final del programado MBSR:

Escala de Autoevaluación para la Depresión de Zung (Anexo 12), formada por 20 frases relacionadas con la depresión, formuladas la mitad en términos positivos y la otra mitad en términos negativos, que recogen tanto síntomas somáticos como cognitivos, con 8 ítems para cada grupo (Zung, 1965). La escala incluye además dos ítems en relación al estado de ánimo y otros dos a síntomas psicomotores. El paciente cuantifica la frecuencia de los síntomas no la intensidad, utilizando una escala de Likert de 4 puntos [1 (raramente o nunca), 4 (casi todo el tiempo o siempre)]. El marco temporal establecido hizo referencia a “su situación actual”, o a la semana previa.

Five Facets of Mindfulness Questionnaire (FFMQ) (Anexo 13), consta de 39 ítems, subdivididos en cinco categorías: i) observar, notar o atender a las experiencias internas y externas, como sensaciones corporales, cogniciones, emociones, visiones, sonidos,

y olores; ii) describir y nombrar las experiencias observadas con palabras, pero sin establecer un juicio ni un análisis conceptual sobre ellas; iii) actuar conscientemente y focalizar la atención sobre cada actividad que se realiza en cada momento (Baer et al., 2008); iv) no juzgar la propia experiencia tomando una posición no evaluativa frente a las experiencias del momento presente, para que éstas sean aceptadas y permitidas en la conciencia, sin intentar evitarlas, cambiarlas o escapar de ellas (Baer et al., 2008); v) no reaccionar ante la propia experiencia permitiendo que los sentimientos y emociones fluyan, sin dejarse «atrapar» o dejarse llevar por ellos (Baer et al., 2008).

Las pacientes indicaron si estaban de acuerdo con cada ítem a través de una escala Likert con un rango de 1, si era nunca o muy raramente verdad, a 5, si era muy a menudo o siempre verdad.

Mindful Attention Awareness Scale (MAAS) (Anexo 14) que evalúa, de forma global, la capacidad y disposición de un individuo de estar atento y consciente de la experiencia del momento presente en la vida cotidiana. La escala consta de 15 ítems con una visión del constructo de mindfulness centrada en la variable atención/conciencia. El instrumento puede ser utilizado en sujetos con o sin experiencia en meditación.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables obtenidas a partir de los cuestionarios, del examen físico, de la evaluación de la calidad de vida y del análisis de las muestras biológicas. Se calcularon los valores promedio (desviación estándar) y mediana (percentiles 25 y 75) para las variables cuantitativas y los porcentajes para variables cualitativas. La normalidad de la distribución de las variables fue examinada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las pruebas t de Student, Wilcoxon y/o U de Mann Whitney fueron usadas para las comparaciones entre los grupos establecidos respecto a las características demográficas iniciales, de calidad de vida, así como para las características clínicas. La prueba no paramétrica de Wilcoxon fue implementada para las comparaciones de las variables de estudio, antes y después de la intervención. Cuando las variables no se ajustaban a la normalidad, se han utilizado pruebas no paramétricas (Kruskal Wallis y Mann-Whitney) para evaluar las diferencias entre los grupos control e intervención, al principio y al final del estudio. En todos los tests realizados se consideró la significación estadística para $p \leq 0,01$ y $p \leq 0,05$, y la tendencia

a la significación estadística para $p \leq 0,1$. Los análisis fueron llevados a cabo usando el programa estadístico SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por razones éticas, el grupo control recibió la misma información del programa de intervención después del período de seguimiento. Se realizaron talleres donde participaron pacientes de ambos grupos. Estos talleres fueron muy enriquecedores porque no sólo se aportó información teórica al grupo control, sino que las pacientes del grupo de intervención reforzaron toda esta información con su propia experiencia, animando así al resto de mujeres a adquirir hábitos de vida saludable para mejorar su calidad de vida y el pronóstico de la enfermedad.



RESULTADOS




V. RESULTADOS

1. Influencia de un programa multidisciplinar de dieta, ejercicio y atención plena en la calidad de vida de las supervivientes de cáncer de mama en estadio IIA-IIB

Ruiz-Vozmediano J, Löhnchen S, Jurado L, et al. Influence of a Multidisciplinary Program of Diet, Exercise, and Mindfulness on the Quality of Life of Stage IIA-IIB Breast Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther.* 2020;19:1534735420924757. doi:10.1177/1534735420924757

Índice de impacto: 8/24 Q2, T1 en el área “Integrative and Complementary Medicine”

Influence of a Multidisciplinary Program of Diet, Exercise, and Mindfulness on the Quality of Life of Stage IIA-IIB Breast Cancer Survivors

Integrative Cancer Therapies
Volume 19: 1–11
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1534735420924757
journals.sagepub.com/home/ict


Julia Ruiz-Vozmediano, MD¹ , Sarah Löhnchen², Lucas Jurado³,
Rosario Recio⁴, Andrea Rodríguez-Carrillo², Miriam López²,
Vicente Mustieles, PhD^{2,5}, Manuela Expósito⁴,
Manuel Arroyo-Morales, MD, PhD⁴, and Mariana F. Fernández, PhD^{2,4,5}

Abstract

Background: Integrative oncology has proven to be a useful approach to control cancer symptoms and improve the quality of life (QoL) and overall health of patients, delivering integrated patient care at both physical and emotional levels. The objective of this randomized trial was to evaluate the effects of a triple intervention program on the QoL and lifestyle of women with breast cancer. **Methods:** Seventy-five survivors of stage IIA-IIB breast cancer were randomized into 2 groups. The intervention group (IG) received a 6-month dietary, exercise, and mindfulness program that was not offered to the control group (CG). Data were gathered at baseline and at 6 months postintervention on QoL and adherence to Mediterranean diet using clinical markers and validated questionnaires. Between-group differences at baseline and 3 months postintervention were analyzed using Student's *t* test for related samples and the Wilcoxon and Mann-Whitney *U* tests. **Results:** At 6 months postintervention, the IG showed significant improvements versus CG in physical functioning ($p = .027$), role functioning ($p = .028$), and Mediterranean diet adherence ($p = .02$) and a significant reduction in body mass index ($p = .04$) and weight ($p = .05$), with a mean weight loss of 0.7 kg versus a gain of 0.55 kg by the CG ($p = .05$). Dyspnea symptoms were also increased in the CG versus IG ($p = .066$). **Conclusions:** These results demonstrate that an integrative dietary, physical activity, and mindfulness program enhances the QoL and healthy lifestyle of stage IIA-IIB breast cancer survivors. Cancer symptoms may be better managed by the implementation of multimodal rather than isolated interventions.

Keywords

integrative oncology, breast cancer, quality of life, diet, exercise, mindfulness

Submitted December 5, 2019; revised April 1, 2020; accepted April 17, 2020

Introduction

The World Health Organization has estimated that modifiable risk factors are responsible for up to a third of cancer cases. Increasing attention is being given to primary prevention campaigns against cancer, and the European code against cancer includes 12 research-based recommendations to reduce its incidence of this disease.¹⁻³ Despite these efforts, the incidence of cancer continues to increase every year.⁴

Breast cancer (BC) is the most frequent cancer among women worldwide and is the leading cause of cancer death among women in middle- and high-income countries.⁴ The

earlier diagnosis of BC and improvements in its treatment have increased the BC survival rate.⁴ However, repercussions of the disease and its treatment are responsible for

¹“Virgen de las Nieves” University Hospital, Granada, Spain

²University of Granada, Granada, Spain

³Mixed University Sport and Health Institute, Granada, Spain

⁴Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Granada, Spain

⁵Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBERESP), Spain

Corresponding Author:

Mariana F. Fernández, Department of Radiology and Physical Medicine, University of Granada, Av. de la Investigación, 11, Granada 18016, Spain.
Email: marieta@ugr.es



physical and neuropsychological symptoms that can impair the health-related quality of life (QoL) of survivors over the medium and long term.⁵

The World Cancer Research Fund conducted a systematic review of epidemiological studies on women living with BC, including those who recovered from the disease, examining the relationship of life style choices with the prognosis of patients, and the risk of recurrence in survivors; it highlighted the importance of a healthy body weight, the performance of physical exercise, and the consumption of a healthy diet.⁶ Specifically, the review recommended a diet with high fiber content, low fat (especially saturated fat) content, and a reduced consumption of meat and processed food products. This is similar to the Mediterranean diet (MD) pattern,⁷ which has been found to reduce the risk of BC, especially the most aggressive tumors, by up to 30% and to increase the likelihood of survival.^{8,9,10}

The relationship between physical exercise and survival after a BC diagnosis was addressed in a recent meta-analysis that included 12 108 women.¹¹ It found that exercise reduced the risk of death from BC by 30% and of death from any cause by 41%, percentages that rose to 50% and 64%, respectively, for women with hormone receptor–positive tumors.¹¹ Physical activity has also been reported to reduce the likelihood of recurrence and metastatic spread.¹² Mechanisms underlying the effects of physical activity include the following: reductions in fasting glucose and insulin levels, insulin resistance, insulin-like growth factor-1 secretion, and inflammatory parameters, and increases in Treg and NK cell counts.¹² In addition, exercise can reduce oxidative stress and free radical damage by increasing antioxidant and adiponectin levels and decreasing leptin levels (by reducing adipose tissue mass).¹²

Psychological interventions have been found to improve the health of patients with BC,^{13,14} and meditation has been used as a complementary approach.¹⁵ It has been proposed that meditation can improve the immune system of patients, besides contributing to their emotional healing.¹⁶ Various randomized trials have supported the benefits of mindfulness interventions to reduce stress in BC patients and to improve their symptoms and QoL.¹⁷⁻¹⁹

The primary objective of the present trial was to evaluate whether a triple intervention program (nutrition, physical exercise, and mindfulness) after conventional treatment can improve the QoL, symptoms, and complications of patients with BC and promote their weight control and a healthy lifestyle.

Methods

Participant Recruitment and Inclusion/Exclusion Criteria

Participants were recruited from among women with stage IIA-IIB BC attended by the Oncology Mammary Unit of a

level-3 hospital in Granada, Southern Spain (University Hospital “Virgen de las Nieves”, HUVN), who had completed their cancer treatment more than 12 months earlier. Inclusion criteria were (a) age >18 years; (b) residence in the city or metropolitan area of Granada; (c) absence of physical or psychological limitations impeding participation in the program; and (d) no receipt of specific physical exercise or meditation training or advice from a nutrition specialist.

Before recruitment started, the study was approved by the Clinical Research Ethics Committees of the hospital and the Andalusian Biomedical Research Ethics Committee. At recruitment, the aims of the study were explained to potential participants, who all gave their written informed consent. The study complied with the principles of the Declaration of Helsinki and Spanish Legislation on Clinical Research (Decreets 561/1993 and 033/2004), and the protocol was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04150484).

Baseline Interview

After providing written consent, the women attended an initial interview in which an ad hoc questionnaire was used to gather sociodemographic, lifestyle, and clinical data. These included the following: age, place of residence, type of housing, educational level, marital status, weight changes throughout life, present and previous occupations, self-perceived economic status, medical history, tobacco and alcohol consumption, hours of sleep, and physical activity, among others. The weight and height of participants were measured using a SECA electronic scale. Participants also completed the questionnaire of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 scale^{20,21} to evaluate their QoL. This 30-item questionnaire has been widely used to assess the health-related QoL of cancer patients in international clinical trials.²¹ Items are grouped in 5 functional domains (physical [5 items], role [2 items], cognitive [2 items], emotional [4 items], and social [2 items]), 3 symptom domains (fatigue [3 items], pain [2 items], nausea and vomiting [2 items]), 1 global health QoL domain (2 items), and 6 single items (appetite loss, diarrhea, dyspnea, constipation, insomnia, financial impact). All domain/symptom scores were converted to scores ranging from 0 to 100 using the scoring manual.²⁰ Higher scores for the functional and global QoL domains indicate better functioning and QoL, whereas higher scores for the symptom and single items indicate worse symptoms and conditions.

Participants also completed a validated semiquantitative 93-item Food Frequency Questionnaire (<http://bibliodieta.umh.es/files/2011/07/CFA101.pdf>)²² and a 24-hour dietary recall questionnaire. A 14-item Mediterranean diet adherence questionnaire, which excluded alcohol consumption,^{23,24} was administered in a face-to-face interview.

Participants were then given an appointment a few days later (beginning of January 2016) to provide a fasting blood

sample at the Oncology Mammary Unit of the hospital for analysis of glucose, triglycerides, and cholesterol levels (mg/dL), and tumor markers (carcinoembryonic antigen [CEA] and cancer antigen [CA 15.3]), and a full blood count.

Randomization

Eligible participants were allocated 1:1 to the intervention group (IG) or control group (CG) in a nonmasked stratified manner using a computerized minimized-randomization procedure with the R program and by an independent statistician blinded to intervention allocation throughout the study, obtaining 2 groups that were similar in age, tumor stage, tumor hormone receptor status (estrogen receptor and her2 status), and hormone treatment.

Intervention Program

Women in the IG received a 6-month program on dietary habits, physical activity, and mindfulness. They were asked to keep the contents of the course confidential until the end of the follow-up period.

Dietary Intervention. In February 2016, the IG took part in three 5-hour workshops on healthy eating patterns for the general population and cancer patients and received information on risk factors for BC and on preventive factors, including the recommendations of the European Code Against Cancer, the benefits of the MD, and the control of weight and energy intake. The workshops emphasized the positive effects of certain foods and food groups (fruits, vegetables, nuts, grains, legumes, fish, dairy products, etc) and the negative effects of others (red/processed meats, high-fat products, etc). Recommendations were given on hydration and drinks to be avoided (sugary and alcoholic) and on the reduction of salt and the use of spices. Other related information included ideas for healthy food preparation and grocery shopping, among others. At the end of the workshop, the women received a leaflet with a summary of the information received and a chart giving flexible dietary options for a 2-week period.

A second “refresher” workshop was held after a 2-month interval, repeating and discussing the main points in the first workshop, addressing doubts and questions. A third meeting was then organized, to which each participant described a healthy menu consisting of a starter, main course, and dessert, and passed on the recipes for the dishes. Besides the sharing of recipes, the aim of this last workshop was to familiarize the women with unknown healthy foods and cooking methods.

Physical Activity Intervention. During a 7-week period (March–April 2016), women in the IG attended a 60-minute class 3

times per week at the “Cuidate” Support and Research Unit for Oncology Patients. It was run by physiotherapists and health care professionals from the School of Health Sciences (University of Granada). The classes included core, upper limb, and lower limb exercises, targeted stretching sessions focused on the upper limbs and, once a week, Spanish dancing (*Sevillanas* and *Flamenco*). Each exercise session started with a 10-minute warm-up (games, walking fast, etc), followed by a 30-minute period of exercise circuits for different areas of the body, performing each exercise 6 to 8 times, and repeating each circuit 3 times, and it ended with a 10-minute cool-down period of targeted stretching. The weekly dance class started with a 10-minute warm-up (mobilization of ankles, knees, hips, shoulders, and head), followed by a 30-minute period to learn the positions and movements required for dancing *Sevillanas* and *Flamenco*.

Mindfulness Intervention. During a 4-week period (May 2016), the women in the IG attended a twice-weekly 90-minute mindfulness-based stress reduction (MBSR) session, supervised by an MBSR-trained psychologist involved in the research project. The program was a slight modification of a previously published 8-week MBSR program²⁵ focused on the practice of mindfulness through meditation and yoga.

Follow-up of Breast Cancer Women

A follow-up of all participants (IG and CG) was conducted at 6 months after the end of the intervention, measuring their weight, QoL, Mediterranean Diet adherence questionnaire, and blood parameters using the same procedures as at baseline. Two main study outcomes were considered: the change between baseline and follow-up in QoL (functional and symptom scales) and complications; and the change in weight, healthy lifestyle habits, and blood parameters. For ethical reasons, the CG received the same intervention program after the follow-up period.

Statistical Analysis

The sample size was estimated to achieve a power of 80% to detect a significant postintervention improvement in EORTC QLQ-C30 functional scores ($p < .05$), based on a previous study,²⁶ calculating a minimum number of 36 women in each study group. The sample size was increased to 45 women per group to allow for possible dropouts.

In a descriptive statistical analysis, mean (standard deviation), and median (25 and 75 percentiles) values were calculated for quantitative variables and percentages for qualitative variables. Student’s *t*, Wilcoxon, and/or Mann-Whitney *U* tests were used for between-group comparisons in baseline demographics, QoL, and clinical characteristics, and the nonparametric Wilcoxon test for comparisons

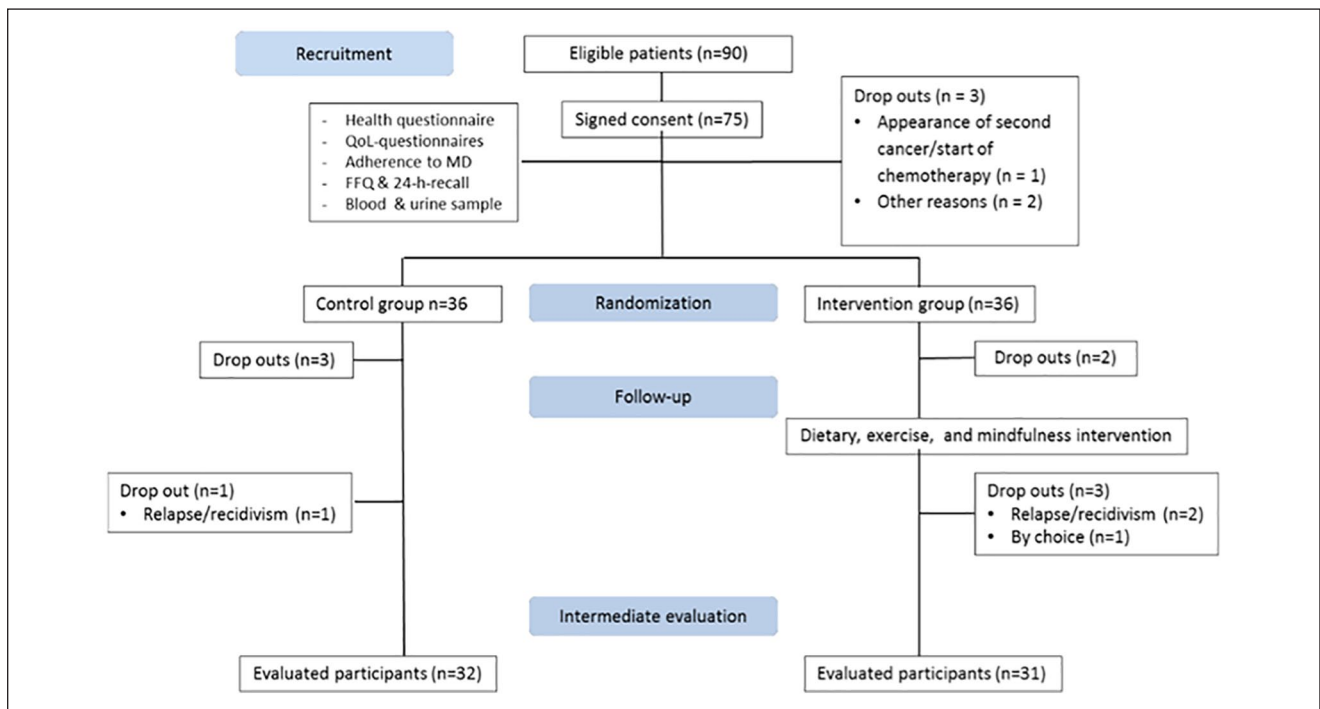


Figure 1. The CONSORT flow diagram.

between before and after the intervention. The Mann-Whitney U test was used to compare differences between CG and IG at the follow-up. $p < .05$ was considered significant in all tests.

Results

Between September 2015 and November 2015, 100 women attending the Oncology Mammary Unit of the HUVN who had completed their cancer treatment more than 12 months earlier were invited to participate in this study, and eligibility criteria were met by 90 of these. Out of the 75 who initially provided written consent to participation, 3 were lost to the baseline appointment (1 for second cancer diagnosis and 2 for other reasons), leaving a final sample of 72 women (36 in each group). Subsequently, 5 women in the IG and 4 in the CG were lost to the follow-up, leaving a final sample of 31 women in the IG and 32 in the CG (Figure 1).

Baseline Characteristics of Study Population

Table 1 displays the baseline sociodemographic data of the IG and CG, and Table 2 exhibits their dietary characteristics. No statistically significant between-group differences were found in any of these variables at baseline. The mean age was 48.33 ± 7.72 years in the CG and 51.32 ± 10.15 years in the IG. According to their body mass index values, 21.21% of the CG were overweight and 27.27% were obese;

while 29.41% of the IG were overweight and 35.29% were obese. A normal weight was recorded in 51.52% of the CG and in 35.29% of the IG (35.29%). Some physical activity was performed by 39.39% of the CG and by 55.88% of the IG (Table 1). In the CG, 51.52% were ex-smokers, 30.30% had never smoked, and 18.18% were current smokers. In the IG, 29.41% were ex-smokers, 50% had never smoked, and 20.59% were current smokers. Alcoholic beverages were consumed by 81.8% of the CG and 82.4% of the IG (Table 1).

