

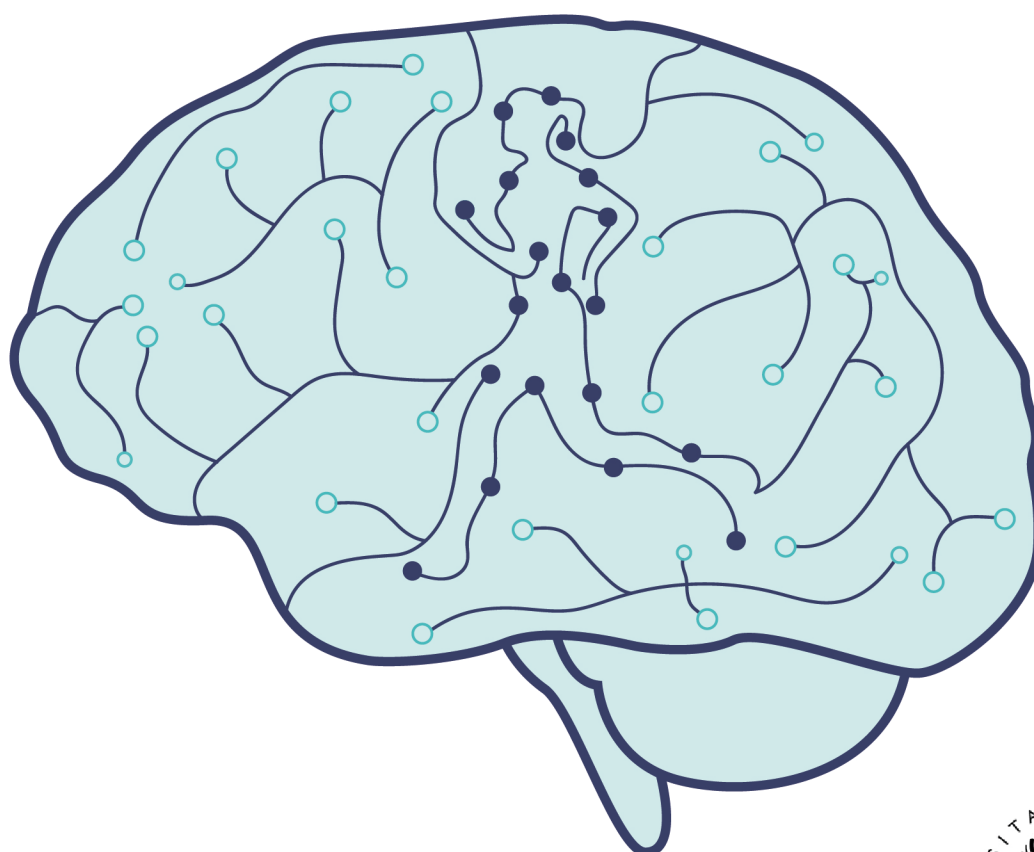
TESIS DOCTORAL INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

---

# EFFECTOS DE UN PROGRAMA MULTIMODAL EN LA PREVENCIÓN DE LA NEUROTOXICIDAD EN MUJERES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE MAMA. ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO

Ángela González Santos



**DIRECTORAS:**

Lydia M<sup>a</sup> Martín Martín

Irene Cantarero Villanueva



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

**Effects of a multimodal program on the prevention of neurotoxicity in women diagnosed with breast cancer. Randomized controlled trial**

2023; Ángela González Santos

Diseño de portada: Patricia López Márquez

Impresión:

Tesis Doctoral Internacional / International Doctoral Thesis

**Efectos de un programa multimodal en la prevención de la neurotoxicidad en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama.  
Ensayo controlado aleatorizado.**

Effects of a multimodal program on the prevention of neurotoxicity in women diagnosed with breast cancer. Randomized controlled trial.

**Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública**



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

Ángela González Santos

Directoras:

Dra. Lydia M<sup>a</sup> Martín Martín

Dra. Irene Cantarero Villanueva

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Ángela González Santos  
ISBN: 978-84-1195-131-9  
URI: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/89075>

A mis padres



“Sé que no hay un camino recto. No hay un camino recto en este mundo. Solo un laberinto gigante de cruces e intersecciones.”

**Federico García Lorca**





# Índice

<b>Financiación y proyecto de investigación .....</b>	<b>10</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>12</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>14</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>18</b>
<b>Situación actual cáncer de mama .....</b>	<b>19</b>
<b>Tratamiento oncológico .....</b>	<b>19</b>
<b>Secuelas más frecuentes del cáncer de mama y sus tratamientos.....</b>	<b>20</b>
<i>Deterioro cognitivo asociado al cáncer de mama y sus tratamientos .....</i>	<i>22</i>
<b>Abordaje del deterioro cognitivo en cáncer de mama a través del ejercicio físico .....</b>	<b>24</b>
<i>Eficacia del ejercicio físico como abordaje del deterioro cognitivo asociado al cáncer .....</i>	<i>25</i>
<i>Efectos del ejercicio físico en la función cognitiva.....</i>	<i>26</i>
<i>Prescripción de ejercicio físico en cáncer de mama .....</i>	<i>27</i>
<b>Nuevos enfoques de intervención: prevención de las secuelas del cáncer de mama y sus tratamientos .....</b>	<b>28</b>
<b>Objetivos .....</b>	<b>32</b>
<b>Aims .....</b>	<b>33</b>
<b>Métodos .....</b>	<b>36</b>
<b>Fase I (OE1, OE2 y OE3) .....</b>	<b>36</b>
Diseño del estudio.....	36
Participantes y reclutamiento.....	36
Recolección de datos .....	37
Variables de estudio.....	37
Análisis estadístico .....	40
<b>Fase II (OE4) .....</b>	<b>41</b>
Diseño del estudio.....	41
Participantes y reclutamiento.....	41
Recolección de datos .....	42
Variables de estudio.....	44
Intervención: programa multimodal.....	47
Aleatorización .....	49
Cálculo del tamaño de la muestra.....	49
Análisis estadístico .....	50
<b>Fase III (OE5 y OE6).....</b>	<b>51</b>
Diseño .....	51
Participantes y reclutamiento.....	51
Variables de estudio.....	52
Intervención: programa multimodal.....	56
Análisis estadístico .....	57
<b>Resultados.....</b>	<b>60</b>
<b>Fase I.....</b>	<b>60</b>
Datos sociodemográficos y clínicos.....	60
Diferencias en el funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo entre mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama y controles sanas.....	62

Deterioro cognitivo objetivo .....	64
Deterioro cognitivo subjetivo.....	64
Ansiedad, depresión, sueño y fatiga .....	65
Relación del funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo con la ansiedad y depresión, el sueño y la fatiga en mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama.....	66
<b>Fase III.....</b>	<b>68</b>
Resultados de factibilidad, seguridad y cumplimiento del programa .....	70
Resultados de eficacia preliminares.....	75
<b><i>Discusión</i> .....</b>	<b>82</b>
Deterioro cognitivo en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama antes de cualquier tratamiento .....	83
Relación entre funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo y el bienestar psicológico, el sueño y la fatiga en el momento del diagnóstico del cáncer de mama .....	84
Diseño de un programa multimodal para la prevención de la neurotoxicidad debido a quimioterapia en cáncer de mama .....	86
Factibilidad de un programa multimodal.....	87
Resultados preliminares del programa multimodal.....	89
<b><i>Limitaciones y fortalezas</i>.....</b>	<b>93</b>
Limitaciones .....	93
Fortalezas.....	94
<b><i>Futuras líneas de investigación</i> .....</b>	<b>97</b>
<b><i>Conclusiones</i> .....</b>	<b>100</b>
<b><i>Conclusions</i>.....</b>	<b>101</b>
<b><i>Referencias</i>.....</b>	<b>104</b>
<b><i>Anexos</i>.....</b>	<b>123</b>
Artículo derivado de la Tesis Doctoral .....	123
Currículum vitae abreviado .....	127
<b><i>Agradecimientos</i>.....</b>	<b>136</b>

## Financiación y proyecto de investigación

La presente Tesis Doctoral Internacional se ha realizado en el marco del estudio ATENTO: Ajustando la dosis de ejercicio terapéutico adaptado para la prevención de la neurotoxicidad por el tratamiento anticáncer; financiado por las organizaciones que se presentan a continuación:

- Asociación Española Contra el Cáncer, convocatoria Proyectos AECC 2019 (IDEAS19055CANT).
- Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (PI18/01840) y Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER).
- Universidad de Granada, Plan Propio de Investigación 2016, Acciones de excelencia: Unidad de Excelencia; Unidad de Excelencia de Ejercicio y Salud (UCEES).

La doctoranda, Dña. **Ángela González Santos** ha realizado la presente Tesis Doctoral Internacional siendo beneficiaria de un contrato con cargo al programa de Formación de Personal Universitario (FPU) del Ministerio Ciencia, Innovación y Universidades (Código FPU18/03575), por resolución del 12 de junio de 2019 de la Secretaría de Estado de Universidades, Investigación, Desarrollo e Innovación por la que se conceden ayudas para contratos predoctorales para la formación de profesorado universitario, de los subprogramas de Formación y Movilidad dentro del Programa Estatal de Promoción del Talento y su Empleabilidad.



## Resumen

El cáncer de mama y los tratamientos asociados pueden provocar secuelas a distintos niveles, como la neurotoxicidad (que se puede manifestar de diferentes maneras, entre las que destaca el deterioro cognitivo). El compromiso de la calidad de vida como consecuencia del deterioro cognitivo asociado al cáncer puede considerarse como el aspecto más importante a tener en cuenta. Por ello, en los últimos años ha aumentado el interés por analizar la prevalencia y etiología del deterioro cognitivo en cáncer de mama. Aunque tradicionalmente se ha considerado un problema que aparece durante o tras la quimioterapia, a día de hoy los esfuerzos se centran en estudiar su presencia antes de los tratamientos, y cuáles son los factores que contribuyen a su aparición. Se han destacado la ansiedad, la depresión, los problemas relacionados con el sueño y la fatiga, entre otros, como variables influyentes en el deterioro cognitivo durante y tras los tratamientos. Sin embargo, la evidencia no es suficiente cuando hablamos de su papel en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, es importante intentar entender en primer lugar qué ocurre desde el momento del diagnóstico para luego poder poner en marcha estrategias de manejo o preventivas. Aunque se han desarrollado intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para abordar el deterioro cognitivo en cáncer de mama, la literatura actual no es concluyente. El ejercicio físico parece ser una opción no farmacológica efectiva para abordar este problema, aunque es necesario aumentar la evidencia que lo confirme. Además, dado el creciente interés actual por la prevención de los efectos adversos del cáncer de mama y los tratamientos, el ejercicio físico aplicado en programas multimodales con otras técnicas como las de modulación que potencien sus beneficios a nivel cerebral, podría ser una buena estrategia de prehabilitación para prevenir o disminuir complicaciones como el deterioro cognitivo y garantizar una buena calidad de vida desde el inicio del curso patológico.

Por ello, esta Tesis Doctoral Internacional propone como objetivos analizar la presencia de deterioro cognitivo en mujeres con cáncer de mama en el momento del diagnóstico y aclarar factores susceptibles de ser abordados desde una perspectiva preventiva (**Fase I**), proponer un programa multimodal supervisado compuesto por ejercicio físico y técnicas de modulación para prevenir la neurotoxicidad asociada al cáncer de mama y al tratamiento, realizado antes o durante los mismos (**Fase II**), y estudiar la factibilidad y

resultados preliminares de dicho programa multimodal durante los tratamientos médicos para el cáncer de mama (**Fase III**).

Para la **Fase I** se llevó a cabo un estudio de corte transversal de casos-contróles, cuyos resultados manifestaron que la prevalencia de deterioro cognitivo es significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) en mujeres con cáncer de mama antes del tratamiento médico-quirúrgico que en mujeres sin cáncer de su misma edad en memoria de trabajo (15%) y velocidad de procesamiento (16,7%). Respecto a los factores relacionados, la memoria de trabajo y el deterioro cognitivo percibido se correlacionaron significativamente con las variables de ansiedad y depresión. También se obtuvo una relación significativa entre la memoria de trabajo y una mala calidad del sueño. Por último, la función de velocidad de procesamiento mostró una correlación significativa con los valores de fatiga.

Para la **Fase II** se planteó un estudio de protocolo para un ensayo controlado y aleatorizado de superioridad terapéutica, el cual pretenderá estudiar el efecto preventivo de aparición de neurotoxicidad de un programa multimodal supervisado, así como cuál es el mejor momento para lograr dicho objetivo: antes del tratamiento o durante el mismo. Los hallazgos obtenidos podrán ayudar a mejorar los protocolos de actuación para abordar los efectos adversos de los tratamientos de este grupo de pacientes y mejorar su calidad de vida.

Para la **Fase III** se desarrolló un estudio de factibilidad simple ciego, prospectivo, de dos brazos, pretest-postest. En él se estudiaron la factibilidad y los resultados preliminares del programa multimodal durante los tratamientos para el cáncer de mama, así como la diferencia entre tratamientos. Los resultados mostraron que el programa es fiable y seguro para ambos grupos y que puede mantener o incluso mejorar la calidad de vida de las mujeres en tratamiento activo. Aunque fueron ligeramente mejores en el grupo de radioterapia, los resultados sugieren que un programa como el descrito podría ser útil para incluir dentro del abanico de posibilidades de abordaje para mejorar la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama.

## Abstract

Breast cancer and associated treatments can cause sequelae at different levels, such as neurotoxicity (which can manifest itself in different ways, among which cognitive impairment stands out). The compromise of quality of life as a consequence of cancer related cognitive impairment can be considered as the most important aspect to take into account. For this reason, in recent years there has been increasing interest in analyzing the etiology of cognitive impairment in breast cancer. Although it has traditionally been considered a problem that appears during or after chemotherapy, nowadays efforts are focused on studying its presence before treatments, and which are the factors that contribute to its appearance. Anxiety, depression, sleep-related problems and fatigue, among others, have been highlighted as influential variables in cognitive impairment during and after cancer treatments. However, the evidence is not sufficient when it comes to their role at the time of diagnosis. Therefore, it is important to try to understand what happens from the time of diagnosis to then be able to implement preventive or management strategies. Although pharmacological and non-pharmacological interventions have been developed to address cognitive impairment in breast cancer, the current literature is inconclusive. Physical exercise appears to be an effective nonpharmacologic option, although more evidence is needed to confirm this. Moreover, given the current growing interest in the prevention of the adverse effects of breast cancer and treatments, physical exercise applied in multimodal programs with other techniques such as modulation techniques that enhance its benefits at the brain level, could be a good prehabilitation strategy to prevent or reduce complications such as cognitive impairment and ensure a good quality of life from the beginning of the pathological course.

Therefore, this International Doctoral Thesis proposes a series of objectives aimed at analyzing the presence of cognitive impairment in women with breast cancer at the time of diagnosis and clarifying factors that could be addressed from a preventive perspective (**Phase I**), proposing a supervised multimodal program composed of physical exercise and modulation techniques to prevent neurotoxicity associated with breast cancer and its treatments, performed before or during treatment (**Phase II**), and studying the feasibility and preliminary results of such a program during medical treatments for breast cancer (**Phase III**).

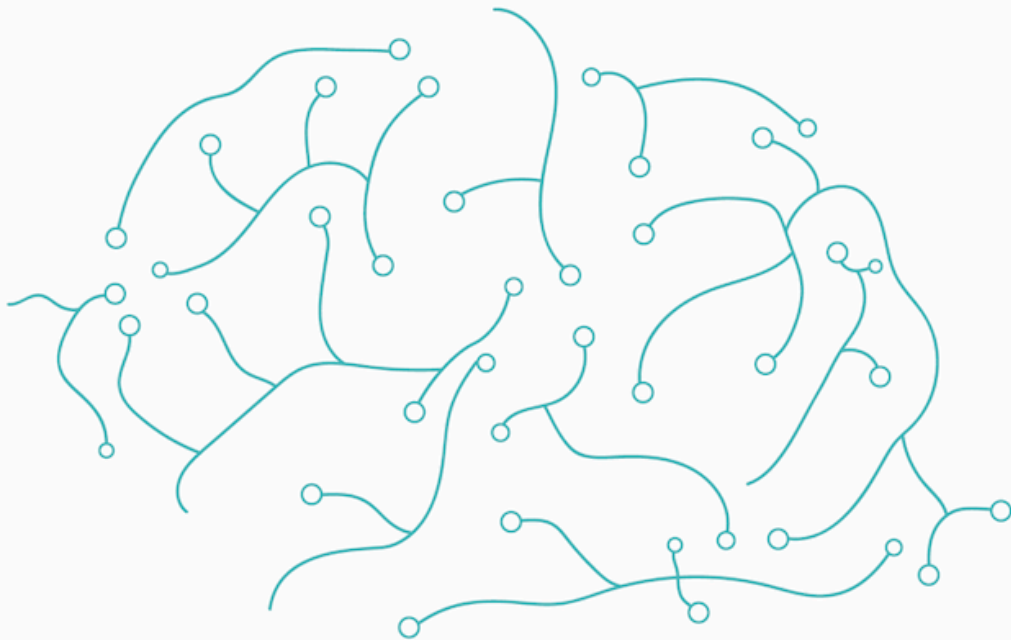
For **Phase I**, a cross-sectional case-control study was carried out. The results of which showed that the prevalence of cognitive impairment is significantly higher ( $p < 0.05$ ) in women with breast cancer before medical-surgical treatment than in women without cancer of the same age in working memory (15%) and processing speed (16.7%). Regarding related factors, working memory and perceived cognitive impairment were significantly correlated with anxiety and depression variables. A significant correlation was also obtained between working memory and poor sleep quality. Finally, the processing speed function showed a significant correlation with fatigue values.

**Phase II** was a protocol study for a randomized controlled trial of therapeutic superiority, which aims to study the preventive effect of a supervised multimodal program to prevent the occurrence of neurotoxicity, as well as to study the best time to achieve this objective: before or during treatment. The findings obtained may help to improve the protocols for dealing with the adverse effects of treatment in this group of patients and improve their quality of life.

For **Phase III**, a single-blind, prospective, two-arm, pretest-posttest, single-blind feasibility study was established. It studied the feasibility and preliminary results of the multimodal program during treatments for breast cancer, as well as whether there was a difference between them. The results showed that the program is reliable and safe for both groups and that it can maintain or even improve the quality of life of women in active treatment. Although slightly better in the radiotherapy group, the results suggest that a program such as the one described could be useful to include in the range of possible approaches to improve the quality of life of women with breast cancer.



# INTRODUCCIÓN





## Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, el término “cáncer” hace referencia a un conjunto de enfermedades que tiene lugar cuando células anormales se multiplican descontroladamente en algún órgano o tejido de nuestro organismo<sup>1</sup>. La importancia del cáncer reside en que constituye la primera causa de muerte en todo el mundo, siendo casi 10 millones de muertes las que se produjeron en el año 2020 según la *International Agency for Research on Cancer*<sup>2</sup>. Por otro lado, las tasas de incidencia llegan casi a duplicar las de mortalidad, habiéndose diagnosticado en el año 2020, 19,3 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo, con una previsión de que el número de casos aumente hasta 28 millones de casos nuevos en 2040<sup>2</sup>. Los cinco tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados a nivel mundial en 2020 fueron el de mama (11,7%), pulmón (11,4%), colorrectal (10%), próstata (7,3%) y gástrico (5,6%)<sup>2</sup>. En España, el cáncer es la segunda causa de muerte en ambos sexos solamente detrás de las enfermedades del aparato circulatorio<sup>3</sup> y se estima que las tasas de mortalidad aumenten de los 112.000 casos registrados en 2020 a más de 159.000 en el año 2040<sup>4</sup>. Respecto a la incidencia, se estima que el número de cánceres diagnosticados en 2023 en España supere los 279.000 casos nuevos<sup>4</sup> y que se alcance en 2040 una incidencia de 341.000 casos. Al igual que ocurre a nivel mundial, en nuestro país las tasas de incidencia están significativamente por encima de las cifras de mortalidad<sup>4</sup>.

El aumento del número de casos de cáncer en general está ligado a diversos factores poblacionales, y factores de riesgo no modificables y modificables<sup>5</sup>. El aumento de la población, así como el envejecimiento de la misma, juegan un papel fundamental, puesto que la incidencia del cáncer aumenta conforme lo hace la edad, ya que el organismo pierde la capacidad de responder a cualquier tipo de agresión<sup>6</sup>. Es importante también tener en cuenta que el avance en los métodos diagnósticos ha favorecido que se incrementen las tasas de incidencia, sobre todo en los países más desarrollados<sup>2</sup>. Entre los factores de riesgo no modificables se encuentran la predisposición genética (p.ej., gen BRACA1 y BRACA2 para el cáncer de mama), tener antecedentes de cáncer en la familia, la raza (las personas afroamericanas tienen más riesgo de incidencia y mortalidad frente a las personas caucásicas<sup>7</sup>) y el sexo (conforme aumenta la edad, más prevalente en hombres<sup>8</sup>). Por otro lado, la exposición a factores de riesgo modificables tiene especial importancia, pues cerca del 50% de los casos de cáncer se podrían evitar si se evitaran

estilos de vida no saludables como el consumo de alcohol y tabaco, el sedentarismo y el elevado consumo de grasas *trans* industriales, así como reducir la exposición excesiva a radiación ultravioleta o la contaminación<sup>2,9-12</sup>.

### **Situación actual cáncer de mama**

El cáncer de mama es el tipo de tumor maligno más frecuente en la mujer en todo el mundo, con una incidencia de 2,3 millones de casos nuevos en 2020<sup>2</sup>. Aunque la incidencia es mayor en los países industrializados frente a los países en vías de desarrollo, cabe destacar que el cáncer de mama fue el tipo de cáncer con la incidencia más alta en 2020 en el 85,95% de los países del mundo, incluyendo España<sup>2</sup>. Además, el cáncer de mama se sitúa como la quinta causa de muerte por cáncer en todo el mundo, siendo responsable de 685.000 muertes. Podemos decir que el cáncer de mama representa 1 de cada 4 casos de cáncer en la mujer y 1 de cada 6 muertes por cáncer<sup>2</sup>.

La alta incidencia del cáncer de mama, así como sus consecuencias, también se traduce en un impacto económico importante tanto a nivel del Sistema Nacional de Salud<sup>13</sup>, como a nivel de las familias, pues se estima que el cáncer de mama le cuesta alrededor de 42.000 euros a éstas, y que más del 90% de las mujeres que lo padecen han tenido una media de más de 3.500 euros en gastos médicos (dietas, atención médica privada y rehabilitación)<sup>14</sup>.

Los datos respecto a la Comunidad Autónoma de Andalucía, siguen la misma línea que a nivel nacional e internacional, siendo una de las tres comunidades autónomas de España con mayor incidencia de cáncer de mama en el año 2022<sup>15</sup>. Si nos centramos en la localización exacta que concierne a esta Tesis Doctoral, en la provincia de Granada, el cáncer de mama fue el tumor maligno más frecuente en mujeres en el año 2021, con 595 casos nuevos diagnosticados<sup>16</sup>.

### **Tratamiento oncológico**

Son varias las opciones de tratamiento médico-quirúrgico para el cáncer de mama. Normalmente se diferencian en tratamientos locales y sistémicos<sup>17</sup>. Los primeros, van dirigidos a tratar el tumor directamente sin incidir en cualquier otra parte del organismo,

y son la cirugía y la radioterapia. Los sistémicos reciben esta nomenclatura porque consisten en medicamentos que pueden atacar células tumorales localizadas en cualquier parte del organismo, y entre ellos se encuentra la quimioterapia, la terapia hormonal, terapia dirigida e inmunoterapia. La *National Comprehensive Cancer Network*<sup>18</sup> ha desarrollado recientemente una guía de tratamiento para los diferentes tipos de cáncer y, concretamente para cada tipo de cáncer de mama. No obstante, el plan de tratamiento concreto para cada paciente no solo depende del tipo de cáncer que presente, sino también de la etapa y otros factores de salud<sup>17</sup>.

Todos los tipos de tratamiento médico-quirúrgicos mencionados anteriormente están sometidos a una constante evolución para garantizar resultados más eficaces, mejorar las tasas de supervivencia y la calidad de vida de las pacientes<sup>19,20</sup>. Por ejemplo, los avances en los procedimientos quirúrgicos han hecho no solo que a día de hoy las intervenciones sean menos radicales y agresivas, sino que también consigan alcanzar una buena calidad de vida para las pacientes<sup>21</sup>. El nacimiento de la terapia neoadyuvante, es decir, un tratamiento sistémico como la quimioterapia o local como la radioterapia aplicada antes de la cirugía, está dando resultados exitosos, siendo el tratamiento de elección en determinados casos como mujeres con cáncer de mama HER2-positivo<sup>22</sup> y triple negativo<sup>23</sup>, y además, permite la reducción del tamaño del tumor y poder optar por una cirugía más conservadora<sup>20,24</sup>. La quimioterapia es uno de los tratamientos sistémicos más utilizados, pero conlleva un gran número de efectos adversos y una fuerte limitación funcional<sup>25</sup>, por lo que los esfuerzos se han centrado en mejorar la resistencia a diferentes tipos de quimioterapia<sup>26,27</sup> y, con ello, su eficacia. No obstante, a pesar de estos avances, cada tratamiento médico o quirúrgico lleva consigo una serie de efectos adversos asociados que deben ser tenidos en cuenta desde el punto de vista rehabilitador para garantizar la mejor calidad de vida y funcionalidad de las pacientes<sup>28</sup>.

### **Secuelas más frecuentes del cáncer de mama y sus tratamientos**

Como se ha mencionado anteriormente, la realidad de esta población tras los tratamientos raramente es una condición libre de enfermedad. De hecho, el cáncer de mama se considera actualmente una enfermedad crónica, debido a las consecuencias derivadas de la propia enfermedad, de los tratamientos y de factores psicosociales<sup>29</sup>.

Existen diferentes formas de clasificar las secuelas del cáncer de mama y sus tratamientos. Atendiendo al momento de aparición, se distinguen entre secuelas agudas y a corto y largo plazo<sup>25</sup>. Otra forma de clasificarlas es dependiendo de la esfera afectada. Según esta última clasificación, entre las secuelas que pueden aparecer en cáncer de mama durante y tras los tratamientos se distinguen las psico-físicas (como la fatiga, el dolor y las alteraciones del sueño), físicas (cardiorrespiratorias y fisiológicas), psicológicas (ansiedad y depresión) y neurológicas centrales y periféricas. La fatiga relacionada con el cáncer se presenta alrededor del 62% de las pacientes durante los tratamientos<sup>30</sup>, especialmente cuando se trata de quimioterapia, y en torno al 50% después del mismo<sup>31,32</sup>. Otra de las secuelas más frecuentes es el dolor y está presente en torno al 40% de las pacientes con cáncer de mama durante el tratamiento primario o posterior a su finalización<sup>33</sup>. El insomnio es otro problema habitual en la población oncológica, y en cáncer de mama ocupa una posición importante debido a que aproximadamente la mitad de las mujeres refieren dormir mal<sup>34</sup>, aumentando el riesgo de que este problema persista cuando el tratamiento es quimioterapia<sup>35</sup> y pudiendo persistir durante años<sup>36</sup>. Por su parte, la cardiotoxicidad asociada a los tratamientos como la quimioterapia y la radioterapia puede aparecer durante el primer año de tratamiento<sup>37</sup> o hasta 10 años después de finalizarlo<sup>38</sup>. Las secuelas emocionales, concretamente los síntomas de ansiedad y depresión, constituyen asimismo un problema usual en todas las etapas de la enfermedad, afectando al 40% de las pacientes en tratamiento<sup>39</sup>, y pudiendo permanecer hasta 6 años tras finalizarlo, si bien son síntomas que dependen de factores clínicos y sociales individuales<sup>40</sup>. Respecto a las complicaciones neurológicas, éstas se dividen en periféricas y centrales. La neuropatía periférica asociada al tratamiento con quimioterapia tiene su máxima prevalencia al finalizar dicho tratamiento, pudiendo prevalecer meses después<sup>41</sup>. Por otro lado, la neurotoxicidad central se puede manifestar de diferentes maneras, siendo una de ellas el deterioro cognitivo asociado al cáncer, el cual se aborda en detalle en un apartado específico, ya que es el eje central de esta Tesis Doctoral.

La relevancia del problema aumenta cuando se demuestra la fuerte asociación entre las secuelas mencionadas con la disminución de la funcionalidad y el desempeño diario, lo cual se traduce en una reducción de la calidad de vida<sup>42</sup>. Han sido numerosos los estudios que han demostrado esta relación<sup>43-49</sup>, quedando así justificada la necesidad de desarrollar diferentes formas de actuación que vayan dirigidas no solamente a la recuperación tras las diferentes secuelas sino conducentes también a garantizar una buena calidad de vida<sup>50</sup>.

***Deterioro cognitivo asociado al cáncer de mama y sus tratamientos***

El deterioro cognitivo es uno de los síntomas de la neurotoxicidad del cáncer y sus tratamientos que se da en aproximadamente 1 de cada 3 mujeres con cáncer de mama que han finalizado sus tratamientos<sup>51</sup>. Los resultados obtenidos en evaluaciones con herramientas neuropsicológicas<sup>52</sup> y en estudios de imagen<sup>53</sup> han corroborado la existencia de una disfunción de baja a moderada fundamentalmente en la memoria de trabajo<sup>54</sup>, y también en las funciones atencionales<sup>53</sup> y la velocidad de procesamiento<sup>52</sup>. Por su parte, las quejas cognitivas subjetivas (es decir, el déficit autopercebido y comunicado por las pacientes sin una evidencia objetiva) son también frecuentes en mujeres con cáncer de mama<sup>55</sup>.