As shown in Table 2, a low MD adherence (<9 points) was observed in 69.7% of the CG and 55.9% of the IG. The mean caloric intake was 1806.3 kcal in the CG and 1714 kcal in the IG. In the CG, the macronutrient distribution was 45.2% carbohydrates, 38.6% fat, 15.4% proteins, with a fiber intake of 17.2 g. In the IG, it was 46.8% carbohydrates, 36.0% fat, 16.5% proteins, with a fiber intake of 20.0 g (Table 2).

The breast tumor characteristics of the 2 groups are summarized in Table 3.

Evaluation of Outcome Variables Pre-and Postintervention

All 3 nutrition workshops were completed by 90% of the women in the IG, the exercise program was completed by 70%, and the mindfulness intervention program by 59%. Only 15 patients completed $\geq 75\%$ of the whole program

Table 1. Baseline Sociodemographic Characteristics of the Study Population.

Variables	Control Group (n = 33)			Intervention Group (n = 34)		
	Mean (SD)	P25	P75	Mean (SD)	P25	P75
Age (years)	48.33 ± 7.72	41	54	51.32 ± 10.15	44	59.25
	N	%		N	%	
BMI (kg/m ²)						
Normal weight	17	51.52		12	35.29	
Overweight	7	21.21		10	29.41	
Obese	9	27.27		12	35.29	
Residence						
Urban	20	60.61		19	55.88	
Rural	13	39.39		15	44.12	
Education						
Up to primary school	15	45.45		16	47.06	
Secondary school	7	21.21		6	17.65	
University degree	11	33.33		12	35.29	
Income level						
Low	13	39.39		11	32.35	
Middle	20	60.61		23	67.65	
Marital status						
Single	4	12.12		8	23.53	
With partner	26	78.79		23	67.65	
Divorced/widowed	3	9.09		3	8.82	
Employment/labor condition						
Unemployed	9	27.27		10	29.41	
Employed	23	69.70		23	67.65	
Retired	1	3.03		1	2.94	
Type of occupation						
Sedentary	10	30.30		7	20.59	
Standing	17	51.52		12	35.29	
Physical work	6	18.18		15	44.12	
Tobacco habit						
Never smoked	10	30.30		17	50.00	
Ex-smoker	17	51.52		10	29.41	
Current smoker	6	18.18		7	20.59	
Alcohol						
No	6	18.2		6	17.6	
Yes	27	81.8		28	82.4	
Physical activity						
No	20	60.61		15	44.12	
Yes	13	39.39		19	55.88	

Abbreviations: SD, standard deviation; P, percentile; BMI, body mass index.

(3 dietary workshops, 21 physical exercise classes, and 8 mindfulness sessions), mainly due to their entry into employment. The main outcome variables (including QoL and clinical data) were available for all study participants at both baseline and follow-up.

Quality of Life. In the IG, significant differences were found between baseline and the follow-up at 6 months in physical (73% vs 87% [$p = .001$], role 83% vs 100% [$p = .05$]), and

social functioning (67% vs 100% [$p = .019$]), but not in cognitive or global health QoL status (62.5% vs 67% [$p = .59$]) or in symptoms, although there was a nonsignificant decrease in fatigue. In the CG, a significant increase was observed in the frequency of dyspnea symptoms (from 0% to 16% [$p = .014$]) and fatigue (from 22% to 28% [$p = .053$]; Table 4). In the comparison of data at the 6-month follow-up, the IG showed significantly greater improvements in physical and role functioning ($p = .027$ and $.028$, respectively),

Table 2. Baseline Dietary Characteristics of the Study Population.

	Control Group (n = 33)			Intervention Group (n = 34)		
	Mean (SD)	P25	P75	Mean (SD)	P25	P75
Total energy (kcal)	1806.3 ± 626.8	1308.8	2161.8	1714.0 ± 533.6	1389.0	1976.1
Carbohydrates (%)	45.2 ± 11.3	38.2	49.4	46.8 ± 7.4	43.1	51.8
Fat (%)	38.6 ± 10.7	32.0	46.9	36.0 ± 5.8	31.9	39.0
Proteins (%)	15.4 ± 5.3	11.5	18.3	16.5 ± 4.2	13.5	19.0
Dietary fiber (g)	17.2 ± 6.0	13.7	21.5	20.0 ± 8.7	14.8	24.5

	Control Group (n = 33)		Intervention Group (n = 34 ^a)	
	N	%	n	%
Mediterranean diet ^{a,b}				
Low adherence	23	69.7	19	55.9
Good adherence	10	30.3	14	41.2

Abbreviations: SD, standard deviation; P, percentile.

^aOne questionnaire of Adherence to Mediterranean diet was not evaluated because of the participant's complete lack of olfaction and taste after breast cancer treatment.

^bLow adherence (<9 points); good adherence (≥9 points).

Table 3. Baseline Clinical Characteristics of the Study Population^a.

	Control Group (n = 33)		Intervention Group (n = 34)	
	N	%	n	%
Family history of breast cancer				
No	16 ^b	50.00	23 ^b	69.70
Yes	16 ^b	50.00	10 ^b	30.30
Family history of other cancers				
No	13	39.39	13	38.23
Yes	20	60.61	21	61.77
ER				
Positive	30 ^b	93.75	26 ^b	78.79
Negative	2 ^b	6.25	7 ^b	21.21
HER2				
Positive	5 ^b	15.63	7 ^b	21.21
Negative	27 ^b	84.37	26 ^b	78.79
Stage				
IIA	13	39.39	19	55.88
IIB	19	57.57	13	38.23
Unknown	1	3.03	2	5.88
Hormone therapy				
No	5	15.15	4	11.76
Yes	28	84.85	30	88.24

Abbreviations: ER, estrogen receptor; HER-2, human epidermal growth factor receptor 2.

^aIn some groups, the sum of participants differs from the total number because information was missing from medical records.

^bNo data for one woman.

while the CG showed a close-to-significant increase in dyspnea symptoms in comparison with the IG ($p = .066$; Table 5).

Weight Change and MD Adherence. In the IG, a significant increase between baseline and 6-month follow-up was observed in mean MD adherence score (from 7 to 10 points, $p = .008$) and in the percentage of women with good MD adherence (>9 points; from 44% to 73% [$p = .035$]; Table 4). At the 6-month follow-up, a significant difference between IG and CG was found in the percentage with good MD adherence (73% of IG vs 22% of CG, $p < .001$), in the mean MD adherence score (8 for CG and 10 for IG, $p < .001$; Table 4), in weight gain (gain of 550 g for CG vs loss of 720 g for IG, $p = .05$), and in body mass index ($p = .04$; Table 5).

Clinical Measurements. Between baseline and the end of the follow-up, total cholesterol, low-density lipoprotein, and high-density lipoprotein were significantly reduced in both the IG and CG, while triglycerides were significantly reduced in the IG and significantly increased in the CG; cancer antigen 15.3 was also significantly increased in the CG (Table 4). At the end of the follow-up, mean triglyceride levels were decreased in the IG (−9.6 mg/dL) and increased in the CG (+21.5 mg/dL), a significant between-group difference ($p < .001$; Table 5). Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol levels were also improved in the IG in comparison to the CG (Table 5).

Discussion

The integrative intervention program proposed in this study proved to be an effective approach to improve the QoL of BC survivors, although the effect was only moderate after the established follow-up period (6 months). It also enhanced healthy lifestyle habits, significantly increasing adherence to the MD, and weight control.

Table 4. Changes in Functional and Symptom Scales of QLQ-C30, Adherence to Mediterranean Diet, and Clinical Markers^a.

	Control Group (n = 32)			Intervention Group (n = 31)		
	Baseline	End Follow-up ^b	<i>p</i>	Baseline	End Follow-up ^b	<i>p</i>
Functional scales						
Physical functioning	80 (73.3-91.7)	80 (61.7-93.3)	.992	73.3 (58.3-93.3)	86.7 (73.3-93.3)	.001
Role functioning	91.7 (66.7-100)	91.7 (33.3-100)	.071	83.3 (50-100)	100 (83.3-100)	.05
Cognitive functioning	66.7 (37.5-100)	66.7 (33.3-83.3)	.270	66.7 (45.8-83.3)	83.3 (33.3-83.3)	.894
Emotional functioning	66.7 (33.3-91.7)	75 (41.66-83.33)	.095	66.7 (47.9-85.4)	75 (66.7-91.7)	.100
Social functioning	83.3 (50-100)	91.66 (50-100)	.423	66.7 (45.8-100)	100 (83.3-100)	.019
Global health status	62.5 (41.7-83.3)	66.7 (43.7-83.3)	.662	62.5 (50-83.3)	66.7 (66.7-83.3)	.589
Symptom and problem scales						
Fatigue	22.2 (0-41.7)	27.8 (2.8-63.9)	.053	33.3 (0-55.5)	22.2 (11.1-44.4)	.693
Pain	33.3 (16.7-66.7)	41.7 (20.8-66.7)	.471	33.3 (16.7-66.7)	33.3 (0-66.7)	.759
Dyspnea	0 (0-33.3)	16.7 (0-66.7)	.014	0 (0-33.3)	0 (0-33.3)	.635
Insomnia	33.3 (8.3-66.7)	66.7 (0-66.7)	.545	33.3 (0-66.7)	33.3 (33.3-66.7)	.019
Adherence to MD						
MD score	7.5 (6-9)	8.0 (7-8)	.292	7.0 (6-10)	10 (8-11)	.008
Good adherence MD						
n (%)	10 (31%)	7 (22%)	.375	14 (44%)	24 (73%)	.035
BMI (kg/m ²)	24.6	25.5	.260	26.4	26.7	.270
Clinical markers						
Total cholesterol (mg/dL)	206 (181-121)	188 (172-217)	0.009	196 (169-245)	181 (163.5-217)	.038
LDL (mg/dL)	134 (128-144)	126 (116-141)	0.049	161 (93-179)	114 (91-152)	.01
HDL (mg/dL)	68 (57-73)	59 (54-62)	0.038	64 (48-72)	57 (55-61)	.046
Triglycerides (mg/dL)	85 (72-102)	111 (84-135)	<0.001	102 (76-130)	90 (76-110)	.077
Ca 15.3	9.6 (7.4-12.9)	12.3 (8.8-14.5)	0.044	10 (9-14)	10 (8-12)	1

Abbreviations: QOL-30, quality of life test for oncology patients; MD, Mediterranean diet; BMI, body mass index; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; Ca 15.3, cancer antigen 15.3.

^aVariables are expressed as medians (IQR). *p* values for comparison of the mean change in variables among women inside the control or intervention groups between baseline and follow-up were obtained using the Mann-Whitney *U* test.

^bEnd follow-up: 6 months after intervention program.

It has previously been reported that the functions, symptoms, and complications of BC patients can be improved by integrative programs that promote a healthy lifestyle, including diet, physical activity, and/or mindfulness.^{27,28} Cancer survivors are known to face multiple physical and emotional challenges.⁵ It has been observed that women who survive BC experience emotional difficulties that can affect their QoL and increase the risk of complications.^{13,14,29} In the present study, some of the most frequent and persistent problems of BC survivors (impaired QoL, fatigue, and physical deconditioning) were improved at 6 months after the integrative intervention, with a significant increase in physical and role functioning ($p = .027$ and $.028$, respectively). At the end of the follow-up, fatigue, which has been related to physical functionality in cancer patients,³⁰ was less frequently reported by women who had participated in the intervention program than by those who had not. There was also a tendency for dyspnea to be more frequent in the CG than in the IG ($p = .066$).

The “Continuous Update Project-CUP” program of the WCRF/AICR (World Cancer Research Fund and the

American Institute for Cancer Research)³¹ described a positive relationship between certain lifestyle characteristics and improved survival in patients with BC. In this line, the wide European prospective cohort study found that adherence to WCRF/AICR recommendations on diet, physical activity, and body fatness was inversely related to all studied causes of death, including death from cancer; and a decrease in adiposity and an increase in plant-based food consumption were the factors most strongly associated with a reduced risk of death.⁷

The present results demonstrate that this type of integrative intervention program can promote a healthy lifestyle, including adherence to the MD, measured using a simple scale of 14 items related to the key characteristics of this dietary pattern.^{23,24} Adherence to the MD was significantly greater in the women who received the program than in the controls after 6 months of follow-up, and this was related to their weight loss. However, a longer follow-up is required to verify the maintenance of MD adherence over the longer term.

Before the intervention, a majority of the women were overweight or obese, which has been associated with a

Table 5. CG Versus IG for Mean Change in Health Variables.

	CG, n = 32			IG, n = 31			IG Versus CG
	CG Baseline, Mean (SD)	CG 6 Months, Mean (SD)	Change, Mean (SD)	IG Baseline, Mean (SD)	IG 6 Months, Mean (SD)	Change, Mean (SD)	p ^a
Physical functioning	79.2 (15.7)	78.3 (18.9)	-0.89 (17.9)	75.4 (19.5)	85.0 (14.1)	9.6 (14.4)	.027
Social functioning	73.4 (28.4)	78.7 (28.5)	5.2 (37.3)	69.4 (29.8)	83.3 (24.7)	14.0 (32.8)	.429
Role functioning	81.3 (22.7)	71.9 (32.1)	-9.4 (29.0)	77.4 (25.3)	86.6 (21.3)	9.2 (28.5)	.028
Cognitive functioning	66.7 (33.3)	58.9 (31.7)	-7.8 (34.1)	66.1 (29.7)	66.1 (26.4)	0.0 (24.0)	.330
Global health status	62.2 (26.3)	64.1 (22.7)	1.82 (28.1)	66.9 (23.2)	69.4 (20.2)	2.42 (18.2)	.928
Fatigue	26.4 (27.5)	34.7 (32.3)	8.3 (21.9)	30.1 (28.6)	28.3 (19.4)	-1.8 (23.9)	.096
Pain	39.6 (28.3)	44.8 (30.7)	5.2 (32.4)	37.1 (29.1)	35.5 (28.1)	-1.61 (25.2)	.520
Dyspnea	17.7 (26.8)	31.3 (35.9)	13.5 (29.2)	17.2 (25.6)	15.1 (25.6)	-2.2 (27.1)	.066
Insomnia	48.0 (36.9)	51.0 (36.9)	3.1 (32.1)	33.3 (32.2)	48.4 (34.3)	15.1 (32.0)	.102
Emotional MD score	60.9 (29.2)	66.7 (26.5)	5.73 (24.9)	66.4 (26.7)	73.4 (24.9)	6.99 (31.0)	.950
High MD adherence n (%)	7.4 (2.2)	7.8 (1.7)	0.31 (1.73)	8.1 (2.9)	9.7 (1.7)	1.57 (2.6)	.051^b
BMI (kg/m ²)	10 (31.3)	7 (21.9)	-9.4%	13 (41.9)	24 (77.4)	+35.5%	.02^b
BMI (kg/m ²)	26.8 (6.0)	27.0 (6.2)	0.22 (1.05)	28.0 (5.0)	27.7 (4.9)	-0.29 (0.95)	.043
Weight (kg)	68.9 (14.7)	69.5 (15.0)	0.55 (2.70)	69.8 (12.0)	69.0 (11.7)	-0.72 (2.42)	.052
Glucose (mg/dL)	84.5 (10)	86.9 (11.7)	1.85 (9.4)	83.2 (12.7)	87.4 (14.1)	4.2 (18.8)	.905
TG (mg/dL)	91.4 (31.7)	111.9 (55.3)	21.5 (32.3)	106.8 (40.6)	98.3 (36.8)	-9.6 (28.1)	< .001
TC (mg/dL)	204.9 (29.6)	191.9 (30.3)	-13.5 (24.5)	209.4 (44.3)	190.5 (34.8)	-12.1 (26.2)	.670
HDL (mg/dL)	65.9 (8.5)	59.3 (8.4)	-7.1 (8.4)	61.2 (13.2)	62.1 (14.1)	0.92 (6.3)	.022
LDL (mg/dL)	133 (17.9)	122 (26.9)	-2.8 (24.5)	195 (226)	117.2 (31.5)	-18.6 (21.6)	.113
CA 15.3 (U/mL)	13.0 (15.6)	13.1 (14.9)	-0.14 (1.61)	11.5 (4.3)	11.7 (4.9)	0.55 (3.5)	.684

Abbreviations: CG, control group; IG, intervention group; SD, standard deviation; MD, Mediterranean diet; BMI, body mass index; TG, triglyceride; TC, total cholesterol; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; CA, cancer antigen.

Variables are expressed as means (SD).

Bold values shows the statistical significance.

^ap values for comparison of the mean change in health variables between control groups and intervention groups were obtained using Mann-Whitney *U* test.

^bp values obtained using Chi-squared test.

higher risk of BC and a worse prognosis.³² At 6 months after the intervention, the weight of the women in the CG had increased versus baseline by a mean of 0.55 kg, whereas the weight of those in the IG had decreased by a mean of 0.72 kg ($p = .05$). An even greater weight loss was observed in the 15 women who attended all 3 dietary workshops (data not shown). A postdiagnostic weight gain of up to 8 kg has been reported in 68% of BC patients at 3 years post-diagnosis.³³ Besides being a risk factor for both pre- and postmenopausal BC and its recurrence, being overweight is significantly associated with mortality for all causes, including BC.⁶ Specifically, the risk of mortality from BC has been estimated to increase by 8% to 29% for each body mass index unit increase in pre- and postmenopausal BC survivors.^{34,35} Many studies have shown that BC survivors can benefit from interventions to improve diet and exercise, possibly due to a reduction in weight³⁶ and body fat.²⁸

Multiple cellular and molecular pathways are implicated in the link between adiposity and the risk and prognosis of cancer. Obesity produces systemic changes in various metabolic and endocrine pathways that can lead to

hyperinsulinemia, increased estradiol levels, and a state of chronic inflammation, among other systemic effects.⁶

Importantly, most of these systemic effects can promote multiple hallmarks of cancer, including sustained proliferative signaling, resistance to cell death, activation of invasion/metastasis, induction of angiogenesis, genome instability/mutation, and inflammation. For example, in the case of BC in postmenopausal women, an increase in adiposity is related to greater aromatase activity and, therefore, to an increase in the production of estrogen, which can stimulate the proliferation of breast tissue of hormonally dependent tumors, favoring the development of BC.³⁷

Regular physical exercise is a fundamental pillar of cancer prevention, and multiple mechanisms underlie its protective effects.³⁸⁻⁴² Thus, it decreases insulin resistance, improves immune function, reduces hormonal production, counteracts free radicals, and diminishes leptin, among other actions.^{12,43} It has been reported that physical activity contributes to increasing survival rates after BC remission and to preventing relapse in BC patients.⁴³ It is also important to take into account its preventive effect against

obesity-associated comorbidities such as diabetes, cardiovascular disease, and hypertension, which increase the risk of relapse and cancer death as well as non-cancer-specific deaths.⁴⁴ Accordingly, regular exercise not only reduces the risk of recurrence and metastases in patients with BC, but also enhances their weight control and overall health.⁴⁵

MBSR programs have been reported to significantly improve the perceived stress, depression, anxiety,^{15,46} quality of sleep,¹⁷ fear,¹⁸ and mental health⁴⁶ of BC survivors, increasing their QoL.^{17,18} The women participating in the present program showed no statistically significant changes in the emotional domain, but achieved a significant improvement ($p = .019$) in social functioning.

Different international scientific societies have published recommendations for a healthy lifestyle, mainly related to diet and physical exercise; however, they have not yet been integrated in oncology rehabilitation units for cancer survivors. The present study contributes to increasing evidence that an integrative approach can improve the QoL of BC survivors, especially in relation to their physical, social, and functional well-being, and can help to reduce their symptoms and associated complications.

Strengths and Limitations

Strengths of this study include the population of high-risk BC survivors with elevated high rates of inactivity and obesity; the targeting of early survivorship; the randomized controlled trial design; and the wide range of study outcomes, including both subjective and objective measures. Limitations include the relatively low adherence rate to the intervention, with only 15 patients completing >75% of program sessions. Work scheduling problems meant that the majority of the women could not attend all physical exercise and mindfulness sessions. The small sample size limits the reliability of the estimates and the capacity to detect subtle effects.

Conclusion

The results of this study indicate that an integrative intervention program on diet, physical activity, and mindfulness has positive effects on the QoL (physical, role, and social function) of BC patients and promotes healthy lifestyle habits, weight loss, and an improved serum lipid profile.

The elevated incidence and prevalence of BC has increased research interest in complementary treatments for cancer survivors. The present findings support the implementation of complementary interventions that combine diet, exercise, and stress-reduction techniques. This type of integrative program may also help prevent BC recurrence and the development of secondary tumors. Further studies are required to confirm the strength of scientific evidence

for these novel complementary interventions. Greater public health efforts are warranted to implement integrative oncology interventions that promote and maintain a healthy lifestyle in BC survivors.

Author's Note

Lucas Jurado is also affiliated with PROMoting FITness and Health through physical activity (PROFITH) Research Group and Sport and Health Joint University Institute (iMUDS), Granada, Spain. Manuel Arroyo-Morales is also affiliated with Support Unit for Oncology Patients (UAPO-“Cúidate”)and Sport and Health Joint University Institute (iMUDS), University of Granada, Granada, Spain.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Trial Registration

This trial was registered with ClinicalTrials.gov (NCT04150484).

ORCID iD

Julia Ruiz-Vozmediano  <https://orcid.org/0000-0002-9516-8046>

References

1. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Volume X*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*. 2008;25:2097-2116.
3. International Agency for Research on Cancer. European code against cancer. <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>. Accessed May 17, 2019.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
5. Menning S, de Ruiter MB, Kieffer JM, et al. Cognitive impairment in a subset of breast cancer patients after systemic therapy—results from a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52:560-569.e1.
6. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Diet, nutrition, physical activity, and breast cancer survivors. www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-Survivors-2014-Report.pdf. Published 2014. Accessed May 17, 2019.
7. Vergnaud AC, Romaguera D, Peeters PH, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study 1, 4. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97:1107-1120.

8. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*. 2014;111:1454-1462.
9. Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:219-236.
10. Izano MA, Fung TT, Chiuve SS, Hu FB, Holmes MD. Are diet quality scores after breast cancer diagnosis associated with improved breast cancer survival? *Nutr Cancer*. 2013;65:820-826.
11. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol*. 2011;28:753-765.
12. de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The mechanisms and effects of physical activity on breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017;17:272-278.
13. Carayol M, Ninot G, Senesse P, et al. Short- and long-term impact of adapted physical activity and diet counseling during adjuvant breast cancer therapy: the “APAD1” randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2019;19:737.
14. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:194-232.
15. Zhang MF, Wen YS, Liu WY, Peng LF, Wu XD, Liu QW. Effectiveness of mindfulness-based therapy for reducing anxiety and depression in patients with cancer. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e0897-0.
16. 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.
17. Specia M, Carlson LE, Goodey E, Angen M. A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom Med*. 2000;62:613-622.
18. Carlson LE, Specia M, Patel KD, Goodey E. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:448-474.
19. Lengacher CA, Johnson-Mallard V, Post-White J, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for survivors of breast cancer. *Psychooncology*. 2009;18:1261-1272.
20. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Brussels, Belgium: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 2001.
21. Husson O, de Rooij BH, Kieffer J, et al. The EORTC QLQ-C30 Summary score as prognostic factor for survival of patients with cancer in the “real-world”: results from the population-based PROFILES registry. *Oncologist*. 2020;25:e722-e732.
22. Vioque J, Navarete-Muñoz EM, Gimenez-Monzó D, et al. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. *Nutr J*. 2013;12:26.
23. Schröder H, Fitó M, Estruch R, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141:1140-1145.
24. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-2608.
25. Davidson RJ, Kabat-Zinn J, Schumacher J, et al. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosom Med*. 2003;65:564-570.
26. Eyigor S, Karapolat H, Yesil H, Uslu R, Durmaz B. Effects of Pilates exercises on functional capacity, flexibility, fatigue, depression and quality of life in female breast cancer patients: a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010;46:481-487.
27. Scott E, Daley AJ, Doll H, et al. Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating program on biomarkers associated with long-term prognosis after early-stage breast cancer: a randomized controlled trial. *Cancer Causes Control*. 2013;24:181-191.
28. Swisher AK, Abraham J, Bonner D, et al. Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile. *Support Care Cancer*. 2015;23:2995-3003.
29. López VAQ, López KJD, Juvera GC. Interventions to improve healthy lifestyles and their effects on psychological variables among breast cancer survivors: a systematic review [in Spanish]. *Nutr Hosp*. 2018;35:979-992.
30. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015;15:77.
31. WCRF/AICR, Continuous Update Project Report. Breast Cancer, 2010 Report: food, nutrition, physical activity, and the prevention of breast cancer. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-2010-Report.pdf>. Accessed April 28, 2020.
32. Majed B, Moreau T, Asselain B; Curie Institute Breast Cancer Group. Overweight, obesity and breast cancer prognosis: optimal body size indicator cut-points. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115:193-203.
33. San Felipe MJR, Martínez AA, Manuel-y-Keenoy B. Influence of body weight on the prognosis of breast cancer survivors; nutritional approach after diagnosis [in Spanish]. *Nutr Hosp*. 2013;28:1829-1841.
34. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007;335:1134.
35. Chan DS, Norat T. Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16:22.
36. Travier N, Fonseca-Nunes A, Javierre C, et al. Effect of a diet and physical activity intervention on body weight and nutritional patterns in overweight and obese breast cancer survivors. *Med Oncol*. 2014;31:783.
37. Russo J, Balogh GA, Chen J, et al. The concept of stem cell in the mammary gland and its implication in morphogenesis, cancer and prevention. *Front Biosci*. 2006;11:151-172.
38. Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, Mackey JR, Courneya KS. Prospective cohort study of lifetime physical

- activity and breast cancer survival. *Int J Cancer*. 2009;124:1954-1962.
39. Emaus A, Veierød MB, Tretli S, et al. Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121:651-660.
 40. Sternfeld B, Weltzien E, Quesenberry CP Jr, et al. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:87-95.
 41. Chen X, Lu W, Zheng W, et al. Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4:1409-1418.
 42. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005;293:2479-2486.
 43. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:815-840.
 44. Lynch BM, Dunstan DW, Vallance JK, Owen N. Don't take cancer sitting down. A new survivorship research agenda. *Cancer*. 2013;119:1928-1935.
 45. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol*. 2015;54:635-654.
 46. Zainal NZ, Booth S, Huppert FA. The efficacy of mindfulness-based stress reduction on mental health of breast cancer patients: a meta-analysis. *Psychooncology*. 2013;22:1457-1465.

2. Influencia de una intervención en ejercicio físico

A las mujeres incluidas en el grupo de intervención, se les evaluaron algunos parámetros de fuerza y movilidad relacionados con su estado físico, antes y después de la intervención en actividad física. Para el análisis de estas variables solo se pudieron incluir aquellas mujeres que asistieron a la totalidad de las sesiones programadas. Sólo 16 de las 32 mujeres incluidas en el grupo intervención terminaron el programa, lo que indica la falta de adherencia al mismo, derivada de las limitaciones que muchas de las pacientes del estudio tuvieron para poder asistir a todas las actividades programadas.

Al inicio de la intervención las pacientes participantes en el grupo de intervención presentaban:

1. Un grado de Fatiga leve-moderado $6,82 \pm 1,23$.
2. Fuerza Manual en mano derecha: $22,30 \text{ N} \pm 6,58 \text{ N}$.
3. Fuerza Manual en mano izquierda $21,23 \text{ N} \pm 5,12 \text{ N}$.
4. Pruebas de equilibrio: $2,74 \text{ caídas} \pm 4,22 \text{ caídas}$.

Tras el programa de intervención de ejercicio físico se observaron mejorías en el grado de fatiga con una disminución media en la escala de Borg de $6,82 \pm 1,23$ a $2,94 \pm 2,01$ puntos (Figura 11). Las mujeres presentaron también una mejoría en el test de Flamingo, con una disminución media de las caídas en pruebas de equilibrio de $2,74 \pm 4,22$ caídas, a $1,29 \pm 2,31$ caídas al final del seguimiento (Figura 12). En la valoración de miembros superiores, tras la intervención, se observó un aumento en la fuerza de ambas manos, medidas con el dinamómetro digital. La puntuación media en la mano derecha se incrementó de los $22,30 \pm 6,58 \text{ N}$ a los $24,81 \pm 5,69 \text{ N}$, y la fuerza manual de la mano izquierda de $21,23 \pm 5,12 \text{ N}$ a $23,14 \pm 5,53 \text{ N}$ (Figura 13).

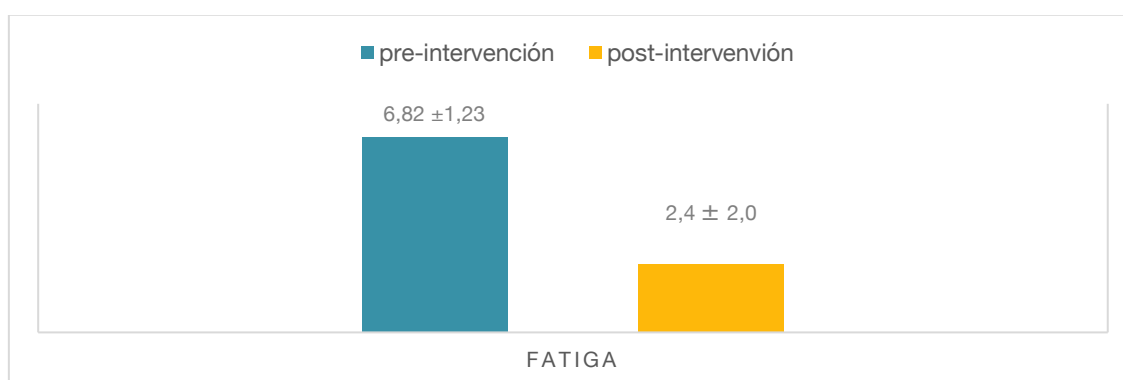


Figura 11: Valoración de la fafiga medida por la escala Borg antes y después de la intervención.

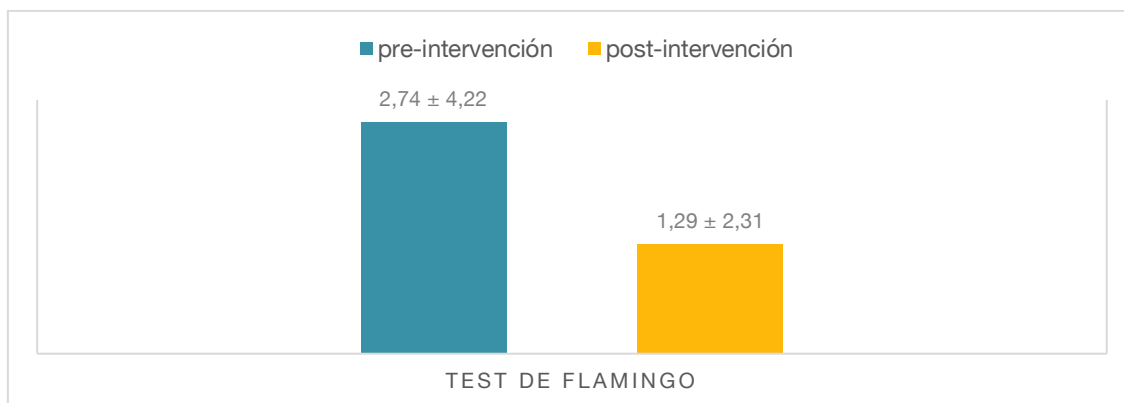


Figura 12: Valoración de las caídas con test de Flamingo antes y después de la intervención.

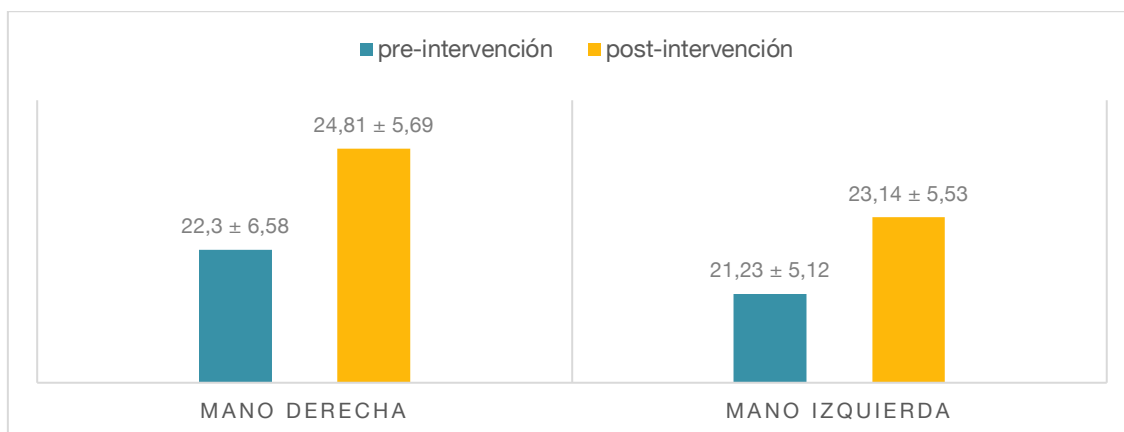


Figura 13: Fuerza en ambas manos antes y después de la intervención.

Cuando se valoró la afectación de la movilidad del hombro, también se comprobó que la intervención en actividad física implementada mejoraba el punto de partida de las pacientes, presentando una clara mejoría, pasando de tener test positivos (considerando positivas las exploraciones dolorosas a la movilización) por afectación de hombros el 27,5% del grupo a tan sólo un 1,1% al final de la intervención. El porcentaje de mujeres con test alterados antes de iniciar el programa de ejercicios fue el siguiente: el 23,5% presentaba al menos uno de los tests alterado, el 35,3% presentaba 2 o 3 tests alterados y la mayoría (41,2%) presentaba 4 o más test alterados (Figura 14). Los test incluidos en estas pruebas fueron los siguientes:

-
- En la evaluación del Test de Jobe, para valorar presencia de dolor del lado afecto se observó que de las 16 pacientes, 9 presentaban dolor al inicio, mientras que tras el programa de intervención, sólo 5 continuaban refiriéndolo.
 - En la evaluación del Test de Jobe, para valorar presencia de dolor del lado no afecto se observó que de las 16 pacientes, una presentaba dolor que tras el programa de intervención ya no lo refería.
 - En la evaluación inicial del Test del Infraespino en lado afecto 3 pacientes referían dolor a nivel del infrapraxepino, y tras el programa de ejercicio sólo 1 continuaba presentando dolor.
 - Test del Infraespino en lado no afecto: 2 mujeres presentaban dolor en el infraespino del lado no afecto al inicio, que desapareció en ambos casos tras la intervención.
 - Test de Gerber en el lado afecto: en la evaluación basal, 13 mujeres presentaron clínica dolorosa del tendón subescapular, y tras el programa de ejercicio 7 refirieron continuar con dolor.
 - Test de Gerber en el lado no afecto: 4 pacientes presentaban dolor en el lado no afecto, mientras que al final de la intervención sólo 1 continuaba teniéndolo.
 - Test de Yegarson en el lado afecto: 5 pacientes presentaron dolor al inicio del programa, y sólo 1 mujer continuó manteniéndolo tras finalizar el programa.
 - Test de Yegarson en el lado no afecto: al inicio del programa 2 pacientes presentaron clínica dolorosa del tendón bíceps, mientras que al finalizar el estudio 3 pacientes referían dolor en dicho lado.
 - Test de Gerber para valorar la resistencia: no se observaron mejorías para ninguno de los lados.

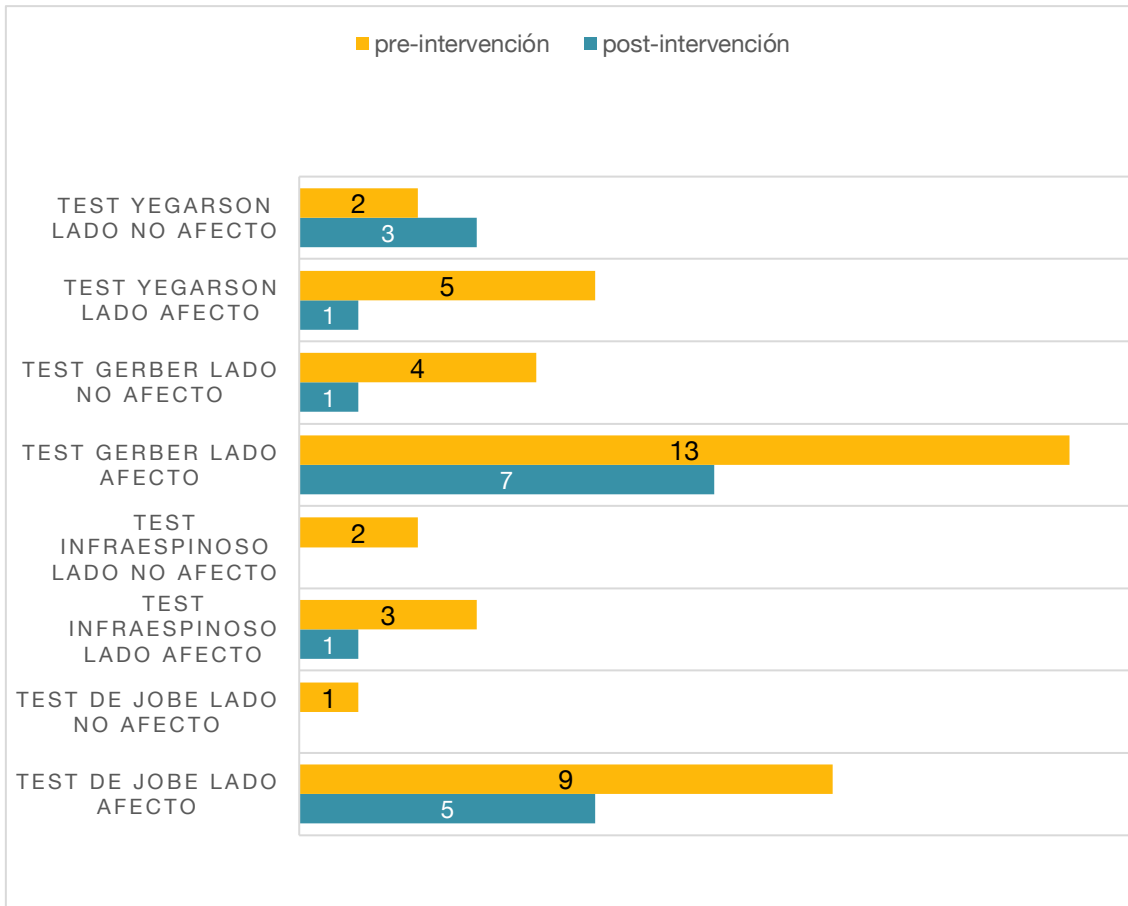


Figura 14: Test positivos en la valoración del dolor en ambos brazos antes y después de la intervención.

3. Influencia de la práctica de mindfulness.

De las 32 mujeres del grupo de intervención sólo 15 asistieron al programa de 4 semanas de mindfulness, que incluían 8 sesiones programadas. No obstante, 13 pacientes faltaron entre 1 y 3 sesiones y 2 de ellas sólo asistieron a la mitad de las sesiones. Durante las diferentes sesiones se realizaron varios cuestionarios tanto al inicio como al final de la intervención para valorar si se habían producido diferencias tras la misma. En esta intervención se contó también con un grupo control de mujeres no incluidas en el estudio planteado para esta tesis doctoral.

Cuando se realizó la escala MASS que evaluaba de forma global la capacidad y disposición de las mujeres para estar atentas y conscientes de la experiencia del momento, se observó una puntuación media ligeramente superior en el grupo de intervención que en el control $64,36 \pm 11,01$ vs $56,25 \pm 12,30$. Igual ocurrió con la escala ZUNG que valoraba el grado de depresión de las participantes, se observó una puntuación media algo superior en el grupo control $46,41 \pm 6,22$ que en el grupo de intervención $43,54 \pm 6,36$ (Figura 15).