Todas estas manifestaciones tienen un gran impacto en el funcionamiento físico y social de la persona<sup>56-58</sup>, y en su desarrollo personal y profesional<sup>59</sup>, lo que tiene un gran impacto, por años, en su calidad de vida<sup>48,60</sup>. En esta línea, un estudio reciente demostró que el funcionamiento cognitivo percibido en el desempeño diario tiene un papel clave en el compromiso y el rendimiento laboral<sup>56</sup>, considerando el trabajo como un indicador de salud en los supervivientes de cáncer de mama<sup>61</sup>. Esto ha hecho que la calidad de vida sea considerada un elemento clave para evaluar el estado de salud de las personas. Por lo tanto, es un aspecto importante desde el punto de vista de los cuidados de rehabilitación de estas pacientes, y se ha destacado que los profesionales sanitarios deben detectar la presencia de deterioro cognitivo y/o quejas cognitivas a lo largo de toda la trayectoria del cáncer para actuar en consecuencia<sup>61</sup>

Las causas y el curso del deterioro cognitivo en cáncer de mama son todavía temas controvertidos. El tratamiento de quimioterapia, cuyos mecanismos neurotóxicos son relativamente conocidos<sup>62</sup>, ha sido señalado como la principal causa del deterioro cognitivo en pacientes con cáncer de mama haciendo que se le conociera tradicionalmente como quimiocerebro o deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia<sup>63</sup>. Sin embargo, otros tratamientos como la terapia hormonal<sup>64</sup> y en menor medida la radioterapia<sup>65</sup> también se han asociado con la presencia de este problema, y algunos estudios han empezado a sugerir que las quejas y alteraciones cognitivas podrían estar presentes antes de iniciar este tratamiento sistémico, lo que ha conllevado a un cambio reciente en la nomenclatura, empleándose el término de deterioro cognitivo asociado al cáncer<sup>66</sup>. Hay indicios de que el propio cáncer puede provocar la aparición de este problema, debido a

cambios fisiológicos producidos por el propio tumor como, fundamentalmente, el incremento de las citoquinas inflamatorias circulantes, que cruzan la barrera hematoencefálica y continúan induciendo una respuesta inflamatoria que termina por comprometer procesos biológicos y estructurales imprescindibles para el correcto funcionamiento cognitivo<sup>67-70</sup>. Los estudios que apoyan la presencia de deterioro cognitivo previo a los tratamientos para el cáncer de mama sostienen que su prevalencia suele estar en torno al 20-30%<sup>71</sup>, pero aún existe un debate al respecto<sup>72,73</sup>. Además, en la mayor parte de ellos, las mujeres habían sido sometidas a la intervención quirúrgica en el momento de la evaluación, siendo muy pocos los que realizan la evaluación antes de cualquier tratamiento<sup>74</sup>. Esto es importante ya que la propia cirugía podría tener un impacto debido a los efectos de la anestesia<sup>75</sup>.

Además de los cambios a nivel fisiológico inducidos por el cáncer de mama, existen una serie de condiciones que pueden incrementar la probabilidad de presentar deterioro cognitivo asociado al cáncer, como pueden ser la edad avanzada, el coeficiente intelectual y los estilos de vida poco saludables como el sedentarismo o la dieta inadecuada<sup>76</sup>.

Por otro lado, se conoce que la ansiedad y la depresión<sup>77</sup>, los problemas relacionados con el sueño<sup>78</sup> y la fatiga<sup>79</sup> pueden tener un papel importante en el rendimiento cognitivo, los cuales son problemas de salud frecuentes en mujeres con cáncer de mama y cuya relación con el deterioro cognitivo ha sido analizada en diversos estudios en las fases de tratamiento activo o en el periodo de supervivencia<sup>80-82</sup>. Sin embargo, la evidencia es escasa a la hora de apoyar esta asociación en el momento del diagnóstico, es decir, antes de cualquier tratamiento médico-quirúrgico. Entre los resultados que sí apuntan a la influencia de estas tres variables en la ventana de tiempo mencionada, cabe destacar que la noticia del diagnóstico supone un acontecimiento lo suficientemente impactante psicológicamente<sup>83</sup> como para que surjan síntomas de ansiedad y depresión que puedan afectar a la función cognitiva<sup>84</sup>. No obstante, la evidencia actual es inconsistente<sup>74</sup>, sobre todo con respecto a la relación de estos dos síntomas psicológicos con las función cognitiva objetiva medida con pruebas neuropsicológicas<sup>85</sup>. El papel predictivo de los problemas relacionados con el sueño en el deterioro cognitivo en cáncer de mama, aunque ha sido demostrado a través de pruebas subjetivas y objetivas a lo largo de los tratamientos<sup>81,86</sup>, no se ha explorado en el momento del diagnóstico. Un estudio llevado a cabo por Garland et al.,<sup>87</sup> sugiere que en los momentos iniciales de la enfermedad, la



asociación entre ambas variables puede estar presente, pero la valoración basal de este estudio se realizó en la mayoría de las participantes días después de la cirugía y solo se utilizaron medidas subjetivas para evaluar la función cognitiva. Por su parte, la fatiga, que también puede estar presente antes de los tratamientos<sup>88</sup>, ha sido señalada como un posible factor predictor del deterioro cognitivo percibido antes del tratamiento médico-quirúrgico, aunque los resultados se limitan a explicar un deterioro subjetivo<sup>74</sup>. A pesar de que algunos autores han encontrado una leve asociación entre la función cognitiva y la fatiga antes de los tratamientos, son nuevamente estudios con valoraciones realizadas tras la cirugía o con resultados contradictorios<sup>84,89</sup>. Es importante tener en cuenta que los problemas del estado de ánimo, el sueño y la fatiga han demostrado en numerosos estudios actuar como un *cluster* de síntomas que empeoran a medida que avanza la enfermedad y que, por lo tanto, se recomienda estudiarlos de forma conjunta<sup>90</sup>. Algunos autores defienden que el deterioro cognitivo puede formar parte de dicho *cluster*, pero los resultados no son concluyentes<sup>91</sup>. No obstante, se recomienda continuar con esta línea de investigación debido a la implicación que tendría en la calidad de vida de esta población<sup>90,91</sup>.

Investigaciones recientes sugieren también la identificación precoz del deterioro cognitivo, especialmente en adultos mayores, para mejorar el proceso de recuperación y el bienestar mediante la planificación de intervenciones específicas para este problema<sup>92</sup>. La valoración en el momento del diagnóstico, podría aclarar o centrarse principalmente en el efecto del propio tumor y los factores predisponentes en el funcionamiento cognitivo y el posible deterioro, medido de forma objetiva y subjetiva, cubriendo de esta forma las lagunas de conocimiento existentes. A pesar de que algunos estudios analizados hasta el momento hayan analizado la función cognitiva antes de los tratamientos para el cáncer de mama, son pocos los que han utilizado un grupo control adecuado<sup>74</sup>, lo cual es recomendación de la *International Cancer and Cognition Task Force* (ICCTF)<sup>93</sup>.

### **Abordaje del deterioro cognitivo en cáncer de mama a través del ejercicio físico**

***Eficacia del ejercicio físico como abordaje del deterioro cognitivo asociado al cáncer***

El nivel de evidencia de los beneficios del ejercicio físico en población oncológica es muy alto, con guías de práctica clínica que lo sustentan<sup>94,95</sup>. Además, su potencial lo ha situado como la estrategia no farmacológica por excelencia para la mejora de la calidad de vida<sup>96</sup>, gracias a sus efectos a nivel de la salud cardiorrespiratoria, composición corporal, o en la salud física y psicológica<sup>97,98</sup>. En relación al abordaje del deterioro cognitivo asociado al cáncer, actualmente no existe consenso sobre qué tipo de intervención es más adecuada, sin embargo, publicaciones recientes destacan el ejercicio físico como una de las estrategias no farmacológicas más prometedoras para tratar el deterioro cognitivo en cáncer de mama<sup>99</sup>. No obstante, las guías de expertos recientes sobre el ejercicio físico en oncología señalan que la evidencia hasta la fecha es limitada para este resultado<sup>95</sup>. Estudios han afirmado que el ejercicio físico (fundamentalmente el ejercicio aeróbico y de resistencia) puede mejorar la función cognitiva en pacientes con cáncer de mama tras la quimioterapia, sobre todo en términos de funciones ejecutivas y percepción subjetiva de la función cognitiva<sup>100,101</sup>. Sin embargo, la mayoría de estudios se han llevado a cabo en supervivientes de cáncer de mama, han incluido la función cognitiva como variable secundaria y se valoraba a través de pruebas subjetivas. Es por ello que las guías de expertos y las revisiones sistemáticas con metaanálisis recientes sugieren que deben realizarse más ensayos que incluyan el deterioro cognitivo medido también con pruebas objetivas para evaluar los beneficios del ejercicio<sup>95,102</sup>, así como la necesidad de estudios que exploren los efectos a nivel cognitivo teniendo en cuenta la duración y la frecuencia<sup>101</sup>, es decir, dosis más precisas, de los programas de ejercicio físico.

Cabe destacar que la evidencia emergente propone explorar la elaboración y uso de programas multimodales<sup>103,104</sup> que incluyan no solo ejercicio físico, sino también una serie de estrategias o técnicas que favorezcan la recuperación tras el ejercicio pudiendo incrementar los beneficios, como pueden ser las técnicas de activación vagal o técnicas de modulación. Dado que el ejercicio físico puede actuar como un estresor, especialmente cuando es de alta intensidad<sup>105</sup>, las técnicas de modulación mencionadas podrían evitar que se produzcan respuestas inflamatorias que pueden ser neurotóxicas para los pacientes oncológicos<sup>106</sup>. Ya existen trabajos previos que indican la factibilidad y eficacia de programas multimodales compuestos por ejercicio físico en combinación con técnicas

como la relajación muscular, respiración, los estiramientos o masajes en diferentes tipos de cáncer<sup>103,107-110</sup>. Estos programas multimodales han demostrado efectos positivos en población oncológica en la reducción de síntomas como la fatiga<sup>103,108</sup> y el bienestar emocional<sup>103</sup>, pero no son concluyentes todavía para la calidad de vida<sup>103</sup>. Estos resultados podrían ser trasladables al aspecto cognitivo, ya que ayudarían a modular factores que han sido relacionados con el deterioro cognitivo, por lo que convendría seguir estudiándolo incluyendo la variable cognitiva. Además, aunque no hay estudios hasta la fecha que evalúen los efectos de estos programas multimodales en el deterioro cognitivo en pacientes con cáncer, cabe destacar que se han aplicado algunas técnicas por separado obteniendo resultados que parecen ser positivos en la percepción subjetiva de la función cognitiva y la calidad de vida<sup>111</sup>.

### ***Efectos del ejercicio físico en la función cognitiva***

La literatura es sólida sobre los efectos del ejercicio físico no solo como tratamiento para patologías que cursan con problemas de memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento<sup>112,113</sup>, entre otras, sino también para prevenir el riesgo de demencia, enfermedades neurodegenerativas<sup>114,115</sup> y el deterioro cognitivo relacionado con el envejecimiento<sup>116,117</sup>. Para entender los beneficios del ejercicio físico a nivel cognitivo es importante conocer cuáles son los efectos biológicos y fisiológicos que tienen lugar en nuestro sistema nervioso central y nuestro cerebro tras su práctica de forma continuada. A su vez, es crucial tener en cuenta el término de neuroplasticidad, es decir, la capacidad que tiene nuestro sistema nervioso para modificarse como respuesta a los estímulos del entorno<sup>118</sup>. De este modo, el ejercicio físico actúa como un estímulo externo que promueve cambios estructurales y funcionales a nivel del sistema nervioso y, por lo tanto, a nivel cerebral. Concretamente, numerosos estudios han demostrado que el ejercicio físico actúa de forma indirecta sobre el sistema nervioso central a través de su efecto positivo en el incremento de los factores neurotróficos encargados de la proliferación neuronal, como es el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)<sup>119</sup>, la mejora del flujo sanguíneo cerebral y la salud cerebrovascular<sup>120</sup>, así como del metabolismo de la glucosa<sup>121</sup>, provocando a su vez una mejora de la nutrición cerebral<sup>122</sup>. Todo ello, lleva asociada una serie de efectos estructurales cerebrales como el aumento del tamaño del hipocampo<sup>123</sup>, el incremento del volumen de las sustancias gris y blanca del córtex

prefrontal<sup>124</sup>, y el aumento de la neurogénesis y la sinaptogénesis; traduciéndose asimismo en los cambios y mejoras funcionales mencionados anteriormente<sup>122</sup>.

### ***Prescripción de ejercicio físico en cáncer de mama***

Una vez que la evidencia apunta que los efectos en la salud son positivos, las preguntas actualmente van dirigidas a las dosis necesarias de ejercicio físico para producir más resultados positivos en diferentes variables<sup>95</sup>, ya que diferentes tipos de carga, intensidades, volúmenes, pueden tener efectos diferentes en distintas personas. Por ejemplo, existe un efecto de dosis-respuesta en cuanto al volumen de ejercicio para mejorar los síntomas depresivos en pacientes con cáncer<sup>125</sup> (a medida que aumenta el volumen del ejercicio físico, pueden reducirse los síntomas depresivos), o respecto a la intensidad para reducir la fatiga asociada al cáncer<sup>126</sup> (intensidades de moderada a vigorosa mejoran los resultados de fatiga), pero para otros problemas como los síntomas neurotóxicos periféricos y centrales aún no está claro<sup>95,127</sup>. Para tratar de resolver esta falta de consenso, se pide homogeneizar las intervenciones utilizando, por ejemplo, la metodología Frecuencia, Intensidad, Tiempo y Tipo (FITT) señalada por las guías de práctica clínica de referencia<sup>95</sup>. La metodología FITT ha sido recientemente modificada para incluir el volumen (V) y la progresión (P)<sup>128</sup>, que son elementos esenciales en cualquier programa de ejercicio físico relacionado con la salud y, especialmente, en personas en situaciones de salud fluctuantes como es el caso de personas durante los tratamientos oncológicos.

En este sentido, la gran mayoría de las mujeres con cáncer de mama experimentan un gran deterioro de su salud, sobre todo durante las fases más sensibles como son la fase de diagnóstico donde es frecuente el impacto en la salud psicológica<sup>129</sup>, y la fase de tratamiento médico donde se ve con frecuencia comprometida la salud cardiovascular<sup>130</sup>. Esto indicaría la necesidad de enfoques de intervención flexibles como la prescripción de ejercicio no lineal de manera individualizada, es decir, aquella que tiene en cuenta el estado de recuperación de cada persona y la situación de vulnerabilidad en la que se encuentra mientras atraviesa el proceso de tratamiento.

Algunos estudios han comparado la prescripción lineal y no lineal de ejercicio físico en población oncológica, coincidiendo en que esta última es bien tolerada y útil, pero es un

campo que requiere más investigación<sup>131</sup>. Este enfoque está comenzando a resultar muy interesante para las pacientes con cáncer de mama durante los tratamientos<sup>132</sup>, ya que experimentan cambios constantes con respecto a los efectos adversos relacionados con el cáncer y el tratamiento, y estas variaciones influyen en su recuperación<sup>133,134</sup> y, por ende, en su vida cotidiana. En cáncer, la prescripción de ejercicio se ha basado normalmente en la presencia de síntomas informados por los pacientes<sup>132</sup> como la fatiga para determinar su estado de recuperación, pero las grandes alteraciones que experimentan podrían influir en su percepción de dicha recuperación. La inclusión de mediciones objetivas para la prescripción no lineal podría cubrir ese posible sesgo. Una de ellas podría ser a través de la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que es un índice del sistema nervioso autónomo que refleja la interacción de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático<sup>135</sup>, lo cual ha sido ampliamente estudiado en el mundo del rendimiento deportivo, pero no en población oncológica. Cabe destacar el desarrollo y aplicación de dispositivos m-health en el ámbito de la prescripción de ejercicio físico para controlar la recuperación de los pacientes en tiempo real después de las sesiones<sup>136</sup>, que podrían combinar el uso de medidas subjetivas y objetivas y permitir de esta manera dosis adecuadas y seguras en pacientes oncológicos.

### **Nuevos enfoques de intervención: prevención de las secuelas del cáncer de mama y sus tratamientos**

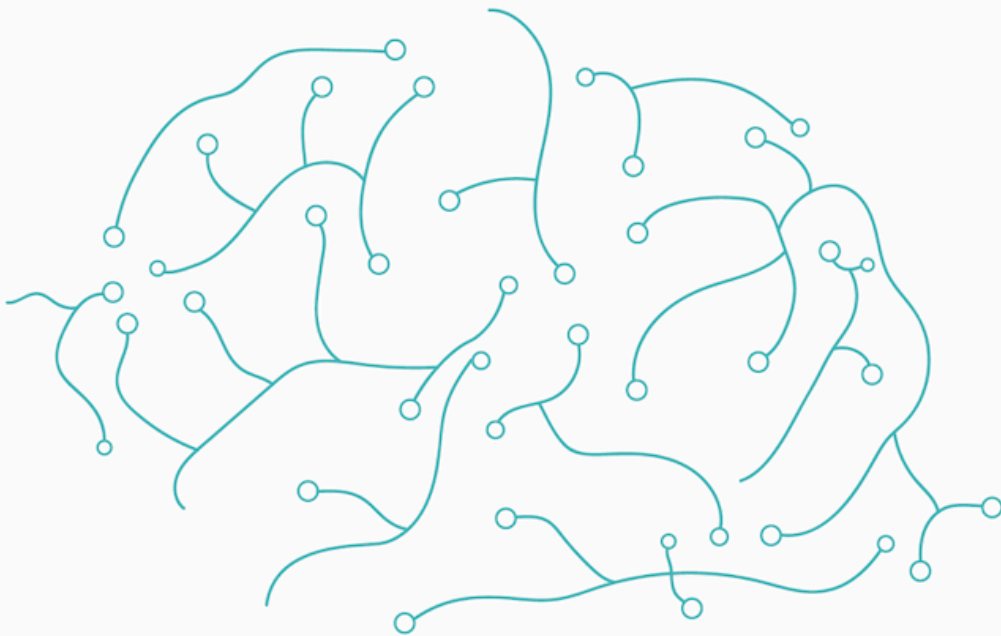
La Sociedad Europea de Oncología Médica ha puesto sobre la mesa recientemente la necesidad de anticiparse a que las secuelas derivadas del cáncer y sus tratamientos ocurran<sup>137</sup>. Concretamente respecto a la problemática de la neurotoxicidad en forma de deterioro cognitivo, el Instituto Nacional del Cáncer<sup>138</sup> ha señalado la importancia de llevar a cabo intervenciones que ayuden a prevenir o aliviar estos síntomas.

Este cambio de paradigma incluye la aplicación de forma preventiva de la estrategia de intervención descrita en el epígrafe anterior, el ejercicio físico para el manejo del deterioro cognitivo<sup>102</sup>. Asimismo, existe un interés cada vez mayor por el término prehabilitación<sup>139</sup> (o también recientemente denominado “*fit for surgery*”<sup>140</sup>), referido a la ayuda para preparar a las pacientes para el tratamiento oncológico y beneficiar su salud y su calidad de vida a largo plazo mediante la realización de programas destinados a cubrir

las áreas físicas, psicológicas y fisiológicas de la persona. Sin embargo, mientras que las bases de la rehabilitación están bien establecidas, se desconoce si el desarrollo de programas multimodales es más efectivo antes del comienzo del tratamiento o durante el mismo en términos de prevención de las consecuencias de la neurotoxicidad, como el deterioro cognitivo, puesto que hasta la fecha no existen estudios cuyas intervenciones comiencen antes del tratamiento con ese objetivo. Además, son pocos los estudios los que las aplican precozmente al iniciar los tratamientos<sup>141</sup>, por lo que se necesitan estudios que implementen esta consideración como medida preventiva para los problemas cognitivos. En este sentido, una revisión sistemática reciente también se hizo eco de la importancia de aplicar estrategias preventivas, haciendo hincapié en la relevancia de considerar el momento de iniciar estrategias no farmacológicas, dado que la mayoría de los estudios hasta el momento reclutan a pacientes que ya informan objetiva o subjetivamente de la presencia de deterioro cognitivo<sup>99</sup>.

# OBJETIVOS

## AIMS







## Objetivos

Esta Tesis Doctoral Internacional tiene como objetivo general prevenir la neurotoxicidad asociada al cáncer de mama y sus tratamientos a través de un programa multimodal compuesto por ejercicio físico y técnicas de modulación.

A partir de este objetivo general, diferenciamos una serie de objetivos específicos (OE) que se dividen en tres fases y se detallan a continuación:

### **Fase I:**

OE1: Investigar las diferencias en el funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo entre mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama y mujeres sanas.

OE2: Analizar la presencia de deterioro cognitivo valorado de forma objetiva y subjetiva en mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama, antes de cualquier tratamiento para el cáncer.

OE3: Estudiar la relación entre el funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo en el momento del diagnóstico del cáncer de mama con el bienestar psicológico, el sueño y la fatiga.

### **Fase II:**

OE4: Diseñar un programa multimodal para la prevención de la neurotoxicidad en mujeres con cáncer de mama antes o durante el tratamiento médico.

### **Fase III:**

OE5: Analizar la factibilidad de un programa multimodal en mujeres con cáncer de mama durante el tratamiento médico.

OE6: Estudiar los resultados preliminares de los efectos de un programa multimodal en la calidad de vida y otras variables en mujeres con cáncer de mama durante el tratamiento médico.

## **Aims**

The general aim of this International Doctoral Thesis is to prevent neurotoxicity associated with breast cancer and its treatments through a multimodal program composed of physical exercise and modulation techniques.

From this general aim, we differentiate a series of specific objectives (SO) that are divided into three phases and are detailed below:

### **Phase I:**

SO1: To analyze the differences in objective and subjective cognitive functioning between women newly diagnosed with breast cancer and healthy women.

SO2: To study the prevalence of objective and subjective cognitive impairment in women newly diagnosed with breast cancer, prior to any cancer treatment.

SO3: To study the relationship between objective and subjective cognitive functioning at the time of breast cancer diagnosis with psychological well-being, sleep and fatigue.

### **Phase II:**

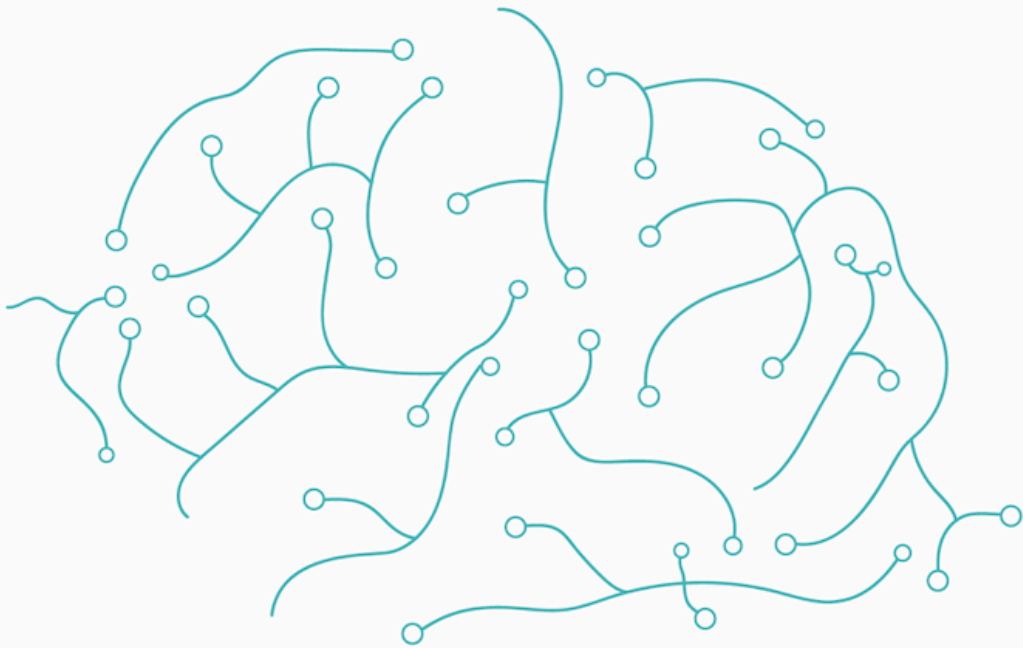
SO4: To design a multimodal program for the prevention of neurotoxicity in women with breast cancer before or during medical treatment.

### **Phase III:**

SO5: To analyze the feasibility of a multimodal program in women with breast cancer during medical treatments.

SO6: To study the preliminary results of the effects of a multimodal program on quality of life and other variables in women with breast cancer during medical treatments.

# MÉTODOS





## Métodos

Con la finalidad de cumplir con todos los objetivos planteados para esta Tesis Doctoral Internacional, se describe la metodología seguida diferenciando las fases señaladas anteriormente.

### Fase I (OE1, OE2 y OE3)

#### Diseño del estudio

Para lograr los objetivos de la **Fase I** de esta Tesis Doctoral Internacional, se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo de corte transversal de casos y controles. Este estudio se ha desarrollado siguiendo los criterios considerados por la lista de verificación Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE)<sup>142</sup>. El reclutamiento de los participantes y su evaluación tuvieron lugar desde octubre de 2020 hasta abril de 2021 en las instalaciones del grupo de investigación BIO277 (CUIDATE) en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada.

#### Participantes y reclutamiento

Un total de 130 mujeres participaron en el estudio. Sesenta y cinco mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama en la unidad de cirugía mamaria del Hospital Universitario San Cecilio y del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada) fueron consideradas como casos para este estudio. Los criterios de inclusión fueron tener un diagnóstico reciente de cáncer de mama en el estadio tumoral I-III, estar en lista de espera para cirugía y tener más de 18 años. Las mujeres sanas del grupo control se emparejaron (1:1) por edad (+/- dos años). Se excluyeron del estudio, tanto para el grupo de casos como para el grupo control, a las mujeres que tuvieran antecedentes de cáncer y/o tratamiento contra el cáncer, que estuvieran embarazadas o presentaran algún trastorno psiquiátrico y/o cognitivo que impidiera la realización de las evaluaciones o sesgara los resultados.

## Recolección de datos

Las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que cumplían con los criterios de inclusión mencionados, fueron informadas del estudio por su cirujano/a de referencia. Aquellas mujeres interesadas en participar fueron citadas por un miembro del grupo de investigación para ser informadas verbalmente y por escrito, firmar el consentimiento informado y llevar a cabo las evaluaciones. Tanto las pacientes como las mujeres del grupo control fueron evaluadas en un solo día en las instalaciones del grupo BIO277 (CUIDATE). Las evaluaciones fueron realizadas por un investigador con experiencia en la valoración de pacientes oncológicos.

## VARIABLES DE ESTUDIO

### *Funcionamiento cognitivo objetivo*

El test *Trail Making Test* (TMT)<sup>143</sup> se utilizó para medir la atención, flexibilidad mental, exploración visual y la función ejecutiva. Se aplicaron las partes A y B de la prueba. La parte A consiste en unir 25 círculos numerados del 1 al 25 distribuidos aleatoriamente. El participante debe hacer esa tarea lo más rápido posible sin levantar el lápiz del papel. La parte B consta de 25 círculos numerados del 1 al 12 y con las letras de la A a la L, también distribuidos al azar. En este caso, el participante debe unir los círculos alternando entre números y letras, y cada serie en orden ascendente. En ambas partes se anota el tiempo invertido en completar la tarea. El TMT está recomendado por la ICCTF para medir la función cognitiva en pacientes con cáncer por sus adecuadas propiedades psicométricas<sup>93</sup>.

Se empleó la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler – IV edición (*Wechsler Adults Intelligence Scale-4th edition, WAIS-IV*)<sup>144</sup> para medir el índice de memoria de trabajo (IMT) y el índice de velocidad de procesamiento (IVP). Para obtener el IMT, se realizaron las pruebas de dígitos y aritmética, y para el IVP, las pruebas de búsqueda de símbolos y la de clave de números. La prueba de dígitos consta de tres tareas: dígitos directo, en la que el participante debe repetir la secuencia de números que ha dicho el examinador en el mismo orden; dígitos inverso, en la que el participante repite la secuencia de números que ha dicho el examinador pero en orden inverso; y dígitos

creciente, en la que el participante repite la secuencia en orden creciente. Las puntuaciones de las tres tareas se suman para obtener la puntuación total de la prueba de dígitos. En la prueba de aritmética, se pide al participante que responda a una serie de problemas aritméticos sin utilizar lápiz ni papel en menos de 30 segundos. En la prueba de búsqueda de símbolos, los participantes deben fijarse en un grupo de símbolos de búsqueda e indicar si uno de los símbolos del grupo objetivo coincide bajo presión de tiempo (120 segundos). En la prueba de clave de números, se pide a los participantes que registren asociaciones entre distintos símbolos y números dentro de un límite de tiempo (120 segundos). El IMT y el IVP tienen una alta fiabilidad, con un alfa de Cronbach de 0,94 y 0,90, respectivamente<sup>145</sup>.

Se utilizaron las pruebas neuropsicológicas mencionadas para determinar el deterioro cognitivo objetivo, siguiendo las recomendaciones de la ICCTF<sup>93</sup>, que indican que el deterioro cognitivo objetivo se determina por dominios cognitivos (en este caso: atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento) cuando los pacientes obtienen dos o más puntuaciones en las pruebas iguales o inferiores a -1,5 desviación estándar (DE) respecto a la media del grupo control, o cuando se obtiene una única puntuación en las pruebas igual o inferior a -2,0 DE respecto a la media del grupo control. Si el paciente presenta al menos dos dominios cognitivos deteriorados, se define como deterioro cognitivo objetivo general<sup>146</sup>. El dominio de atención está compuesto por las pruebas TMT A y B, el de memoria de trabajo por las pruebas de dígitos y aritmética; y las pruebas de búsqueda de símbolos y clave de números forman parte del dominio de velocidad de procesamiento.

#### *Funcionamiento cognitivo subjetivo*

Para medir la percepción subjetiva de la función cognitiva se utilizó la versión cognitiva de la evaluación funcional de la terapia contra el cáncer (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive version 3*, FACT-Cog v3)<sup>147</sup>. Esta escala consta de 37 ítems puntuados cada uno de 0 a 4, por lo que la puntuación total va de 0 a 148, donde una puntuación más alta indicaba una mejor percepción de la función cognitiva. La escala FACT-Cog se organiza en cuatro dimensiones. Percepción del deterioro cognitivo (0-72), comentarios de otras personas (0-16), percepción de las capacidades cognitivas (0-28), y efecto del cambio cognitivo en la calidad de vida (0-16). Esta escala está validada al español y los valores de alfa de Cronbach para pacientes con cáncer de mama oscilan

entre 0,71 y 0,93<sup>148</sup>. Las puntuaciones por debajo del percentil 10 en las subescalas de la FACT-Cog se definen como quejas clínicamente significativas<sup>149</sup>.