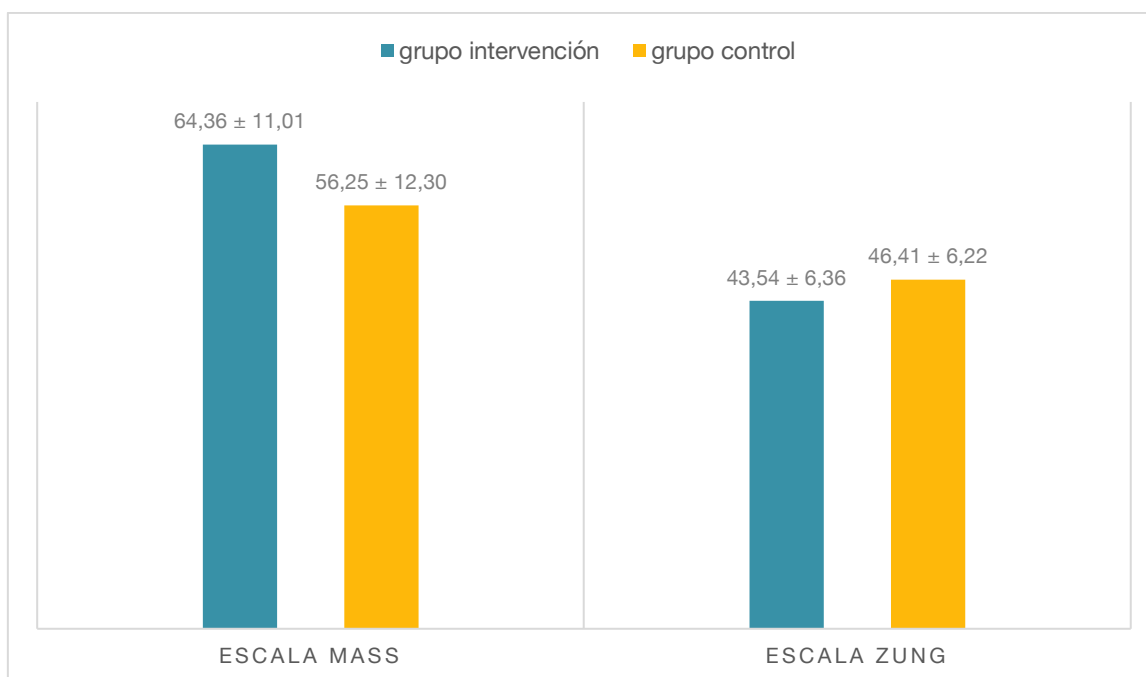


Figura 15: Puntuación media en las escalas MASS y ZUNG tras el programa de 4 semanas de mindfulness en el grupo control y grupo de intervención.

En el cuestionario FFMQ no se observaron diferencias en la puntuación media en la mayoría de las escalas: observar, describir, actuar, no reactividad; sólo en la escala de

no juzgar la puntuación media fue algo superior en el grupo de intervención siendo $29,45 \pm 5,29$ frente a $20,33 \pm 4,41$ en el grupo control. La puntuación media global del cuestionario fue también algo superior en el grupo de intervención $123,36 \pm 19,24$ vs $107,33 \pm 12,54$ en el grupo control, pero sin alcanzarse diferencias estadísticamente significativas.



DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

El objetivo planteado en esta tesis doctoral fue evaluar si una intervención multidisciplinar de dieta, ejercicio y mindfulness, en mujeres supervivientes de cáncer de mama, podría mejorar su calidad de vida, así como algunos de los síntomas que estas pacientes sufren tras el tratamiento. Los resultados indican que las mujeres que siguieron el programa de intervención integral propuesto mejoraron su calidad de vida en comparación con las mujeres que sólo recibieron el seguimiento convencional, tras seis meses de seguimiento. Los beneficios fueron especialmente evidentes en su funcionamiento físico y funcional, aumentaron la adherencia al patrón de dieta mediterránea y redujeron su peso e índice de masa corporal. También disminuyeron algunos de los síntomas característicos de esta enfermedad, como por ejemplo la disnea. No obstante, el efecto global fue moderado, probablemente debido al corto período de seguimiento establecido, al modesto tamaño muestral, y a diferencias en la adherencia y asistencia de las distintas participantes a las recomendaciones y talleres llevados a cabo. En resumen, este trabajo de Tesis Doctoral pone de manifiesto el potencial beneficio que las intervenciones de oncología integrativa pueden tener sobre la calidad de vida y las secuelas que presentan las pacientes de cáncer de mama tras el tratamiento oncológico.

Como ya se ha mencionado en la introducción de esta Tesis Doctoral, este tipo de intervenciones ya se están realizando de manera habitual en algunos países que cuentan con unidades de oncología integrativa (MSKCC, 2020; MD, 2020), observándose resultados similares con programas, que como el que se propone, están basados en promover un estilo de vida saludable (Scott et al., 2013; Swisher et al., 2015). Son, además, múltiples las evidencias científicas que demuestran la importancia de llevar unos hábitos de vida saludables y su relación con la incidencia y supervivencia de cáncer (WCRF, 2014). Así lo indica la revisión de la literatura científica realizada dentro del programa "Continuous Update Project-CUP" de la WCRF/AICR, que encuentra una relación positiva entre ciertas características de estilo de vida y una mayor supervivencia en pacientes con cáncer de mama, y hace especial hincapié en la necesidad de adquirir estos hábitos de vida en pacientes ya diagnosticadas (WCRF, 2014). En esta misma línea, el amplio estudio de cohorte prospectivo europeo (EPIC) muestra que el cumplimiento conjunto de las recomendaciones de la WCRF/AICR sobre dieta, actividad física regular y control del peso, se relaciona inversamente con todas

las causas de muerte estudiadas en los sujetos de estudio, incluida la muerte por cáncer, encontrando además que la disminución en la adiposidad y el aumento en el consumo de alimentos vegetales (verduras y frutas) eran los factores más fuertemente asociados con un menor riesgo de muerte por cualquier causa (Vergnaud et al., 2013).

El análisis pormenorizado de los resultados obtenidos para dar respuesta a los objetivos planteados, nos permite resaltar que cualquier intervención en el campo de los pacientes oncológicos necesita de un abordaje integral, que vea al paciente no sólo desde su diagnóstico y tratamiento, sino también, desde su entorno sociocultural, socioeconómico y psicosocial. Por ello, en este trabajo de investigación, ha sido necesaria la participación de expertos en diferentes áreas del conocimiento: nutricionistas, fisioterapeutas, expertos en exposición a contaminantes ambientales, psicólogos y oncólogos, entre otros- cuya integración ha permitido abordar la hipótesis de trabajo desde una perspectiva multidisciplinar.

Uno de los aspectos más relevantes que ha constatado este trabajo es que la mayoría de las pacientes de cáncer de mama no conocían ni habían adquirido las recomendaciones establecidas por la WCRF/AICR, o por el Código Europeo Contra el Cáncer (CECC) (Schüz et al., 2015), y a ello contribuía la falta de unidades multidisciplinarias que transmitan y realicen intervenciones para la adquisición de las mismas, quedando patente por tanto la necesidad de transferir la evidencia científica a la práctica clínica, incluida dentro los objetivos de esta Tesis Doctoral. Es abundante la evidencia científica que muestra que la adopción de hábitos de vida saludables implica una reducción considerable del número de casos incidentes de cáncer (SEOM, 2020; WHO, 2020). Además, un seguimiento constante y multidisciplinar, es la vía para poder cambiar los patrones negativos en estilo de vida de los pacientes oncológicos y el camino para mostrar que las elecciones diarias tienen un impacto real y medible en su salud y en su calidad de vida.

Así por ejemplo, al inicio de este estudio, tanto las mujeres del grupo control como del grupo intervención mostraron un peso no saludable con aproximadamente un 30% y un 35% de ellas con sobrepeso y obesidad, respectivamente. Esta circunstancia es referida en otros estudios epidemiológicos donde se indica, además, que las mujeres con cáncer de mama suelen experimentar un aumento de peso posterior al diagnóstico, con una ganancia de hasta 8 kg en el 68% de las pacientes a los tres años posteriores del mismo (Rodríguez et al., 2013). El sobrepeso y la obesidad, además de ser factores de riesgo para el cáncer de mama, tanto pre- como posmenopáusico, son también factores de peor pronóstico y de recurrencia (Majed et al., 2009). El exceso de peso está también significativamente asociado con una mayor mortalidad por cualquier causa, incluida la

muerte por cáncer de mama (WCRF, 2014). Se estima que el riesgo de mortalidad por cáncer de mama varía entre un 8 y un 29% por cada unidad de exceso en el IMC en supervivientes de cáncer de mama (Reeves et al., 2007; Chan et al., 2015). Algunos estudios también indican que cuanto mayor es el exceso de peso, mayor es el deterioro de la calidad de vida (Rodríguez et al., 2013), con un aumento significativo en la probabilidad de desarrollar otras enfermedades asociadas, como diabetes, enfermedad cardiovascular o artrosis (Doyle et al., 2006). En nuestro estudio de intervención, mientras que las mujeres del grupo control ganaron peso en los seis meses siguientes, las mujeres del grupo intervención perdieron peso, contribuyendo a una mejora de su salud metabólica y probablemente también a nivel de su calidad de vida.

Todas las pacientes incluidas en este estudio fueron diagnosticadas y tratadas en la Unidad de cáncer de mama del HUVN, de un cáncer de mama, estadios IIA y IIB, y residían en Granada ciudad o en su área metropolitana. Una vez obtenido su consentimiento para participar en el estudio y la información básica necesaria para comprobar que reunían los criterios para participar en el mismo, las participantes elegibles fueron asignadas de manera aleatoria a un grupo de intervención o a un grupo control (1:1), de forma estratificada y sin enmascaramiento, con el objetivo de contar con dos grupos, intervención y control, homogéneos y equilibrados en la distribución de todos aquellos factores que pudieran sesgar los resultados. La muestra final fue homogénea para la mayoría de las características de estudio establecidas: edad, estadio tumoral y características del tumor (expresión de receptores hormonales de estrógenos y progesterona y del receptor HER2). Sin embargo, se observó a posteriori que la distribución en cuanto al IMC de los grupos no era totalmente homogénea, lo que ha podido influir en algunos de las comparaciones tras los análisis estadísticos realizados, siendo el IMC ligeramente más elevado en el grupo intervención respecto al control al comienzo del estudio (sobrepeso GC: 21,21% vs 29,41% GI y obesidad GC: 27,27% vs 35,29% GI). Así, las mujeres del GI partieron de una desventaja inicial, lo cual ha podido subestimar los beneficios reales de la intervención llevada a cabo.

Intervenciones en dieta y ejercicio han demostrado ser útiles para mujeres supervivientes de cáncer de mama, favoreciendo especialmente la reducción de su peso (Travier et al., 2014) y de la grasa corporal (Swisher et al., 2015). Son múltiples las vías de señalización celular implicadas en la relación entre la adiposidad y los mecanismos iniciadores y precursores de la carcinogénesis (Zimta et al., 2019; Agurs-Collins et al., 2019; Chan et al., 2019; Barone et al., 2020). La obesidad produce cambios sistémicos en diversas vías metabólicas y endocrinas que pueden conducir a hiperinsulinemia, aumento de los niveles de estradiol y a un estado de inflamación crónica, entre otros

muchos efectos (WCRF, 2014). Es importante destacar que la mayoría de estos efectos sistémicos pueden promover múltiples vías de señalización cruciales para el desarrollo del cáncer, entre las que se incluyen una proliferación sostenida, la resistencia a la apoptosis o muerte celular, la producción de metástasis, inducción de angiogénesis, inestabilidad y mutación genómica así como inflamación crónica (Hanahan et al., 2011). En el caso del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, un aumento de la adiposidad se ha relacionado con una mayor actividad de la enzima aromatasa existente en el tejido graso y, por lo tanto, con un aumento en la producción de estrógenos endógenos, que pueden estimular la proliferación celular en el tejido mamario promoviendo el crecimiento de tumores hormono-dependientes (Russo et al., 2006).

Es sabido que las mujeres diagnosticadas con un cáncer de mama se enfrentan a múltiples desafíos físicos y emocionales, desde el diagnóstico hasta la finalización del tratamiento (Menning et al., 2016), que afectan a su calidad de vida de manera considerable, además de aumentar el riesgo de algunas complicaciones (Carayol et al., 2019; Quintana et al., 2018). Consecuentemente, el primer objetivo de esta Tesis Doctoral fue valorar si se producía algún cambio en la calidad de vida de las pacientes supervivientes de cáncer de mama tras la implementación del programa multidisciplinar establecido. Así, cuando se analizaron los cambios en ambos grupos de manera independiente, al inicio y al final del periodo de seguimiento, en el GI se observó una mejora a nivel físico [73 vs. 87 ($p=0,001$)], en el rol funcional [83 vs. 100 ($p=0,05$)], y a nivel social [67 vs. 100 ($p=0,019$)]. Aunque se produjeron mejoras a nivel cognitivo y en el estado global de salud [62,5 vs. 67 ($p=0,59$)], las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Lo mismo ocurrió en la escala de síntomas, con una mejora en los síntomas de fatiga pero de nuevo de manera no estadísticamente significativa. Dentro del grupo control, la comparación entre el inicio y el final del periodo de seguimiento sólo indicó un cambio estadísticamente significativo; el empeoramiento en la escala de síntomas de la disnea, con un incremento del 0 al 16 ($p=0,014$), y un incremento de la fatiga, del 22 al 28, cerca de la significación estadística ($p=0,053$). Cuando se compararon ambos grupos, aunque no se observaron diferencias en el estado global de salud entre ambos, los resultados indicaron que las mujeres del grupo intervención, mejoraron en algunos aspectos evaluados en el cuestionario de calidad de vida QLQ C30, tras los 6 meses de seguimiento, observándose diferencias estadísticamente significativas en el nivel físico ($p=0,027$) y el rol funcional ($p=0,028$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas aunque si hubo cambios entre ambos grupos a nivel social (GC: 5,2 vs GI: 14), cognitivo (GC: -7,8 vs GI: 0,0), salud global (GC: 1,8 vs GI: 2,4). Las mujeres del grupo control, por el contrario,

experimentaron un empeoramiento cercano a la significación en la escala de síntomas de la disnea ($p=0.066$), como en la escala de síntomas como fatiga (GC: 8,3 vs GI: -1,8) y dolor (GC: 5,2 vs GI: -1,6).

Otro de los aspectos relevantes constatados en este trabajo ha sido poner de manifiesto la baja adherencia al patrón de dieta mediterránea que presentan las mujeres con cáncer de mama. Concretamente en este estudio, el 69,7% de las mujeres incluidas en el grupo control y el 55,9% de las del grupo de intervención, presentaban una baja adherencia al inicio del mismo. Como ya se mencionó en la introducción de esta Tesis Doctoral, el patrón de dieta mediterráneo ha demostrado ser uno de los patrones dietéticos más eficientes tanto en la prevención de futuros diagnósticos de cáncer, como a la hora de aportar beneficios a los pacientes ya diagnosticados (Castelló et al., 2014; WCRF, 2018). Así por ejemplo se ha observado una reducción del riesgo de un 30% de padecer cáncer de mama en aquellas mujeres que siguen un patrón de dieta mediterránea (Castelló et al., 2014).

Los resultados de este trabajo de Tesis Doctoral indican que un programa de intervención integral, como el planteado, puede incentivar la promoción de estilos de vida saludable, entre los que se incluye una mayor adherencia a la dieta mediterránea. Para ello, las participantes del estudio contestaron, tanto al inicio como al final del mismo, una escala sencilla de 14 preguntas con la que es posible recoger las características fundamentales de este patrón dietético (Trichopoulou et al., 2003; Schröder et al., 2011). La adherencia a la dieta mediterránea fue significativamente mayor en las mujeres que recibieron el programa de intervención respecto a las mujeres que no recibieron ningún asesoramiento. Las mujeres del grupo intervención mejoraron la puntuación de esta encuesta de adherencia a lo largo del seguimiento, pasando de una puntuación media de 7 (6-10) a 10 (8-11) puntos ($p = 0,008$); aumentando también el porcentaje de mujeres con buena adherencia (> 9 puntos) de 44% a 73% ($p = 0,035$) a lo largo del estudio. Entre las mujeres del grupo control, por el contrario, no hubo prácticamente ningún cambio en la puntuación media al inicio y al final del estudio, y además se observó una disminución del porcentaje de mujeres con buena adherencia, que pasó de 31% al 22% ($p=0,37$). Cuando se comparó el porcentaje de mujeres con buena adherencia al final del seguimiento también se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos [73% para el GI y 22% para el GC ($p < 0,001$)], al igual que en la puntuación media del test, al final del estudio [8 para el GC y 10 para el GI ($p < 0,001$)].

El incremento en la adherencia al patrón de dieta mediterráneo se tradujo en una mejora del peso y del IMC entre las mujeres del grupo intervenido ($p = 0,05$ y $0,04$,

respectivamente), con respecto al GC (tabla 5), a pesar de partir en peores condiciones antropométricas (mayor IMC que las mujeres del grupo control). Durante el periodo de seguimiento, las mujeres intervenidas disminuyeron su peso y su IMC, de manera estadísticamente significativa, mientras que las mujeres control aumentaron ambos parámetros a lo largo del mismo, aunque sin alcanzar diferencias significativas. A los seis meses de la intervención, el peso de las mujeres en el GC había aumentado en comparación con el valor inicial en una media de 0,55 kg, mientras que el peso de las mujeres del GI había disminuido en una media de 0,72 kg ($p = 0,052$) (tabla5). Sin embargo, se requeriría de un mayor tiempo de seguimiento para verificar tanto el mantenimiento de la adherencia a la dieta mediterránea, como la mejora del peso a largo plazo.

La adherencia al patrón de dieta mediterráneo va a depender de múltiples factores y las garantías de éxito se van a relacionar con las sinergias que se generen al realizar otros cambios concomitantes en otras áreas o aspectos, como por ejemplo en la condición física o/y en el estado emocional de la persona (Prochaska et al. 2011; Hyman et al., 2007; Asadollahi et al., 2015; Spring et al., 2015). Estas sinergias, han quedado patentes en otros estudios donde se observa que después del diagnóstico de cáncer de mama, las mujeres que tenían una dieta adecuada también presentaban puntuaciones más altas en las escalas de salud mental y física, lo que a su vez se asociaba con una mejor calidad de vida en comparación con las mujeres que tenían una dieta menos saludable (Wayne et al., 2006). En este sentido, el programa de intervención propuesto corrobora estudios previamente publicados y pone de manifiesto la necesidad de un tratamiento más globalizado para las pacientes de cáncer de mama, lo que sería extrapolable a otros pacientes oncológicos, que presentan problemas muy similares a los de este estudio.

El sedentarismo se asocia con una peor calidad de vida, tanto física como mental, en supervivientes de cáncer (Mishra et al., 2012; Blair et al., 2016). Algunos autores han mostrado que la implementación de programas de ejercicio físico en estos pacientes produce efectos positivos en aspectos tan diversos como la percepción de la propia imagen corporal, la mejora del bienestar emocional y de la sexualidad, reduciendo el dolor, la ansiedad, los trastornos del sueño y la función social, entre otros muchos aspectos (Mishra et al., 2012). Además, también suele mejorar la fatiga relacionada con el cáncer (Meneses-Echavez et al., 2015) y aumentar la fuerza (Swisher et al., 2015). En este sentido, las mujeres incluidas en el grupo de intervención también mostraron una mejora en su funcionalidad física. Así mismo, las valoraciones de fuerza y movilidad realizadas a las 15 pacientes que completaron los test de actividad física, tanto al inicio

como al final del seguimiento, indicaron una mejora en el grado de fatiga con una disminución de puntos media de 6,82 a 2,94 en la escala de Borg, una mejoría en el test de Flamingo con una disminución media de las caídas (equilibrio) de 2,74 a 1,29, y un aumento en la fuerza de ambas manos, medida con el dinamómetro digital con una media al inicio de 22,30 N a 24,81 N en mano derecha y 21,23 N a 23.14 N en mano izquierda. Estos resultados corroboran lo descrito por otros autores, tanto los resultados de fatiga (Courneya et al., 2009), como en los test de equilibrio (Galantino et al., 2008), o los realizados para la valoración de la fuerza de las manos (Cantarero-Villanueva et al., 2012). Los resultados obtenidos en los test de valoración del hombro, también revelaron que una intervención para fomentar la actividad física en mujeres con cáncer de mama, puede mejorar los datos obtenidos en el punto de partida al inicio del estudio. En este estudio, concretamente, las mujeres evaluadas en el grupo de intervención pasaron de un 27,5% test positivos por afectación de hombros al inicio del estudio, al 1,12% al final del seguimiento. Otros estudios describen también mejoras en la funcionalidad del hombro, en cuanto al rango de su movimiento en grados (Kilbreath et al., 2006; Zengin-Alpozgen et al., 2017), o a la recuperación del linfedema (Zengin-Alpozgen, 2017).