### *Bienestar psicológico*

Medimos el bienestar psicológico utilizando la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale scale*, HADS)<sup>150</sup>, que consiste en 14 ítems organizados en dos subescalas, una de ansiedad (7 ítems) y otra de depresión (7 ítems). Cada ítem se puntúa de 0 a 3, por lo que la puntuación total va de 0 a 21. Puntuaciones entre 8-10 indican posibles casos de ansiedad o depresión, y puntuaciones de 11 o superiores indican casos probables de ansiedad o depresión. La escala HADS ha sido validada en pacientes con cáncer de mama y los valores de fiabilidad son de 0,90, 0,85 y 0,84 para la escala completa, y las subescalas de ansiedad y depresión, respectivamente<sup>151</sup>.

### *Calidad del sueño*

Se utilizó el índice calidad del sueño de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI)<sup>152</sup> para medir la calidad del sueño de la muestra del estudio. El PSQI consiste en 19 preguntas organizadas en 7 dimensiones del sueño (calidad, latencia, duración, eficiencia, alteraciones, medicación y función diaria). Las puntuaciones totales van de 0 a 21, y aquellas mayores de 5 sugieren una mala calidad del sueño<sup>152</sup>. El PSQI ha sido traducido a diversos idiomas como el español y validado en pacientes con cáncer de mama con buenas propiedades psicométricas<sup>153</sup>.

### *Fatiga relacionada con el cáncer*

Se seleccionó la Escala de Fatiga de Piper revisada (Piper Fatigue Scale – Revised, PFS-R) para medir la presencia de fatiga relacionada con el cáncer<sup>154</sup>. La PFS-R está compuesta por 19 ítems que van de 0 a 10, organizados en 4 subescalas: comportamental, afectiva, sensorial y cognitiva. La suma de las puntuaciones de cada ítem se divide por el número de ítems para calcular la puntuación total en un rango de 0-10, donde 3 puntos o más indican mayor fatiga. La versión española de la PFS-R en pacientes con cáncer de mama obtuvo buenos datos de fiabilidad con un alfa de Cronbach de 0,89<sup>155</sup>.



### **Análisis estadístico**

Todos los análisis se realizaron con el programa informático Statistics Package for Social Sciences (IBM SPSS versión 25.0), considerando un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. Se estudió la normalidad de las variables en cada grupo con el test Kolmogorov Smirnov. Aquellas variables que no cumplieran los supuestos de normalidad se convirtieron a logaritmo ( $\ln(x)$  o  $\ln(x+1)$ ) para tratarlas con estadísticos paramétricos, y las que no se pudieron convertir se trataron con pruebas no paramétricas. Los datos se representaron como media  $\pm$  DE con un intervalo de confianza del 95% para las variables continuas y como frecuencias y porcentajes para las categóricas. Se generaron estadísticas descriptivas para las variables sociodemográficas y clínicas. Se realizaron comparaciones entre los grupos de mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama y las mujeres sanas pareadas mediante las pruebas Chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher para las variables categóricas según proceda, y las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney para las variables continuas. El número de mujeres con deterioro cognitivo se calculó basándonos en los puntos de corte de los resultados mencionados anteriormente según la ICCTF<sup>93</sup>.

Para estudiar las diferencias entre grupos en el funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo se utilizaron modelos de análisis de covarianza (ANCOVA) ajustados por Sidak. Los modelos fueron ajustados por el nivel educativo, que es una covariable que puede influir razonablemente en la función cognitiva. Previamente, comprobamos los supuestos necesarios para ejecutar el modelo y se utilizó bootstrapping en caso de incumplimiento de alguno de ellos. Se calculó el eta cuadrado ( $\eta^2$ ) para el tamaño del efecto considerado pequeño (0,01), medio (0,06) o grande (0,14).

Se realizaron correlaciones parciales ajustadas por nivel educativo para estudiar la asociación existente entre el funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo y el bienestar psicológico, la calidad del sueño y la fatiga en el grupo de mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama. Una correlación de 0 a 0,25 indica una relación ausente o débil, una correlación de 0,25 a 0,50 indica una relación regular, una correlación de 0,50 a 0,75 indica una relación de moderada a buena, y una correlación superior a 0,75 indica una relación muy buena.

## **Fase II (OE4)**

### **Diseño del estudio**

Para conseguir el objetivo de la **Fase II** de esta Tesis Doctoral Internacional, se llevó a cabo un estudio de protocolo de un ensayo controlado aleatorizado de superioridad terapéutica, simple ciego de dos brazos<sup>156</sup>. Concretamente, se diseñó un estudio que pretende analizar los efectos de un programa multimodal (compuesto por ejercicio físico y técnicas de modulación) en la calidad de vida a través de la prevención de la neurotoxicidad en mujeres con cáncer de mama, comparando dos momentos diferentes en los que aplicar dicho programa: antes o durante el tratamiento de quimioterapia adyuvante. La hipótesis planteada para este estudio es que las mujeres que reciben el programa antes del tratamiento tendrán mejor calidad de vida y menor neurotoxicidad que aquellas que lo llevan a cabo durante el tratamiento de quimioterapia.

Este protocolo está registrado en ClinicalTrials.Gov bajo el identificador NCT04583124, y se ha diseñado siguiendo las directrices de la declaración SPIRIT 2013 (Standard Protocol items: Recommendations for interventional trials)<sup>157</sup> y la guía CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials statement)<sup>158</sup>. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación Biomédica de Andalucía (Granada, España). Este diseño sigue los principios de la Declaración de Helsinki (versión 2013) y se llevará a cabo conforme a la ley de protección de datos (3/2018).

### **Participantes y reclutamiento**

Las participantes de este estudio serán reclutadas de la unidad de mama del Hospital Universitario San Cecilio y el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada, España), por sus cirujanas de referencia en el momento del diagnóstico. Las mujeres serán incluidas en el estudio siguiendo los criterios de inclusión que se detallan a continuación: a) tener entre 18-70 años, b) tener un diagnóstico de cáncer de mama (estadio I-III), y c) estar en lista de espera para recibir tratamiento de quimioterapia adyuvante con riesgo de sufrir neurotoxicidad central y/o periférica (régimen basado en antraciclinas y taxanos). Los criterios de exclusión serán: a) tener una historia previa de cáncer o de haber recibido

previamente tratamiento para el cáncer, b) estar embarazada, c) participar en otra intervención que pueda influir en los resultados (otros programas de ejercicio o de terapias mente-cuerpo), y d) tener una enfermedad neurodegenerativa que afecte al sistema nervioso central o periférico y pueda influir en los resultados.

Después de recibir información general sobre el estudio por el personal de referencia del hospital, las pacientes serán contactadas por un investigador del grupo de investigación para concretar una cita y realizar la valoración inicial T(0), que tendrá lugar entre 2 – 4 días tras el diagnóstico de cáncer de mama. Todas las participantes van a ser informadas verbalmente y por escrito, y firmarán el consentimiento informado antes de iniciar las valoraciones.

### **Recolección de datos**

Las valoraciones se llevarán a cabo entre los 2 – 4 días después del diagnóstico del cáncer de mama (T0), tras el tratamiento de quimioterapia para el cáncer de mama (T1), a los 6 meses (T2) y a los 12 meses de seguimiento (T3). Las variables de estudio, que se detallarán a continuación, serán recogidas por un investigador con experiencia en la evaluación de pacientes oncológicos. El protocolo de evaluación está dividido en 2 días diferentes para evitar el cansancio de las participantes, pero todas las valoraciones tendrán lugar aproximadamente en el mismo momento del día para que no influya en los resultados. La Tabla 1 muestra el esquema de valoración con las variables a medir y los momentos de recogida de la información.

Tabla 1. Instrumentos y momentos de valoración

Periodo de estudio								
	Post- diagnóstico			Antes de QT	Durante QT	Post-QT		
	Reclutamiento	Basal	Asignación			1-2 semanas post-QT	6-meses seguimiento	12-meses seguimiento
	T-1	T0	0			T1	T2	T3
Selección de elegibles	X							
Consentimiento informado		X						
Asignación a grupos			X					
<b>Intervenciones</b>								
GE1				●	—	●		
GE2						●	—	●
<b>Evaluación</b>								
Calidad de vida		X				X	X	X
Neurotoxicidad central		X				X	X	X
Neurotoxicidad periférica		X				X	X	X
Ansiedad y depresión		X				X	X	X
Fatiga		X				X	X	X
Dolor		X				X	X	X
Calidad del sueño		X				X	X	X
Aptitud cardiorrespiratoria		X				X	X	X
Equilibrio		X				X	X	X
Nivel de actividad física		X				X	X	X
Composición corporal		X				X	X	X

GE1: Grupo experimental 1; GE2: Grupo experimental 2; QT: Quimioterapia

## **Variables de estudio**

### Variable principal

#### *Calidad de vida*

La variable principal es la calidad de vida y será medida con el cuestionario básico sobre calidad de vida de la Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EORTC QLQ-C30 version 3.0*)<sup>159</sup>. Este cuestionario está compuesto por escalas funcionales, de síntomas y una escala global de estado de salud y calidad de vida. Las puntuaciones para cada escala varían de 0 a 100, donde valores más altos representan una mejor función y calidad de vida, pero una mayor presentación de síntomas<sup>160</sup>. El EORTC QLQ-C30 ha demostrado ser una medida fiable con un alfa de Cronbach para la calidad de vida global de 0,89<sup>159</sup>.

### Variables secundarias:

#### *Neurotoxicidad central*

La neurotoxicidad central se medirá en términos de deterioro cognitivo asociado al cáncer. Para medirlo de forma objetiva, se utilizaron las pruebas descritas en la **Fase I**, concretamente las pruebas TMT A y B<sup>143</sup>, así como las pruebas de memoria de trabajo y velocidad de procesamiento pertenecientes a la escala WAIS-IV<sup>144</sup>.

#### *Neurotoxicidad periférica*

Se usará el cuestionario de neuropatía inducida por quimioterapia (*EORTC QLQ-Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, QLQ-CIPN20*)<sup>161</sup> para medir los síntomas neuropáticos. Este cuestionario está compuesto por 20 ítems cuya puntuación varía de 0 a 4. Los ítems se clasifican en cuatro subescalas: sensitiva, motora y autonómica. Puntuaciones más altas indican una mayor presencia de síntomas. El CIPN-20 ha demostrado tener unos valores de fiabilidad de alfa de Cronbach entre 0,78 a 0,88<sup>162</sup>.

Los monofilamentos de Semmes-Weinstein (SWMs) serán utilizados para detectar neuropatía periférica de tipo sensorial<sup>163</sup>. Se aplican en 14 puntos de las manos y los pies, derechos e izquierdos, por orden de rigidez, tres veces por punto. Se anota el primer monofilamento (el más fino) que la persona sea capaz de identificar en cada punto de aplicación. Los SWMs son una herramienta válida para identificar la neuropatía periférica subclínica en el cáncer<sup>164</sup>.

### *Bienestar psicológico*

Para medir la presencia de síntomas psicológicos como la ansiedad y la fatiga, se utilizará la escala HADS<sup>150</sup> ya descrita en la **Fase I**.

### *Fatiga relacionada con el cáncer*

La fatiga relacionada con el cáncer será evaluada con la escala PFS-R<sup>154</sup>, la cual se describió en la **Fase I**.

### *Calidad de sueño*

La calidad del sueño será evaluada a través de la escala PSQI<sup>152</sup>, la cual también fue detallada en la **Fase I**.

### *Dolor*

Se utilizará la forma abreviada del inventario breve del dolor (*Brain Pain Inventory*, BPI)<sup>165</sup> para evaluar la gravedad del dolor y la interferencia del dolor con las actividades cotidianas. El BPI consta de cuatro ítems para la gravedad y siete para la interferencia. Las puntuaciones oscilan entre 0 (ausencia de dolor/sin interferencias) y 10 (el peor dolor imaginable). El BPI tiene una  $\alpha$  de Cronbach que oscila entre 0,87 y 0,89<sup>166</sup>.

También se estudiarán los umbrales de dolor a la presión para explorar los músculos cuádriceps, deltoides, trapecio y cervicales bilateralmente haciendo uso de un algómetro. Cada punto se estimula tres veces y se considerará el valor medio de cada uno de ellos. El examinador indicará a los pacientes que avisen cuando la sensación de presión se transforme en dolor. Se ha demostrado que la algometría es una medida fiable para evaluar el dolor (coeficiente de correlación intraclase [CCI]=0,91<sup>167</sup>).

### *Variables físicas*

Para medir el consumo máximo de oxígeno ( $\text{VO}_2$  máx.) se realizará una prueba de esfuerzo cardiopulmonar con una cinta rodante Medisoft, 870 A y un analizador de gases Jaeger MasterScreen® CPX según el protocolo del Instituto de Rehabilitación Oncológica de la Universidad del Norte de Colorado. El protocolo incluye veintiuna etapas de ejercicio de 1 minuto. Este protocolo es un método válido para establecer el  $\text{VO}_2$  máx.<sup>168</sup>

También utilizaremos el test de Flamenco para medir el equilibrio. La prueba consiste en mantener el equilibrio sobre un pie con la pierna libre flexionada por la rodilla y el pie de esta pierna apoyado tras la rodilla contraria. Se anotará si el sujeto es capaz de mantener esta posición durante un máximo de 60 segundos. En el análisis se utilizará la media de ambas piernas. Las puntuaciones más altas indican un mejor equilibrio de todo el cuerpo<sup>169</sup>. Esta prueba ha demostrado una buena reproducibilidad con un coeficiente de correlación intraclase de 0,82<sup>170</sup>.

### *Nivel de actividad física*

Una de las versiones cortas del cuestionario internacional de actividad física (*International Physical Activity Questionnaire*, IPAQ) se aplicará para medir el nivel de actividad e inactividad física<sup>171</sup>. Esta escala incluye siete preguntas abiertas relacionadas con la actividad física realizada en la última semana. Es una escala que ha demostrado ser fiable en pacientes oncológicos<sup>172</sup>.

### *Medidas antropométricas*

Se recogerán medidas antropométricas generales haciendo uso del impedanciómetro Inbody 720 que estima la masa corporal magra, la masa grasa, el tejido adiposo abdominal y el índice máximo corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) y proporciona resultados fiables<sup>173</sup>.

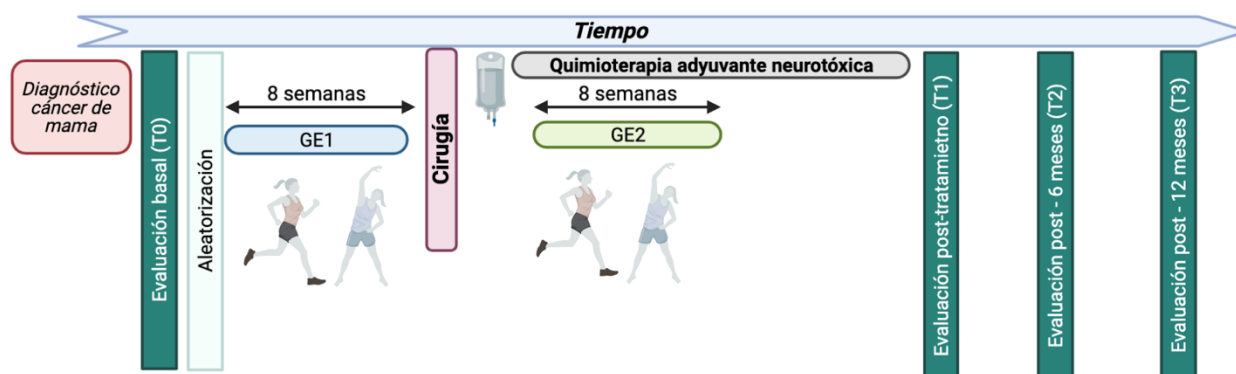
### *Parámetros adicionales*

Los datos sociodemográficos y clínicos se recogerán en conjunto con un cuestionario autoadministrado. Se utilizará una aplicación móvil (ATOPE+) desarrollada por el grupo de investigación<sup>174</sup> y validada previamente<sup>175</sup> para evaluar a diario a las participantes del estudio, valorar su estado actual de recuperación y conseguir de esta manera una adecuada prescripción del ejercicio. Esta valoración de desarrollará en detalle más adelante.

### Intervención: programa multimodal

Las mujeres que participen en este estudio serán aleatorizadas a uno de los dos grupos experimentales siguientes: un grupo que recibe el programa multimodal antes de la cirugía y de la quimioterapia adyuvante (GE1), y otro grupo que recibe el mismo programa durante la quimioterapia adyuvante (GE2) (ver Figura 1).

Figura 1. Esquema general del estudio



GE1: Grupo experimental 1 (antes de la quimioterapia adyuvante); GE2: Grupo experimental 2 (durante la quimioterapia adyuvante)

El programa multimodal consiste en un programa supervisado de 18 sesiones de 1 hora y media aproximada de duración, compuestas por un bloque de ejercicio físico (aeróbico y de fuerza), y otro de técnicas de modulación (técnicas miofasciales y respiración). A su vez, el programa multimodal se compone de 2 mesociclos de entrenamiento: (1) un periodo preparatorio de 2 semanas, con 3 sesiones fijas por semana, de entrenamiento general con prescripción lineal de volumen moderado y baja carga de entrenamiento; y (2) un periodo de entrenamiento de alta intensidad con prescripción no lineal acorde a los parámetros FITT<sup>95</sup> y autorregulación diaria de la carga de entrenamiento mediante la aplicación móvil ATOPE+<sup>174</sup>. Las sesiones comenzarán con 8-10 minutos de calentamiento (ejercicio aeróbico de baja intensidad y movilidad articular), seguido de un periodo de acondicionamiento que durará alrededor de 60 minutos (ejercicio cardiovascular y de fuerza) y, por último, un periodo de 20 minutos de recuperación (técnicas de modulación para la recuperación física y mental). La Tabla 2 muestra los detalles del programa multimodal.



Tabla 2. Componentes del programa multimodal en detalle

**Frecuencia: >2 días/semana en función de la recuperación según los datos de ATOPE+**

Componentes	Fase preparatoria		Fase no-lineal	
	Tiempo (min.) o volumen	Intensidad	Tiempo (min.) o volumen	Intensidad
Aeróbico	20-30'	Baja-moderada 30% - 50% FCR <sup>176</sup>	10-20'	Moderada-alta 40% - 50% FCR <sup>176</sup>
Fuerza	8 ejercicios 1-2 series de 12-15 repeticiones	Moderada 40%-70% RM <sup>176</sup>	8 ejercicios, 3-4 series de 6-10 repeticiones	Moderada-alta 50%-85% RM <sup>176</sup>
Técnicas de modulación	Miofascial	10-15'		10-15'
	Respiración	8-10'		10-15'

FCR: Frecuencia cardíaca de reserva; RM: repetición máxima

Para el periodo de acondicionamiento, las participantes se asignarán a zonas de intensidad de entrenamiento adecuadas. Las sesiones requerirán la disponibilidad de máquinas de *cross-trainer*, poleas isoinerciales, *kettlebells*, mancuernas, cajas de salto, *fit balls*, bandas de resistencia, colchonetas y rodillos de espuma. El entrenamiento aeróbico por intervalos de alta intensidad y bajo volumen (entrenamiento por intervalos de sprint) se regulará mediante la intensidad y la duración, y los ejercicios de fuerza mediante la intensidad y el volumen (repeticiones y series). La carga de trabajo aeróbico se controlará mediante la frecuencia cardíaca y una escala de valoración del esfuerzo percibido (RPE por sus siglas en inglés: *Rate of Perceived Exertion*), y la de ejercicios de fuerza mediante una escala modificada de repeticiones en reserva. La carga de entrenamiento de cada sesión se determinará multiplicando la duración del entrenamiento (minutos) por la valoración del RPE de la sesión (0-10) para cada participante. El intervalo máximo entre sesiones de ejercicio terapéutico es de 3 días.

Siguiendo los principios de la prescripción de ejercicio terapéutico, el programa se adaptará a cada paciente a través de la aplicación móvil ATOPE+, diseñada y validada por el grupo de investigación. En función de la asimilación de la carga de entrenamiento (capacidad de recuperación percibida por la paciente, el predominio del sistema nervioso parasimpático y otros factores que influyen en la recuperación como la calidad del sueño y el malestar psicológico recogidos por la app), ATOPE+ generará una carga de trabajo diaria recomendada para los ejercicios aeróbicos y de fuerza. El sistema ATOPE+ fue diseñado como una herramienta de prescripción de ejercicio físico a través de la medición

de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con una banda pectoral de frecuencia cardíaca (Polar H10 Heart Rate Monitor, Finlandia) y respuestas autoinformadas por las pacientes con respecto al sueño (satisfacción y duración), la recuperación del ejercicio físico y la angustia psicológica percibida. Durante el programa multimodal, las mujeres tendrán que utilizar ATOPE+ cada mañana (7 días a la semana), que establecerá una recomendación de intensidad de ejercicio físico para ese día mediante un algoritmo que considera diferentes puntos de corte para la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la percepción de recuperación, la satisfacción del sueño, la fatiga y la angustia psicológica.

Además, este programa llevará asociada la promoción de la actividad física y la evitación de la conducta sedentaria. La actividad física se monitoreará mediante pulseras de actividad Fitbit (modelo Inspire). Durante las dos primeras semanas, la progresión en el tiempo de actividad física se determinará por incrementos semanales, según el recuento de pasos de cada participante en la línea de base. La progresión semanal se ajustará en función de la fatiga percibida por las participantes. Después de esto, cada mañana, la aplicación ATOPE+ recordará a las participantes que deben mantenerse físicamente activas, y siguiendo las directrices internacionales<sup>177</sup>, se pedirá a las pacientes que alcancen entre 10.000 y 12.500 pasos al día.

### **Aleatorización**

Se utilizará un generador de números por ordenador (software Epidat 4.2, Xunta de Galicia, A Coruña, España) para asignar a cada participante a uno de los dos grupos. Tras completar la evaluación inicial (T0), un investigador no implicado en el estudio aplicará la aleatorización. El investigador comunicará a qué grupo ha sido asignada la persona al investigador responsable del programa. Durante el transcurso del estudio se registrará si cada participante ha recibido alguna intervención adicional que pueda influir en las variables de resultado.

### **Cálculo del tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra se calculó utilizando el cuestionario EORTC QLQ-C30 versión 3.0<sup>159</sup> y los datos de un estudio previo para detectar una diferencia media en la subescala de calidad de vida global entre los grupos de estudio de 14,6 (69,5 ± 18,0 frente a 54,9 ±

19,6)<sup>178</sup>. Suponiendo un error alfa de 0.05, una potencia del 85% y un tamaño del efecto de 0.79 basados en los resultados del estudio de referencia, se necesitaría una muestra de 24 participantes por cada grupo (G\*Power v.3.1). Asumiendo una posible tasa de abandono del 15%, basada en otro estudio similar anterior<sup>179</sup> en el que 14 participantes abandonaron después de la aleatorización y el 10% abandonó durante la intervención, reclutaremos 28 participantes por grupo (n=56).

### **Análisis estadístico**

Se utilizará el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Science (IBM © SPSS © Statistic) en su versión 25, considerando como significativos los resultados  $p < 0,05$ . Se describirán las características de las participantes al inicio del estudio. Los datos continuos se resumirán como media y DE ( $m \pm DE$ ), mientras que las variables categóricas se resumirán como número y porcentaje (n, %). La normalidad de las variables se comprobará con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

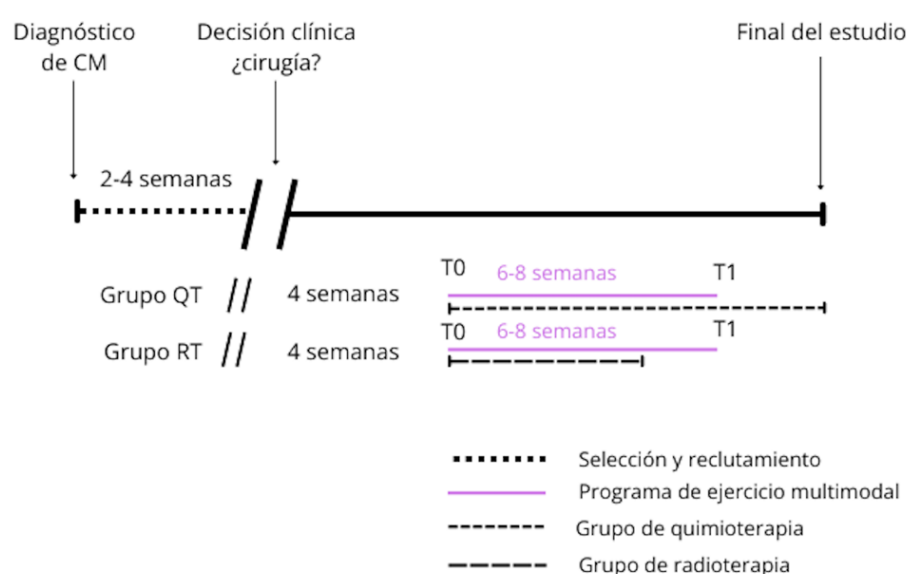
El análisis de los datos se basará en la intención de tratar y se utilizarán métodos de imputación para los datos faltantes. Se realizará una comparación basal para comprobar la homogeneidad entre los grupos mediante la prueba t de Student para las variables continuas y la prueba Chi-cuadrado para las categóricas, así como sus homólogos no paramétricos (U de Mann-Whitney y prueba exacta de Fisher) según proceda. Se utilizará un modelo mixto lineal generalizado para probar el efecto del programa de ejercicio en la calidad de vida, la neurotoxicidad central y periférica, y los resultados de salud restantes, analizando la interacción tiempo x grupo para los cambios entre- e intra-grupos. Todos los modelos se ajustarán en función de las diferencias basales estadísticamente significativas. La magnitud del cambio a lo largo del tiempo y las diferencias por grupo se calcularán mediante el efecto de la d de Cohen para calcular el tamaño del efecto.

## Fase III (OE5 y OE6)

### Diseño

Para el cumplimiento de los de la **Fase III** de esta Tesis Doctoral Internacional se llevó a cabo un estudio de factibilidad simple ciego, prospectivo, de dos brazos, pretest-postest, que forma parte de un ensayo controlado aleatorizado<sup>180</sup> (ClinicalTrials.gov, NCT03787966). Esta fase se ajustó a las directrices STROBE<sup>142</sup>. La Figura 2 muestra un esquema general del estudio.

Figura 2. Esquema del estudio



CM: cáncer de mama; QT: quimioterapia; RT: radioterapia

### Participantes y reclutamiento

Se seleccionaron como participantes a las pacientes de la Unidad Quirúrgica del Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Las pacientes incluidas fueron mujeres con cáncer de mama en estadios I-III recién diagnosticado, histológicamente confirmado, no resecado y programadas para cirugía, quimioterapia y/o radioterapia. Se excluyó del estudio a las mujeres que presentaban antecedentes de neoplasia, que habían recibido tratamiento previo para el cáncer, que estaban embarazadas, que tenían un trastorno psiquiátrico o cognitivo que pudiera impedirles realizar los ejercicios correctamente, que tenían afecciones agudas o crónicas que impedían el ejercicio y que tenían alguna contraindicación absoluta para el

ejercicio de alta intensidad. Un miembro del grupo BIO277 se puso en contacto con las pacientes, se les dio información verbal y escrita sobre el estudio y se programó una cita, durante la cual las pacientes firmaron el consentimiento informado y fueron evaluadas.

Este estudio se llevó a cabo en las instalaciones proporcionadas al BIO277 de la Universidad de Granada. El reclutamiento tuvo lugar entre febrero de 2019 y mayo de 2022. Se realizó una evaluación basal antes de iniciar el tratamiento de quimioterapia o radioterapia. La valoración posterior se realizó a las 72 horas tras la última sesión del programa multimodal.

Este protocolo fue aprobado previamente por el Comité de Ética de la Junta de Andalucía (0507-N-18, 27 julio de 2018) de acuerdo a la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica. Los datos de las participantes se enmascararon con un código que no permitía identificarlos. Por razones éticas, no se limitó la participación en otras actividades físicas fuera del programa, pero se controló mediante una pulsera de actividad.

### **Variables de estudio**

Las variables de este estudio se dividen en aquellas que tienen relación con la factibilidad del programa, con su seguridad y con su cumplimiento, así como las relacionadas con los resultados preliminares de eficacia del programa multimodal.

#### Factibilidad del programa multimodal

##### *Reclutamiento*

Para conocer la tasa de reclutamiento, se calculó el porcentaje del número total de participantes que cumplían con los criterios y que dio su consentimiento y se inscribió en el programa después de completar la evaluación inicial.

##### *Retención*

Se calculó el porcentaje de pérdidas y abandonos a lo largo del programa, con las razones correspondientes. El umbral de factibilidad establecido para la retención en cada grupo (quimioterapia y radioterapia) fue del 75%<sup>181</sup>.

### *Adherencia*

Para calcular la adherencia al programa multimodal, se calculó la proporción media del número de sesiones del programa completadas. El programa se consideró viable si la tasa de adherencia alcanzaba un valor mínimo entre el 71 y el 79% para el grupo que recibía quimioterapia<sup>181</sup> y entre el 79 y el 83% para el grupo que recibía radioterapia<sup>182</sup>.

### *Satisfacción*

Se evaluó la satisfacción individual con el programa, con el equipo de investigación y con las pulseras de actividad, utilizando una escala de satisfacción del 1 al 10, donde 1 significa “muy mala” y 10 significa “muy buena”<sup>183</sup>.

### *Cambio autopercebido en el estado de salud*

Se utilizó la escala global de cambio (*Global Rating Changing Scale*), que valora la percepción del cambio con una escala que va desde -5 a 5, donde -5 significa “mucho peor” y 5 significa “mucho mejor” que antes del programa<sup>184</sup>.

## Seguridad del programa multimodal

### *Adaptaciones*

Se recogieron las modificaciones de los ejercicios realizadas por los investigadores durante el programa debido a molestias o dolor de las participantes durante los mismos.

### *Efectos adversos del programa multimodal*

A través de entrevistas periódicas a lo largo del programa, se anotaron los efectos adversos referidos por las participantes según “*The National Cancer Institute Common Terminology Criterio for Adverse Events*” (v.5.0).

### *Barreras y facilitadores*

Se preguntó acerca de las posibles barreras para asistir a las citas de evaluación (aparcamiento, distancia del centro) y al programa, así como los posibles facilitadores del programa multimodal (registradas ambas con un cuestionario con preguntas abiertas)<sup>185</sup>.

### Cumplimiento del programa multimodal

#### *Uso de ATOPE+*

Se calculó el porcentaje medio de días en que las participantes realizaron las mediciones con el programa ATOPE+ por la mañana, dividido por el número total de días que participaron en el programa.

#### *Uso de Fitbit*

Se registró el porcentaje medio de días en que las participantes registraron sus pasos diarios respecto al número total de días que participaron en el programa.

#### *Cumplimiento programa de pasos*

Se anotó el número de días que las participantes cumplieron con la recomendación de más de 10.000 pasos al día.

### Resultados preliminares de eficacia del programa multimodal

Todas las evaluaciones se realizaron antes (T0) y después (T1) de la realización del programa multimodal. Las variables recogidas estuvieron agrupadas en salud general (calidad de vida, composición corporal y variabilidad de la frecuencia cardíaca) y salud y forma física (capacidad funcional, fuerza de miembro superior, fuerza de miembro inferior y nivel de actividad física).

#### *Calidad de vida*

Se utilizó la escala EORTC QLQ-C30<sup>159</sup>, ya descrita en la **Fase II**.

### *Composición corporal*

Medida con el impedanciómetro Inbody 720<sup>173</sup>, descrito en la **Fase II**. Se recogieron los siguientes datos: peso, masa músculo-esquelética, índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal, ratio cintura cadera, área de grasa visceral, grado de obesidad, contenido mineral óseo y tasa metabólica basal.

### *Variabilidad de la frecuencia cardíaca*

Se usó el monitor de electrocardiograma Holter Norav DL800 (Norav Medical Ltd, Delray Beach, FL, EEUU)<sup>186</sup> para medir la variabilidad de la frecuencia cardíaca, a través del logaritmo natural de la raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos adyacentes normales (LnrMSSD).

### *Capacidad funcional*

El test de los 6 minutos caminando (*6-Minute Walk Test*, 6MWT) se llevó a cabo para medir la capacidad funcional general y movilidad<sup>187</sup>. Para este test, se les pide a las participantes que caminen todo lo rápido que puedan durante 6 minutos. Este test ha demostrado una buena fiabilidad durante y después del tratamiento en pacientes oncológicos<sup>188</sup>.

### *Fuerza miembro superior*

Se midió la fuerza de prensión de la mano en kilogramos utilizando un dinamómetro digital Takei TKK 5101 Grip-D<sup>189</sup>. Ambas manos se evaluaron 3 veces dejando un minuto de descanso entre series y anotando la media de las mismas.

### *Fuerza miembro inferior*

Se hizo uso de la prueba isocinética de extensión y flexión dominante de la rodilla a diferentes velocidades, con cuatro repeticiones a 60°/s, ocho repeticiones a 180°/s y 15 repeticiones a 300°/s. Para ello se utilizó el dinamómetro isocinético Humac NORM (Computer Sports Medicine Inc, Stoughton, MA, EEUU). Se realizó un calentamiento en cada velocidad y se dejaron 2 minutos de descanso entre series<sup>190</sup>.



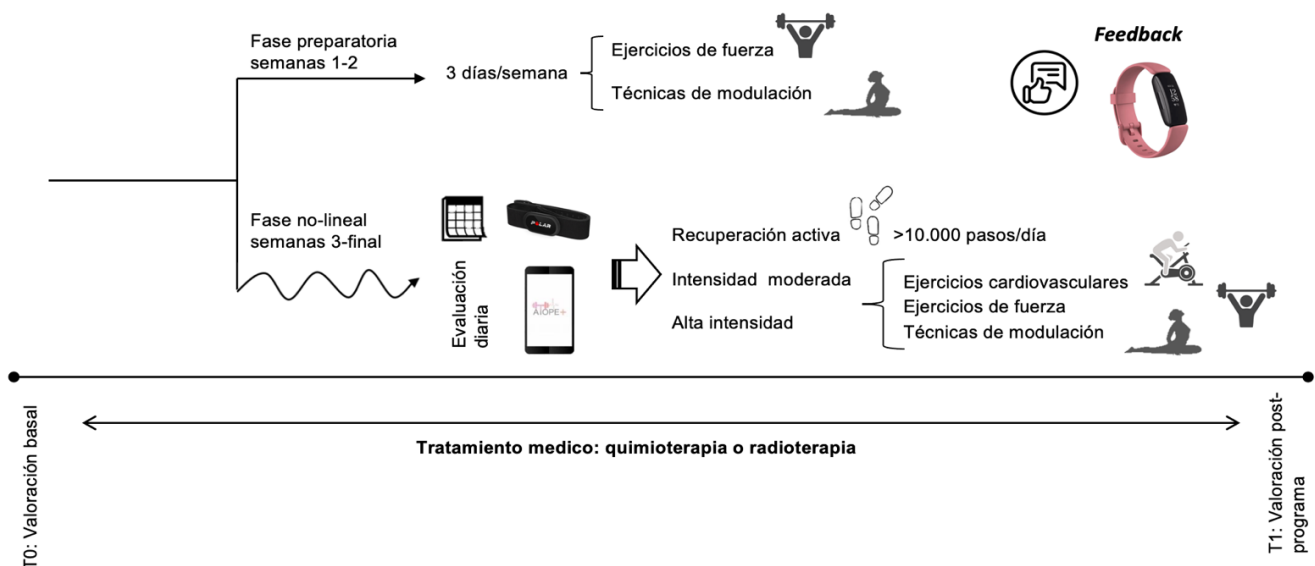
### Nivel de actividad física

Se empleó el cuestionario IPAQ<sup>171</sup> detallado en la **Fase II**.

### Intervención: programa multimodal

La intervención llevada a cabo en este estudio fue el programa multimodal el descrito en la **Fase II**. En resumen, consistió en un programa multimodal supervisado de 18 sesiones (1h30' cada sesión) de 6 a 8 semanas de duración y compuesto por un parte de ejercicio físico (aeróbico y de fuerza) y otra de recuperación (técnicas de modulación: miofasciales y de respiración). Como se detalló anteriormente, el programa cuenta con dos mesociclos de entrenamiento: una fase preparatoria de entrenamiento general y prescripción lineal de ejercicio físico, y una fase de entrenamiento con prescripción no lineal y autorregulación diaria de la carga de entrenamiento a través de la aplicación móvil ATOPE+. Asimismo, se llevó a cabo la promoción de actividad física a lo largo de todo el proceso de intervención mediante la monitorización con las pulseras de actividad. En la Figura 3 se muestran, en resumen, los detalles del programa multimodal y de monitorización de las participantes.

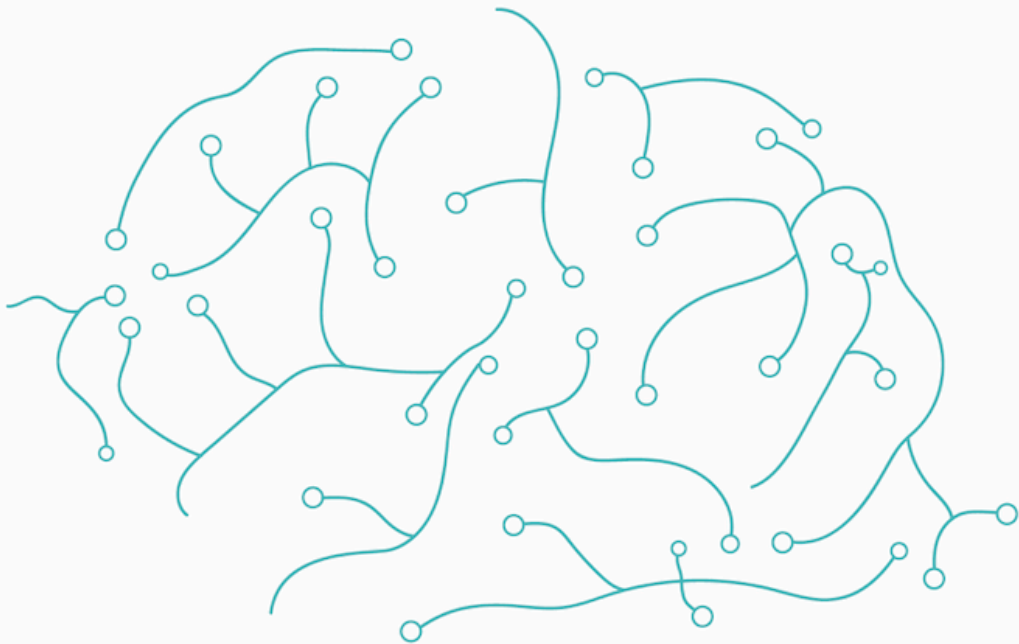
Figura 3. Proceso y características del programa multimodal



**Análisis estadístico**

Se estimó como tamaño de muestra adecuado una muestra de 12 participantes<sup>191</sup> y, teniendo en cuenta una tasa posible de abandonos del 25%<sup>181</sup>, se determinó que 15 participantes por grupo serían suficientes para demostrar la factibilidad del programa. Los datos se resumen como media  $\pm$  DE o número y porcentaje según la naturaleza continua o categórica de la variable. Se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado, pruebas exactas de Fisher, pruebas de la t de Student o pruebas de suma de rangos de Wilcoxon para comprobar las diferencias entre los brazos de quimioterapia y radioterapia, según procediera. Las diferencias entre los grupos en las variables mencionadas se comprobaron mediante ANOVA con un factor (grupo quimioterapia o radioterapia). Para evaluar la eficacia, se utilizó la imputación múltiple para los datos que faltaban. Los datos del IPAQ se dicotomizaron en “activas” frente a “no activas” según un punto de corte de 7,5 MET/semana<sup>192</sup>, así como no sedentaria frente a sedentaria con un punto de corte de 5 horas sentadas al día<sup>193</sup>. Se informó del porcentaje de mujeres en cada grupo y se analizó mediante las pruebas de Fisher. Para los análisis se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS versión 25 (IBM Statistical Program for Social Sciences SPSS Statistic, Corp., Armonk, Nueva York).

# RESULTADOS





## Resultados

### Fase I

#### Datos sociodemográficos y clínicos

Un total de 130 mujeres participaron en el estudio, siendo 65 en el grupo de recién diagnosticadas y otras 65 en el grupo control (1:1). En la Tabla 3 se muestran los datos sociodemográficos y clínicos de ambos grupos. La mayoría de las participantes tenían un nivel educativo superior (42,3% en el grupo de recién diagnosticadas y un 73,1% en el grupo control), estaban casadas (57,7% en el grupo de recién diagnosticadas y 61,5% en el grupo control), eran no fumadoras (el 46,2% de las mujeres con cáncer y el 38,5% del grupo control) y habían pasado la menopausia (53,8% en el grupo de recién diagnosticadas y el 57,5% del grupo control). Las comparaciones entre ambos grupos mostraron homogeneidad de los datos sociodemográficos ( $p>0,05$ ) excepto por el nivel educativo ( $p=0,048$ ). Respecto a los datos clínicos, el carcinoma ductal infiltrante fue el tipo de tumor más frecuente entre las mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama (81%) y el estadio más común fue el estadio IA (36,9%).

Tabla 3. Datos sociodemográficos y clínicos de las mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama y el grupo control.

	Grupo recién diagnosticadas (n=65)	Grupo control (n=65)	Valor p
Edad, años ( $\bar{X}$ ±DE)	51,34 ± 11,44	51,85±11,96	0,805
Nivel educativo [n(%)]			
Básicos	19 (29,2)	5 (7,7)	<b>0,001</b>
Medio	15 (23,1)	13 (20,0)	
Superiores	25 (38,5)	45 (69,2)	
Perdidos	6 (9,2)	2 (3,0)	
Estado civil [n(%)]			
Soltera	11 (16,9)	12 (18,5)	0,120
Casada	40 (61,5)	32 (49,2)	
Divorciada	6 (13,8)	7 (10,8)	
Viuda	0 (0)	5 (7,7)	
Perdidos	5 (7,7)	9 (13,8)	
Tabaco [n(%)]			
No	35 (53,8)	38 (58,5%)	0,334
Sí	10 (15,4)	10 (15,4%)	
Exfumadora	15 (23,1)	8 (12,3%)	
Perdidos	5 (7,7)	9 (13,8%)	
Alcohol [n(%)]			
No	29 (44,6)	22 (33,8)	0,474
Mensual	14 (21,5)	17 (26,2)	
Semanal	14 (21,5)	16 (24,6)	
Diario	3 (4,6)	1 (1,5)	
Perdidos	5 (7,7)	9 (13,8)	
Estado menopáusico [n(%)]			
Pre	34 (52,3)	31 (47,7)	0,522
Post	26 (40,0)	25 (38,5)	
Perdidos	5 (7,7)	9 (13,8)	
Tipo de tumor [n(%)]			
Ductal infiltrante	52 (80)	-	-
Intraductal	4 (6,2)	-	
Lobulillar	2 (3,1)	-	
Otro o mixto	3 (4,6)	-	
Perdidos	4 (6,2)	-	
Estadío del cáncer [n(%)]			
0	5 (7,7)	-	-
IA	24 (36,9)	-	
IB	2 (3,1)	-	
IIA	15 (23,1)	-	
IIB	9 (13,8)	-	
IIIA	3 (4,6)	-	
IIIC	1 (1,5)	-	
Perdidos	6 (9,2)	-	

$\bar{X}$ : media; DE: Desviación estándar

### **Diferencias en el funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo entre mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama y controles sanas**

La Tabla 4 muestra los resultados del modelo ANCOVA ajustado por nivel educativo. La comparación entre grupos sobre la función cognitiva objetiva mostró diferencias significativas para el IMT y dos de las pruebas que lo componen (test de dígitos inverso y aritmética). Respecto al IMT, el modelo mostró una diferencia significativa con un tamaño del efecto medio ( $F=8,919$ ,  $p=0,001$ ,  $\eta^2=0,125$ ,  $\beta=0,662$ ) con puntuaciones más bajas (-9,12 puntos) en el grupo de mujeres recién diagnosticadas (IC 95% -15,81, -2,43). Del mismo modo, la prueba de dígitos inverso mostró un tamaño del efecto pequeño ( $F=3,517$ ,  $p=0,033$ ,  $\eta^2=0,056$ ,  $\beta=0,646$ ) con puntuaciones inferiores -1,12 puntos en el grupo de mujeres recién diagnosticadas - (IC 95% -1,95, -0,25). Por último, la prueba de aritmética obtuvo también una diferencia significativa con un tamaño del efecto medio ( $F= 3,579$ ,  $p=0,031$ ,  $\eta^2=0,058$ ,  $\beta=0,654$ ) con puntuaciones inferiores en el mismo grupo -1,36 puntos (IC 95% -2,50, -0,23). Cabe destacar que la prueba de dígitos creciente y la puntuación total de dígitos obtienen diferencias significativas entre los grupos ( $F=5,129$ ,  $p=0,025$ ,  $\eta^2=0,043$  y  $F=5,862$ ,  $p=0,017$ ,  $\eta^2=0,048$ , respectivamente), pero cuando se ajusta el modelo con la covariable de nivel educativo, estas diferencias no alcanzan la significación estadística.

Además, el ANCOVA mostró diferencias significativas en el IVP con un tamaño del efecto medio ( $F=9,086$ ,  $p=0,001$ ,  $\eta^2=0,135$ ,  $\beta=0,972$ ), donde se encontraron valores más bajos en el grupo de mujeres recién diagnosticadas -10.04 puntos (IC 95% -15, -5,39). La prueba de clave de números, que forma parte del IVP, mostró una diferencia significativa entre grupos con un tamaño del efecto medio ( $F=3,643$ ,  $p=0,029$ ,  $\eta^2=0,059$ ,  $\beta=0,662$ ) y, al igual que en el resto de resultados, el grupo de mujeres recién diagnosticadas obtuvo una puntuación inferior -9,12 puntos (IC 95% -15,811, -2,428) que el grupo control. No se observaron otras diferencias en el test ANCOVA.

Tabla 4. Modelo ajustado por nivel educativo para las diferencias en funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo entre mujeres recién diagnosticadas y el grupo control.

	Grupo recién diagnosticadas n=65	Grupo control n=65	Modelo ajustado	
	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	Valor p	F $\eta p^2$
<b>Evaluación de la función cognitiva objetiva</b>				
<i>Atención (TMT)</i>				
TMT-A	28,29 ± 12,71	26,43 ± 12,58	0,331	1,116 0,018
TMT-B	59,56 ± 40,45	55,24 ± 29,86	0,387	0,957 0,015
<i>Memoria de trabajo (WAIS-IV)</i>				
Dígitos directo	9,07 ± 2,10	9,41 ± 2,18	0,556	0,590 0,010
Dígitos inverso	7,07 ± 2,63	8,11 ± 1,97	<b>0,033</b>	3,517 0,056
Dígitos creciente	7,03 ± 2,07	7,90 ± 2,45	0,066	2,79 0,045
Dígitos total	23,20 ± 5,52	25,43 ± 5,14	0,057	2,929 0,048
Aritmética	11,55 ± 3,18	12,89 ± 3,14	<b>0,031</b>	3,579 0,058
IMT	92,50 ± 15,42	102,26 ± 12,37	<b>0,001</b>	8,191 0,125
<i>Velocidad de procesamiento (WAIS-IV)</i>				
Búsqueda de símbolos	28,81 ± 10,32	32,33 ± 8,31	0,193	1,669 0,028
Clave de números	62,33 ± 19,33	71,52 ± 16,59	<b>0,029</b>	3,643 0,059
IVP	102,67 ± 14,38	112,74 ± 10,81	<b>0,001</b>	9,086 0,135
<b>Evaluación de la función cognitiva subjetiva</b>				
<i>FACT-Cog</i>				
DCP	65,34 ± 17,29	64,69 ± 20,19	0,873	0,136 0,003
CO	15,06 ± 2,66	14,22 ± 4,26	0,462	0,778 0,014
HCP	25,88 ± 10,42	27,14 ± 7,51	0,709	0,345 0,006
Impacto CdV	12,32 ± 4,53	13,19 ± 4,57	0,426	0,861 0,016
Total	118,62 ± 29,64	118,93 ± 30,24	0,777	0,253 0,005

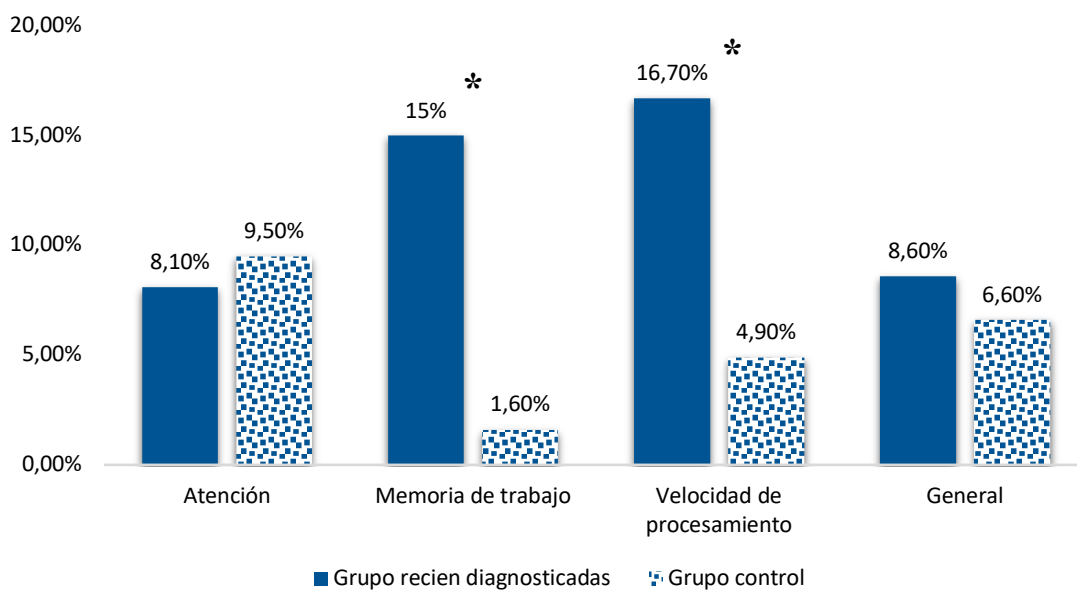
$\bar{X}$ : media; DE: desviación estándar;  $\eta p^2$ : tamaño del efecto; CO: Comentarios de otros; DCP: Deterioro cognitivo percibido; FACT-Cog: Functional Assessment of Cancer Therapy – Cognitive version; HCP: Habilidades cognitivas percibidas; Impacto CdV: impacto en calidad de vida; IMT: Índice de memoria de trabajo; IVP: Índice de velocidad de procesamiento; TMT: Trail Making Test; WAIS-IV: Wechsler Adults Intelligence Scale 4th Edition



### Deterioro cognitivo objetivo

La Figura 4 muestra los porcentajes de deterioro cognitivo objetivo en los dominios de atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento medidos por los test TMT y WAIS-IV, respectivamente, así como el deterioro cognitivo objetivo general para ambos grupos de este estudio. Las mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama presentaron un porcentaje de deterioro cognitivo en términos de memoria de trabajo y de velocidad de procesamiento significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) que las mujeres del grupo control. Concretamente, un 15% frente a un 1,60% en el dominio de memoria de trabajo ( $p = 0,008$ ) y un 16,70% frente a un 4,90% con respecto a la velocidad de procesamiento ( $p = 0,037$ ). Aunque el deterioro cognitivo general no mostró diferencias significativas entre ambos grupos ( $p > 0,05$ ), el porcentaje fue ligeramente mayor en el grupo de mujeres recién diagnosticadas (8,60%) que en el grupo control (6,60%).

Figura 4. Deterioro cognitivo objetivo por dominios y general



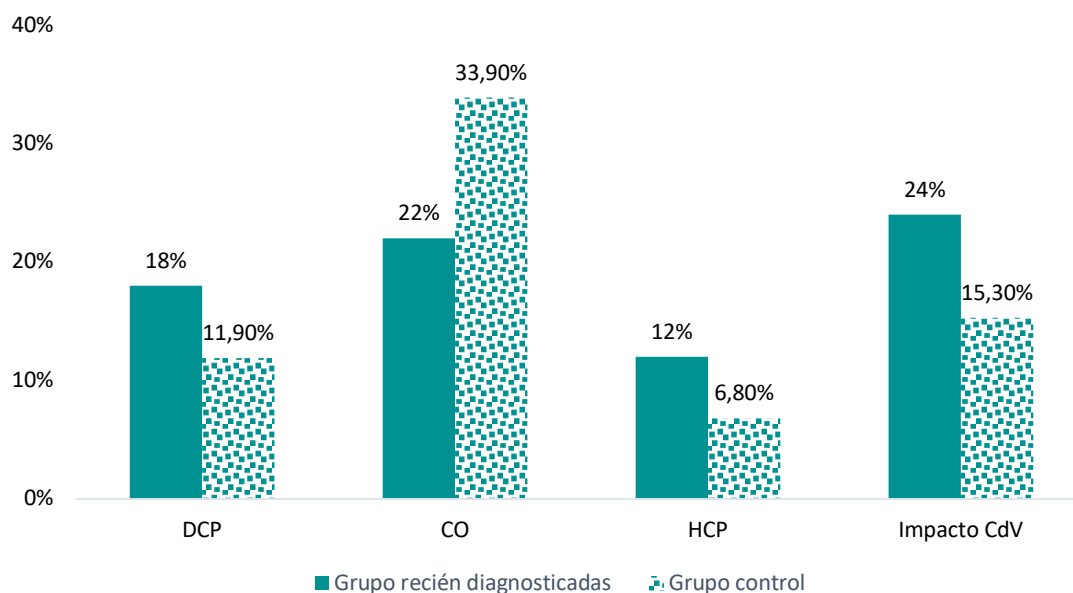
\* $p < 0,05$

### Deterioro cognitivo subjetivo

En la Figura 5 se muestra el porcentaje de mujeres de cada grupo que obtuvo afectación clínicamente significativa en relación a las quejas cognitivas subjetivas medidas con la escala FACT-Cog. Aunque no hubo diferencias significativas ( $p > 0,05$ ), las mujeres del grupo de recién diagnosticadas mostraron con mayor frecuencia afectación clínicamente

significativa para las subescalas de deterioro cognitivo percibido, habilidades cognitivas percibidas e impacto en la calidad de vida de las quejas cognitivas.

Figura 5. Quejas subjetivas clínicamente significativas



CO: Comentarios de otros; DCP: Deterioro cognitivo percibido; HCP: Habilidades cognitivas percibidas; Impacto CdV: Impacto en la calidad de vida

### Ansiedad, depresión, sueño y fatiga

En la Tabla 5 se presentan los resultados obtenidos de ambos grupos en términos de medias  $\pm$  DE, y número y porcentajes de participantes con deterioro utilizando el punto de corte correspondiente mencionado en la sección de **Metodología** para cada variable, así como la comparación de los porcentajes de deterioro entre grupos. En cuanto a la ansiedad y la depresión, las mujeres recién diagnosticadas obtuvieron medias más altas que las mujeres del grupo control, aunque en ningún grupo la media superó el umbral de 11. Sin embargo, el porcentaje de las que superaron dicho umbral en las subescalas de ansiedad y depresión fue significativamente mayor en el grupo de recién diagnosticadas que en el grupo control ( $p=0,015$  y  $p=0,009$ , respectivamente). Los resultados de la escala PSQI mostraron que las pacientes obtuvieron puntuaciones medias ligeramente más altas que los controles, pero la diferencia entre aquellas con mala calidad del sueño no fue significativa. La media obtenida en fatiga global medida por la PFS-R, no superó el umbral establecido, pero fue superior en el grupo de mujeres diagnosticadas, y la diferencia entre grupos respecto a aquellas con fatiga al menos moderada fue significativa ( $p=0,005$ ).

Tabla 5. Resultados referidos por las participantes de ambos grupos en términos de ansiedad, depresión, sueño y fatiga global

	Grupo recién diagnosticadas (n=65)		Grupo control (n=65)		Valor p comparación del %
	$\bar{x} \pm DE$	n° de mujeres (%) con deterioro	$\bar{x} \pm DE$	n° de mujeres (%) con deterioro	
HADS-A	8,55 ± 3,95	16 (29,60%)	5,71 ± 3,41	7 (11,5%)	<b>0,015</b>
HADS-D	4,37 ± 4,19	6 (11,1%)	2,78 ± 2,71	0 (0%)	<b>0,009#</b>
PSQI	7,67 ± 4,06	37 (75,5%)	6,25 ± 3,32	40 (66,70%)	0,313
PFS-R Global	2,13 ± 2,31	18 (32,70 %)	1,33 ± 1,73	7 (11,50%)	<b>0,005</b>

X: media; DE: Desviación estándar; HADS-A: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria - Ansiedad; HADS-D: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria – depresión; PFS-R: Escala de fatiga de Piper – Revisada; PSQI: Índice de calidad del sueño de Pittsburgh.

#: Prueba de Fisher

### **Relación del funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo con la ansiedad y depresión, el sueño y la fatiga en mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama**

La Tabla 6 muestra las correlaciones parciales ajustadas por edad y nivel educativo del funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo con la ansiedad y depresión, el sueño y la fatiga. La ansiedad medida por la escala HADS solo se correlacionó significativamente con el total de la prueba de dígitos de la escala WAIS-IV ( $r=-0,350$ ). La depresión se asoció con la prueba de dígitos directo de la escala WAIS-IV ( $r=-0,350$ ), y con la puntuación de deterioro cognitivo percibido ( $r=-0,330$ ), el impacto percibido en la calidad de vida ( $r=-.498$ ) y la puntuación total de la escala FACT-Cog ( $r=-0,348$ ). La calidad del sueño evaluada a través de la medida PSQI se relacionó significativamente con las pruebas de dígitos directo ( $r=-.387$ ), dígitos inverso ( $r=-0,395$ ), dígitos creciente ( $r=-0,413$ ), el total de la prueba de dígitos ( $r=-0,505$ ) y el IMT pertenecientes a la escala WAIS-IV ( $r=-0,404$ ). Todas las puntuaciones de fatiga medidas con la escala PFS-R (conductual, afectiva, sensorial, cognitiva y global) correlacionaron significativamente con la prueba de clave de números de la escala WAIS-IV ( $r=-0,421$ ,  $r=0,378$ ,  $r=-0,332$ ,  $r=-0,421$ ,  $r=-0,428$ , respectivamente). La fatiga cognitiva también se asoció con el IVP perteneciente a la WAIS-IV ( $r=-0,321$ ) y con la puntuación de habilidades cognitivas percibidas ( $r=-0,349$ ) de la escala FACT-Cog.

Tabla 6. Correlaciones parciales ajustadas por edad y nivel educativo entre funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo y ansiedad, depresión, sueño y fatiga en mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama.