El ejercicio físico regular es, además, un pilar fundamental para la prevención del cáncer, impactando de manera notable en la incidencia de algunas localizaciones y tipos de tumores como el cáncer de colon, mama o endometrio, siendo el factor modificable con mayor relevancia en el caso del cáncer de colon en términos de prevención (Matthews et al., 2020; WCRF, 2020). Los mecanismos moleculares mediante los cuales la actividad física ejerce un efecto protector están extensamente estudiados (Holmes et al., 2005; Friedenreich et al., 2009; Sternfeld et al., 2009; Emaus et al., 2010; Chen et al., 2011). Cabría destacar entre ellos la disminución de la resistencia a la insulina, la mejora de la función inmune, la reducción de la producción hormonal y de la leptina, y/o la neutralización de radicales libres (Ballard-Barbash et al., 2012; De Boer et al., 2017). La bibliografía científica también muestra que la actividad física contribuye a aumentar las tasas de supervivencia después de la remisión del cáncer de mama y a prevenir la recaída en pacientes con esta patología (Ballard-Barbash et al., 2012). También es importante destacar su efecto preventivo contra las comorbilidades asociadas como obesidad y diabetes, además de enfermedades cardiovasculares e hipertensión, conocidos factores de riesgo que aumentan la posibilidad de recaídas y muerte por cáncer o por otras causas no específicas (Lynch et al., 2013). En resumen, el ejercicio regular no sólo reduce el riesgo de recurrencia y metástasis en pacientes con cáncer de mama, sino que también contribuye al control del peso corporal y a la

mejora de salud en general de estas pacientes (Lahart et al., 2015), lo que se ha comprobado en las pacientes del grupo de intervención que tuvieron una mayor disminución del peso y del IMC, favorecida sin duda por la mejora en la adherencia a la dieta mediterránea y por la práctica de actividad física.

Diferentes estudios epidemiológicos indican que las intervenciones conjuntas de dieta saludable y ejercicio físico, producen mejoras significativas en la calidad de vida de los participantes (Mohammadi et al., 2013; Travier et al., 2014; Swisher et al., 2015). Así por ejemplo, Travier y colaboradores mostraron el éxito de una intervención a corto plazo de dieta y ejercicio físico para mejorar el peso y promover cambios saludables entre supervivientes de cáncer de mama (Travier et al., 2014). Las mujeres del estudio (n = 37) que completaron la intervención experimentaron una pérdida de peso significativa de $5,6 \pm 2,0$ kg, así como disminuciones significativas en la ingesta total de grasas saturadas y de carbohidratos, además de aumentar de manera significativo la puntuación en muchos de los ítems del cuestionario de calidad de vida (Travier et al., 2014). Así por ejemplo, las mujeres que siguieron hábitos alimenticios saludables mostraron tener una mejor calidad de vida global y mejores funciones sociales, emocionales, cognitivas y de rol. Resultados similares fueron observados en otro estudio con supervivientes de cáncer de mama donde las mujeres con mayor nivel de actividad física mostraron una mejor funcionalidad emocional y cognitiva (Mohammadi et al, 2013).

Este trabajo corrobora los resultados anteriores y añade un tercer aspecto en el programa de intervención, la reducción del estrés, con el objetivo de lograr una mejora lo más integral posible en pacientes con cáncer de mama; de tal manera que los cambios en la dieta y en la actividad física se vean reforzados, sostenidos y favorecidos por un mejor estado psico-emocional que permita a las pacientes tener una actitud más activa y positiva frente a los cambios a implementar. Son muchos los trabajos publicados que han mostrado el beneficio que supone un programa de reducción del estrés, basado en la atención plena (MBSR), en pacientes con cáncer de mama, mostrando por ejemplo, mejoras significativas en el estrés percibido, la depresión, la ansiedad (Zainal et al. al., 2013; Zhang et al., 2015), la calidad del sueño (Carlson et al., 2003) y el miedo (Lengacher et al., 2009). Estas mejoras de la salud psico-emocional implican, a su vez, un aumento en la calidad de vida de estos pacientes (Carlson et al., 2003; Lengacher et al., 2009).

Algunos trabajos indican que las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama presentan una mayor vulnerabilidad a experimentar miedos así como mayores dificultades en su manejo, como por ejemplo miedo a recurrencia en un grado moderado

o alto (Koch-Gallenkamp et al., 2016). Además, si estas mujeres son de edad media (≤ 54 o 55-59 años) e incluso más jóvenes, el miedo a sufrir recaídas o recurrencias puede ser incluso mayor, lo que se agrava en el caso de mujeres socialmente aisladas (Koch-Gallenkamp et al., 2016). En este sentido, un programa MBSR de seis semanas en supervivientes de cáncer de mama, supuso una mejoría significativa en los síntomas psicológicos de ansiedad, depresión y miedo a la recurrencia en general, en el grupo de intervención, además de una reducción de los síntomas físicos y de la severidad de la fatiga (Lengacher et al., 2016). Los resultados de las mujeres que participaron en este estudio no mostraron, sin embargo, cambios estadísticamente significativos en el área emocional, pero lograron una mejora significativa ($p = 0,019$) en la funcionalidad social y el rol ($p = 0,05$). Es importante destacar, que a pesar de la evidencia científica, el apoyo psicológico actual ofrecido desde el sistema sanitario público se limita a sesiones con el psico-oncólogo en aquellos hospitales donde disponen de este servicio (no todos). Sin embargo, la bibliografía y algunos de nuestros resultados indican que este apoyo podría ser reforzado con técnicas cognitivo-conductuales, mindfulness y yoga, por ejemplo, lo que facilitaría a los pacientes afrontar los miedos que aparecen a lo largo de la enfermedad, adquiriendo capacidades para poder mejorar su estado psico-emocional y su calidad de vida en general.

En este trabajo de Tesis Doctoral quisimos analizar también, si el programa de intervención integral podría tener algún impacto en el transcurso la enfermedad evaluándolo mediante biomarcadores cuantitativos de respuesta específicos. En este sentido se recogieron algunos valores de las historias clínicas incluyendo la bioquímica de las revisiones rutinarias de las participantes, con el objetivo de analizar si se habían producido tanto diferencias entre ambos grupos, como desde el inicio hasta el final del seguimiento. Comparando la evolución de ambos grupos se observó un aumento estadísticamente significativo en los niveles de TG del GC ($p < 0,001$), y un descenso en el GI (0,077). También se observó un descenso en los niveles de LDL en ambos grupos, aunque más acentuado en el GI, y un incremento del marcador tumoral más específico para cáncer de mama, Ca15,3, dentro del GC, a lo largo del seguimiento de 9,6 a 12,3 ($p = 0,044$), aunque el GI no mostró cambios. Estos y otros resultados obtenidos en estudios similares (Ornish et al., 2008), hacen necesaria la inclusión en estudios futuros el análisis de marcadores de respuesta más específicos para este tipo de intervenciones. En un marco científico donde priman los parámetros de supervivencia global o supervivencia libre de progresión, es necesario poder evaluar con marcadores cuantificables la adquisición y adherencia de hábitos saludables, para poder poner así de manifiesto cuáles serían los mecanismos biológicos implicados en las mejoras

experimentadas por las pacientes en los grupos intervenidos, tanto en este trabajo como en otros muchos que se han comentado a lo largo de esta Tesis Doctoral. La inclusión de medidas objetivas ayudará a avalar la necesidad de implementar programas de prevención y calidad de vida en los pacientes oncológicos, todavía infravalorados por las sociedades científicas y las autoridades sanitarias.

Diferentes sociedades científicas internacionales han publicado recomendaciones para un estilo de vida saludable, principalmente relacionado con la dieta y el ejercicio físico; sin embargo, aún no se han integrado en unidades de rehabilitación oncológica para supervivientes de cáncer. El presente estudio contribuye a aumentar la evidencia de que un enfoque integrador puede mejorar la calidad de vida de las supervivientes de cáncer de mama, especialmente en relación con su bienestar físico, emocional, social y funcional, y puede ayudar a reducir sus síntomas y complicaciones asociadas. Por otra parte, las enfermedades neoplásicas tienen consecuencias relevantes en términos de utilización de recursos, así como de otros costes tanto para los individuos afectados como para la sociedad. Afortunadamente, en los últimos años se ha avanzado en las técnicas diagnósticas y terapéuticas, con terapias mucho más efectivas, que han permitido mejorar el pronóstico del cáncer. En este sentido cabe resaltar los progresos en el conocimiento de las alteraciones moleculares subyacentes a la iniciación y progresión de los procesos tumorales. Si las intervenciones en estilo de vida son planteadas en términos de coste sanitario, son muchos los estudios que han mostrado un ahorro significativo para los sistemas sanitarios y para el Estado. Así por ejemplo, un informe publicado hace unos años indicaba la adecuación de la inclusión de los costes indirectos en las valoraciones económicas a nivel sanitario (Gol-Montserrat et al., 2015). Los costes indirectos corresponderían al tiempo invertido en un paciente (y, en ocasiones, de sus familiares) dentro de un programa de salud (Pinto et al., 2001). Es habitual que este tiempo se cuantifique en términos económicos a partir de su traducción en horas de trabajo, asociándose así los costes indirectos de la enfermedad a una pérdida de productividad del individuo que cae enfermo (Pinto et al., 2001; García-Altés et al., 2011). Como pone de manifiesto el informe de Gol-Montserrat y colaboradores, existe un debate abierto en torno a si estos costes deberían o no ser incluidos en la evaluación económica de las actuaciones sanitarias. En los estudios en los que se estima el coste del cáncer añadiendo los costes indirectos, estos últimos alcanzan un 50% sobre el total, incluso superándolo en algunos casos (Gol-Montserrat et al., 2015). Informes similares también indican que en España se estiman unos costes indirectos en cáncer de mama por mortalidad prematura de 113 millones de euros (Antoñanzas et al., 2006), por incapacidad temporal de 14,77 millones de euros (Vicente-Herrero et al.,

2012), y por incapacidad permanente 159,3 millones de euros (Antoñanzas et al., 2006). Si además del cáncer de mama, se consideran todas las localizaciones tumorales, en España supondrían unos costes indirectos de 91,02€ por habitante, según datos no recientes (2003), incluyendo la incapacidad temporal, incapacidad permanente y mortalidad prematura de manera conjunta (López-Bastida et al., 2002, Antoñanzas et al., 2006, Vicente-Herrero et al., 2012). Pero la carga de la enfermedad oncológica no finaliza con la curación o con una supervivencia prolongada; así, cuando se comparan pacientes que sobrevivieron a un cáncer con sujetos sanos de edad, sexo, raza, y comorbilidades similares, se obtienen pérdidas de productividad significativamente mayores ($p < 0,001$), entre los supervivientes (Yabroff et al., 2004). Nuestro estudio propone y muestra que invertir en unidades de oncología integrativa con equipos multidisciplinares que permitan la rehabilitación integral de pacientes con cáncer, podría suponer, no sólo un impacto en la calidad de vida de los mismos, sino también un ahorro económico importante, dado que se podrían disminuir parte de los costes indirectos del cáncer, permitiendo a los pacientes reincorporarse más prontamente a su vida laboral, reduciendo el consumo de recursos sanitarios que conllevan las secuelas derivadas del cáncer, muchas de las cuales no están siendo tratadas, y que afectan a su estado global de salud.

Los resultados arrojados a luz de esta Tesis Doctoral nos han permitido observar la situación actual de los pacientes oncológicos tras el diagnóstico, poniendo de manifiesto la falta de recursos para su completa recuperación. Así mismo, la importancia de un soporte multidisciplinar, avalado con este estudio, nos ha permitido observar cómo impacta de manera favorable en la calidad de vida de las pacientes y por ende tener un modelo de aplicación a seguir en nuestra práctica clínica. Una de las debilidades de este estudio ha sido la baja adherencia al programa de intervención, debido fundamentalmente a la reincorporación laboral temprana de las pacientes. Creemos, sin embargo, en línea con lo expuesto con anterioridad, que estas pacientes presentarían una mayor adherencia si tuvieran los recursos y la disponibilidad desde el momento del diagnóstico dentro del sistema sanitario, permitiendo así una recuperación mucho más rápida, reduciendo al mismo tiempo sintomatología secundaria derivada de los tratamientos. Las líneas de investigación actual, sobre todo en el ámbito del ejercicio físico, así lo demuestran y han generado lo que se conoce con el término de la pre-habilitación, refiriéndose a aquellas intervenciones que se realizan en pacientes oncológicos desde el momento del diagnóstico, avalando una intervención precoz frente a una tardía con la intención de prevenir con mayor eficacia las secuelas derivadas de la enfermedad y los tratamientos. Sin embargo los resultados obtenidos van más allá y están mostrando posibles sinergias

con el tratamiento convencional, aumentando las probabilidades de respuesta a los mismos (Jones et al., 2013; van Waart et al., 2015). Un paso interesante en el ámbito de la investigación, sería aplicar el modelo propuesto en este estudio en una población recién diagnosticada, incluyendo parámetros cuantitativos y en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión, así como evaluaciones económicas en costes indirectos derivadas de las intervenciones realizadas. Lo que finalmente queda de manifiesto, es que no podemos seguir ignorando las necesidades de nuestros pacientes, que a veces recurren a opciones poco seguras para mejorar su salud, porque el sistema sanitario no está facilitándoles los recursos para una rehabilitación integral. Esta Tesis Doctoral confirma la existencia de este problema tan importante para los pacientes oncológicos y apoya la necesidad de introducir mejoras sanitarias a este respecto. Finalmente, no podemos olvidar que la prevención primaria sigue siendo el arma más poderosa que tenemos contra el cáncer.



CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

A la luz de los resultados presentados en este trabajo de Tesis Doctoral y en base a la literatura científica publicada al respecto, concluimos que:

1. Una triple intervención en dieta, ejercicio físico y mindfulness tiene efectos positivos sobre la calidad de vida de pacientes con cáncer de mama y es útil en la adquisición de hábitos de vida saludable, ya que mejora la adherencia al patrón de dieta mediterráneo, así como el peso, el IMC y algunos de los parámetros bioquímicos asociados, como los niveles de triglicéridos y de colesterol.
2. El análisis de las mujeres con cáncer de mama localizado al inicio del estudio, puso de manifiesto que muchos pacientes oncológicos no siguen las recomendaciones establecidas por la comunidad científica en lo referente a hábitos de vida saludable, que se sabe contribuyen a mejorar las secuelas derivadas de la enfermedad y de los tratamientos recibidos, así como a disminuir la probabilidad de posibles recidivas o segundas neoplasias futuras.
3. El análisis realizado para cada una de las intervenciones individuales arroja un beneficio neto en todas ellas, aunque el pequeño tamaño de la muestra estudiada junto con la baja adherencia de la población de estudio al programa implementado, no ha permitido evidenciar suficientes diferencias en términos de significación estadística; aunque la mejora subjetiva fue notable en todas las participantes intervenidas.
4. No obstante, la sinergia que se produce entre las tres intervenciones incluidas en el programa multidisciplinar implementado, muestra que el modelo investigado en este trabajo de Tesis Doctoral es efectivo y útil para los pacientes oncológicos, permitiendo abordar esta enfermedad desde un enfoque integrador.

-
5. La intervención realizada a las pacientes de cáncer de mama, ha permitido además, aumentar la evidencia científica en oncología integrativa, además de poner de manifiesto los déficits del sistema sanitario actual, que sigue sin solventar algunos de los problemas planteados por este colectivo de pacientes. Es posible, por tanto, establecer e implementar planes de mejora con la creación de Unidades de Oncología Integrativa, que supondrán no sólo una mejora en la calidad de vida de los pacientes oncológicos, sino también un ahorro en costes indirectos asociados a esta enfermedad.



BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFIA

Agurs-Collins T, Ross SA, Dunn BK. The many faces of obesity and its influence on breast cancer risk. *Front Oncol.* 2019; 9:765.

Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res.* 2008; 25(9):2097-2116.

Andersen BL, Yang HC, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Emery CF, Thornton LM, et al. Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer.* 2008; 113(12):3450-3458.

Anderson AS, Key TJ, Norat T, Scoccianti C, Cecchini M, Berrino F, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39 Suppl 1:S34-45.

Antoñanzas F, Oliva J, Velasco M, Zozaya N, Lorente R, López-Bastida J. Costes directos e indirectos del cáncer en España. *Cuadernos Económicos de ICE.* 2006; 72: 280-309.

Amaroli P, Villain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Atkin WS, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39 Suppl 1:S139-152.

Asadollahi T, Khakpour S, Ahmadi F, Seyedeh L, Tahami, Matoo S, et al. Effectiveness of mindfulness training and dietary regime on weight loss in obese people. *J Med Life.* 2015; 8(Spec Iss 4):114-124.

Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017; 46(3):1029-1056.

Ayana BA, Negash S, Yusuf L, Tigeneh W, Haile D. Reliability and validity of amharic version of EORTC QLQ-C 30 Questionnaire among gynecological cancer patients in Ethiopia. *PLoS One.* 2016; 11(6):e0157359.

Baer RA, Smith GT, Lykins E, Button D, Krietemeyer J, Sauer S, et al. Construct validity of the five facet mindfulness questionnaire in meditating and nonmeditating samples. *Assessment.* 2008; 15(3):329-342.

Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(11):815-840.

Barak Y, Fridman D. Impact of Mediterranean Diet on cancer: Focused literature review. *Cancer Genomics & Proteomics.* 2017; 14(6):403-408.

Barone I, Giordano C, Bonofiglio D, Andò S, Catalano S. The weight of obesity in breast cancer progression and metastasis: Clinical and molecular perspectives. *Semin Cancer Biol.* 2020; 60:274-284.

Betof AS, Lascola CD, Weitzel D, Landon C, Scarbrough P M, Devi G R, et al. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(5):djv040.

Blair CK, Robien K, Inoue-Choi M, Rahn W, Lazovich D. Physical inactivity and risk of poor quality of life among elderly cancer survivors compared to women without cancer: the Iowa Women's Health Study. *J Cancer Surviv*. 2016; 10(1): 103–12.

Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol*. 2003; 14(7):973-1005.

Bravi F, Polesel J, Garavello W, Serraino D, Negri E, Franchin G, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and head and neck cancers risk. *Oral Oncol*. 2017; 64:59-64.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6):394-424.

Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, Fernández-de-Las-Peñas C, Ruiz JR, Arroyo-Morales M. 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(9):774-82.

Carayol M, Ninot G, Senesse P, Bleuse JP, Gourgou S, Sancho-Garnier H, et al. Short- and long-term impact of adapted physical activity and diet counseling during adjuvant breast cancer therapy: the "APAD1" randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2019; 19(1):737.

Carlson LE, Specia M, Patel KD, Goodey E. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, DHEA and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29(4):448-474.

Carlson LE, Specia M, Patel KD, Goodey E. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress, and immune parameters in breast and prostate cancer outpatients. *Psychosom Med*. 2003; 65(4):571-581.

Casla S, Hojman P, Márquez-Rodas I, López-Tarruella S, Jerez Y, Barakat R, et al. Running away from side effects: physical exercise as a complementary intervention for breast cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17(3):180-196.

Cassileth BR, Deng GE, Gomez JE, Johnstone PA, Kumar N, Vickers AJ. Complementary therapies and integrative oncology in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed). *Chest*. 2007; 132(3 Suppl):340-354.

Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*. 2014; 111(7):1454-1462.

CECC: European Code against Cancer 4th Edition. Disponible en: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/datos-cientificos>

Chan DS, Norat T. Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease. *Curr Treat Options Oncol*. 2015; 16(5):22.

Chan DSM, Abar L, Cariolou M, Nanu N, Greenwood DC, Bandera EV, et al. World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project-systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2019; 30(11):1183-1200.

Chen X, Lu W, Zheng W, Gu K, Matthews CE, Chen Z, et al. Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4(9):1409-1418.

Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2015; 15(9):563-572.

Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Friedenreich CM, Yasui Y, et al. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(23):1821-1832.

Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, McNeely ML, Peddle CJ, Friedenreich CM, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol*. 2009; 27(27): 4605-4612.

Daniels Y Worthingham. 2014. Técnicas de balance muscular. Técnicas de exploración manual y pruebas funcionales. 2014. 9th Edition Helen Hislop, Dale Avers, Marybeth Brown Eds. Elsevier España.

Davidson RJ, Kabat-Zinn J, Schumacher J, Rosenkranz M, Muller D, Santorelli SF, et al. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosom Med*. 2003; 65(4):564–570.

De Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The mechanisms and effects of physical activity on breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017; 17(4):272-278.

Deng GE, Cassileth BR, Cohen L, Gubili J, Johnstone PA, Kumar N, et al. Integrative oncology practice guidelines. *J Soc Integr Oncol*. 2007; 5: 65-84.

Deng GE, Frenkel M, Cohen L, Cassileth BR, Abrams DI, Capodice JL, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for integrative oncology: Complementary therapies and botanicals. *J Soc Integr Oncol*. 2009; 7(3):85-120.

Deng GE, Rausch SM, Jones LW, Gulati A, Kumar NB, Greenlee H, et al. Complementary therapies and integrative medicine in lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd e. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5 Suppl):e420-436.

Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56(6):323–353.

El Kinany K, Huybrechts I, Kampman E, Boudouaya HA, Hatime Z, Mint Sidi Deoula M, et al. Concordance with the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations for cancer prevention and colorectal cancer risk in Morocco: A large, population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2019; 145(7):1829-1837.

Emaus A, Veierød MB, Tretli S, Finstad SE, Selmer R, Furberg AS, et al. Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 121(3):651-660.

Eng JW, Kokolus KM, Reed CB, Hylander BL, Ma WW, Repasky EA. A nervous tumor microenvironment: the impact of adrenergic stress on cancer cells, immunosuppression, and immunotherapeutic response. *Cancer Immunol Immunother*. 2014; 63(11):1115-1128.

España-Romero V, Ortega FB, Vicente-Rodriguez G, Artero EG, Rey JP, Ruiz JR, et al. Elbow position affects handgrip strength in adolescents: validity and reliability of Jamar, DynEx, and TTK dynamometers. *J Strength Cond Res* 2010; 24:272-277.

Eyigor S, Karapolat H, Yesil H, Uslu R, Durmaz B. Effects of pilates exercises on functional capacity, flexibility, fatigue, depression and quality of life in female breast cancer patients: a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010; 46(4):481-487.

Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). EORTC: EORTC Data Center; 2001.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>

Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, Mackey JR, Courneya KS. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int J Cancer*. 2009; 124(8):1954-1962.

Galantino ML, Cannon N, Hoelker T, Quinn L, Greene L. Effects of iyengar yoga on measures of cognition, fatigue, quality of life, flexibility, and balance in breast cancer survivors: A case series. *Rehabilitation Oncology*. 2008; 26(1):18-27.

García J. (2001) Programa Eurofit: Archivo informático. Madrid: MECED.

García-Altés A, Navas E, Soriano MJ. Evaluación económica de intervenciones de salud pública. *Gaceta Sanitaria*. 2011; 25(Supl 1):25-31.

Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5(3):243-251.

Goh J, Kirk EA, Lee SX, Ladiges WC. Exercise, physical activity and breast cancer: the role of tumor-associated macrophages. *Exerc Immunol Rev*. 2012; 18:158-176.

Gol-Montserrat J, García JL, del Llano JE, Martín M, Quecedo L. Análisis de costes indirectos. El caso del cáncer. *Fundación Gaspar Casal*. 2015; 1-198.

Grant S, Aitchison T, Henderson E, Christie J, Zare S, McMurray J, et al. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, borg scales, and likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest*. 1999; 116(5):1208-1217.

Greenlee H, Balneaves L, Carlson LE, Cohen M, Deng G, Hershman D, et al. Clinical practice guidelines on the use of integrative therapies as supportive care in patients treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monograph*. 2014;50:346-358.

Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67(3):194-232.

Gudenkauf LM, Ehlers SL. Psychosocial interventions in breast cancer survivorship care. *Breast*. 2018; 38:1-6.

Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(15):1415-1424.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5):646-674.

Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005; 293(20):2479-2486.

Husson O, de Rooij BH, Kieffer J, Oerlemans S, Mols F, Aaronson NK, et al. The EORTC QLQ-C30 Summary score as prognostic factor for survival of patients with cancer in the "real-world": Results from the population-based PROFILES registry. *Oncologist*. 2019; 24:1-11

Hyman DJ, Pavlik VN, Taylor WC, Goodrick GK, Moye L. Simultaneous vs sequential counseling for multiple behavior change. *Arch Intern Med*. 2007; 167(11):1152-1158.

-
- Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol*. 2011; 28:753-765.
- Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Use of alternative medicine for cancer and its impact on survival. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110(1):121-124.
- Jones LW, Fels DR, West M, Allen JD, Broadwater G, Barry WT, et al. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013; 6(9):925-937.
- Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R, Peng J, Shapiro CL, Malarkey WB, et al. Yoga's impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(10):1040-1049.
- Kilbreath SL, Refshauge KM, Beith JM, Ward LC, Simpson JM, Hansen RD. Progressive resistance training and stretching following surgery for breast cancer: study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Cancer*. 2006; 6:273.
- Koch-Gallenkamp L, Bertram H, Eberle A, Holleczeck B, Schmid-Höpfner S, Waldmann A, et al. Fear of recurrence in long-term cancer survivors. Do cancer type, sex, time since diagnosis, and social support matter? *Health Psychol*. 2016; 35(12):1329-1333.
- Koelwyn GJ, Quail DF, Zhang X, White RM, Jones LW. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(10):620-632.
- Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol*. 2015; 54(5):635-654.
- Leitzmann M, Powers H, Anderson AS, Scoccianti C, Berrino F, Boutron-Ruault MC, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Physical activity and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39 (Suppl 1):S46-55.
- Lengacher CA, Johnson-Mallard V, Post-White J, Moscoso MS, Jacobsen PB, Klein TW, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for survivors of breast cancer. *Psychooncology*. 2009; 18(12):1261-1272.
- Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, Ramesar S, Park JY, Alinat C, et al. Examination of broad symptom improvement resulting from mindfulness-based stress reduction in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(24):2827-2834.
- Lutgendorf SK, Andersen BL. Biobehavioral approaches to cancer progression and survival: Mechanisms and interventions. *Am Psychol*. 2015; 70(2):186-197.
- Lynch BM, Dunstan DW, Vallance JK, Owen N. Don't take cancer sitting down. A new survivorship research agenda. *Cancer*. 2013; 119(11):1928-1935.
- Majed B, Moreau T, Asselain B; Curie Institute Breast Cancer Group. Overweight, obesity and breast cancer prognosis: optimal body size indicator cut-points. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 115(1):193-203.
- Makarem N, Lin Y, Bandera EV, Jacques PF, Parekh N. Concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) guidelines for cancer prevention and obesity-related cancer risk in the Framingham offspring cohort (1991-2008). *Cancer Causes Control*. 2015; 26(2):277-286.
- Matthews CE, Moore SC, Arem H, Cook MB, Trabert B, Håkansson N, et al. Amount and intensity of leisure-time physical activity and lower cancer risk. *J Clin Oncol*. 2020; 38(7):686-697.
- McRae R. *Ortopedia fracturas de bolsillo*. 2006. Philadelphia: Ed Marbán.

MD Anderson Cancer Center. Disponible en: <https://www.mdanderson.org/patients-family/diagnosis-treatment/care-centers-clinics/integrative-medicine-center/clinical-services.html>.

Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015; 15:77.

Menning S, de Ruyter MB, Kieffer JM, Agelink van Rentergem J, Veltman DJ, Fruijt A, et al. Cognitive impairment in a subset of breast cancer patients after systemic therapy-results from a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage*. 2016; 52(4):560-569

Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane.Database.Syst Rev*. 2012; 8:CD007566.

Mohammadi S, Sulaiman S, Koon PB, Amani R, Hosseini SM. Association of nutritional status with quality of life in breast cancer survivors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(12): 7749–7755.

Mohammadi S, Sulaiman S, Koon PB, Amani R, Hosseini SM. Impact of healthy eating practices and physical activity on quality of life among breast cancer survivors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(1):481–487.

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Disponible en: <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine>.

NCI: Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en: [https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancerterms/search?contains=false&q=survivor ship](https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancerterms/search?contains=false&q=survivor+ship).

Norat T, Scoccianti C, Boutron-Ruault MC, Anderson A, Berrino F, Cecchini M, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39 (Suppl 1):S56-66.

Ornish D, Lin J, Chan JM, Epel E, Kemp C, Weidner G, et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(11):1112-1120.

Ornish D, Magbanua MJ, Weidner G, Weinberg V, Kemp C, Green C, et al. Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(24):8369-8374.

Ornish D, Weidner G, Fair WR, Marlin R, Pettengill EB, Raisin CJ, et al. Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J Urol*. 2005; 174(3):1065-1069.

Pérula-de-Torres LÁ, Marzo-Castillejo M, Ranchal-Sánchez A, Bartolomé-Moreno C, Parras-Rejano JM, Bellas-Beceiro B, et al. European Code Against Cancer: what does the Spanish population know and think about its recommendations?. *Eur J Cancer Prev*. 2015; 24(2):69-75.

Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol*. 2007; 25(17):2345-2351.

Pinto JL, López-Casasnovas G, Ortún V. Economic evaluation. From theory to practice. Springer; 2001.

Prochaska JJ, Prochaska JO. A review of multiple health behavior change interventions for primary prevention. *Am J Lifestyle Med*. 2011; 5(3), 10.1177/1559827610391883.

Quintana-López VA, Díaz-López KJ, Caire-Juvera G. Interventions to improve healthy lifestyles and their effects on psychological variables among breast cancer survivors: a systematic review. *Nutr Hosp.* 2018; 35(4):979–992.

REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Disponible en: <http://redecn.es/redecn.org/es/page3f38.html?id=21&title=estadisticas>.

Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 2007; 335:1134.

Rodríguez MJ, Aguilar A, Manuel-y-Keenoy B. Influence of body weight on the prognosis of breast cancer survivors; nutritional approach after diagnosis. *Nutr Hosp.* 2013; 28(6):1829-1841.

Rodriguez EJ, Gregorich SE, Livaudais-Toman J, Pérez-Stable EJ. Coping with chronic stress by unhealthy behaviors: A re-evaluation among older adults by race/ethnicity. *J Aging Health.* 2017; 29(5):805-825.

Ruiz JR, España-Romero V, Ortega FB, Sjöström M, Castillo MJ, Gutierrez A, et al. Hand span influences optimal grip span in male and female teenagers. *J Hand Surg Arm.* 2006; 31:1367-1372.

Russo J, Balogh GA, Chen J, Fernandez SV, Fernbaugh R, Heulings R, et al. The concept of stem cell in the mammary gland and its implication in morphogenesis, cancer and prevention. *Front Biosci.* 2006; 11:151-172.

Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2014; 25(7):1293-1311.

Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors [published correction *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(1):195]. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42(7):1409-1426.

Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr.* 2011; 141(6):1140-1145.

Schüz J, Espina C, Villain P, Herrero R, Leon ME, Minozzi S, et al; Working groups of scientific experts. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39 (Suppl 1):S1-10.

Scoccianti C, Key TJ, Anderson AS, Armaroli P, Berrino F, Cecchini M, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Breastfeeding and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39 (Suppl 1):S101-106.

Scott E, Daley AJ, Doll H, Woodroffe N, Coleman RE, Mutrie N, et al. Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating program on biomarkers associated with long-term prognosis after early-stage breast cancer: a randomized controlled trial. *Cancer Causes Control.* 2013; 24:181-91.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf.

Sonnenschein C, Soto AM. An integrative approach toward biology, organisms, and cancer. *Methods Mol Biol.* 2018; 1702:15-26.

Sonnenschein C, Soto AM. Over a century of cancer research: Inconvenient truths and promising leads. *PLoS Biol.* 2020; 18(4):e3000670.

Specia M, Carlson LE, Goodey E, Angen M. A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom Med*. 2000; 62:613-622.

Spring B, King AC, Pagoto SL, Van Horn L, Fisher JD. Fostering multiple healthy lifestyle behaviors for primary prevention of cancer. *Am Psychol*. 2015; 70(2):75-90.

Stagl JM, Bouchard LC, Lechner SC, Blomberg BB, Gudenkauf LM, Jutagir DR, et al. Long-term psychological benefits of cognitive-behavioral stress management for women with breast cancer: 11-year follow-up of a randomized controlled trial. *Cancer*. 2015; 121(11):1873-1881.

Stagl JM, Lechner SC, Carver CS, Bouchard LC, Gudenkauf LM, Jutagir DR, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral stress management in breast cancer: survival and recurrence at 11-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 154(2):319-328.

Stefanek ME, Palmer SC, Thombs BD, Coyne JC. Finding what is not there: unwarranted claims of an effect of psychosocial intervention on recurrence and survival. *Cancer*. 2009; 115(24):5612-5616.

Sternfeld B, Weltzien E, Quesenberry CP Jr, Castillo AL, Kwan M, Slattery ML, et al. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(1):87-95.

Swisher AK, Abraham J, Bonner D, Gilleland D, Hobbs G, Kurian S, et al. Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile. *Support Care Cancer*. 2015; 23(10):2995-3003.

Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med*. 2006; 12(8):939-944.

Thomson CA, McCullough ML, Wertheim BC, Chlebowski RT, Martinez ME, Stefanick ML, et al. Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the women's health initiative. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014; 7(1):42-53.

Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED Trial: A randomized clinical trial [published correction *JAMA Intern Med*;178(12):1731-1732]. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(11):1752-1760.

Travier N, Fonseca-Nunes A, Javierre C, Guillamo E, Arribas L, Peiró I, et al. Effect of a diet and physical activity intervention on body weight and nutritional patterns in overweight and obese breast cancer survivors. *Med Oncol*. 2014; 31(1):783.

Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2.599-2.608.

van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, et al. Effect of low-intensity physical activity and moderate- to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: results of the PACES randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33(17):1918-1927.

Vergnaud AC, Romaguera D, Peeters PH, van Gils CH, Chan DS, Romieu I, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97(5):1107-1120.

Vicente-Herrero MT, Terradillos-García MJ, Ramírez-Iñiguez-de la Torre MV, Capdevila-García LM, López-González AA. El cáncer colorrectal en España. Costes por incapacidad temporal y opciones preventivas desde las empresas [Colorectal cancer in Spain: Temporary disability and preventive occupational strategies]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013; 78(2):75-81.

Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Gimenez-Monzó D, García-de-la-Hera M, Granado F, Young IS, et al. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. *Nutr J.* 2013; 12:26.

Wayne SJ, Baumgartner K, Baumgartner RN, Bernstein L, Bowen DJ, Ballard-Barbash R. Diet quality is directly associated with quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res and Treat.* 2006; 96(3):227–232.

WCRF: World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Breast Cancer Survivors. 2014. Disponible en: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer-survivors>.

WCRF: World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective: The Third Expert Report, 2018. Disponible en: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/resources-and-toolkit>.

WHO: World Health Organization Cancer Prevention. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/prevention/es/>.

WHO: World Health Organization. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331452>.

Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, Cohen L, Greenlee H, Johnstone P, et al. A comprehensive definition for integrative oncology. *Natl Cancer Inst Monogr.* 2017; 2017(52).

Yabroff K.R, Lawrence W.F, Clauser S, Davis W.W, Brown M.L. Burden of illness in cancer survivors: Findings from a population-based national sample. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 1322–1330.

Zainal NZ, Booth S, Huppert, FA. The efficacy of mindfulness-based stress reduction on mental health of breast cancer patients: A meta-analysis. *Psychooncology.* 2013; 22(7):1457–65.

Zengin A, Razak A, Karanlik H, Yaman F, Narin AN. Effectiveness of Pilates-based exercises on upper extremity disorders related with breast cancer treatment. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017; 26(6).

Zhang MF, Wen YS, Liu WY, Peng LF, Wu XD, Liu QW. Effectiveness of mindfulness-based therapy for reducing anxiety and depression in patients with cancer. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(45):e0897–0.

Zimta AA, Tigu AB, Muntean M, Cenariu D, Slaby O, Berindan-Neagoe I. Molecular Links between central obesity and breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5364.



ANEXOS

IX. ANEXOS

Anexo 1: Cuestionario ad hoc de salud global

1. Datos de identificación, vivienda y hogar

Fecha _____ del _____ cuestionario _____ (dd/mm/aa):

Edad: _____

Provincia: _____

Nombre del Municipio: _____

Urbano

Rural

Tipo de la vivienda (casa/adosado/piso):

¿Cuánto tiempo lleva viviendo en ese lugar?:

2. Ocupación

Trabaja (SI/NO) _____

Tipo de trabajo: _____

Historia laboral de los últimos 5 años (resumen):

Tiempo de inactividad/baja: Laboral:

¿Cuál de estas posibilidades describe mejor su actividad principal en el centro de trabajo, centro de enseñanza, hogar (labores domésticas), etc.?

Sentado la mayor parte de la jornada

De pie la mayor parte de la jornada sin efectuar grandes desplazamientos

Caminando, llevando algún peso, efectuando desplazamientos frecuentes que no requieran gran esfuerzo físico

Realizando tareas que requieren gran esfuerzo físico

3. Nivel educativo

Menos de educación secundaria

Escuela secundaria

Bachillerato o módulo

Título universitario o superior

4. Nivel económico (percepción)

Bajo

Medio

Alto

5. Estado civil (soltera; casada; divorciado/separado; viuda):

6. Peso en el momento del diagnóstico (recuerdo):

7. ¿Ha sufrido cambios bruscos de peso a lo largo de su vida? (exceptuando embarazos):

8. Fecha de diagnóstico. (Nosotros calculamos el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (meses/años):

9. Tipo de tratamiento recibido por el cáncer de mama (cirugía; quimioterapia; radioterapia; hormonoterapia):

10. ¿Ha tenido algún otro tratamiento? ¿Cuál?:

Hábitos de vida

Consumo de tabaco

11. Podría decirme si actualmente fuma?

Si fuma diariamente

Si fuma, pero no diariamente

No fuma actualmente, pero ha fumado antes

No fuma, ni ha fumado nunca de manera habitual

12. ¿Qué tipo y cantidad de tabaco fuma por término medio al día?

1. Número de cigarrillos: _____

2. Cigarrillo electrónico (gramos nicotina del filtro): _____

13. ¿A qué edad comenzó a fumar?

Edad en años: _____

14. ¿Diría que fuma ahora más, menos o igual que hace dos años?

Más

Menos

Igual

15. Si ha dejado de fumar ¿Cuánto tiempo hace que dejó de fumar? (meses/años):

16. ¿Cuáles fueron los dos principales motivos que le llevaron a tomar esa decisión?

Se lo aconsejó el médico

Sentía molestias por causa del tabaco

Aumentó su grado de preocupación por los efectos nocivos del tabaco (riesgo para la salud)

Sentía que disminuía su rendimiento psíquico y/o físico, en general

Lo decidió solo, por propia voluntad

Otros motivos

17. ¿Qué tipo y cantidad de tabaco fumaba por término medio al día?

1. Número de cigarrillos: _____

2. Cigarrillos electrónicos (gramos de nicotina): _____

Consumo de bebidas con alcohol

18. Algunas personas tienen costumbre de tomar vino, cerveza, o alguna copa, bien sea en la comida, en el aperitivo, en celebraciones o en otras circunstancias. En relación al consumo de bebidas que contengan alcohol ¿podría decirme si ha consumido o no durante los últimos 12 meses estas bebidas aunque sólo sea en situaciones excepcionales?

SI
NO

19. Aunque no haya consumido durante los últimos 12 meses bebidas con alcohol ¿las había consumido anteriormente?

Sí, había consumido antes
No, nunca ha consumido alcohol

20. ¿A qué edad empezó a consumir estas bebidas?

Edad en años: _____

21. ¿Con qué frecuencia y qué tipo de bebidas que contengan alcohol consume actualmente?

Bebidas con alcohol	Frecuencia de consumo							Códigos de frecuencia
	1	2	3	4	5	6	7	
1. Copas de vino, champagne o cava	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. Diariamente
2. Cañas de cerveza (con alcohol), sidra	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2. De 4 a 6 días a la semana
3. Copas de jerez, vermut, o aperitivos con alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. De 2 a 3 días a la semana 4. 1 día a la semana
4. Copas de licor (anís, coñac, ron, ginebra, pacharán, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5. 1 día cada 2 semanas 6. 1 día al mes
5. Vasos o copas de whisky	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7. Menos de 1 día al mes
6. Combinados (cuba libre, gintonic, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

22. ¿Diría que ahora consume bebidas con alcohol más, menos o igual que hace 12 meses?

Más
Menos
Igual

23. ¿A qué edad dejó de consumir bebidas con alcohol?

Edad en años: _____

Descanso y ejercicio físico

24 ¿Podría indicarme, aproximadamente, cuántas horas duerme habitualmente al día?

Número de horas diarias: _____

25. ¿Duerme bien o necesita alguna ayuda para dormir? (tipo):

26. ¿Cuál de estas posibilidades describe mejor la frecuencia con la que realiza alguna actividad física en su tiempo libre?

- No realiza actividad física alguna
- Realiza alguna actividad física o deportiva menos de una vez al mes
- Realiza alguna actividad física o deportiva una o varias veces al mes pero menos de una vez a la semana
- Realiza alguna actividad física o deportiva una o varias veces a la semana

Prácticas preventivas de la mujer

27. ¿Ha acudido alguna vez a un ginecólogo?

- SI
- NO

28. ¿Cuándo ha efectuado la última visita a un ginecólogo por algún motivo distinto a los relacionados con un embarazo o parto?

- Hace menos de 6 meses
- Entre 6 meses y 1 año
- Entre 1 y 3 años
- Hace 3 o más años
- Nunca ha ido por motivos diferentes al embarazo o parto

29. ¿Podría decirme el motivo de la última consulta (que no sea embarazo/parto)?

- Algún problema ginecológico (enfermedad, molestias)
- Orientación/planificación familiar
- Revisión periódica
- Otro motivo

30. ¿Le han hecho alguna vez una citología vaginal (muestra de células) por prescripción de algún especialista?

- SI
- NO

31. ¿Cuándo le han hecho la última citología vaginal?