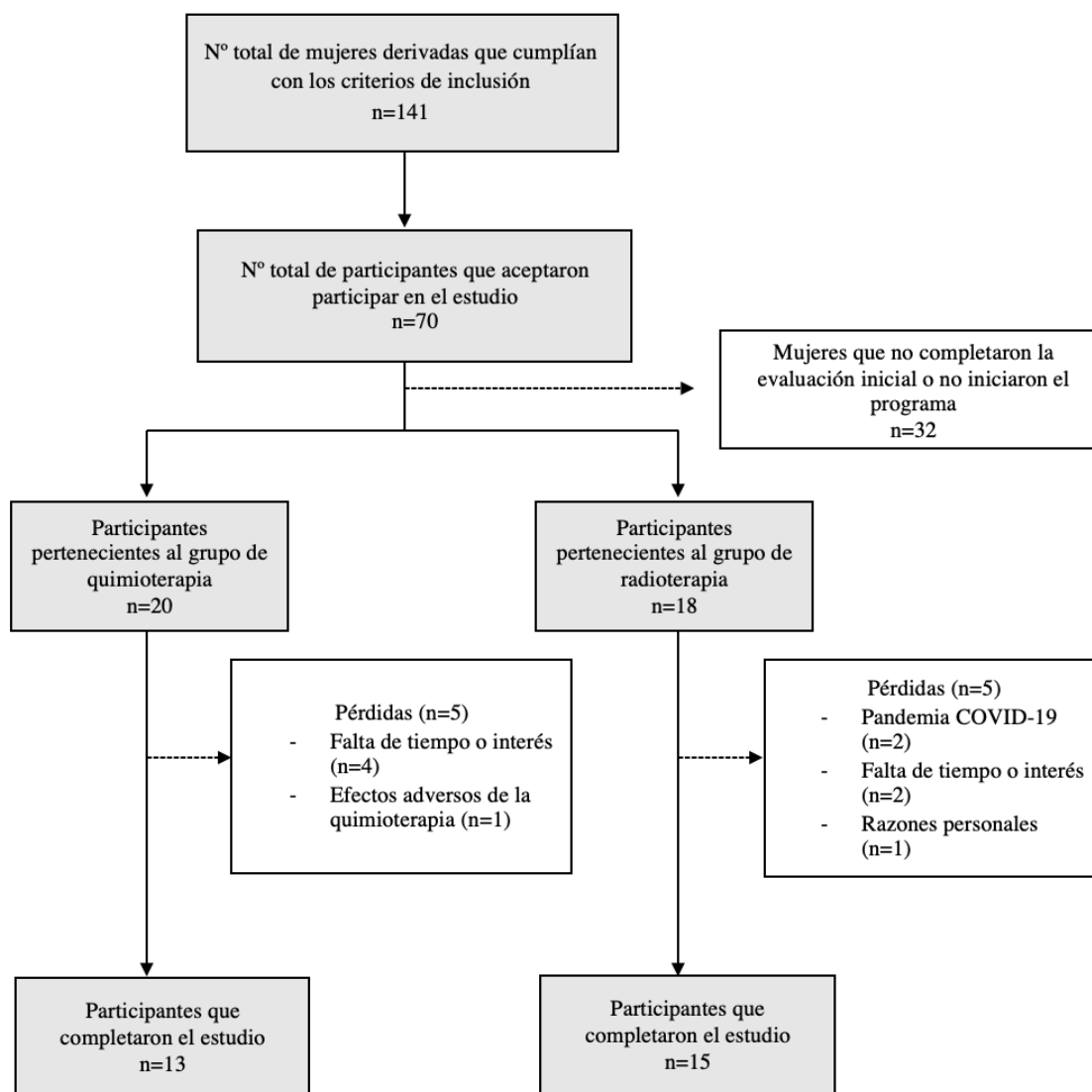
	HADS-A	HADS-D	PSQI	PFS-R Conductual	PFS-R Afectiva	PFS-R Sensorial	PFS-R Cognitiva	PFS-R Global
TMT-A	0,069	0,016	0,235	0,213	0,267	0,237	0,276	0,273
TMT-B	-0,001	0,167	-0,098	0,043	0,056	0,043	0,045	0,051
WAIS IV – DD	-0,254	<b>-0,350*</b>	<b>-0,387*</b>	-0,092	-0,096	0,027	-0,043	-0,056
WAIS IV – DI	-0,301	0,069	<b>-0,395*</b>	-0,059	0,071	0,165	-0,050	0,032
WAIS IV – DC	-0,308	-0,048	<b>-0,413*</b>	-0,268	-0,116	-0,039	-0,133	-0,154
WAIS IV – DT	<b>-0,350*</b>	-0,137	<b>-0,505**</b>	-0,167	-0,056	0,079	-0,096	-0,068
WAIS IV – A	-0,114	0,012	-0,247	-0,257	-0,271	-0,209	-0,216	-0,262
WAIS IV- IMT	-0,258	-0,094	<b>-0,404*</b>	-0,256	-0,230	-0,103	-0,194	-0,216
WAIS IV – BS	-0,164	-0,063	-0,242	-0,179	-0,215	-0,225	-0,233	-0,235
WAIS IV – CN	-0,112	-0,316	-0,296	<b>-0,421**</b>	<b>-0,379*</b>	<b>-0,332*</b>	<b>-0,421**</b>	<b>-0,428**</b>
WAIS IV – IVP	-0,194	-0,259	-0,309	-0,275	-0,291	-0,266	<b>-0,321*</b>	-0,318
FACTCog_DCP	-0,141	<b>-0,330*</b>	-0,274	-0,156	-0,176	-0,082	-0,153	-0,155
FACTCog_CO	0,096	-0,151	0,061	-0,269	-0,197	-0,219	-0,285	-0,268
FACTCog_HCP	-0,286	-0,197	-0,070	-0,316	-0,209	-0,216	<b>-0,349*</b>	-0,302
FACTCog_CdV	-0,242	<b>-0,498**</b>	-0,237	-0,076	-0,193	-0,079	-0,085	-0,117
FACTCog_Total	-0,210	<b>-0,348*</b>	-0,212	-0,241	-0,225	-0,159	-0,255	-0,242

A: Aritmética; BS: Búsqueda de símbolos; CN: Clave de números; CO: Comentarios de otros; DC: Dígitos creciente; DCP: Deterioro cognitivo percibido; DD: Dígitos directo; DI: Dígitos inverso; DT: Dígitos total; HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety subscale; HCP: Habilidades cognitivas percibidas; Impacto CdV: impacto en calidad de vida; IMT: Índice de memoria de trabajo; IVP: Índice de velocidad de procesamiento; PFS-R: Piper fatigue scale-Revised; PSQI: Pittsburgh sleep quality index; TMT-A; Trail Making Test part A; TMT-B: Trail Making Test part B; WAIS-IV: Wechsler Adults Intelligence Scale  
\*p<0,05; \*\*p<0,001

## Fase III

En la Figura 6 se presenta el diagrama de flujo de participantes del estudio de la **Fase III**.

Figura 6. Diagrama de flujo



Un total de 38 mujeres que cumplían con los criterios de inclusión estuvieron de acuerdo a participar en el estudio. De ellas, 20 fueron asignadas a recibir quimioterapia (52,63%) y 18 a recibir radioterapia (47,37%). La media de edad fue de  $50 \pm 10,29$  años para la muestra total. No hubo diferencias entre grupos con respecto a las características sociodemográficas y clínicas, excepto para sobrepeso (índice de masa corporal  $\geq 25$ ); pues solo el 36,8% del grupo de quimioterapia tenía sobrepeso, mientras que en el grupo de radioterapia el porcentaje era del 66,7% ( $p=0,041$ ). La Tabla 7 muestra todos los datos basales sociodemográficos y clínicos de las participantes que completaron el estudio.

Tabla 7. Características basales sociodemográficas y clínicas de las participantes

	Muestra total n=28	Grupo Quimioterapia n=15	Grupo Radioterapia n=13	Valor p
Edad ( $\bar{X} \pm DE$ )	50,29 $\pm$ 8,87	48,07 $\pm$ 0,28	52,85 $\pm$ 7,96	0,16
Nivel de estudios [n(%)]				
Básicos	6 (21,4)	2 (13,3)	4 (30,8)	0,70†
Medios	8 (28,6)	5 (33,3)	3 (23,1)	
Superiores	13 (46,4)	7 (46,7)	6 (46,2)	
Perdidos	1 (3,6)	1 (6,7)	0 (0)	
Estado civil [n(%)]				
Soltera	4 (14,3)	3 (20)	1 (7,7)	0,83†
Casada	19 (67,9)	9 (60)	10 (76,9)	
Divorciada	4 (14,3)	2 (13,3)	2 (15,4)	
Perdidos	1 (3,6)	1 (6,7)	0 (0)	
Situación laboral [n(%)]				
Activo	8 (28,6)	5 (33,3)	3 (23,1)	0,25†
Desempleada	6 (21,4)	1 (6,7)	5 (38,5)	
De baja	9 (32,1)	7 (46,7)	3 (23,1)	
Jubilada	1 (3,6)	0 (0)	1 (7,7)	
Ama de casa	2 (7,1)	1 (6,7)	1 (7,7)	
Perdidos	1 (3,6)	1 (6,7)	0 (0)	
Alcohol [n(%)]				
No	14 (50)	8 (53,3)	6 (46,2)	0,51†
Mensual	6 (21,4)	2 (13,3)	4 (30,8)	
Semanal	6 (21,4)	4 (26,7)	2 (15,4)	
Diario	1 (3,6)	0 (0)	1 (7,7)	
Perdidos	1 (3,6)	1 (6,7)	0 (0)	
Tabaco [n(%)]				
No	13 (46,4)	4 (26,7)	9 (69,2)	0,14†
Sí	4 (14,3)	3 (20)	1 (7,7)	
Exfumadora	10 (35,7)	7 (46,7)	3 (23,1)	
Perdidos	1 (3,6)	1 (6,7)	0 (0)	
Sobrepeso (IMC $\geq$ 25) [n(%)]				
No	12 (42,9)	8 (53,3)	3 (23,1)	0,27
Sí	14 (50)	6 (40)	9 (69,3)	
Perdidos	2 (7,1)	1 (6,7)	1 (7,7)	
Disfunción cardíaca [n(%)]				
HTA	1 (4,8)	1 (9,1)	0 (0)	1,00†
Arritmia	1 (4,8)	1 (9,1)	0 (0)	1,00†
DSC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
DDC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
EC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

Función cardíaca en reposo ( $\bar{X} \pm DE$ )				
PAS	123,59 $\pm$ 18,57	127,93 $\pm$ 16,95	118,92 $\pm$ 19,75	0,21
PAD	76,11 $\pm$ 11,31	79,27 $\pm$ 11,65	72,56 $\pm$ 10,12	0,11
FC	73,50 $\pm$ 10,27	76,73 $\pm$ 10,23	69,77 $\pm$ 9,33	0,07
Capacidad funcional ( $\bar{X} \pm DE$ )				
Predicción 6MWT	598,50 $\pm$ 73,12	572,39 $\pm$ 65,22	543,26 $\pm$ 67,01	0,66
% predicción	107,44 $\pm$ 9,85	106,29 $\pm$ 11,05	108,77 $\pm$ 8,51	0,53
Nivel de actividad física [n(%)]				
$\geq 7,5$ MET*/hora/semana	18 (64,3)	9 (60)	9 (69,2)	1,00†
$< 7,5$ MET*/hora/semana	6 (21,4)	3 (20)	3 (23,1)	
Perdidos	4 (14,3)	1 (7,7)	1 (7,7)	

$\bar{X}$ : media; DE: Desviación estándar; n: número; †: Test de Fisher

DDC: Disfunción diastólica cardíaca; DSC: Disfunción sistólica cardíaca; EC: Enfermedad coronaria; FC: Frecuencia cardíaca; HTA: Hipertensión arterial; MET: Unidad metabólica en reposo; PAD: Presión arterial diastólica; PAS: Presión arterial sistólica; 6MWT: Test de los 6 minutos caminando

## Resultados de factibilidad, seguridad y cumplimiento del programa

### Factibilidad

Los resultados de las áreas de factibilidad (reclutamiento, retención, adherencia, satisfacción y cambio de salud percibido) están resumidos en la Tabla 8.

Tabla 8. Resultados de factibilidad en la muestra total y diferencia entre grupos.

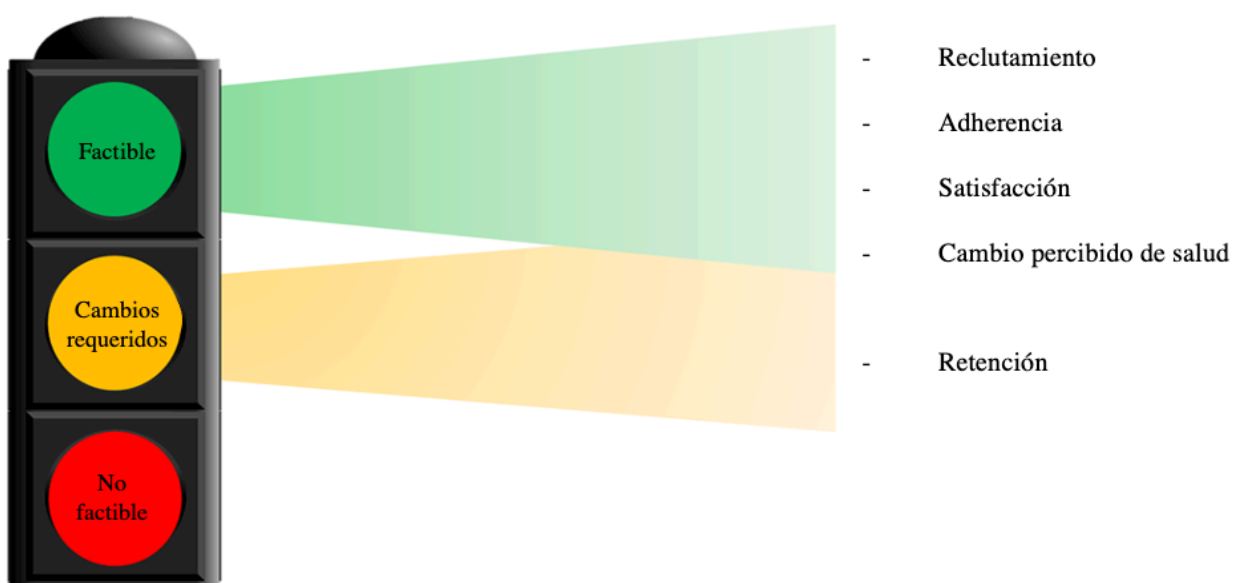
		Muestra total n=28	Grupo Quimioterapia n=15	Grupo Radioterapia n=13	p valor	
Reclutamiento (%)		52,35	-	-		
Retención (%)		73,68	75,00	72,22	1,00	
Adherencia (%)		84,37 (11,55)	78,44 (11,99)	88,88 (8,54)	<b>0,01</b>	
Factibilidad	Con el programa	9,2 $\pm$ 2,02	9,52 $\pm$ 0,66	8,82 $\pm$ 2,99	0,98	
	Satisfacción ( $\bar{X} \pm DE$ )	Con el equipo	9,2 $\pm$ 1,80	9,62 $\pm$ 0,65	8,73 $\pm$ 2,61	0,27
		Con las pulseras de actividad	8,8 $\pm$ 2,75	9,85 $\pm$ 1,58	7,55 $\pm$ 3,86	0,07
Cambio de salud percibido ( $\bar{x}$ , DE)		3,83 (1,49)	3,67 (1,58)	4,00 (1,55)	0,51	

$\bar{X}$ : media; DE: Desviación estándar

De las 141 mujeres que fueron derivadas para el estudio porque cumplían con los criterios de inclusión, 70 aceptaron participar, lo cual corresponde a una tasa de reclutamiento del

52,35%. En cuanto a los datos de retención, de las 38 mujeres que iniciaron el estudio, 28 completaron la intervención y 10 abandonaron el estudio, dejando una tasa de retención general del 73,68% (75% en el grupo de quimioterapia y 72,22 en el de radioterapia). La tasa de adherencia fue mayor al 75% para la muestra total y para ambos grupos, siendo del 78,44% en el grupo de quimioterapia y del 88,88% en el grupo de radioterapia ( $p=0,01$ ). Las valoraciones de satisfacción con el programa fueron  $>8$  puntos sobre 10 para la muestra total, aunque la satisfacción fue mayor para el grupo de quimioterapia en las tres medidas: con el programa ( $p=0,98$ ), con el equipo ( $p=0,27$ ) y con las pulseras de actividad ( $p=0,07$ ). En la Figura 7 se puede observar de forma gráfica el resumen de los resultados de factibilidad.

Figura 7. Representación gráfica de los datos de factibilidad del programa multimodal.



### *Seguridad*

En relación a las medidas de seguridad, la Tabla 9 muestra los resultados relativos a adaptaciones, barreras, facilitadores y efectos adversos. El 35% del grupo de quimioterapia necesitó adaptaciones, que estuvieron relacionadas con el dolor en el hombro, la zona lumbar o la zona operada, o en el reservorio, y se resolvieron con movimientos del hombro por debajo del plano horizontal retomando el movimiento normal según lo permitido, realizando los ejercicios con el mismo patrón motor pero con la pelvis en retroversión con o sin apoyo para garantizar una ejecución indolora, sujetando



la zona afectada con el brazo, con movimiento del miembro superior hasta el límite doloroso, respectivamente. No se registraron efectos adversos durante el programa multimodal para la muestra. La barrera más prevalente para ambos grupos (20%) fue la presencia de efectos adversos de los tratamientos, que fueron mayores en el grupo de quimioterapia (23,1%) (ver Figuras 8.a y 8.b). Este grupo añadió como barreras adicionales las citas médicas y el horario del programa (15,4%). El grupo de investigación (considerado como una alianza terapéutica y por la cercanía con las pacientes) y los beneficios del ejercicio fueron los facilitadores del programa más percibidos para la muestra total (21,10%), así como para cada grupo (22,2% para quimioterapia y 20% para el grupo de radioterapia). No se encontraron diferencias significativas en los resultados de seguridad entre los dos grupos del estudio.

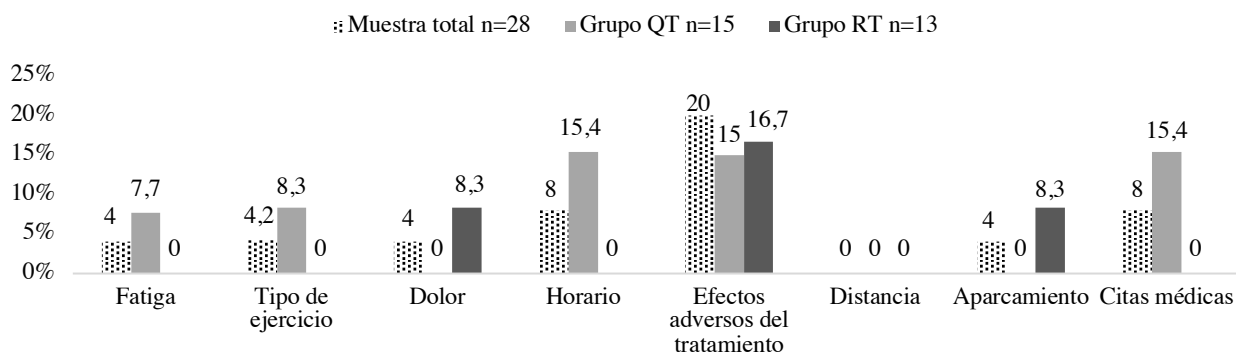
Tabla 9. Resultados de seguridad en la muestra total y diferencia entre grupos.

		Muestra total n=28	Grupo Quimioterapia n=15	Grupo Radioterapia n=13	p valor	
Adaptaciones (%)		23,7	35	12,5	0,22	
Efectos adversos (%)	Sí	0	0	0	-	
	No	100	100	100	-	
Seguridad	Barreras [n(%)]	Fatiga	1 (4)	1 (7,7)	0	1†
		Tipo de ejercicio	1 (4,2)	1 (8,3)	0	1†
		Dolor	1 (4)	0	1 (8,3)	0,48†
		Horario	2 (8)	2 (15,4)	0	0,48†
		Efectos adversos de los tratamientos	5 (20)	3 (23,1)	2 (16,7)	1†
		Distancia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
		Aparcamiento	1 (4)	0	1 (8,3)	0,48†
		Citas médicas	2 (8)	2 (15,4)	0	0,48†
		Ninguno	20 (52,6)	5 (55,6)	5 (50)	1†
		Facilitadores [n(%)]	Grupo de investigación	4 (22,2)	2 (25)	2 (20)
Mejora percibida tras el ejercicio	3 (16,7)		2 (22,2)	2 (20)	1†	
Líder del grupo de investigación	1 (5,3)		0	1 (10)	1†	

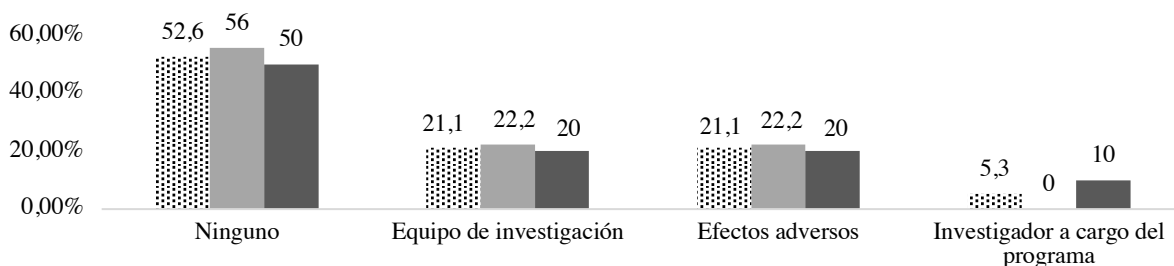
†: Prueba de Fisher

Figura 8. Barreras (8.a) y facilitadores (8.b) identificados por la muestra total y en ambos grupos

a)



b)



QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia

### Cumplimiento del programa

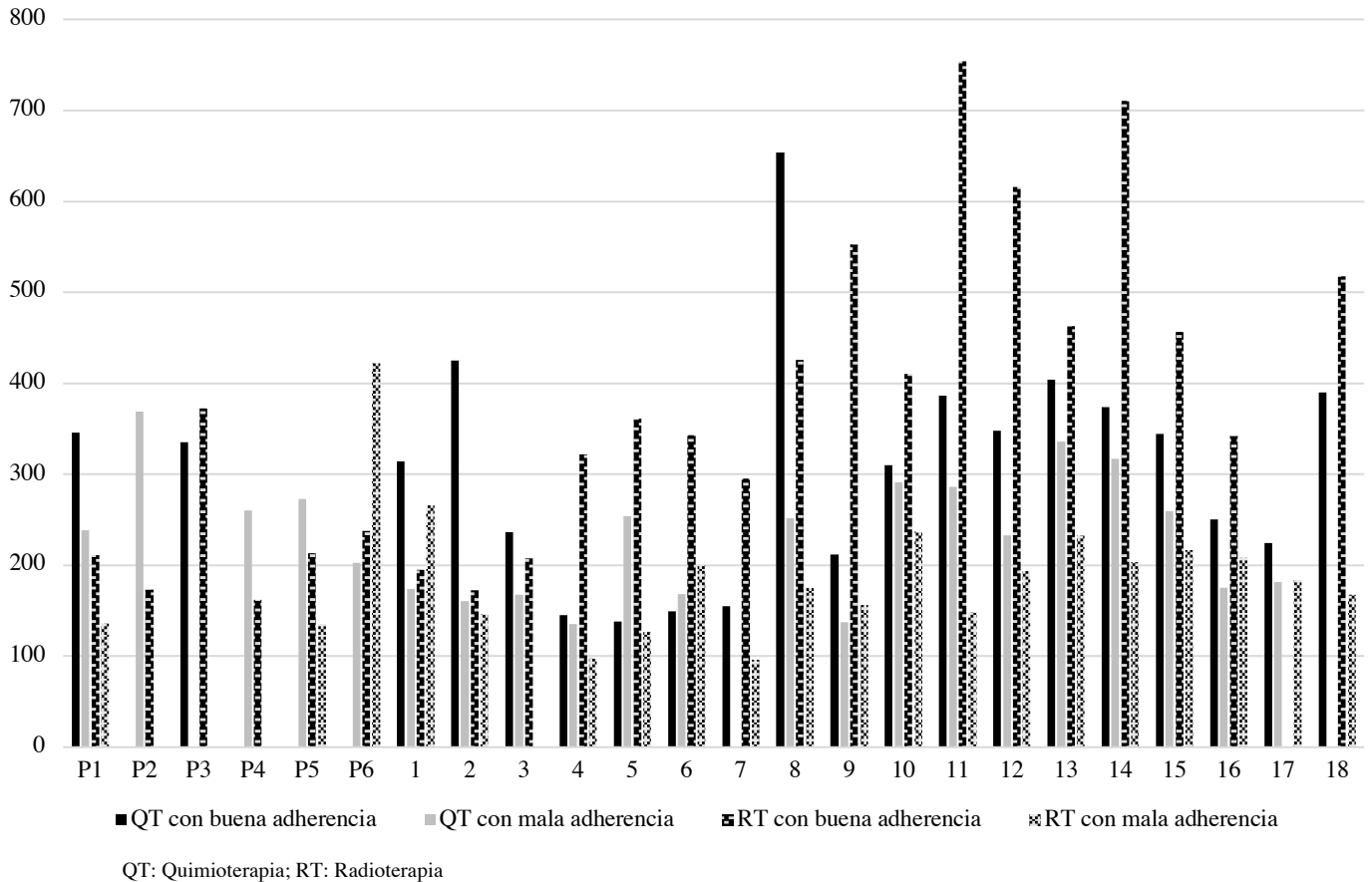
En cuanto al cumplimiento del programa, los participantes utilizaron el sistema ATOPE+ una media de 73,38% de los días. Las razones por las que no se utilizó estaban relacionadas principalmente con la caída del servidor, las citas médicas o la falta de tiempo para dicha evaluación. El sistema ATOPE+ dejó de funcionar para una participante y no se pudo arreglar. A dos de ellas les faltaba una semana de recogida de datos debido a quemaduras en la piel causadas por la radioterapia.

Respecto al uso de la pulsera de actividad Fitbit, las participantes registraron sus pasos diarios una media del 84,91% de los días. Las razones para no registrar los pasos diarios estuvieron relacionadas con que las participantes olvidaron sincronizar y cargar su progreso en la aplicación móvil (lo que debería hacerse al menos una vez a la semana). Un total de 4 participantes desconectaron su dispositivo de la aplicación móvil, pero no se dieron cuenta debido a la baja capacidad del teléfono móvil.

En la Figura 9 se muestra la carga de entrenamiento de cada sesión para dos participantes de cada grupo (quimioterapia y radioterapia): una con buena adherencia al programa y otra con mala adherencia según los puntos establecidos previamente. La carga de entrenamiento de cada sesión se calculó multiplicando la duración del entrenamiento (en

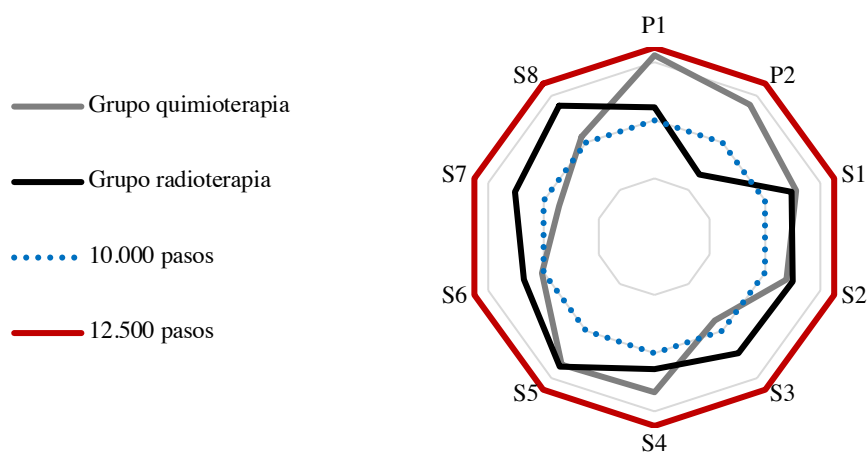
minutos) por el RPE de la sesión (0-10) de cada participante, y se expresa en unidades arbitrarias (UAs).

Figura 9. Carga de entrenamiento de una participante de cada grupo con buena y mala adherencia.



Utilizando un umbral de 10.000 pasos diarios, las participantes fueron físicamente activas una media de 55% de los días, con un rango del 5,17% al 95,65% (Figura 10).

Figura 10. Media de pasos por semana



P: Semana preparatoria; S: Semana

### Resultados de eficacia preliminares

En la Tabla 10 se muestran los resultados preliminares de los cambios en el estado de salud general después del programa multimodal.

La función física aumentó significativamente (un 4,74%) en el grupo de radioterapia tras el programa. Tanto el grupo de quimioterapia como el de radioterapia mostraron aumentos significativos ( $p < 0,05$ ) de la función emocional en un 22,10% y un 10,26%, respectivamente. Respecto a las escalas, solo en el grupo de quimioterapia se redujeron significativamente las puntuaciones de náuseas y estreñimiento (aproximadamente un 65,57% y un 44,36%, respectivamente) después del programa.

La puntuación en el test 6MWT fue significativamente mayor en un 4,49% en el grupo de radioterapia tras el programa multimodal.

El análisis intragrupo mostró que el grupo de quimioterapia obtuvo una puntuación de fuerza de extremidades inferiores en la extensión de rodilla de 60°/s (em un 15,02%) y en la extensión y flexión de rodilla 180°/s (en un 20,37% y un 18,67%, respectivamente) tras el programa multimodal. Por último, en la misma dirección, el grupo de quimioterapia mostró menos fuerza en las pruebas isocinéticas de extensión y flexión de rodilla a 300°/s (un 14,89% y un 19,51%, respectivamente).

Las mujeres de los grupos de quimioterapia y radioterapia se clasificaron como activas (69,20% y 70%, respectivamente) o inactivas (30,80% y 30%, respectivamente). Tras el programa multimodal, el porcentaje de mujeres activas o inactivas en el grupo de quimioterapia no cambió (véase Figuras 11.a y 11.b), mientras que en el grupo de radioterapia el 100% de las participantes se clasificaron como activas tras el programa (véase Figuras 12.a y 12.b). La prueba de Fisher no mostró diferencias significativas en las proporciones en la tabla cruzada para ninguno de los grupos ( $p > 0,05$ ). En cuanto al tiempo sentado, al inicio del estudio, los porcentajes de mujeres clasificadas como no sedentarias eran del 61,50% y del 70% en los grupos de quimioterapia y radioterapia, respectivamente. Tras completar el programa de intervención, el porcentaje de mujeres no sedentarias aumentó al 69,20% En el grupo de quimioterapia (Figuras 11.c y 11.d) y al 80% en el grupo de radioterapia (Figuras 12.c y 12.d). Sin embargo, el cambio en los porcentajes no fue significativo mediante la prueba de Fisher ( $p > 0,05$ ).

Tabla 10. Resultados preliminares del programa multimodal para ambos grupos

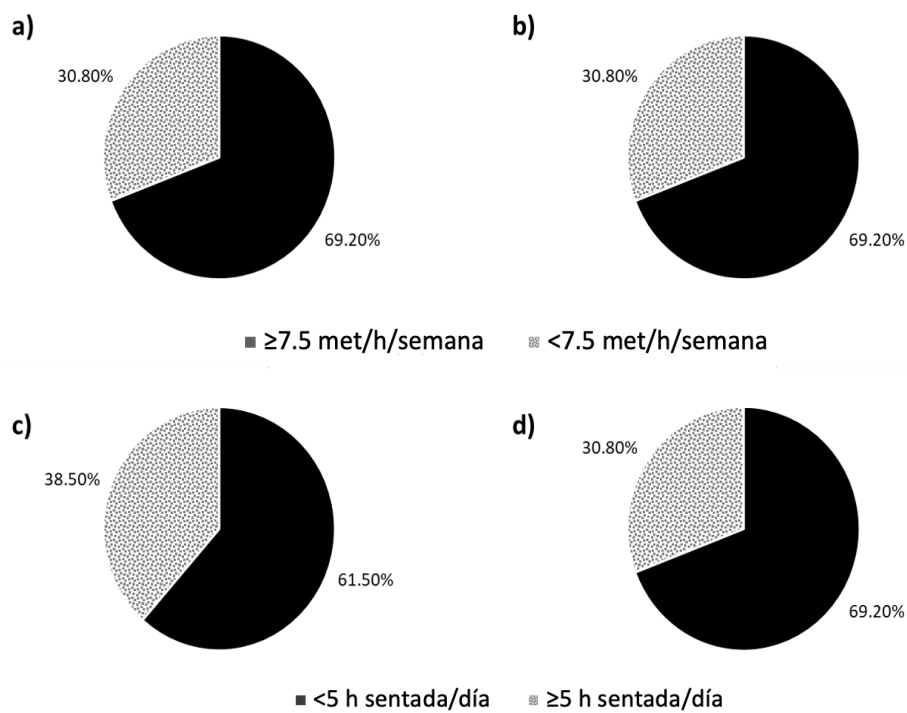
		Grupo Quimioterapia			Grupo Radioterapia			ANOVA p valor		
		n=15			n=13					
		Pre	Post	% cambio	Pre	Post	% cambio			
Salud general	Calidad de vida	Física	87,47 ± 13,12	85,12 ± 12,60	2,69%	88,69 ± 8,96	92,89 ± 5,81	<b>4,74%</b>	0,12	
		Tareas	80,35 ± 17,90	80,12 ± 14,16	0,29%	79,65 ± 21,57	88,29 ± 14,88	10,85%	0,06	
		Emocional	60,96 ± 19,67	74,43 ± 14,50	<b>22,10%</b>	71,61 ± 15,32	78,96 ± 11,70	<b>10,26%</b>	0,15	
		Cognitiva	77,11 ± 24,32	76,95 ± 7,91	0,21%	84,30 ± 14,30	84,83 ± 12,34	0,63%	0,94	
		Social	75,81 ± 27,61	76,60 ± 16,73	1,04%	85,18 ± 18,81	90,80 ± 10,66	6,60%	0,35	
	EORTC QLQ-C30	Síntomas	Fatiga	38,64 ± 25,08	36,23 ± 12,82	-6,24%	23,70 ± 18,58	25,42 ± 11,83	7,26%	0,64
			Nausea	14,00 ± 18,67	4,82 ± 8,60	<b>-65,57%</b>	4,59 ± 8,71	3,12 ± 7,89	-32,03%	0,25
			Dolor	26,43 ± 15,30	25,77 ± 21,02	-2,50%	16,45 ± 15,79	15,07 ± 14,57	-8,38%	0,82
			Disnea	6,61 ± 12,07	11,65 ± 13,62	76,25%	8,87 ± 24,11	9,58 ± 16,83	8%	0,28
			Insomnio	59,21 ± 23,04	52,84 ± 24,50	-10,76%	42,40 ± 30,95	35,31 ± 25,18	-16,72%	0,82
			Apetito	16,45 ± 23,96	13,19 ± 14,26	-24,24%	5,63 ± 10,80	5,10 ± 8,79	-9,41%	0,90
			Estreñimiento	21,71 ± 25,59	12,08 ± 17,45	<b>-44,36%</b>	16,34 ± 19,03	11,92 ± 17,85	-27,05%	0,23

	Diarrea	7,97 ± 13,26	10,49 ± 17,87	31,62%	1,02 ± 2,81	2,39 ± 3,97	134,31%	0,87	
	Salud general	64,33 ± 21,40	65,34 ± 8,30	1,57%	71,08 ± 19,03	75,19 ± 9,78	5,78%	0,65	
Balance autónomo (media, DE)	LnrMSSD	3,40 ± 0,61	3,59 ± 0,62	5,59%	3,47 ± 0,52	3,63 ± 0,58	4,61%	0,86	
	Masa grasa (%)	22,76 ± 9,36	24,13 ± 8,74	6,02%	25,09 ± 8,53	23,35 ± 8,17	6,14%	0,08	
	SMM (kg)	22,18 ± 2,64	22,27 ± 2,10	0,41%	22,62 ± 2,56	22,47 ± 2,14	-0,66%	0,16	
	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,65 ± 4,73	25,56 ± 4,49	3,69%	26,56 ± 4,02	26,15 ± 3,64	1,54%	0,06	
	PMC (%)	34,19 ± 7,98	35,91 ± 6,97	5,03%	36,22 ± 8,46	35,52 ± 8,93	-1,93%	<b>0,02</b>	
Composición corporal (media, DE)	RCC	0,89 ± 0,07	0,92 ± 0,07	3,37%	0,92 ± 0,07	0,90 ± 0,07	-2,17%	0,60	
	AGV	95,86 ± 39,27	100,95 ± 36,41	5,31%	106,30 ± 42,04	100,96 ± 36,44	-5,02%	0,25	
	Grado de obesidad (%)	115,78 ± 21,75	118,78 ± 20,59	2,59%	124,18 ± 18,27	121,92 ± 16,70	-1,82%	0,07	
	MCC (%)	26,46 ± 2,79	26,90 ± 2,07	44%	27,20 ± 2,74	26,65 ± 2,45	-2,02%	0,15	
	CMO (kg)	2,51 ± 0,31	2,53 ± 0,33	0,80%	2,60 ± 0,34	2,42 ± 0,30	-6,92%	0,14	
	TMB (kcal)	1253,88 ± 92,51	1265,35 ± 66,68	88,64%	1278,08 ± 92,17	1263,81 ± 77,71	-1,12%	0,09	
Salud y forma física	Capacidad funcional (media, DE)	6MWT (m)	602,70 ± 59,40	616,66 ± 50,33	2,32%	595,46 ± 73,09	622,22 ± 69,91	<b>4,49%</b>	0,32
		Handgrip dominante (kg)	27,12 ± 6,07	25,82 ± 4,44	-4,79%	25,09 ± 4,12	25,15 ± 3,49	0,24%	0,35

Fuerza miembro superior e inferior (media, DE)		Handgrip no dominante (kg)	24,68 ± 5,21	24,33 ± 3,85	-1,42%	23,09 ± 3,70	24,09 ± 3,13	4,33%	0,94
		Torque máx. (N*m)	119,65 ± 31,03	106,41 ± 30,30	-11,07%	100,21 ± 32,36	106,29 ± 39,70	6,07%	<b>0,04</b>
		Pendiente torque pico (N*m/s)	84,35 ± 45,89	64,70 ± 45,10	-23,30%	76,11 ± 47,19	63,66 ± 50,50	-16,36%	0,88
		Tiempo hasta torque máx. (s)	3,02 ± 1,51	3,19 ± 1,03	5,63%	3,15 ± 1,45	3,49 ± 1,18	10,79%	0,35
		Torque pico a 60°/s ext. (N*m)	100,45 ± 27,48	85,36 ± 28,72	<b>-15,02%</b>	87,14 ± 30,24	86,19 ± 24,76	-1,09%	0,23
		Torque pico a 60°/s flex. (N*m)	72,30 ± 20,76	62,43 ± 20,96	-13,65%	61,25 ± 20,42	58,44 ± 12,75	-4,59%	0,39
Fuerza miembros inferiores (media, DE)		Torque pico a 180°/s ext. (N*m)	66,56 ± 16,53	53,00 ± 12,53	<b>-20,37%</b>	55,06 ± 29,32	54,04 ± 15,97	-1,85%	0,07
		Torque pico a 180°/s flex. (N*m)	52,64 ± 15,02	42,81 ± 10,23	<b>-18,67%</b>	43,12 ± 15,86	43,78 ± 13,05	1,53%	<b>0,03</b>
		Torque pico a 300°/s ext. (N*m)	48,03 ± 10,96	40,88 ± 10,78	<b>-14,89%</b>	38,17 ± 14,82	39,90 ± 12,47	4,53%	<b>0,03</b>
		Torque pico a 300°/s flex. (N*m)	44,81 ± 16,48	36,06 ± 16,39	<b>-19,51%</b>	35,21 ± 14,26	35,54 ± 11,34	0,94%	0,13

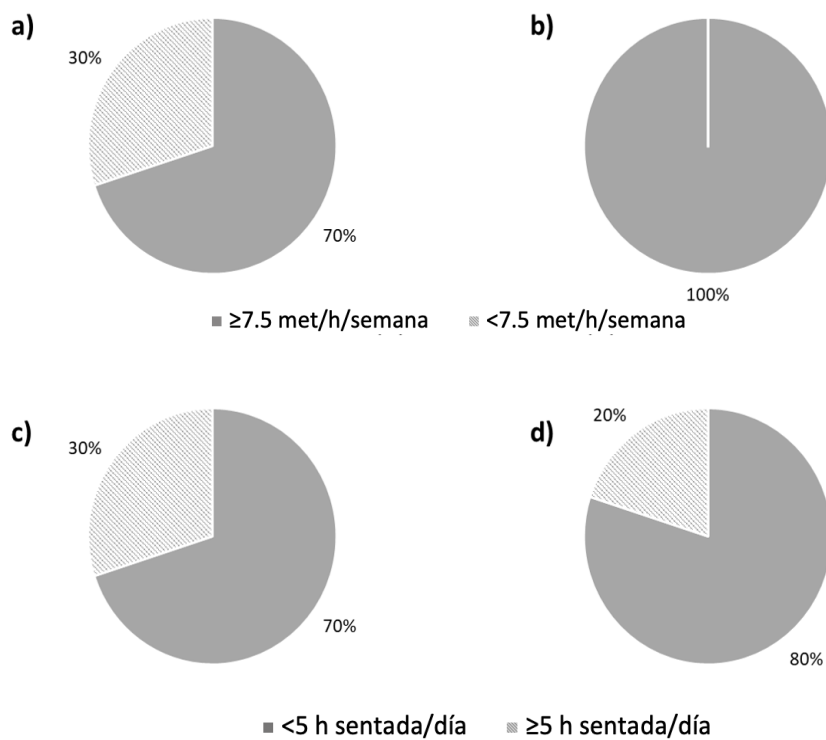
La letra en negrita indica diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) dentro de los grupos con pruebas t de Student o pruebas de suma de rangos de Wilcoxon, según corresponda. DE: Desviación estándar. AGV: Área de grasa visceral; CMO: Contenido mineral óseo; IMC: Índice de masa corporal; MCC: Masa celular corporal; MME: Masa músculo-esquelética; LnrMSSD: Logaritmo natural de la raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos adyacentes de normal a normal; PMC: Porcentaje de grasa corporal; RCC: Ratio cintura-cadera; TMB: Tasa metabólica basal; 6MWT: Test de los 6 minutos caminando

Figura 11. Resultados del cuestionario IPAQ antes y después del programa en el grupo de quimioterapia



Porcentaje de mujeres activas e inactivas en el grupo de quimioterapia al inicio del estudio (a) y al final del programa (b); porcentaje de mujeres sedentarias en el grupo de quimioterapia al inicio del estudio (c), y al final del programa (d).

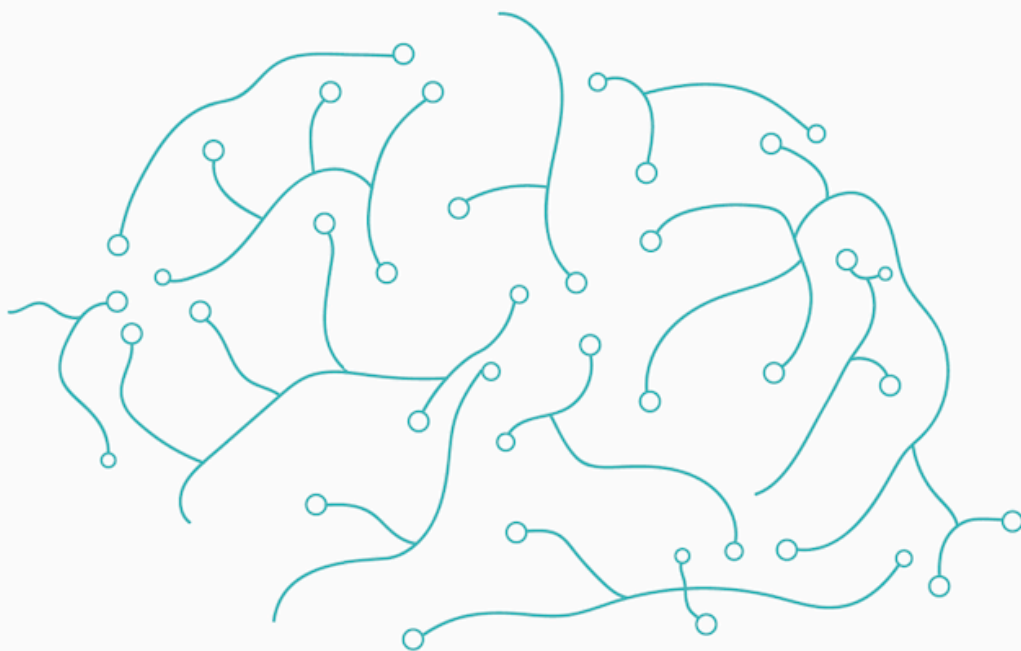
Figura 11. Resultados del cuestionario IPAQ antes y después del programa en el grupo de radioterapia



Porcentaje de mujeres activas e inactivas en el grupo de radioterapia al inicio del estudio (a) y al final del programa (b); porcentaje de mujeres sedentarias en el grupo de radioterapia al inicio del estudio (c), y al final del programa (d).



# DISCUSIÓN





## Discusión

Los resultados de esta Tesis Doctoral Internacional ponen de manifiesto que las mujeres con cáncer de mama presentan deterioro cognitivo objetivo, concretamente en memoria de trabajo y velocidad de procesamiento al momento del diagnóstico, es decir, antes de cualquier tratamiento, con más frecuencia que mujeres sin cáncer de mama y de su misma edad. Además, las diferencias entre ambos grupos son mayores en los resultados obtenidos en pruebas neuropsicológicas objetivas, que en los resultados subjetivos sobre la función cognitiva. La memoria de trabajo se relacionó de forma significativa con la presencia de ansiedad, depresión y una mala calidad del sueño; la velocidad de procesamiento con la fatiga relacionada con el cáncer y la percepción subjetiva del deterioro cognitivo también con la presencia de depresión.

En base a estos resultados, se ha diseñado un programa multimodal supervisado para mujeres con cáncer de mama que reciben quimioterapia, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y prevenir la neurotoxicidad asociada a dicho tratamiento. En este estudio, se compararán los resultados tras realizar dicho programa antes de la cirugía y la quimioterapia adyuvante, y tras realizarlo durante la quimioterapia adyuvante, para conocer cuál es el mejor momento para conseguir los resultados buscados.

Por último, se analizaron los resultados de la factibilidad y seguridad, así como los resultados preliminares en términos de calidad de vida y otras variables físicas de dicho programa multimodal en mujeres con cáncer de mama durante sus tratamientos médicos. Se compararon los resultados de ambos grupos para estudiar si había diferencias, y los resultados mostraron que el programa es factible y seguro para las mujeres durante los tratamientos. Los resultados preliminares de eficacia dejan ver que el programa podría mantener o incluso mejorar la calidad de vida como indicador de salud general, aunque con un efecto más pronunciado en el grupo de radioterapia.

### **Deterioro cognitivo en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama antes de cualquier tratamiento**

La metodología llevada a cabo en esta primera fase de la Tesis se basa en las recomendaciones dadas desde la ICCTF respecto a la valoración cognitiva de los pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento médico, incluido el quirúrgico<sup>93</sup>. La importancia de realizar la valoración cognitiva en este momento se basa en que el uso de la anestesia general para la cirugía podría influir en el deterioro cognitivo previo a los tratamientos, pues la mayoría de estudios que lo refieren han sido llevados a cabo antes del tratamiento adyuvante, pero tras la intervención quirúrgica<sup>194</sup>. Otra de las recomendaciones de la ICCTF que cumple este estudio es la inclusión de un grupo control adecuado<sup>93</sup>, siendo pocos los estudios que han aplicado estas dos condiciones<sup>67,69,74</sup>. En los estudios de Kesler et al.,<sup>69</sup> y Patel et al.,<sup>67</sup>, utilizaron un grupo control y un grupo de mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama para estudiar el funcionamiento cognitivo previo a cualquier tratamiento, incluida la cirugía. En ambos estudios también llevaron a cabo un análisis ajustado entre grupos en el que hallaron diferencias significativas en los dominios cognitivos de memoria verbal, funciones ejecutivas y en la velocidad de procesamiento, donde cabe destacar que Patel et al.,<sup>67</sup> utilizaron como medida el IVP de la escala WAIS-IV, igual que en nuestro análisis. A diferencia de estos dos estudios, en el nuestro también estudiamos las diferencias entre ambos grupos en cuanto a la percepción subjetiva de la función cognitiva, donde no obtuvimos diferencias significativas, mientras que en el estudio de Lange et al.,<sup>74</sup> sí las obtuvieron ( $p \leq 0,01$ ) utilizando la misma escala.

Además, en el análisis llevado a cabo en esta Tesis, hemos encontrado una prevalencia mayor de deterioro cognitivo entre las mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama que en el grupo de mujeres sanas pareadas por edad, especialmente en las funciones de memoria de trabajo (15%) y velocidad de procesamiento (16,70%) medidas con pruebas neuropsicológicas, donde la diferencia entre grupos fue significativa ( $p=0,008$  y  $p=0,037$ , respectivamente). Estos resultados van en la línea de los publicados en el estudio de Lange et al.,<sup>74</sup> quienes pusieron de manifiesto una prevalencia mayor de deterioro en memoria de trabajo (20%) y velocidad de procesamiento (36%) con diferencias significativas respecto a mujeres sanas de la misma edad como en nuestro estudio. Estos autores también encontraron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) en la prevalencia de deterioro

cognitivo a nivel atencional (16%), así como en funciones ejecutivas (21%) y de forma general (28%), teniendo en cuenta todos los dominios evaluados. Las diferencias entre los resultados del estudio mencionado y el de esta Tesis Doctoral Internacional probablemente se deban a las diferencias en los instrumentos utilizados, pues en el estudio mencionado se incluyeron más dominios cognitivos a evaluar, así como a los distintos tamaños de la muestra, (n= 264 casos y n=132 controles en el estudio de Lange et al.,<sup>74</sup> y n=65 casos y n=65 controles en esta Tesis).

### **Relación entre funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo y el bienestar psicológico, el sueño y la fatiga en el momento del diagnóstico del cáncer de mama**

En el análisis de correlaciones controlado por nivel educativo podemos ver cómo los resultados de memoria de trabajo se correlacionan significativamente y en sentido negativo con la ansiedad y la depresión. En un estudio llevado a cabo recientemente por Yen-Hsuan et al.,<sup>84</sup> analizaron la asociación entre el funcionamiento cognitivo objetivo y la depresión y ansiedad antes del tratamiento de quimioterapia. Utilizando la misma escala que en nuestro estudio para evaluar la ansiedad y la depresión, obtuvieron resultados significativos en el sentido opuesto a los presentados en esta Tesis respecto a la relación entre ansiedad y memoria de trabajo, y no se halló una relación significativa entre la depresión y las pruebas objetivas cognitivas. Respecto a estas diferencias, cabe destacar el grado de ansiedad de ambas muestras, pues en nuestro estudio casi el 30% de las mujeres alcanzó una puntuación de 11 o superior en la escala, mientras que en el estudio de Yen-Hsuan et al.,<sup>84</sup> más del 80% obtuvieron puntuaciones por debajo de 7. Estas diferencias pueden hacer que la respuesta cognitiva de la persona sea contrapuesta en circunstancias difíciles o estresantes, es decir, mientras que la ansiedad severa conlleva un peor rendimiento cognitivo, los niveles moderados de ansiedad pueden mejorar el nivel de alerta cognitivo para responder en ciertas situaciones<sup>195</sup>. Se desconoce si la valoración del estudio de Yen-Hsuan et al.,<sup>84</sup> se llevó a cabo tras el procedimiento quirúrgico o a los días posteriores al diagnóstico, lo cual podría estar influyendo en las diferencias en los resultados. Las mujeres de nuestro estudio mostraron, además, una correlación negativa significativa entre la memoria de trabajo y la calidad del sueño. No se encontraron estudios que realizaran un análisis similar en el momento del diagnóstico y que incluyeran la variable del sueño. En el estudio longitudinal realizado por Garland

et al.,<sup>87</sup> realizaron un análisis de correlación parcial, controlada también por edad y nivel educativo, entre los síntomas de insomnio y deterioro cognitivo en términos de percepción y memoria en mujeres con cáncer de mama, hallando también una relación significativa entre dichas variables. Sin embargo, en este caso los autores utilizaron un cuestionario subjetivo en lugar de una prueba neuropsicológica como hicimos en nuestro estudio, y la valoración basal se realizó antes del tratamiento médico, pero tras la cirugía<sup>87</sup>. A pesar de que los resultados de los autores mencionados destacan que la severidad y asociación de ambos problemas es más frecuente en los momentos iniciales (tras la cirugía y en los primeros meses de tratamiento)<sup>87</sup>, sería necesario realizar más estudios que incluyan el momento del diagnóstico para analizar esta relación.

En cuanto a la velocidad de procesamiento, en nuestro estudio se asoció significativamente y de manera negativa con todas las medidas de fatiga de la escala PFS-R. Estos hallazgos se suman a la evidencia existente respecto a los efectos cognitivos de la fatiga<sup>196</sup>, concretamente, a los efectos que ésta tiene en el enlentecimiento de la función cognitiva. Nuestros resultados se acercan a los hallados por Gullett et al.,<sup>89</sup> que encontraron una fuerte asociación entre la fatiga y la velocidad de procesamiento, y estos autores también encontraron esta asociación con la función atencional. Sin embargo, se utilizaron escalas y análisis distintos y, nuevamente, el momento de valoración fue tras la cirugía, lo cual puede sesgar las similitudes y explicar las diferencias.

Respecto a las medidas de percepción subjetiva del funcionamiento cognitivo, hubo relación significativa entre tres puntuaciones de la escala FACT-Cog (deterioro cognitivo percibido, impacto en la calidad de vida y puntuación total) con la depresión y una de ellas (habilidades cognitivas percibidas) con la fatiga cognitiva, lo cual se asemeja a la evidencia que sustenta esta relación en las mujeres supervivientes de cáncer de mama<sup>197</sup> y parece ser una asociación que tiene su inicio desde el momento del diagnóstico. Nuestros resultados van en la línea de los del estudio de Yen-Hsuan et al.,<sup>84</sup> en el que igualmente se encontraron correlaciones significativas entre la depresión y las subescalas de deterioro cognitivo percibido e impacto en la calidad de vida, aunque estos autores también las obtuvieron para la puntuación de habilidades cognitivas percibidas. Esta diferencia podría deberse a que no se utilizó el mismo instrumento en ambos estudios para evaluar la depresión y a que, como se mencionó anteriormente, el momento de valoración de estos autores pudo ser tras la cirugía. En otro estudio llevado a cabo por

Lange et al.,<sup>198</sup> hallaron resultados similares con respecto a la relación entre la fatiga y la subescala de habilidades cognitivas percibidas y con otras subescalas de la escala FACT-Cog en pacientes mayores con cáncer de mama antes del tratamiento adyuvante, aunque tras la cirugía y utilizando una escala diferente para evaluar la fatiga. Según los resultados publicados por Lange et al.,<sup>74</sup> en su estudio en el momento del diagnóstico, la fatiga sería una posible variable significativamente predictora de la percepción subjetiva del deterioro cognitivo, medido con la escala FACT-Cog como en nuestro estudio, aunque con un análisis estadístico diferente.

### **Diseño de un programa multimodal para la prevención de la neurotoxicidad debido a quimioterapia en cáncer de mama**

El programa que se propone a través del diseño descrito pretende evitar la reducción de la calidad de vida de mujeres con cáncer de mama que reciben quimioterapia a través de la prevención de la neurotoxicidad. Para ello, se estudiará la eficacia de un programa multimodal en dos momentos: antes o durante el tratamiento de quimioterapia adyuvante.

La evidencia reciente sugiere que la implementación de programas de prehabilitación en pacientes oncológicos puede ser más potente que las intervenciones rehabilitadoras<sup>199</sup>. A su vez, las intervenciones basadas en ejercicio físico han demostrado ser adecuadas para la prevención primaria y secundaria en pacientes con cáncer<sup>200</sup>. También se han observado mejoras en la calidad de vida con programas de intervención antes de los tratamientos médico-quirúrgicos contra el cáncer<sup>199</sup>. La prehabilitación, además de mejorar los resultados posteriores al tratamiento médico, puede maximizar la eficacia del mismo, la recuperación y la supervivencia<sup>201</sup>. Además, las intervenciones multimodales antes de los tratamientos médicos parecen proporcionar mejores experiencias de tratamiento que las intervenciones unimodales<sup>202</sup>. En este sentido, nuestro estudio pretende determinar si un programa multimodal basado en ejercicio físico y técnicas de recuperación puede prevenir la neurotoxicidad y la reducción de la calidad de vida derivadas del cáncer y el tratamiento de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama.

### **Factibilidad de un programa multimodal**

En cuanto a la factibilidad, la tasa de reclutamiento obtenida en nuestro estudio (52,35%) fue inferior a la esperada, por lo que tardamos más tiempo en alcanzar el número de participantes por grupo que consideramos adecuado para una buena factibilidad (n=12). Transcurridos 38 meses del inicio del estudio de eficacia, decidimos revisar los datos debido a factores como la situación de pandemia por el COVID-19, la puesta en marcha de varios proyectos de investigación simultáneos en el hospital y, sobre todo, por la complejidad de la gestión de la vida que las mujeres experimentan a nivel personal durante los tratamientos<sup>203</sup>. Algunos estudios similares previos han mostrado ratios de reclutamiento entre el 25% y el 66%<sup>204-206</sup>, y nuestros resultados coinciden con estos hallazgos, aunque los estudios previos siguieron una prescripción lineal de ejercicio físico.

La tasa de retención fue ligeramente inferior en el grupo de radioterapia (72,22%), aunque se aproximó al umbral de establecido. Estos resultados pueden deberse a la presencia de afecciones cutáneas como consecuencia del tratamiento con radioterapia (hasta el 85% de los pacientes experimentan síntomas cutáneos que van desde el eritema local a la descamación húmeda)<sup>207</sup>, que requieren cuidados especiales y podrían percibirse como una contraindicación absoluta para el ejercicio físico. Además, solo alrededor del 20% de las participantes en el grupo de radioterapia consideraron que experimentaban algún beneficio del ejercicio físico que, junto con los efectos secundarios, podría haber sido la razón de la alta tasa de abandonos. Sin embargo, estudios previos de pacientes durante la radioterapia mostraron buenas tasas de retención<sup>208-210</sup>, por lo que estos resultados nos llevan a tener que considerar formas de lograr una mejora en la tasa de retención para el ensayo clínico.

La tasa de adherencia al programa fue del 84,37% para ambos grupos. Estos resultados concuerdan con los de Kirkham et al.,<sup>132</sup> concretamente los del grupo con prescripción de ejercicio durante la quimioterapia según los ciclos de dicho tratamiento y los autoinformes de fatiga en comparación con un grupo que recibió prescripción lineal (78% frente a 63%, respectivamente). Otros estudios realizados con pacientes durante el tratamiento de quimioterapia informaron de que la hospitalización era la principal causa de falta de asistencia a las sesiones<sup>131</sup>, pero en nuestro estudio ninguna mujer necesitó ser hospitalizada. Por otro lado, hubo una alta percepción de satisfacción con el programa



(9,2 puntos sobre 10), destacando que estos resultados podrían ser atribuidos a la percepción de cambios en la salud, que fue de 3,83 (en una escala de -5 a 5) en ambos grupos, a pesar de estar impactados por el diagnóstico de cáncer y su tratamiento<sup>211</sup>. Además, aunque las participantes de ambos grupos manifestaron estar satisfechas, también identificaron barreras para participar en el programa, siendo la presencia de efectos adversos, los problemas de agenda y la falta de tiempo las barreras más frecuentes, tal y como se describe en estudios previos<sup>212,213</sup>. Se identificaron pocos facilitadores, pero coincidían con la literatura previa sobre programas aplicados durante el tratamiento médico<sup>213</sup>.