- Hace menos de 6 meses
- Entre 6 meses y 1 año
- Entre 1 y 3 años
- Hace 3 o más años

32. ¿ Ha tenido apoyo moral después des dignóstico de cáncer de mama?

Compañero sentimental	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica <input type="checkbox"/>
Hijos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica <input type="checkbox"/>
Familiares (no hijos ni compañero)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica <input type="checkbox"/>
Amigos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica <input type="checkbox"/>
Otros	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica <input type="checkbox"/>

Anexo 2: EORTC QLQ-C30:

Por favor, rodee con un círculo la respuesta elegida		No	Sí
1	¿Tiene dificultades para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar la bolsa de la compra o una maleta?	1	2
2	¿Tiene dificultades para dar un paseo largo?	1	2
3	¿Tiene dificultades para dar un paseo corto fuera de casa?	1	2
4	¿Tiene que quedarse en cama o sentado la mayor parte del día?	1	2
5	¿Necesita ayuda para comer, vestirse, afeitarse o ir al baño?	1	2
6	¿Tiene problemas para hacer su trabajo o las tareas de casa?	1	2
7	¿Es totalmente incapaz de hacer su trabajo o las tareas de casa?	1	2

Durante la semana pasada	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	
8	¿Ha tenido asfixia?	1	2	3	4
9	¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10	¿Ha necesitado parar para descansar?	1	2	3	4
11	¿Ha tenido problemas para dormir?	1	2	3	4
12	¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13	¿Le ha faltado apetito?	1	2	3	4
14	¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15	¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16	¿Ha estado estreñado/a?	1	2	3	4
17	¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18	¿Ha estado cansado/a?	1	2	3	4
19	¿Le molestó el dolor para hacer sus actividades diarias?	1	2	3	4
20	¿Ha tenido problemas para concentrarse en leer el periódico o ver la TV?	1	2	3	4
21	¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4

22	¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4
23	¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24	¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25	¿Ha tenido dificultad para recordar cosas?	1	2	3	4
26	¿Ha influido su estado físico o el tratamiento en su vida familiar?	1	2	3	4
27	¿Ha influido su estado físico o el tratamiento en su vida social?	1	2	3	4
28	¿Ha tenido problemas económicos por su estado físico o el tratamiento?	1	2	3	4

Por favor, rodee con un círculo el número del 1 al 7 lo que mejor se aplique a Vd.

Pésima

Excelente

29	¿Cómo valoraría su condición física general durante la semana pasada?	1	2	3	4	5	6	7
30	¿Cómo valoraría su calidad de vida general durante la semana pasada?	1	2	3	4	5	6	7

Anexo 3: Cuestionario de Adherencia a Dieta Mediterránea



PROMOCIÓN
DE LA
SALUD
EN EL
LUGAR
DE TRABAJO

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

Nos interesa conocer sus hábitos de alimentación, por ello necesitamos que responda a algunas cuestiones relacionadas con su dieta. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

Muchas gracias por su colaboración

Nº	Pregunta	Modo de valoración	Puntos
1	¿Usa usted el aceite de oliva principalmente para cocinar?	Si =1 punto	<input type="checkbox"/>
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?	Dos o más cucharadas =1 punto	<input type="checkbox"/>
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones acompañamientos contabilizan como ½ ración)?	Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas)= 1 punto	<input type="checkbox"/>
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	Tres o más al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr.)?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día porción individual equivale a 12 gr)?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
8	¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?	Tres o más vasos por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)?	Tres o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
10	¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?	Tres o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?	Menos de tres por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)?	Una o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
13	¿Consumo preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100- 150 gr)?	Si= 1 punto	<input type="checkbox"/>
14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	Dos o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
Resultado final, puntuación total			<input type="checkbox"/>

PUNTUACIÓN TOTAL:
< 9 baja adherencia
≥ 9 buena adherencia

1

Anexo 4: Cuestionario de Frecuencia alimentaria

Para cada alimento, consignar cuantas veces como media ha tomado la cantidad que se indica durante el año pasado. Tenga en cuenta las veces que lo toma solo y las que lo añade a otros alimentos o platos (Ej.: La leche del café, huevos en las tortillas, etc.)

I. LACTEOS	Nunca ó <1 mes	1-3 pormes	1 porsem	2-4 porsem	5-6 porsem	1 pordía	2-3 pordía	4-5 pordía	6+ al día
1. Leche entera (1 vaso o taza, 200 cc)									
2. Lechedescremada (1 vaso, 200cc)									
3. Lechecondensada (1 cucharada)									
4. Yogurt (Uno, 125 gramos)									
5. Requesón, cuajada, queso blanco o fresco (100g)									
6. Queso cremoso o en porciones (Una porción)									
7. Queso curado o semicurado: Manchego (1 trozo, 50g)									
8. Natillas, flan, puding (uno)									
9. Helados (1 cucurucho, vasito o bola)									
II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS	Nunca ó <1 mes	1-3 pormes	1 porsem	2-4 porsem	5-6 porsem	1 pordía	2-3 pordía	4-5 pordía	6+ pordía
10. Huevos de gallina (uno)									
11. Pollo con piel (1 plato o pieza)									
12. Pollo sin piel (1 plato o pieza)									
13. Carne de ternera, cerdo, cordero como plato									
14. Carne de caza: conejo, codorniz, pato (1 plato)									
15. Hígado de ternera, cerdo o pollo (1 plato)									
16. Vísceras: callos, sesos, mollejas (1 ración, 100 g)									
17. Embutidos: jamón, salchichón, salami, mortadela									
18. Salchichas y similares (una mediana)									
19. Patés, foie-gras (media ración, 50 g)									
20. Hamburguesa (una, 100 g)									
21. Tocino, bacon, panceta (2 lonchas, 50 g)									
22. Pescado frito variado (un plato o ración)									
23. Pescado hervido o plancha: merluza, lenguado,									
24. Pescados en salazón: bacalao, anchoas (media									
25. Pescados en conservas: atún, sardinas, arenques									
26. Almejas, mejillones, ostras (1 ración, 100 g)									
27. Calamares, pulpo (1 ración, 100 g)									
28. Marisco: gambas, langosta y similares (1 ración,									

III. VERDURAS Y LEGUMBRES	Nunca ó <1 mes	1-3 porm es	1 porse m	2-4 porse m	5-6 porse m	1 pordí a	2-3 pordí a	4-5 pordí a	6+ al día
29. Espinacoscocinadas (1 plato)									
30. Col, coliflor, brocoles cocinadas (1 plato)									
31. Lechuga, endivias, escarola (1 plato)									
32. Tomates (unomediano)									
III. VERDURAS Y LEGUMBRES (Continuación)	Nunca ó <1 mes	1-3 porm es	1 porse m	2-4 porse m	5-6 porse m	1 pordí a	2-3 pordí a	4-5 pordí a	6+ al día
33. Cebolla (unamediana)									
34. Zanahoria, calabaza (una o plato pequeño)									
35. Judíasverdescocinadas (1 plato)									
36. Berenjenas, calabacines, pepinos (uno)									
37. Pimientos (uno)									
38. Espárragos (una ración o plato)									
39. Champiñones, setas (1 plato)									
40. Legumbres cocinadas: lentejas, garbanzos, judías pintas o									
41. Guisantescocinados (1 plato)									
IV. FRUTAS	Nunca ó <1 mes	1-3 porm es	1 porse m	2-4 porse m	5-6 porse m	1 pordí a	2-3 pordí a	4-5 pordí a	6+ pordí a
42. Naranjas, pomelo, mandarinas (Una)									
43. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño, 125 cc)									
44. Plátano (uno)									
45. Manzana, pera (unamediana)									
46. Fresas (1 plato o taza de postre)									
47. Cerezas (1 plato o taza de postre)									
48. Melocotón, albaricoques (unomediano)									
49. Higos frescos (uno)									
50. Sandía, melón (1 tajada o cala, mediana)									
51. Uvas (un racimo mediano o plato de postre)									
52. Aceitunas (tapa o plato pequeño, aprox. 15									
53. Frutas en almíbar: melocotón, peras, piña (2 mitades o									
54. Frutos secos: piñones, almendras, cacahuets, avellanas (1									
V. PAN, CEREALES Y SIMILARES	Nunca ó <1 mes	1-3 porm es	1 porse m	2-4 porse m	5-6 porse m	1 pordí a	2-3 pordí a	4-5 pordí a	6+ pordí a
55. Pan blanco (Una pieza pequeña o 3 rodajas de molde, 60 g)									
56. Pan integral (Pieza pequeña o 3 rodajas de molde)									
57. Picos, roscos y similares (una unidad, 3,5 g)									
58. Patatasfritas (1 ración, 100 g)									
59. Patatas cocidas, asadas (1 patata mediana)									
60. Bolsa de patatas fritas (1 bolsa pequeña, 25-30 g)									
61. Arrozcocinado (1 platomediano)									
62. Pastas: espagueti, macarrones y similares (1 plato)									

VI. ACEITES Y GRASAS	Nunca ó <1	1-3 por mes	1 por se m	2-4 por se m	5-6 por se m	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
63. Aceite de oliva (1 cucharada)									
64. Otros aceites vegetales: girasol, maíz, soja (1 cucharada)									
65. Margarina añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)									
66. Mantequilla añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)									
67. Manteca (de cerdo) añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)									

VII. DULCES Y PASTELES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por se m	2-4 por se m	5-6 por se m	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
68. Galleta tipo María (1 galleta)									
69. Galletas con chocolate (1 galleta doble)									
70. Croissant, donuts (uno)									
71. Magdalena, bizcocho (uno)									
72. Pasteles, tarta (unidad o trozo mediano)									
73. Churros (masafrita), 1 ración									
74. Chocolate, bombones (una barra o dos bombones, 30 g)									
75. Chocolate en polvo y similares (1 cucharada)									

VIII. BEBIDAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por se m	2-4 por se m	5-6 por se m	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
76. Vino blanco, tinto o rosado (1 vaso, 125 cc)									
77. Cerveza (una caña o botellín 1/5, 200 cc)									
78. Brandy, ginebra, ron, whiskey, vodka, aguardientes 40° (1 ración)									
79. Refrescos con gas: cola, naranja, limón (ej. coca-cola, fanta, etc.) (1 lata o vaso)									
80. Zumo de frutas envasado (1 lata pequeña o vaso, 200 cc)									
81. Café (1 taza)									
82. Café descafeinado (1 taza)									
83. Té (1 taza)									

IX. PRECOCINADOS, PREELABORADOS Y MISCELÁNEAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por se m	2-4 por se m	5-6 por se m	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
84. Croquetas (una)									
85. Palitos o delicias de pescado fritos (una unidad)									
86. Sopas y cremas de sobre (1 plato)									
87. Mayonesa (1 cucharada)									
88. Salsa de tomate (media taza)									
89. Picantes: tabasco, pimienta, guindilla (1/2 cucharadita)									
90. Sal (1 pizca o pellizco con dos dedos)									
91. Ajo (1 diente)									
92. Mermeladas, miel (1 cucharada)									
93. Azúcar (ej. en el café, postres, etc.) (1 cucharadita)									

Anexo 5: Recordatorio de dieta de 24 horas

DESAYUNO	
ALIMENTOS (Ingredientes menú)	CANTIDAD (g ó ml)
MEDIA MAÑANA	
ALIMENTOS (Ingredientes menú)	CANTIDAD (g ó ml)
COMIDA	
ALIMENTOS (Ingredientes menú)	CANTIDAD (g ó ml)
MERIENDA	
ALIMENTOS (Ingredientes menú)	CANTIDAD (g ó ml)
CENA	
ALIMENTOS (Ingredientes menú)	CANTIDAD (g ó ml)

Anexo 6: Escala de Borg

- 10** **Máximo**
- 9** **Muy, muy fuerte**
- 8**
- 7** **Muy Fuerte**

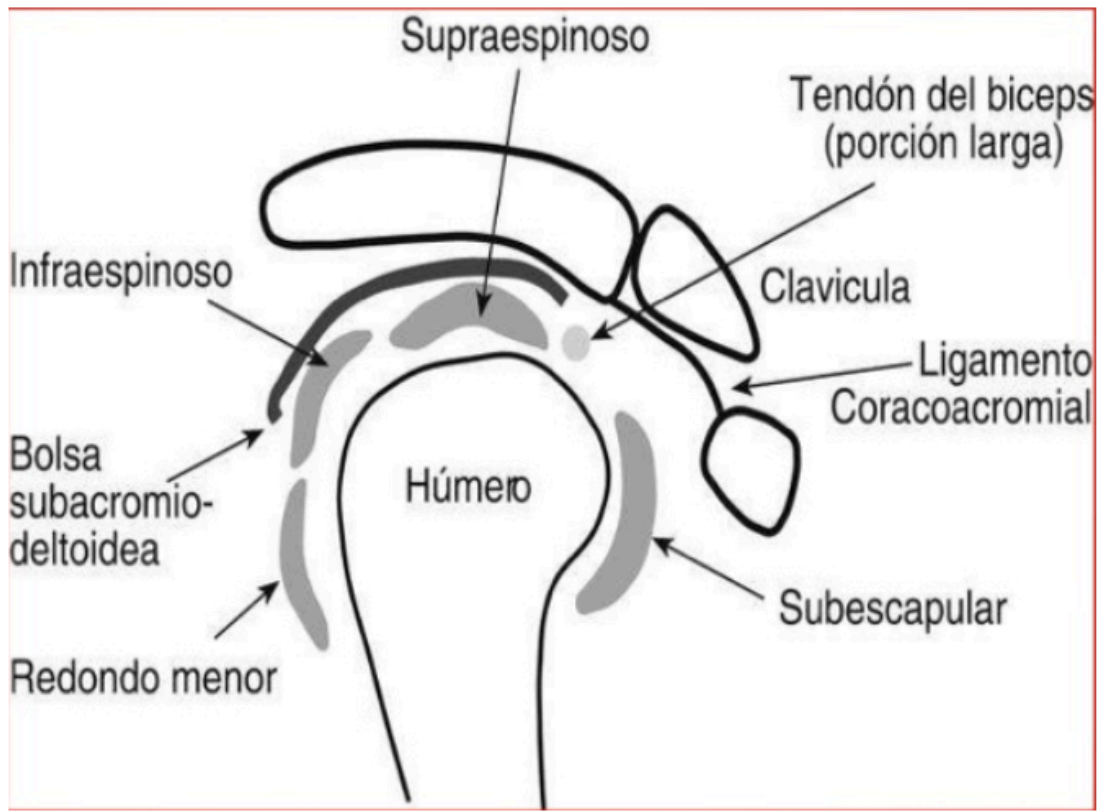
- 6**
- 5** **Fuerte**
- 4** **Un poco fuerte**

- 3** **Regular**
- 2** **Poco**
- 1** **Muy poco**
- 0** **Nada**



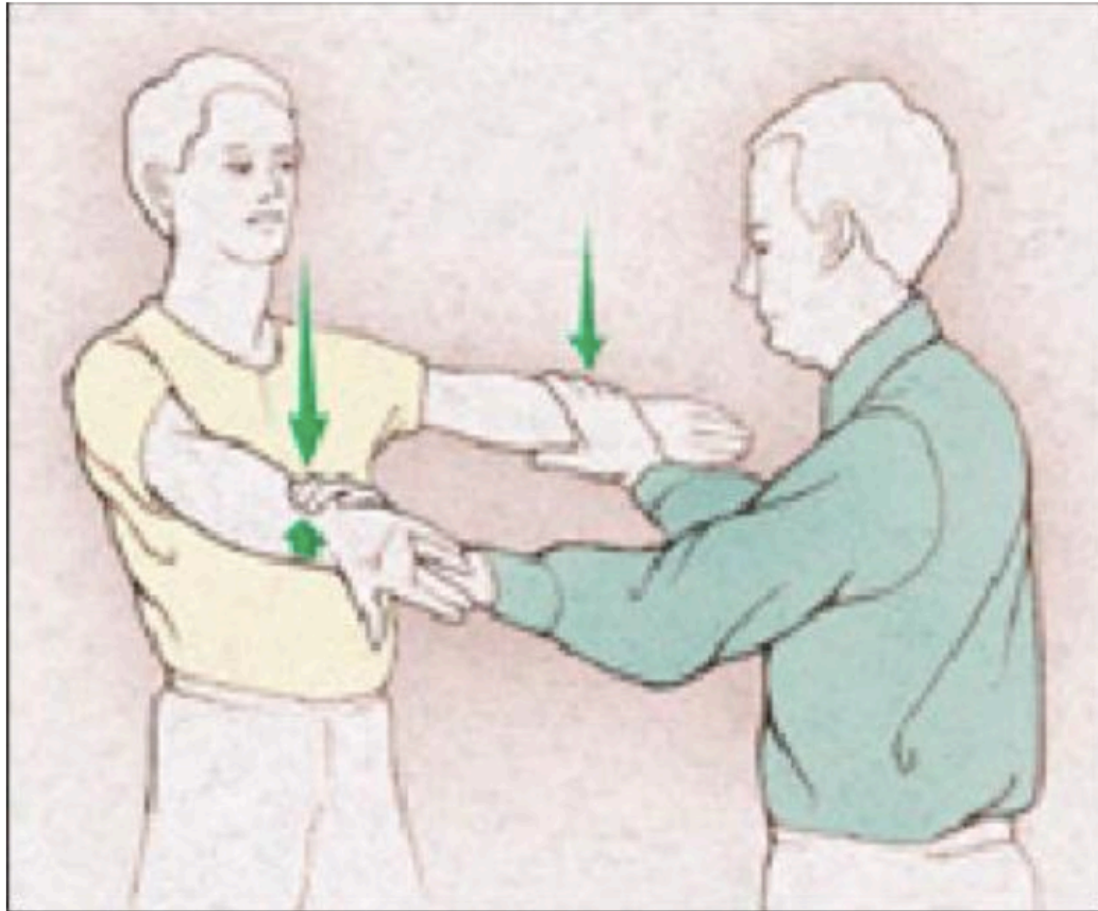
Anexo 7: Manguito de los rotadores

Músculos que forman el manguito de los rotadores en el hombro.

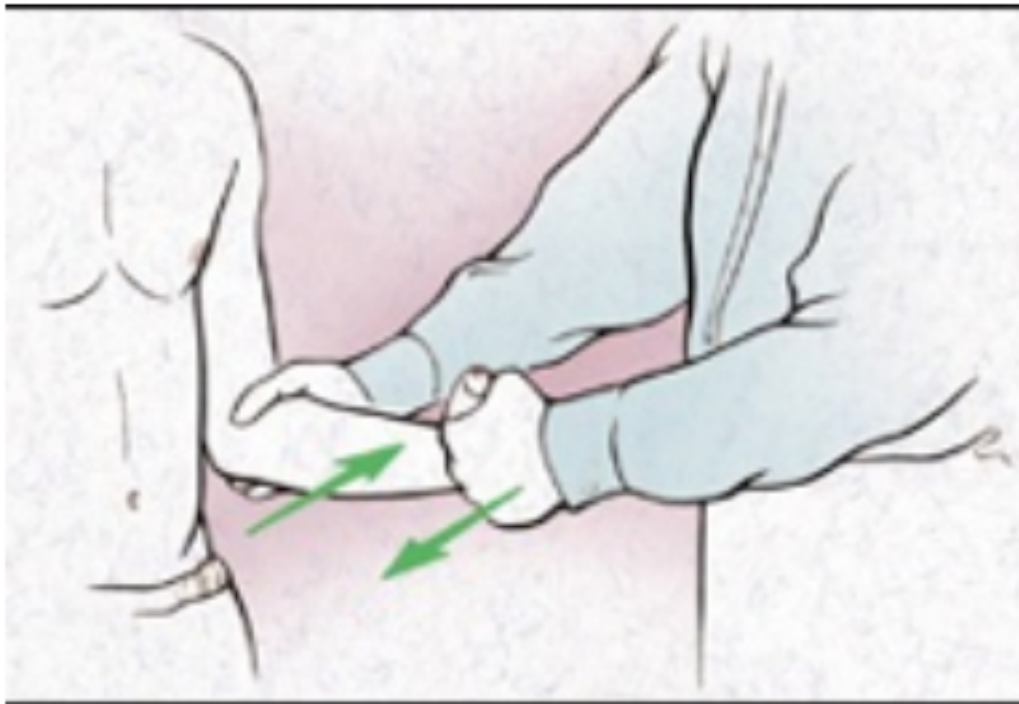


Anexo 8: Test de Jobe

Test de Jobe para exploración del músculo supraespinoso



Test de rotación externa o del infraespinoso

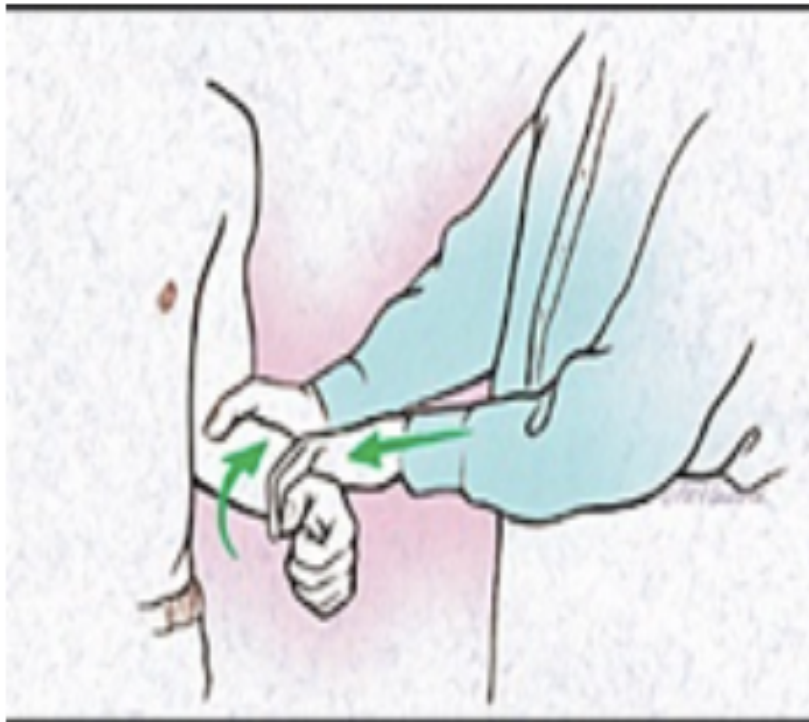


Anexo 10: Test de Gerber

Test de Gerber o Lit-off test para explorar subescapular



Test de Yegarson para exploración de bíceps braquial



Anexo 12: Cuestionario de ZUNG

Escala de Autoevaluación para la Depresión de Zung (SDS)

Por favor lea cada enunciado y decida con que frecuencia el enunciado describe la forma en que usted se ha sentido en los últimos días.

Por favor marque (✓) la columna adecuada.	Poco tiempo	Algo del tiempo	Una buena parte del tiempo	La mayor parte del tiempo
1. Me siento decaído y triste.				
2. Por la mañana es cuando me siento mejor.				
3. Siento ganas de llorar o irrumpo en llanto.				
4. Tengo problemas para dormir por la noche.				
5. Como la misma cantidad de siempre.				
6. Todavía disfruto el sexo.				
7. He notado que estoy perdiendo peso.				
8. Tengo problemas de estreñimiento.				
9. Mi corazón late más rápido de lo normal.				
10. Me canso sin razón alguna.				
11. Mi mente está tan clara como siempre.				
12. Me es fácil hacer lo que siempre hacía.				
13. Me siento agitado y no puedo estar quieto.				
14. Siento esperanza en el futuro.				
15. Estoy más irritable de lo normal.				
16. Me es fácil tomar decisiones.				
17. Siento que soy útil y me necesitan.				
18. Mi vida es bastante plena.				
19. Siento que los demás estarían mejor si yo muriera.				
20. Todavía disfruto de las cosas que disfrutaba antes.				

Escala de Autoevaluación para la Depresión de Zung

La escala de autoevaluación para la depresión de Zung fue diseñada por W.W.Zung para evaluar el nivel de depresión en pacientes diagnosticados con algún desorden depresivo.

La escala de autoevaluación para la depresión de Zung es una encuesta corta que se auto administra para valorar que tan deprimido se encuentra un paciente. Hay 20 asuntos en la escala que indican las 4 características más comunes de la depresión: el efecto dominante, los equivalentes fisiológicos, otras perturbaciones, y las actividades psicomotoras.

Hay diez preguntas elaboradas de forma positiva, y otras diez, de forma negativa. Cada pregunta se evalúa en una escala de 1-4 (poco tiempo, algo de tiempo, una Buena parte del tiempo, y la mayor parte del tiempo).

El rango de calificación es de 20-80.

1. 25-49 rango normal
2. 50-59 Ligeramente deprimido
3. 60-69 Moderadamente deprimido
4. 70 o más, Severamente deprimido

Zung, WW (1965) A self-rating depression scale. Arch Gen Psychiatry 12, 63-70.

Anexo 13: Cuestionario Five Facets of Mindfulness Questionnaire (FFMQ):

Elija en cada ítem la alternativa que mejor refleje el grado en que está de acuerdo con cada uno de los enunciados que se indican a continuación.

1	2	3	4	5
Nunca o muy raramente verdad	Raramente verdad	Algunas veces verdad	A menudo verdad	Muy a menudo o siempre verdad

1. Cuando camino, noto deliberadamente las sensaciones de mi cuerpo al moverse	1	2	3	4	5
2. Se me da bien encontrar las palabras para describir mis sentimientos.	1	2	3	4	5
3. Me critico a mi mismo/a por tener emociones irracionales o inapropiadas.	1	2	3	4	5
4. Percibo mis sentimientos y emociones sin tener que reaccionar a ellos.	1	2	3	4	5
5. Cuando hago algo, mi mente divaga y me distraigo fácilmente	1	2	3	4	5
6. Cuando me ducho o me baño, estoy atento a las sensaciones del agua en mi cuerpo.	1	2	3	4	5
7. Con facilidad puedo poner en palabras mis creencias, sentimientos y expectativas.	1	2	3	4	5
8. No presto atención a lo que hago porque sueño despierto, porque me preocupo o porque me distraigo.	1	2	3	4	5
9. Observo mis sentimientos sin perderme en ellos.	1	2	3	4	5
10. Me digo a mi mismo/a que no debería sentir lo que siento.	1	2	3	4	5
11. Noto cómo los alimentos y las bebidas afectan a mis pensamientos, sensaciones corporales y emociones.	1	2	3	4	5
12. Me es difícil encontrar palabras para describir lo que siento.	1	2	3	4	5
13. Me distraigo fácilmente	1	2	3	4	5
14. Creo que algunos de mis pensamientos no son normales o son malos y que no debería pensar así.	1	2	3	4	5
15. Presto atención a las sensaciones que produce el viento en el pelo o el sol en la cara.	1	2	3	4	5
16. Tengo problemas para pensar en las palabras que expresan correctamente cómo me siento	1	2	3	4	5
17. Hago juicios sobre si mis pensamientos son buenos o malos.	1	2	3	4	5
18. Me es difícil permanecer centrado/a en lo que esta sucediendo en el presente.	1	2	3	4	5
19. Cuando tengo pensamientos o imágenes perturbadoras, soy capaz de dar un paso atrás, y me doy cuenta del pensamiento o la imagen sin que me atrape.	1	2	3	4	5
20. Presto atención a sonidos como el tic-tac del reloj, el gorjeo de los pájaros o los coches que pasan	1	2	3	4	5
21. En situaciones difíciles, puedo parar sin reaccionar inmediatamente	1	2	3	4	5
22. Cuando tengo sensaciones en el cuerpo es difícil para mí describirlas, porque no puedo encontrar las palabras adecuadas.	1	2	3	4	5
23. Conduzco en "piloto automático", sin prestar atención a lo que hago.	1	2	3	4	5
24. Cuando tengo pensamientos o imágenes perturbadoras, me calmo en poco tiempo.	1	2	3	4	5
25. Me digo a mi mismo/a que no debería pensar como pienso.	1	2	3	4	5
26. Percibo el olor y el aroma de las cosas.	1	2	3	4	5
27. Incluso cuando estoy muy enfadado, encuentro una forma de expresarlo con palabras.	1	2	3	4	5
28. Hago actividades precipitadamente sin estar de verdad atento/a a ellas.	1	2	3	4	5
29. Cuando tengo pensamientos o imágenes perturbadoras soy capaz de notarlas sin reaccionar	1	2	3	4	5
30. Creo que algunas de mis emociones son malas o inapropiadas y que no debería sentirlas.	1	2	3	4	5
31. Percibo elementos visuales en la naturaleza o en el arte, como colores, formas, texturas o patrones de luces y sombras.	1	2	3	4	5
32. Mi tendencia natural es poner mis experiencias en palabras.	1	2	3	4	5

33. Cuando tengo pensamientos o imágenes perturbadoras, las noto y las dejo marchar	1	2	3	4	5
34. Hago tareas automáticamente, sin ser consciente de lo que hago.	1	2	3	4	5
35. Cuando tengo pensamientos o imágenes perturbadoras, me juzgo como bueno o malo, dependiendo del contenido.	1	2	3	4	5
36. Presto atención a cómo mis emociones afectan a mis pensamientos y a mi conducta	1	2	3	4	5
37. Normalmente puedo describir como me siento con considerable detalle.	1	2	3	4	5
38. Me sorprendo haciendo cosas sin prestar atención.	1	2	3	4	5
39. Me critico cuando tengo ideas irracionales.	1	2	3	4	5

Corrección:

Observar 1, 6, 11, 15, 20, 26, 31, 36

Describir: 2, 7, 12R, 16R, 22R, 27, 32, 37

Actuar dándose cuenta: 5R, 8R, 13R, 18R, 23R, 28R, 34R, 38R

No juzgar la experiencia interna: 3R, 10R, 14R, 17R, 25R, 30R, 35R, 39R

No reactividad sobre la experiencia interna: 4, 9, 19, 21, 24, 29, 33

Cuestionario original: Baer, R. et al, 2006. Validación española: Cebolla et al., 2012.

Anexo 14: Cuestionario Mindful Attention Awareness Scale (MAAS)

TEST DE MINDFULNESS O ATENCIÓN PLENA

Nombre del cuestionario: Mindful Attention Awareness Scale (MAAS)

Autor: Kirk Warren Brown, Ph.D. & Richard M. Ryan, Ph.D.

Traducido al español por Homo Minimus (homominimus.com)

El MAAS es un cuestionario con quince ítems diseñado para valorar una característica de la atención plena disposicional; esto es, la conciencia abierta o receptiva de la atención y la atención a lo que está ocurriendo en el presente. El cuestionario muestra fuertes propiedades psicométricas y ha sido validado con muestras de estudiantes de universidad, comunidades y pacientes de cáncer.

Estudios de laboratorio correlacionales y cuasi-experimentales han mostrado que el MAAS descubre una característica única de la conciencia que está relacionada con y es predictiva de varios constructos de la autorregulación y el bienestar. El test se puede completar en 10 minutos o menos.

Experiencias cotidianas

Instrucciones: debajo hay una serie de enunciados sobre tu experiencia diaria. Usando la escala del 1 al 6 de debajo, por favor, indique lo frecuente o poco frecuente que tienes cada experiencia. Por favor, responda de acuerdo a lo que refleje su experiencia y no de lo que piensa que su experiencia debería ser. Por favor, considere cada enunciado separadamente del resto de los enunciados.

1	2	3	4	5	6
Casi siempre	Frecuentemente	Con cierta frecuencia	No frecuentemente	Con poca frecuencia	Casi nunca

A veces estoy experimentando una emoción y no soy consciente de ello hasta algo más tarde.

1 2 3 4 5 6

Rompo o derramo cosas por falta de cuidado, no prestar atención o estar pensando en algo distinto.

1 2 3 4 5 6

Encuentro difícil en permanecer centrado en lo que está pasando en el presente

1 2 3 4 5 6

Tiendo a andar rápidamente para llegar adonde voy sin prestar atención a lo que experimento a lo largo del camino.

1 2 3 4 5 6

1	2	3	4	5	6
Casi siempre	Frecuentemente	Con cierta frecuencia	No frecuentemente	Con poca frecuencia	Casi nunca

Tiendo a no darme cuenta de emociones de tensión física o incomodidad hasta que realmente reclaman mi atención.

1 2 3 4 5 6

Olvido el nombre de la persona tan pronto como me lo dice la primera vez.

1 2 3 4 5 6

Parece como si estuviera moviéndome en "piloto automático" sin mucha conciencia de lo que estoy haciendo.

1 2 3 4 5 6

Corro a través de las actividades sin estar realmente atento a ellas.

1 2 3 4 5 6

Me centro tanto en el objetivo que quiero lograr que pierdo contacto con lo que estoy haciendo ahora para llegar allí.

1 2 3 4 5 6

Hago trabajos o tareas automáticamente, sin ser consciente de lo que estoy haciendo.

1 2 3 4 5 6

Me encuentro escuchando a las personas con una oreja, haciendo algo distinto al mismo tiempo.

1 2 3 4 5 6

Conduzco el coche a los sitios en "piloto automático" y luego me pregunto por qué fui allí.

1 2 3 4 5 6

Me encuentro preocupado con el pasado o el futuro.

1 2 3 4 5 6

Me encuentro haciendo cosas sin prestar atención.

1 2 3 4 5 6

Tomo comida sin ser consciente de lo que estoy comiendo.

1 2 3 4 5 6

Anexo 15: Consentimiento informado

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

TITULO DEL ESTUDIO:

Influencia de la dieta, ejercicio físico y mindfulness(terapia de atención plena basada en meditación y yoga) en supervivientes de cáncer de mama estadios II-III.

EI OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Determinar la influencia de la dieta, ejercicio y mindfulness en pacientes supervivientes de cáncer de mama estadios iniciales.

METODOLOGÍA:

Se incluirán pacientes que hayan finalizado tratamiento (salvo hormonoterapia) y se aleatorizarán a grupo de intervención y grupo control. En el grupo de intervención se realizará un plan de dieta y ejercicio durante 6 meses que dura el seguimiento de las pacientes. Se realizará a los 3 meses del inicio de la inclusión un curso de 8 semanas de mindfulness orientado para pacientes con cáncer. Todas las intervenciones serán supervisadas e impartidas por especialistas en la materia.

En ambos grupos se evaluarán en el momento de inclusión, a los 3 meses y a los 6 meses: test de calidad de vida, parámetros analíticos, parámetros físicos y parámetros psicológicos.

APLICABILIDAD:

En países de la propia EU y EEUU se lleva aplicando desde hace años terapias alternativas asociadas a la medicina convencional para la lucha contra el cáncer.. Los resultados de nuestro estudio, derivados de las intervenciones en los hábitos de vida en pacientes con cáncer, afianzarían la necesidad de abordar el tratamiento contra el cáncer desde una visión global donde el propio paciente es el eje fundamental en todos los ámbitos de su vida.

IMPLICACIONES PARA EL DONANTE/PACIENTE:

- La participación es totalmente voluntaria.
- La paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos de carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

-
- Las pacientes deberán realizar los test de calidad de vida, test físicos y psicológicos asociados al proyecto en los términos descritos en este: al inicio, a los 3 y 6 meses de su inclusión. Así mismo deberán realizarse una extracción extra de 10 ml para la determinación de orina para el análisis de células tumorales circulantes (indicador pronóstico de la enfermedad) y residuos procedentes de la dieta, que se realizarán al iniciar y al finalizar el estudio.
 - Las pacientes se comprometerán a no revelar información durante la intervención con otras pacientes incluidas (ya sea del grupo control o del grupo de intervención).

RIESGOS DE LA INVESTIGACIÓN PARA EL DONANTE/PACIENTE:

Este estudio promueve hábitos de vida saludable y no supone ningún riesgo para los pacientes.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal en el teléfono: 958020364 (Dra. Julia Ruiz Vozmediano) o en el correo electrónico: jruizvozmediano@gmail.com

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Influencia de la dieta, ejercicio físico y mindfulness en supervivientes de cáncer de mama estadios II-III.

Yo _____ (Nombre y Apellidos):
.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente).
- He podido hacer preguntas sobre el estudio: Influencia de la dieta, ejercicio físico y mindfulness en supervivientes de cáncer de mama estadios II-III.
- He recibido suficiente información sobre el estudio : Influencia de la dieta, ejercicio físico y mindfulness en supervivientes de cáncer de mama estadios II-III.
- He hablado con el profesional sanitario informador: Dra. Julia Ruiz Vozmediano.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.

- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado*:
Influencia de la dieta, ejercicio físico y mindfulness en supervivientes de cáncer de mama estadios II-III.

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....

Nombre y apellidos:

.....

Fecha:

Fecha:

.....

NO RESPUESTA:

Motivo de la no participación

- No quiere
- NS/NC
- Otros

Anexo 16: Aprobación del comité ético



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

D. Miguel Ángel Calleja Hernández Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-GRANADA)

CERTIFICA

Que este Comité ha analizado la propuesta de la Unidad de Oncología Medica del Complejo Hospitalario Universitario de Granada (HUVN) para que se realice el Proyecto de Investigación titulado: "Influencia de la dieta, ejercicio físico y mindfulness en supervivientes de cáncer de mama estadios II-III (1,2,3,4,5,6 y 7)" y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la Dra. Julia Ruiz Vozmediano como investigador principal en el mismo y colaboradores.

Lo que firmo en Granada a veintisiete de abril de dos mil quince.

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández



Anexo 17: Díptico informativo para las pacientes

OTRAS RECOMENDACIONES

- **Bebidas:** El agua debe ser tu principal aporte hídrico. Evita las bebidas azucaradas (refrescos, zumos, batidos) y reduce las bebidas alcohólicas (máximo 1 copa al día).
- Utiliza **hierbas aromáticas y especias en sustitución a la sal:** cúrcuma, jengibre, pimienta, comino, perejil, etc.
- **Suplementos dietéticos** (No los utilices sin prescripción médica). El aporte de vitaminas y minerales se consigue con una buena dieta.
- **Envases:** Reduce la comida enlatada y evita los plásticos en la cocina (cuidando de no introducirlos en el horno/microondas). Es preferible usar recipientes de vidrio o cerámica.
- Evita las técnicas culinarias con altas temperaturas: **fritos, barbacoas y brasas**.



¡Es muy sencillo!

Basa tu dieta en alimentos de origen vegetal, frescos y de temporada. Consume grasas saludables (pescado azul, frutos secos y aceite de oliva). Evita las carnes rojas y procesadas, los azúcares y productos refinados y limita la ingesta de sal y de alcohol.

Contacto para información adicional:

Dra. Marieta Fernández
Universidad de Granada
Centro de Investigación Biomédica
Teléfono: 958 24 10 00 (ext. 20367)

Dra. Julia Ruiz Vozmediano
Complejo Hospitalario Universitario de Granada
Servicio de Oncología Médica
Teléfono: 958 02 03 64

¡ALIMÉNTATE Y COMBATE EL CÁNCER!



ibs.GRANADA
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA

ciberesp

Centro de Investigación Biomédica en red
Epidemiología y Salud Pública



Universidad de Granada

Comer adecuadamente es muy importante para las personas con cáncer, ya que ayuda a sentirse mejor y mantenerse fuerte (al aumentar la energía y mejorar la calidad de vida). Con este objetivo te proponemos seguir las siguientes recomendaciones. Sin embargo, si a pesar de seguir estos consejos no consigues una alimentación suficiente o presentas una pérdida de peso importante, consulta con tu médico.

RECOMENDACIONES

1. Realiza entre 4 y 5 comidas al día, de pequeño volumen pero muy nutritivas.
2. Basa tu alimentación en alimentos de origen vegetal y elige principalmente productos frescos y de temporada: consume a diario frutas, verduras y hortalizas variadas (de todos los colores).
3. Cocina los alimentos de forma sencilla (crudos, al vapor, hervidos, al horno, a la plancha).

A continuación te indicamos los alimentos que deben formar parte de tu dieta diaria/semanal y los que sólo deben incluirse de manera esporádica o incluso evitar.

- ALIMENTOS ESTRELLA - ALIMENTOS PREFERIBLES

- **Frutas-Verduras-Hortalizas** que tienen un gran efecto contra el cáncer por su contenido en vitaminas, minerales y antioxidantes (coles, rábanos, nabos, brócoli, coliflor, lombarda, ajo, cebollas, cítricos, verduras rojizas, verduras de hoja verde, frutos rojos y setas).
- **Legumbres y Cereales integrales** (pan, arroz y pasta integral), por su alto contenido en fibra, vitaminas y minerales.



- **Pescado azul pequeño** (boquerón, caballa, sardina, salmonete, trucha), evitando el de gran tamaño (atún, salmón, pez espada).
- **Frutos secos naturales**, sin tostar ni salados (nueces, almendras, avellanas, etc.).
- **Aceite de oliva "virgen extra"** para cocinar y condimentar.
- **Lácteos** (semidesnatados o desnatados) y **Huevos** (3/5 semana).

ALIMENTOS NO ACONSEJABLES

- * **Azúcar y productos refinados** (evita los refrescos, dulces, golosinas, bollería, pan blanco, arroz blanco, etc.).
- * **Alimentos grasos de origen animal.** Limita el consumo de **carne roja** (ternera, caza, cordero) y evita la carne procesada (tocino, embutidos, fiambres, hamburguesas, salchichas, y otros preparados cárnicos); también la manteca y margarina.
- * **Alimentos en conserva, envasados, ahumados, en salazón y precocinados.**
- * Limita el consumo de **sal** en tus comidas.