El programa fue seguro, sin que se registraran efectos adversos. La evaluación basal detallada nos permitió valorar las condiciones físicas iniciales de los participantes; sin embargo, además de responder a nuestro reto principal, el programa tiene una fase preparatoria, en la que el objetivo es garantizar la correcta ejecución de los ejercicios, ajustando así una dosis basal adecuada de entrenamiento<sup>180</sup>. Además, se realizaron adaptaciones individuales de ellos ejercicios en caso necesario. Los resultados de prescripciones de ejercicios similares durante el tratamiento con quimioterapia<sup>131,132</sup>, y después de los tratamientos<sup>214</sup> han encontrado resultados similares, mostrando incluso que podrían ser más seguras que las prescripciones lineales. Por ello, algunos estudios han comenzado a utilizar prescripciones no lineales, principalmente ajustando las recomendaciones por la autopercepción de la fatiga<sup>131,132</sup>, incluso desarrollando nuevos métodos para evaluarla<sup>215</sup>, o ajustando las dosis de ejercicio en función de los ciclos de quimioterapia<sup>131</sup>. Sin embargo, para valorar con mayor seguridad la situación de respuesta tras un estímulo físico, se debe realizar una valoración más objetiva y amplia, que permita una mayor seguridad de la dosis de ejercicio. Por ello, el sistema ATOPE+<sup>174</sup> recoge diferentes mediciones de resultados (variabilidad de la frecuencia cardíaca y mediciones clinimétricas) de la carga interna, lo que garantiza la seguridad del participante ajustando la dosis al estado de recuperación del individuo.

En cuanto al cumplimiento, la adherencia al sistema ATOPE+ fue alta (73,07% y 74,77% en los grupos de quimioterapia y radioterapia, respectivamente), con una falta de uso debida principalmente a cuestiones técnicas y problemas cutáneos en el grupo de radioterapia, que dificultaron el uso de la banda torácica. Nuestros datos de uso podrían considerarse buenos si los comparamos con una revisión sistemática publicada en 2020<sup>216</sup>,

que destaca la alta heterogeneidad en el uso de este tipo de dispositivos durante los tratamientos oncológicos, con tasas de cumplimiento del 45-94% para el dispositivo. Con estos resultados, podemos asumir que dispositivos como ATOPE+ son una herramienta eficaz para mejorar la adherencia a la actividad física dentro de nuestra población mediante feedback, y que ha tenido éxitos en algunos otros estudios<sup>217</sup>.

Con la integración de estrategias para promover la actividad física y reducir el tiempo sentado a través del programa de acuerdo con las directrices internacionales<sup>218</sup>, se produjo un aumento de la actividad física (30%). Al final del programa, todas las mujeres del grupo de radioterapia alcanzaron al menos 7,5 MET/h/semana. Hubo un aumento en el porcentaje de mujeres no sedentarias después del programa, con un aumento del 7,7% en el grupo de quimioterapia y del 10% en el grupo de radioterapia, cambios que fueron no significativos. Este resultado es positivo, especialmente si se tiene en cuenta un metaanálisis reciente que descubrió que, tras los tratamientos, alcanzar más de 7,5 MET/h/semana reduciría la recurrencia del cáncer de mama<sup>219</sup>. Además, considerando físicamente activo un promedio de 10.000 pasos por día, los participantes superaron este umbral el 55% de los días, con un rango del 5,17% al 95,65%.

### **Resultados preliminares del programa multimodal**

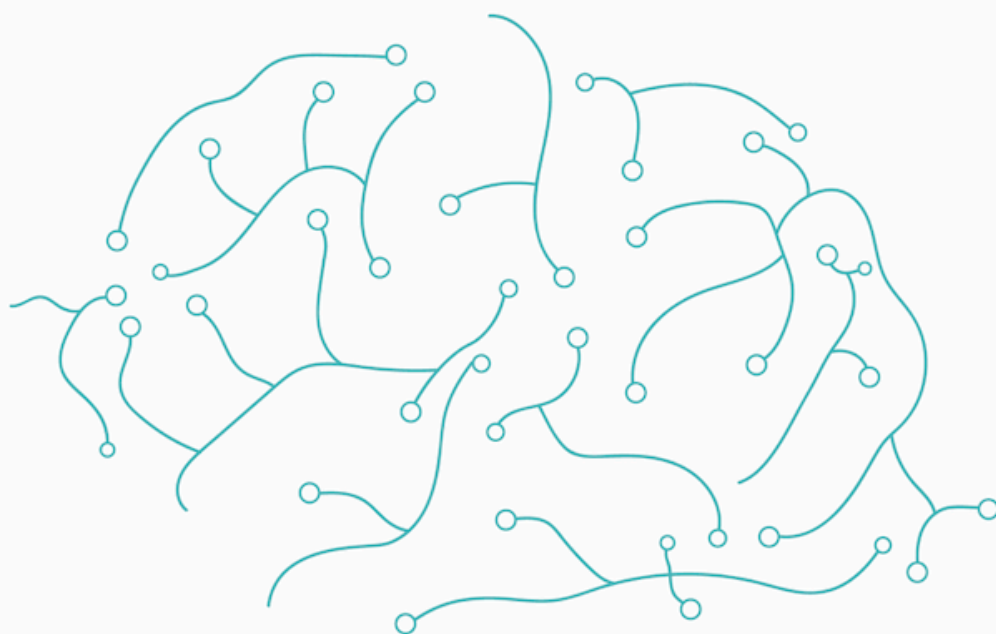
Según nuestros datos preliminares, el programa tiene el potencial de mantener o incluso mejorar la salud general y la salud física, especialmente cuando se realiza en un formato supervisado<sup>220</sup>. Existen estudios previos con prescripción no lineal que han encontrado pequeñas mejoras en variables como los resultados reportados por los pacientes y la condición física cardiorrespiratoria, tanto con métodos de prescripción lineal como no lineal<sup>131,214</sup>. En esta línea, nuestros resultados preliminares, aunque extraídos de una muestra muy pequeña, son prometedores, indicando el mantenimiento o incluso la mejora de la calidad de vida en ambos grupos. Esto entra en consonancia con estudios previos que sugieren el papel del ejercicio físico durante el tratamiento es mantener y prevenir la disminución de la calidad de vida<sup>221</sup>.

Asimismo, un estudio reciente destacó la importancia de la adherencia, más que de la intensidad, para obtener beneficios<sup>222</sup>. El programa multimodal asegura una intensidad moderada-alta y facilita la adherencia, permitiendo intensidades mayores cuando la

persona se ha recuperado y puede experimentar beneficios. Sin embargo, los resultados muestran que quizás debería ajustarse la prescripción proporcionada al grupo de quimioterapia, ya que el programa no pudo contrarrestar algunos cambios como la reducción de la fuerza de las extremidades en dicho grupo. También hay que señalar que el programa no fue capaz de mejorar o mantener el porcentaje de masa grasa corporal en el grupo de quimioterapia. Estos resultados podrían deberse a la inevitable debilidad y pérdida de masa muscular inducida por el tratamiento de quimioterapia<sup>223</sup>. Además, el tratamiento con quimioterapia provoca una situación en la que se promueve el aumento de grasa<sup>224</sup>. Esto también podría sugerir que para nuestras participantes es necesaria una intervención específica de prehabilitación antes del inicio del tratamiento, especialmente para las pacientes que reciben quimioterapia, lo cual está contemplado en el ensayo propuesto en la **Fase II** y queda justificado con estos resultados.

Con respecto a los resultados obtenidos en relación con el deterioro cognitivo, aunque no se incluyeron variables objetivas como recomiendan los expertos en este análisis<sup>95</sup> (por motivos de tiempo y debido a que se trataba de un análisis preliminar), el cuestionario de calidad de vida nos muestra que la subescala de función cognitiva no sufre mejoras significativas en el grupo de quimioterapia ni en el de radioterapia, aunque los resultados sugieren que dicha función podría al menos mantenerse gracias al programa multimodal ( $77,11 \pm 24,32$  vs.  $76,95 \pm 7,91$  en el grupo de quimioterapia y  $84,30 \pm 14,30$  vs.  $84,83 \pm 12,34$  en el grupo de radioterapia). En línea con nuestros resultados, cabe destacar los hallazgos de una revisión sistemática publicada en 2020<sup>102</sup>, en la que, de los 17 ensayos incluidos que utilizaron la misma medida que en nuestro estudio para valorar la función cognitiva tras programas de ejercicio físico, solo 6 encontraron mejoras significativas.

# LIMITACIONES Y FORTALEZAS





## Limitaciones y fortalezas

### Limitaciones

#### Fase I

Es importante tener en cuenta la diferencia significativa en el nivel educativo de ambos grupos, siendo el grupo de mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama el que tenía un nivel educativo más bajo que el grupo control. Sin embargo, el análisis de covarianzas y de correlaciones fueron ajustados por dicho factor. Otra limitación es el análisis llevado a cabo para estudiar la asociación entre la función cognitiva y los posibles factores asociados, que no permite establecer relaciones causales entre las variables estudiadas.

#### Fase II

El corto y variable periodo de tiempo entre el diagnóstico del cáncer de mama y la cirugía, así como el impacto psicológico del diagnóstico de cáncer, podrían hacer que la adherencia y el cumplimiento del programa en el grupo experimental que participa en él antes de la cirugía se vean afectados negativamente.

#### Fase III

La heterogeneidad de la dosis de ejercicio físico podría ser una limitación, a pesar de que paradójicamente, esto permitió ajustar y adaptar las dosis individualmente. Aunque hubo una carga de entrenamiento similar en ambos grupos (285,48 en radioterapia y 278.95 UAs en quimioterapia); cada mujer trabajó a una intensidad y frecuencia diferentes, según su capacidad para asimilar la carga. No incorporamos un grupo control no intervenido, lo cual fue un punto débil de este estudio, pero lo hicimos por razones éticas. Por último, debido al pequeño tamaño de nuestra muestra y a que el estudio sólo se realizó en una región, la extrapolación de nuestros resultados debe realizarse con cuidado hasta que puedan realizarse estudios más amplios. Un análisis con una muestra de mayor tamaño también nos permitirá mejorar el algoritmo del sistema ATOPE+, establecer perfiles de pacientes que responden mejor a determinadas dosis y establecer dosis aún más adecuadas para determinados resultados.

## **Fortalezas**

### **Fase I**

Este estudio es pionero en evaluar el deterioro cognitivo antes de cualquier tratamiento, incluida la cirugía, pues son muy pocos los que se han llevado a cabo hasta la fecha. Los resultados obtenidos en el análisis de correlaciones son útiles para saber que las variables que están relacionadas con el deterioro cognitivo durante y después de los tratamientos, también parecen estarlo en el momento del diagnóstico. Este hallazgo nos ayuda a identificar que son variables que deben ser tenidas en cuenta y abordarse en los programas de intervención, incluso de manera precoz.

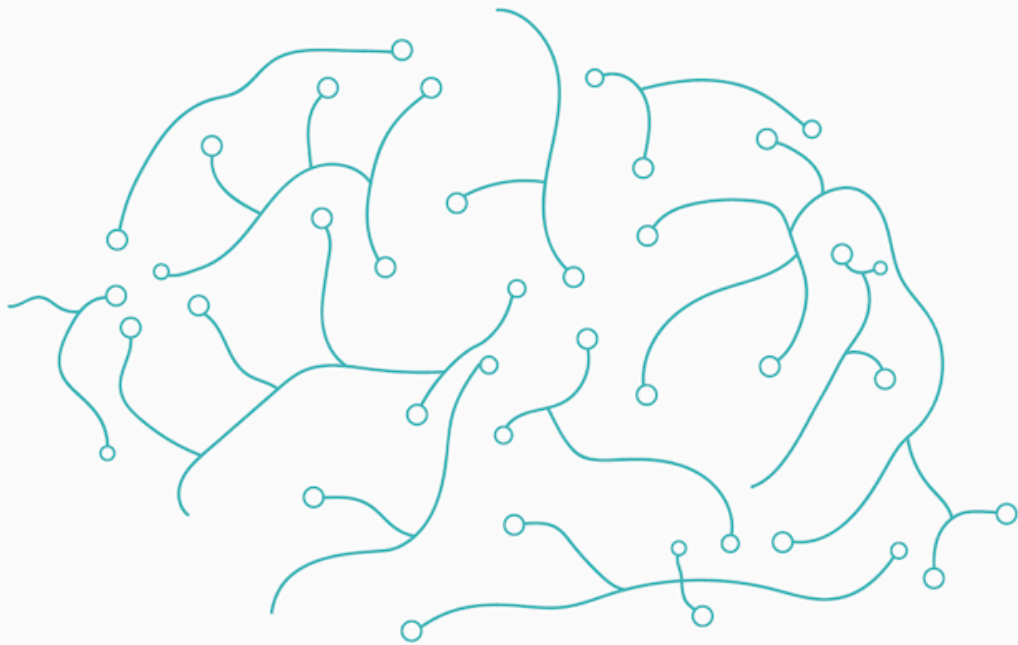
### **Fase II**

Cabe destacar que el programa multimodal propuesto pretende potenciar los efectos que el ejercicio tiene por sí solo. Además, tiene un carácter preventivo de un problema limitante de la calidad de vida como es la neurotoxicidad, en forma de deterioro cognitivo, entre otros, que no solo nos permite evitar ese problema, sino que también podría tener beneficios a nivel tumoral en tan solo 3-4 semanas<sup>225</sup>. El ensayo está registrado en Clinicaltrials.gov, lo cual garantiza la transparencia de la investigación. Es importante resaltar el uso de una medida objetiva para la prescripción de ejercicio físico como es la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que nos permite individualizar la atención según las necesidades de la persona en un momento de grandes cambios en el estado de salud.

### **Fase III**

Aunque los datos son preliminares, el programa multimodal podría ser una opción óptima y segura para adaptar y ajustar las dosis individuales de ejercicio físico en función del ciclo dosis-recuperación. El sistema ATOPE+ se establece a través de un complejo algoritmo que recoge diferentes medidas de resultados para la carga interna, lo que garantiza la seguridad del participante recomendando dosis que el individuo es capaz de asimilar. El programa multimodal de ejercicio permite superar algunas barreras típicas identificadas en esta delicada fase de tratamiento de las personas con cáncer, favoreciendo una alta adherencia a las intervenciones. Es absolutamente necesario desarrollar sistemas óptimos de prescripción y control de las dosis de ejercicio, y el sistema ATOPE+ podría ser una vía para conseguirlo.

# FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN







## **Futuras líneas de investigación**

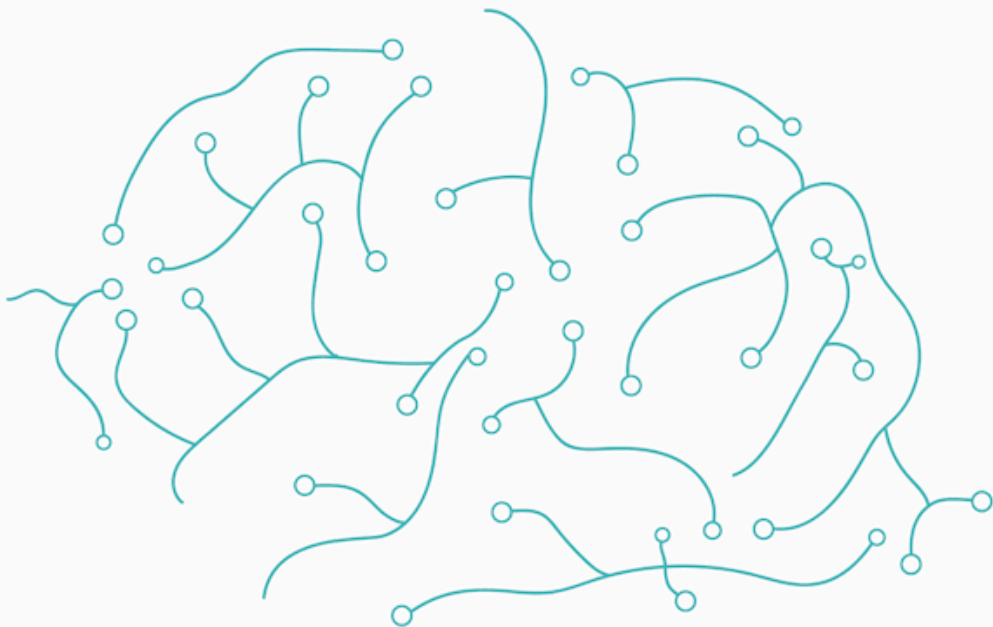
A partir de los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral Internacional, se proponen una serie de líneas de investigación dirigidas a aumentar el cuerpo de conocimiento sobre la prevención y el abordaje de la neurotoxicidad en cáncer de mama, concretamente relacionada con el deterioro cognitivo.

Por un lado, se propone realizar un análisis más exhaustivo a través de un estudio longitudinal del estado de salud de las mujeres desde el inicio de la enfermedad. De esta forma, se podría comprender con mayor precisión cuáles son los posibles mecanismos subyacentes que, junto con la neurotoxicidad conocida asociada a la quimioterapia y otros tratamientos, hacen que diferentes síntomas de base interactúen entre sí incidiendo en la problemática del deterioro cognitivo, así como los cambios experimentados en todos ellos a lo largo del tiempo.

Por otro lado, se pretende estudiar el uso de otras estrategias no farmacológicas como el entrenamiento cognitivo o las técnicas cognitivo-conductuales, estrategias compensatorias, o incluso la combinación de ellas con el ejercicio físico para la prevención y manejo del deterioro cognitivo en mujeres con cáncer de mama. La combinación de dichas estrategias podría ser un enfoque óptimo, puesto que, como ya se ha mencionado, el problema a abordar es multifactorial y, por lo tanto, podría beneficiarse de programas multicomponente de este tipo. Este es un campo de estudio que está en auge actualmente, pero donde aún es necesario aumentar la evidencia. Además, podría extrapolarse su uso a pacientes con otros tipos de cáncer frecuentes fuera del sistema nervioso central que, como en cáncer de mama, también podrían estar cursando con esta problemática, como son los pacientes con cáncer colorrectal o de pulmón.

**CONCLUSIONES**

**CONCLUSIONS**





## Conclusiones

Los resultados obtenidos en la **Fase I** de esta Tesis Doctoral muestran que el deterioro cognitivo objetivo en mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama parece estar presente antes de cualquier tratamiento médico, incluida la cirugía, con mayor frecuencia que mujeres sanas de su misma edad, fundamentalmente en los dominios cognitivos de memoria de trabajo y de velocidad de procesamiento. Igualmente, en el momento del diagnóstico, ambos dominios cognitivos, así como la percepción subjetiva de la función cognitiva, podrían estar relacionados con el estado de ánimo, la calidad del sueño y la fatiga, afectándolos de forma negativa cuando se alteran.

Respecto a la **Fase II**, la aplicación del programa multimodal compuesto por ejercicio físico y técnicas de modulación ayudará a mejorar las bases para el diseño de programas multimodales destinados a prevenir y abordar efectos secundarios del tratamiento y mejorar la calidad de vida de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, tanto si los resultados son mejores antes de la cirugía como durante el tratamiento. En el primer caso, además, preparará a las pacientes con cáncer de mama para el tratamiento médico y la supervivencia, mejorará los resultados post-tratamiento y reducirá el uso de los servicios sanitarios.

Por último, en la **Fase III**, el programa multimodal propuesto, compuesto por ejercicio físico y técnicas de modulación, es factible y seguro durante el tratamiento médico de cáncer de mama. Además, los resultados preliminares sugieren que, gracias a este programa multimodal, la salud general se puede mantener o incluso mejorar durante el tratamiento con respecto a su valor basal, excepto la fuerza de las extremidades inferiores en el grupo de quimioterapia. Se trata de una propuesta novedosa que abre la puerta a un amplio abanico de investigaciones en el área del ejercicio físico para la prehabilitación de personas con cáncer durante los tratamientos.

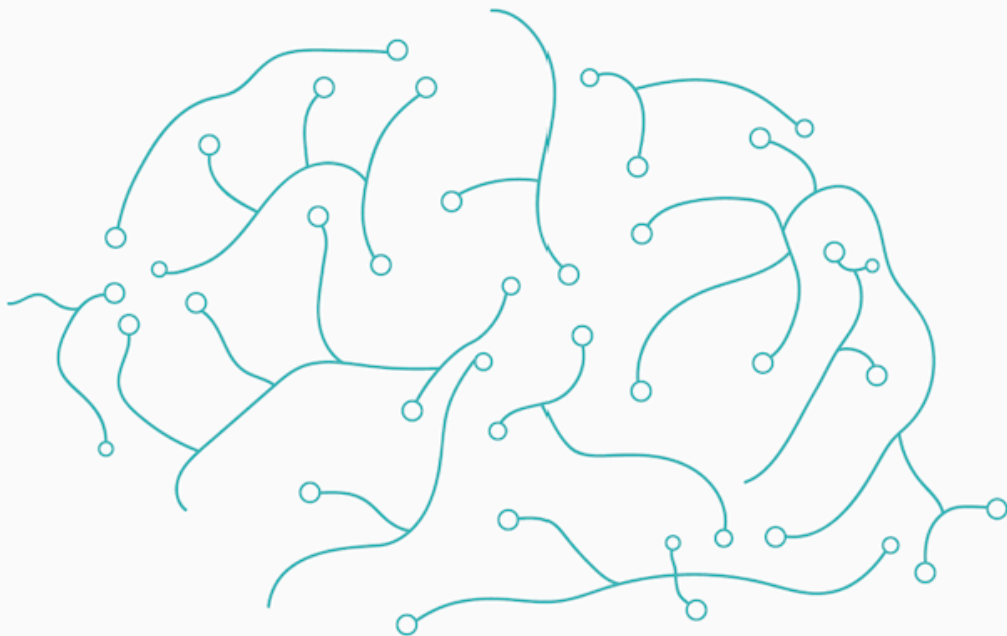
## Conclusions

The results obtained in **Phase I** of this International Doctoral Thesis show that objective cognitive impairment in women recently diagnosed with breast cancer seems to be present before any medical treatment, including surgery, more frequently than healthy women of the same age, mainly in the cognitive domains of working memory and processing speed. Likewise, at the time of diagnosis, both cognitive domains, as well as the subjective cognitive function, could be related to psychological well-being, sleep quality and fatigue, affecting them negatively when altered.

Regarding **Phase II**, the application of the multimodal program composed of physical exercise and modulation techniques will help improve the basis for the design of multimodal programs aimed at preventing and addressing side effects of treatment and improving the quality of life of women diagnosed with breast cancer, whether the results are better before surgery or during treatment. In the first case, it will also prepare breast cancer patients for medical treatment and survival, improve post-treatment outcomes and reduce the use of healthcare services.

Finally, in **Phase III**, the proposed multimodal program, composed of physical exercise and modulation techniques, is feasible and safe during medical treatment for breast cancer. Moreover, preliminary results suggest that thanks to this multimodal program, general health can be maintained or even improved during treatment with respect to its baseline value, except for lower extremity strength in the chemotherapy group. This is a novel proposal that opens the door to a wide range of research in the area of physical exercise for the prehabilitation of people with cancer during treatment.

# REFERENCIAS







## Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Cancer, [https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249.
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte más frecuente - Provisionales 2022, [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175) (2022).
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Red Española de registros de Cáncer (REDECAN). *Las cifras del cáncer en España 2023*. 2023.
5. Ohio Department of Health. Non-Modifiable , Modifiable and Environmental Risk Factors for Cancer by Site / Type. 2015; 1–9.
6. Risk Factors: Age - NCI, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age> (2021, accessed 29 July 2023).
7. NIH. Desigualdades por cáncer.
8. Red Española de registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2023, <https://www.redecan.org/es/proyectos/15/estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana-2023> (2023).
9. Cómo prevenir el cáncer - AECC †, <https://blog.contraelcancer.es/consejos-para-prevenir-el-cancer-en-tu-dia-a-dia/> (accessed 29 July 2023).
10. Siegel RL, Jacobs EJ, Newton CC, et al. Deaths Due to Cigarette Smoking for 12 Smoking-Related Cancers in the United States. 2015; 175: 1574–6.
11. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: Comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med*; 6. Epub ahead of print 2009. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000058.
12. Matta M, Huybrechts I, Biessy C, et al. Dietary intake of trans fatty acids and breast cancer risk in 9 European countries. *BMC Med* 2021; 19: 1–11.
13. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Aproximación al cálculo del coste del abordaje del cáncer en España*. 2013.
14. Asociación Española Contra el Cáncer. *Toxicidad financiera del cáncer de mama*. 2020.

15. Andalucía - El cáncer de mama en cada comunidad, en gráficos, <https://www.epdata.es/datos/cancer-mama-comunidad-graficos/620/andalucia/290> (2023, accessed 29 July 2023).
16. Sánchez DR, García ÓJM, Barranco MR, et al. *Proyecciones de la incidencia de cáncer en la provincia de Granada a 2021*. 2021.
17. American Cancer Society. *Tratamiento del cáncer de seno*.
18. Network NCC. NCCN Guidelines.
19. Wang J, Lei K, Han F. Tumor microenvironment : recent advances in various cancer treatments. 2018; 3855–3864.
20. José Baselga M, Ian Bradbury P, Holger Eidtmann M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633–640.
21. Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 115–24.
22. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617–628.
23. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376: 2147–2159.
24. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1485–1505.
25. Blasco A, Caballera C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. *Sociedad Española de Oncología Médica*, <https://seom.org/115.informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/efectos-secundarios-d-la-quimioterapia> (2019, accessed 29 July 2023).
26. Bonitto EP, McKeown BT, Goralski KB. Jadomycins: A potential chemotherapy for multi-drug resistant metastatic breast cancer. *Pharmacol Res Perspect*; 9. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1002/prp2.886.
27. Chern Y-J, Tai IT. Adaptive response of resistant cancer cells to chemotherapy. *Cancer Biol Med* 2020; 17: 842–863.
28. Friese CR, Harrison JM, Janz NK, et al. Treatment-Associated Toxicities Reported by Patients with Early Stage Invasive Breast Cancer. *Cancer* 2017; 123: 1925–1934.
29. SY L, CH Y. Breast cancer as a chronic illness: implications for rehabilitation and medical education. *J Univ Malaya Med Cent*; 9.
30. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat*

- Publ Gr*; 11. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.127.
31. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in Long-Term Breast Carcinoma Survivors A Longitudinal Investigation. DOI: 10.1002/cncr.21671.
  32. Mao H, Bao T, Shen X, et al. Prevalence and Risk Factors for Fatigue Among Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitors. *Eur J Cancer* 2018; 101: 47–54.
  33. Evenepoel M, Haenen V, Baerdemaeker T de, et al. Pain Prevalence During Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage* 2022; 63: e317–e335.
  34. Savard J, Simard S, Blanchet J, et al. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep* 2001; 24: 583–590.
  35. Fleming L, Randell K, Stewart E, et al. Insomnia in breast cancer: a prospective observational study. *Sleep* 2019; 42: 1–10.
  36. Lowery-Allison AE, Passik SD, Cribbet MR, et al. Sleep problems in breast cancer survivors 1-10 years posttreatment. *Palliat Support Care* 2018; 16: 325–334.
  37. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131: 1981–1988.
  38. Puckett LL, Saba SG, Henry S, et al. Cardiotoxicity screening of long-term, breast cancer survivors—The CAROLE (Cardiac-Related Oncologic Late Effects) Study. *Cancer Med* 2021; 10: 5051–5061.
  39. Kugbey N. Comorbid anxiety and depression among women receiving care for breast cancer: analysis of prevalence and associated factors. *Afr Health Sci* 2022; 22: 166–172.
  40. Breidenbach C, Heidkamp P, Hiltrop K, et al. Prevalence and determinants of anxiety and depression in long-term breast cancer survivors. *BMC Psychiatry* 2022; 22: 1–10.
  41. Wang YJ, Chan YN, Jheng YW, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in newly diagnosed breast cancer survivors treated with taxane: a prospective longitudinal study. *Support Care Cancer* 2021; 29: 2959–2971.
  42. de Ligt KM, Heins M, Verloop J, et al. The impact of health symptoms on health-related quality of life in early-stage breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 178: 703–711.
  43. Costa WA, Monteir MN, Queiroz JF, et al. Pain and quality of life in breast cancer patients. *Clin (Sao Paulo)* 2017; 72: 758–763.
  44. Ruiz-Casado A, Álvarez-Bustos A, Pedro CG de, et al. Cancer-related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Review. *Clin Breast Cancer* 2021; 21: 10–25.

45. Yi JC, Syrjala KL. Anxiety and Depression in Cancer Survivors. *Med Clin North Am* 2017; 101: 1099–1113.
46. Villar RR, Fernández SP, Garea CC, et al. Quality of life and anxiety in women with breast cancer before and after treatment. *Rev Lat Am Enfermagem*. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1590/1518-8345.2258.2958.
47. Engvall K, Gréen H, Fredrikson M, et al. Impact of persistent peripheral neuropathy on health-related quality of life among early-stage breast cancer survivors: a population-based cross-sectional study. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 195: 379–391.
48. Von Ah D, Crouch AD, Monahan PO, et al. Association of cognitive impairment and breast cancer survivorship on quality of life in younger breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2022; 16: 812–822.
49. Javan Biparva A, Raoofi S, Rafiei S, et al. Global quality of life in breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2022; 1–9.
50. Nayak MG, George A, Vidyasagar MS, et al. Quality of life among cancer patients. *Indian J Palliat Care* 2017; 23: 445–450.
51. Whittaker AL, George RP, Malley LO. Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer : a systematic review and meta - analysis. *Sci Rep* 2022; 1–22.
52. Billiet T, Emsell L, Mathieu V, et al. Recovery from chemotherapy-induced white matter changes in young breast cancer survivors? *Brain Imaging Behav* 2018; 12: 64–77.
53. Deprez S, Vandenbulcke M, Peeters R, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced alterations in brain activation during multitasking and its relation with cognitive complaints. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2031–2038.
54. Sousa H, Almeida S, Bessa J, et al. The Developmental Trajectory of Cancer-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Longitudinal Neuroimaging Studies. *Neuropsychol Rev* 2020; 30: 287–309.
55. Pullens MJJ, Vries J De, Roukema JA. Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: a systematic review. *Psychooncology* 2010; 19: 1127–38.
56. Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors’ reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* 2009; 3: 223–232.
57. Debess J, Riis JØ, Pedersen L, et al. Cognitive function and quality of life after surgery for early breast cancer in North Jutland, Denmark. *Acta Oncol (Madr)* 2009; 48: 532–540.
58. Crouch A, Champion VL, Von Ah D. Comorbidity, cognitive dysfunction, physical functioning, and quality of life in older breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2022; 30: 359–366.

59. Nieuwenhuijsen K, Boer A de, Spelten E, et al. The role of neuropsychological functioning in cancer survivors' return to work one year after diagnosis. *Psychooncology* 2009; 18: 589–597.
60. Cheng ASK, Lau LOC, Ma YNH, et al. Impact of Cognitive and Psychological Symptoms on Work Productivity and Quality of Life among Breast Cancer Survivors in Hong Kong. *Hong Kong J Occup Ther* 2016; 28: 15–23.
61. Hoving JL, Broekhuizen MLA, Frings-Dresen MHW. Return to work of breast cancer survivors: A systematic review of intervention studies. *BMC Cancer* 2009; 9: 1–10.
62. Was H, Borkowska A, Bagues A, et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1–32.
63. Onzi GR, D'Agustini N, Garcia SC, et al. Chemobrain in Breast Cancer: Mechanisms, Clinical Manifestations, and Potential Interventions. *Drug Saf* 2022; 45: 601–621.
64. Bakoyiannis I, Tsigka EA, Perrea D, et al. The Impact of Endocrine Therapy on Cognitive Functions of Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 109–118.
65. Shibayama O, Yoshiuchi K, Inagaki M, et al. Association between adjuvant regional radiotherapy and cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therapy. *Cancer Med* 2014; 3: 702–709.
66. Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: An update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol* 2019; 30: 1925–1940.
67. Patel SK, Wong AL, Wong FL, et al. Inflammatory Biomarkers, Comorbidity, and Neurocognition in Women With Newly Diagnosed Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: 1–7.
68. Lyon DE, Cohen R, Chen H, et al. Relationship of systemic cytokine concentrations to cognitive function over two years in women with early stage breast cancer. *J Neuroimmunol* 2016; 301: 74–82.
69. Kesler SR, Adams M, Packer M, et al. Disrupted brain network functional dynamics and hyper-correlation of structural and functional connectome topology in patients with breast cancer prior to treatment. *Brain Behav* 2017; 7: 1–10.
70. Olson B, Marks DL. Pretreatment cancer-related cognitive impairment—mechanisms and outlook. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1–18.
71. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: An update on the state of the science. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3675–3686.
72. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 143–152.

73. Jenkins V, Thwaites R, Cercignani M, et al. A feasibility study exploring the role of pre-operative assessment when examining the mechanism of ‘chemo-brain’ in breast cancer patients. *Springerplus*; 5. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1186/s40064-016-2030-y.
74. Lange M, Hardy-Leger I, Licaj I, et al. Cognitive impairment in patients with breast cancer before surgery: results from a CANTO cohort subgroup. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 1759–1766.
75. Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, et al. Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 1169–1179.
76. Ahles TA, Root JC. Cognitive Effects of Cancer and Cancer Treatments. *Annu Rev Clin Psychol* 2018; 14: 425–451.
77. Dotson VM, Szymkowicz SM, Kirton JW, et al. Unique and Interactive Effect of Anxiety and Depressive Symptoms on Cognitive and Brain Function in Young and Older Adults. *J Depress Anxiety* 2014; S1: 1–23.
78. Wang Z, Heizhati M, Wang L, et al. Poor sleep quality is negatively associated with low cognitive performance in general population independent of self-reported sleep disordered breathing. *BMC Public Health* 2022; 22: 1–9.
79. Menzies V, Kelly DL, Yang GS, et al. A systematic review of the association between fatigue and cognition in chronic noncommunicable diseases. *Chronic Illn* 2021; 17: 1–20.
80. Hormozi M, Hashemi SM, Shahraki S. Investigating relationship between pre- and post- chemotherapy cognitive performance with levels of depression and anxiety in breast cancer patients: A cross-sectional study. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2019; 20: 3831–3837.
81. Boscher C, Joly F, Clarisse B, et al. Perceived cognitive impairment in breast cancer survivors and its relationships with psychological factors. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1–13.
82. Hajj A, Hachem R, Khoury R, et al. Clinical and genetic factors associated with anxiety and depression in breast cancer patients: a cross-sectional study. *BMC Cancer* 2021; 21: 1–11.
83. Andreotti C, Root JC, Ahles TA, et al. Cancer, Coping, and Cognition: A Model for the Role of Stress Reactivity in Cancer-Related Cognitive Decline. *Psychooncology* 2015; 24: 617–623.
84. Hsu YH, Chen VCH, Hsieh CC, et al. Subjective and objective cognitive functioning among patients with breast cancer: effects of chemotherapy and mood symptoms. *Breast Cancer* 2021; 28: 236–245.
85. Kaiser J, Dietrich J, Amiri M, et al. Cognitive Performance and Psychological Distress in Breast Cancer Patients at Disease Onset. *Front Psychol* 2019; 10: 1–9.

86. Liou KT, Ahles TA, Garland SN, et al. The relationship between insomnia and cognitive impairment in breast cancer survivors. *JNCI Cancer Spectr* 2019; 3: 1–8.
87. Garland SN, Ivers H, Savard J. Prospective Rates, Longitudinal Associations, and Factors Associated With Comorbid Insomnia Symptoms and Perceived Cognitive Impairment. *Front Neurosci* 2022; 15: 1–8.
88. Goedendorp MM, Gielissen MFM, Verhagen CAH, et al. Severe fatigue and related factors in cancer patients before the initiation of treatment. *Br J Cancer* 2008; 99: 1408–1414.
89. Gullett JM, Cohen RA, Yang GS, et al. Relationship of Fatigue with Cognitive Performance in Women with Early-Stage Breast Cancer over Two Years: *Physiol Behav* 2019; 28: 997–1003.
90. Liu L, Fiorentino L, Natarajan L, et al. Pre-treatment Symptom Cluster in Breast Cancer Patients is Associated with Worse Sleep, Fatigue and Depression during Chemotherapy. 2009; 18: 187–194.
91. Sanford SD, Beaumont JL, Butt Z, et al. Prospective longitudinal evaluation of a symptom cluster in breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 721–730.
92. Lange M, Joly F. How to identify and manage cognitive dysfunction after breast cancer treatment. *J Oncol Pract* 2017; 13: 784–790.
93. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, et al. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 703–708.
94. Segal R, Zwaal C, Green E, et al. Exercise for people with cancer: A clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2017; 24: 40–46.
95. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51: 2375–2390.
96. Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I, Reina-Gutiérrez S, et al. Comparative effects of different types of exercise on health-related quality of life during and after active cancer treatment: A systematic review and network meta-analysis. *J Sport Heal Sci*; 00. Epub ahead of print 2023. DOI: 10.1016/j.jshs.2023.01.002.
97. Bekhet AH, Abdalla AR, Ismail HM, et al. Benefits of aerobic exercise for breast cancer survivors: A systematic review of randomized controlled trials. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2019; 20: 3197–3209.
98. Joaquim A, Leão I, Antunes P, et al. Impact of physical exercise programs in breast cancer survivors on health-related quality of life, physical fitness, and body composition: Evidence from systematic reviews and meta-analyses. *Front Oncol* 2022; 12: 1–15.
99. Floyd R, Dyer AH, Kennelly SP. Non-pharmacological interventions for

- cognitive impairment in women with breast cancer post-chemotherapy: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2021; 12: 173–181.
100. Koevoets EW, Schagen SB, de Ruiter MB, et al. Effect of physical exercise on cognitive function after chemotherapy in patients with breast cancer: a randomized controlled trial (PAM study). *Breast Cancer Res* 2022; 24: 1–13.
  101. Ren X, Wang X, Sun J, et al. Effects of physical exercise on cognitive function of breast cancer survivors receiving chemotherapy: A systematic review of randomized controlled trials. *Breast* 2022; 63: 113–122.
  102. Campbell KL, Zadavec K, Bland KA, et al. The Effect of Exercise on Cancer-Related Cognitive Impairment and Applications for Physical Therapy: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Phys Ther* 2020; 100: 523–542.
  103. Adamsen L, Quist M, Andersen C, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: Randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: 895–898.
  104. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of Supervised Multimodal Exercise Interventions on Cancer-Related Fatigue: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*; 2015. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1155/2015/328636.
  105. Hill EE, Zack E, Battaglini C, et al. Exercise and circulating cortisol levels: The intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 587–591.
  106. Lacourt TE, Heijnen CJ. Mechanisms of Neurotoxic Symptoms as a Result of Breast Cancer and Its Treatment: Considerations on the Contribution of Stress, Inflammation, and Cellular Bioenergetics. *Curr Breast Cancer Rep* 2017; 9: 70–81.
  107. Andersen C, Rørth M, Ejlersen B, et al. The effects of a six-week supervised multimodal exercise intervention during chemotherapy on cancer-related fatigue. *Eur J Oncol Nurs* 2013; 17: 331–339.
  108. Chulvi-Medrano I, Rebullido TR, Gómez-Tomás C, et al. Feasibility and preliminary efficacy of a hypopressive exercise program on postmenopausal cancer survivors: A pilot study. *J Bodyw Mov Ther* 2020; 24: 484–489.
  109. Awasthi R, Minnella EM, Ferreira V, et al. Supervised exercise training with multimodal pre-habilitation leads to earlier functional recovery following colorectal cancer resection. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019; 63: 461–467.
  110. Schega L, Törpel A, Hein N, et al. Evaluation of a supervised multi-modal physical exercise program for prostate cancer survivors in the rehabilitation phase: Rationale and study protocol of the ProCaLife study. *Contemp Clin Trials* 2015; 45: 311–319.
  111. Zhang Y, Luo Y, Zeng Y. Meta-analysis of meditative/relaxation-based interventions for cognitive impairment in cancer patient. *Int J Nurs Sci* 2017; 4:



- 322–327.
112. Chang YK, Etnier JL. Exploring the dose-response relationship between resistance exercise intensity and cognitive function. *J Sport Exerc Psychol* 2009; 31: 640–656.
  113. Snigdha S, de Rivera C, Milgram NW, et al. Exercise enhances memory consolidation in the aging brain. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 1–14.
  114. Bernardo TC, Marques-Aleixo I, Beleza J, et al. Physical Exercise and Brain Mitochondrial Fitness: The Possible Role Against Alzheimer’s Disease. *Brain Pathol* 2016; 26: 648–663.
  115. Bonanni R, Cariati I, Tarantino U, et al. Physical Exercise and Health: A Focus on Its Protective Role in Neurodegenerative Diseases. *J Funct Morphol Kinesiol*; 7. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.3390/jfmk7020038.
  116. Hötting K, Röder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 2243–2257.
  117. Niemann C, Godde B, Staudinger UM, et al. Exercise-induced changes in basal ganglia volume and cognition in older adults. *Neuroscience* 2014; 281: 147–163.
  118. Bavelier D, Neville HJ. Cross-modal plasticity: where and how? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 443–452.
  119. Ruiz-González D, Hernández-Martínez A, Valenzuela PL, et al. Effects of physical exercise on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 128: 394–405.
  120. Kleinloog JPD, Nijssen KMR, Mensink RP, et al. Effects of Physical Exercise Training on Cerebral Blood Flow Measurements: A Systematic Review of Human Intervention Studies. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2022; 33: 47–59.
  121. Gaitán JM, Boots EA, Dougherty RJ, et al. Brain Glucose Metabolism, Cognition, and Cardiorespiratory Fitness Following Exercise Training in Adults at Risk for Alzheimer’s Disease. *Brain Plast* 2019; 5: 83–95.
  122. Mandolesi L, Gelfo F, Serra L, et al. Environmental factors promoting neural plasticity: Insights from animal and human studies. *Neural Plast*; 2017. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1155/2017/7219461.
  123. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, et al. Aerobic Fitness is Associated With Hippocampal Volume in Elderly Humans. *Hippocampus* 2009; 19: 1030–1039.
  124. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1166–1170.
  125. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, et al. The efficacy of exercise in reducing depressive symptoms among cancer survivors: A meta-analysis. *PLoS*

- One* 2012; 7: 1–9.
126. Juvet LK, Thune I, Elvaas IKO, et al. The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: A meta-analysis. *Breast* 2017; 33: 166–177.
  127. Herold F, Müller P, Gronwald T, et al. Dose–Response Matters! – A Perspective on the Exercise Prescription in Exercise–Cognition Research. *Front Psychol* 2019; 10: 1–17.
  128. Pescatello LS, Arena R, Riebe D, et al. *ACSM’s guidelines for exercise testing and prescription*. 9th ed. Philadelphia, 2014.
  129. DeMiglio L, Murdoch V, Ivison J, et al. Factors influencing psychological wellbeing of early breast cancer patients. *Reports Pract Oncol Radiother* 2020; 25: 913–918.
  130. Barish R, Lynce F, Unger K, et al. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation* 2019; 139: 1110–1120.
  131. Bigaran A, Howden EJ, Foulkes S, et al. Prescribing Exercise in Early-Stage Breast Cancer During Chemotherapy: A Simple Periodized Approach to Align With the Cyclic Phases of Chemotherapy. *J Strength Cond Res* 2022; 36: 2934–2941.
  132. Kirkham AA, Bland KA, Zucker DS, et al. ‘Chemotherapy-periodized’ Exercise to Accommodate for Cyclical Variation in Fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 2020; 52: 278–286.
  133. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1186: 190–222.
  134. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011; 144: 646–674.
  135. Coumbe BGT, Groarke JD. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Cancer. *Curr Cardiol Rep* 2018; 20: 10–17.
  136. Medina Quero J, Fernández Olmo MR, Peláez Aguilera MD, et al. Real-Time Monitoring in Home-Based Cardiac Rehabilitation Using Wrist-Worn Heart Rate Devices. *Sensors*; 17. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.3390/s17122892.
  137. EONS focus on cancer prevention. *European Society for Medical Oncology*, <https://www.esmo.org/> (2022, accessed 4 August 2023).
  138. Schmelling S. Preventing Chemo Brain? Study Identifies Potential Approach for Common Problem. *National Cancer Institute*, <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/chemo-brain-prevention-s1p> (2022, accessed 4 August 2023).
  139. Balagué C, Arroyo A. Prehabilitation : Another step towards the optimization of

- surgical patients. 2020; 98: 175–177.
140. Rose GA, Davies RG, Appadurai IR, et al. ‘Fit for surgery’: the relationship between cardiorespiratory fitness and postoperative outcomes. *Exp Physiol* 2022; 107: 787–799.
  141. Gokal K, Munir F, Ahmed S, et al. Does walking protect against decline in cognitive functioning among breast cancer patients undergoing chemotherapy? Results from a small randomised controlled trial. *PLoS One* 2018; 13: 1–23.
  142. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gac Sanit* 2009; 23: 1–28.
  143. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19: 203–214.
  144. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition (WAIS-IV)*. San Antonio, 2008.
  145. Watkins MW. The reliability of multidimensional neuropsychological measures: from alpha to omega. *Clin Neuropsychol* 2017; 31: 1113–1126.
  146. Mandelblatt JS, Stern RA, Luta G, et al. Cognitive impairment in older patients with breast cancer before systemic therapy: Is there an interaction between cancer and comorbidity? *J Clin Oncol* 2014; 32: 1909–1918.
  147. Wagner LI, Sweet JJ, Butt Z, et al. Measuring patient self-reported cognitive function: development of the functional assessment of cancer therapy-cognitive function instrument. *J Support Oncol* 2009; 7: W32-S39.
  148. Cheung YT, Lim SR, Shwe M, et al. Psychometric properties and measurement equivalence of the english and chinese versions of the functional assessment of cancer therapy-cognitive in Asian patients with breast cancer. *Value Heal* 2013; 16: 1001–1013.
  149. Lange M, Heutte N, Morel N, et al. Cognitive complaints in cancer: The French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog), normative data from a healthy population. *Neuropsychol Rehabil* 2016; 26: 392–409.
  150. Villoria E, Lara L. Assessment of the hospital anxiety and depression scale for cancer patients. *Rev Med Chil* 2018; 146: 300–307.
  151. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, et al. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 277–283.
  152. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193–213.

153. Hita-Contreras F, Martínez-López E, Latorre-Román PA, et al. Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2014; 34: 929–936.
154. Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, et al. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25: 677–684.
155. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, et al. The piper fatigue scale-revised: Translation and psychometric evaluation in Spanish-speaking breast cancer survivors. *Qual Life Res* 2014; 23: 271–276.
156. González-Santos Á, Postigo-Martin P, Gallart-Aragón T, et al. Neurotoxicity prevention with a multimodal program (ATENTO) prior to cancer treatment versus throughout cancer treatment in women newly diagnosed for breast cancer: Protocol for a randomized clinical trial. *Res Nurs Heal* 2021; 44: 598–607.
157. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013; 346: 1–42.
158. Schulz KF, Altman DG, Moher D. Correspondence CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med* 2010; 8: 64.
159. Aronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365–376.
160. Fayers P. M. et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual The EORTC QLQ-C30 Introduction. *EORTC QLQ-C30 Scoring Man* 2001; 30: 1–67.
161. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: The QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1135–1139.
162. Kieffer JM, Postma TJ, van de Poll-Franse L, et al. Evaluation of the psychometric properties of the EORTC chemotherapy-induced peripheral neuropathy questionnaire (QLQ-CIPN20). *Qual Life Res* 2017; 26: 2999–3010.
163. Bell-Krotoski JA, Fess EE, Figarola JH, et al. Threshold Detection and Semmes-Weinstein Monofilaments. *J Hand Ther* 1995; 8: 155–162.
164. da Silva Simão DA, Teixeira AL, Souza RS, et al. Evaluation of the Semmes-Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2767–2773.
165. Poquet N, Lin C. The Brief Pain Inventory (BPI). *J Physiother* 2016; 62: 52.
166. Badia X, Muriel C, Gracia A, et al. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 52–59.

167. Chesterton LS, Sim J, Wright CC, et al. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain* 2007; 23: 760–766.
168. Shackelford DYK, Brown JM, Peterson BM, et al. The University of Northern Colorado Cancer Rehabilitation Institute Treadmill Protocol Accurately Measures VO<sub>2</sub>peak in Cancer Survivors. *Int J Phys Med Rehabil*; 5. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.4172/2155-9554.1000437.
169. Nàcher Roig S, Valenzuela A, Rodríguez Guisado F, et al. Valoración de la condición física saludable en adultos (y II): fiabilidad, aplicabilidad y valores normativos de la batería AFISAL-INEFC. *Apunt Educ física y Deport* 1998; 54–65.
170. Vancampfort D, Hallgren M, Vandael H, et al. Test-retest reliability and clinical correlates of the Eurofit test battery in people with alcohol use disorders. *Psychiatry Res* 2019; 271: 208–213.
171. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1381–1395.
172. Ruiz-Casado A, Alejo LB, Santos-Lozano A, et al. Validity of the Physical Activity Questionnaires IPAQ-SF and GPAQ for Cancer Survivors: Insights from a Spanish Cohort. *Int J Sports Med* 2016; 37: 979–985.
173. Thomas, L. E, Frost, et al. Validation of ‘in body’ bioelectrical impedance by whole-body MRI. 2001; 60: 48–49.
174. Moreno-Gutierrez S, Postigo-Martin P, Damas M, et al. ATOPE+: An mHealth System to Support Personalized Therapeutic Exercise Interventions in Patients with Cancer. *IEEE Access* 2021; 9: 16878–16898.
175. Postigo-Martin P, Gil-Gutiérrez R, Moreno-Gutiérrez S, et al. mHealth system (ATOPE+) to support exercise prescription in breast cancer survivors: a reliability and validity, cross-sectional observational study (ATOPE study). *Sci Rep* 2022; 12: 1–11.
176. Luan X, Tian X, Zhang H, et al. Exercise as a prescription for patients with various diseases. *J Sport Heal Sci* 2019; 8: 422–441.
177. Pollán M, Casla-Barrio S, Alfaro J, et al. Exercise and cancer: a position statement from the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2020; 22: 1710–1729.
178. Steindorf K, Clauss D, Tjaden C, et al. Quality of life, fatigue, and sleep problems in pancreatic cancer patients: a randomized trial on the effects of exercise. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 471–478.
179. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, et al. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast*

- Cancer Res Treat* 2018; 168: 79–93.
180. Postigo-Martin P, Peñafiel-Burkhardt R, Gallart-Aragón T, et al. Attenuating treatment-related cardiotoxicity in women recently diagnosed with breast cancer via a tailored therapeutic exercise program: Protocol of the atope trial. *Phys Ther* 2021; 101: 1–12.
  181. Ariza-García A, Lozano-Lozano M, Galiano-Castillo N, et al. A Web-Based Exercise System (e-CuidateChemo) to Counter the Side Effects of Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*; 21. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.2196/14418.
  182. Piraux E, Caty G, Aboubakar Nana F, et al. Effects of exercise therapy in cancer patients undergoing radiotherapy treatment: a narrative review. *SAGE Open Med*; 8. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1177/2050312120922657.
  183. Stelten S, van Lonkhuijzen LRCW, Hartman YAW, et al. Experiences, adherence and satisfaction with a combined exercise and dietary intervention for patients with ovarian cancer undergoing chemotherapy: A mixed-methods study. *Gynecol Oncol* 2022; 165: 619–628.
  184. Fischer D, Stewart AL, Bloch DA, et al. Capturing the patient's view of change as a clinical outcome measure. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 1157–1162.
  185. Ginzac A, Passildas J, Gadéa E, et al. Treatment-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Review of the Interest of Practicing a Physical Activity. *Oncol* 2019; 96: 223–234.
  186. Nussinovitch U, Elishkevitz KP, Katz K, et al. Reliability of ultra-short ECG indices for heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16: 117–122.
  187. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1428–1446.
  188. Cantarero-Villanueva I, Postigo-Martin P, Granger CL, et al. The minimal clinically important difference in the treadmill six-minute walk test in active women with breast cancer during and after oncological treatments. *Disabil Rehabil* 2023; 45: 871–878.
  189. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, et al. The handgrip strength test as a measure of function in breast cancer survivors: relationship to cancer-related symptoms and physical and physiologic parameters. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91: 774–782.
  190. de Lima FD, Bottaro M, de Oliveira Valeriano R, et al. Cancer-Related Fatigue and Muscle Quality in Hodgkin's Lymphoma Survivors. *Integr Cancer Ther* 2018; 17: 299–305.
  191. Julious SA. A Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study. *Pharm Stat* 2005; 4: 287–291.

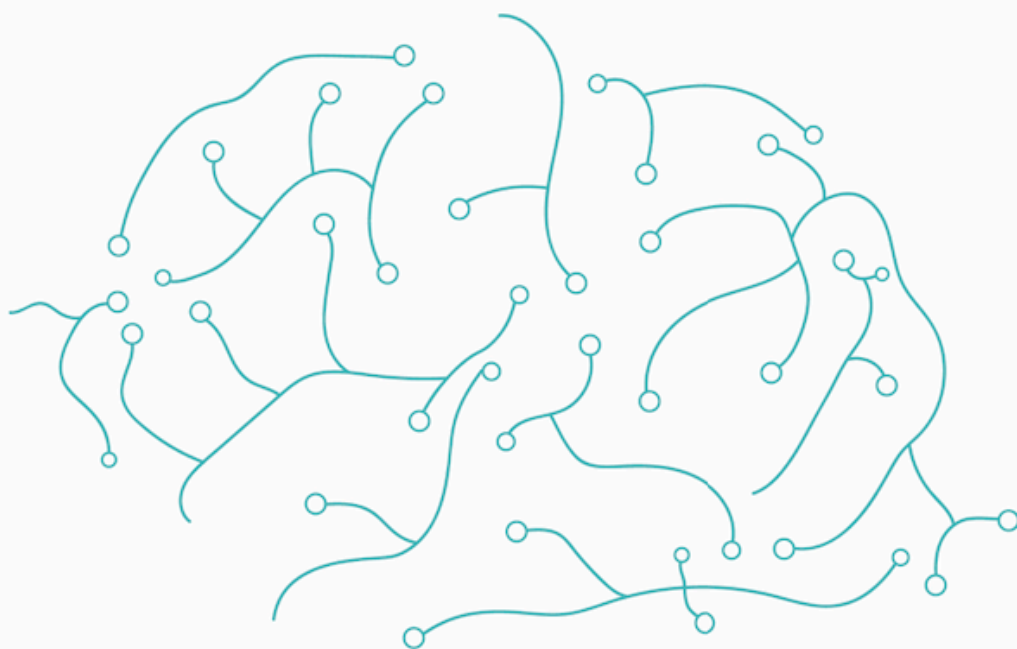
192. Matthews CE, Moore SC, Arem H, et al. Amount and intensity of leisure-time physical activity and lower cancer risk. *J Clin Oncol* 2020; 38: 686–698.
193. Young DR, Reynolds K, Sidell M, et al. Effects of physical activity and sedentary time on the risk of heart failure. *Circ Hear Fail* 2014; 7: 21–27.
194. Sato C, Sekiguchi A, Kawai M, et al. Postoperative structural brain changes and cognitive dysfunction in patients with breast cancer. *PLoS One* 2015; 10: 1–16.
195. Yerkes RM, Dodson JD. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation in the kitten. *J Comp Neurol Psychol* 1908; 18: 459–482.
196. Feng LR, Regan J, Shrader JA, et al. Cognitive and motor aspects of cancer-related fatigue. *Cancer Med* 2019; 8: 5840–5849.
197. Oliveira AF, Torres A, Teixeira RJ, et al. Perceived cognitive functioning in breast cancer patients treated with chemotherapy compared to matched healthy women: Evidence from a Portuguese study. *Int J Nurs Pract* 2023; 29: 1–11.
198. Lange M, Giffard B, Noal S, et al. Baseline cognitive functions among elderly patients with localised breast cancer. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2181–2189.
199. Treanor C, Kyaw T, Donnelly M. An international review and meta-analysis of prehabilitation compared to usual care for cancer patients. *J Cancer Surviv* 2018; 12: 64–73.
200. Bade BC, Thomas DD, Scott JAB, et al. Increasing physical activity and exercise in lung cancer: Reviewing safety, benefits, and application. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 861–871.
201. Giles C, Cummins S. Prehabilitation before cancer treatment. *BMJ* 2019; 366: 1–2.
202. Santa Mina D, Brahmhatt P, Lopez C, et al. The Case for Prehabilitation Prior to Breast Cancer Treatment. *PM R* 2017; 9: S305–S316.
203. Iddrisu M, Aziato L, Dedey F. Psychological and physical effects of breast cancer diagnosis and treatment on young Ghanaian women: A qualitative study. *BMC Psychiatry* 2020; 20: 1–9.
204. Oldervoll LM, Kaasa S, Hjermstad MJ, et al. Physical exercise results in the improved subjective well-being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients? *Eur J Cancer* 2004; 40: 951–962.
205. Maurer T, Belau MH, Von Grundherr J, et al. Randomised controlled trial testing the feasibility of an exercise and nutrition intervention for patients with ovarian cancer during and after first-line chemotherapy (BENITA-study). *BMJ Open* 2022; 12: 1–11.
206. Thorsen L, Kirkegaard C, Loge JH, et al. Feasibility of a physical activity intervention during and shortly after chemotherapy for testicular cancer NCT01749774 NCT. *BMC Res Notes* 2017; 10: 1–9.

207. Glover D, Harmer V. Radiotherapy-induced skin reactions: Assessment and management. *Br J Nurs* 2014; 23: S28–S35.
208. Egegaard T, Rohold J, Lillelund C, et al. Pre-radiotherapy daily exercise training in non-small cell lung cancer: A feasibility study. *Reports Pract Oncol Radiother* 2019; 24: 375–382.
209. Rafn BS, Nees C, Midtgaard J, et al. Development and Evaluation of the Breast Cancer Online Rehabilitation (BRECOR) Program for Self-managed Upper-Body Rehabilitation for Women with Breast Cancer. *Rehabil Oncol* 2019; 37: 104–113.
210. Irwin ML, Cadmus L, Alvarez-Reeves M, et al. Recruiting and Retaining Breast Cancer Survivors into a Randomized Controlled Exercise Trial: The Yale Exercise and Survivorship Study. *Cancer*; 113. Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1002/cncr.23446.
211. Singer S. Psychosocial impact of cancer. *Recent Results Cancer Res* 2018; 210: 1–11.
212. Clifford BK, Mizrahi D, Sandler CX, et al. Barriers and facilitators of exercise experienced by cancer survivors: a mixed methods systematic review. *Support Care Cancer* 2018; 26: 685–700.
213. Fernandez S, Franklin J, Amlani N, et al. Physical activity and cancer: A cross-sectional study on the barriers and facilitators to exercise during cancer treatment. *Can Oncol Nurs J* 2015; 25: 37–48.
214. Scott JM, Thomas SM, Peppercorn JM, et al. Effects of Exercise Therapy Dosing Schedule on Impaired Cardiorespiratory Fitness in Patients With Primary Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2020; 141: 560–570.
215. Marker RJ, Kittelson AJ, Jankowski CM, et al. Development of a Reference Chart for Monitoring Cancer-Related Fatigue Throughout a Supervised Exercise Program. *Rehabil Oncol* 2022; 40: 82–88.
216. Beauchamp UL, Pappot H, Holländer-Mieritz C. The use of wearables in clinical trials during cancer treatment: Systematic review. *JMIR mHealth uHealth* 2020; 8: 1–15.
217. Huh U, Tak YJ, Song S, et al. Feedback on Physical Activity Through a Wearable Device Connected to a Mobile Phone App in Patients With Metabolic Syndrome: Pilot Study. *JMIR mHealth uHealth*; 7. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.2196/13381.
218. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020; 54: 1451–1462.
219. Miyamoto T, Nagao A, Okumura N, et al. Effect of Post-diagnosis Physical Activity on Breast Cancer Recurrence: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Oncol Rep* 2022; 24: 1645–1659.



220. Andersen HH, Vinther A, Lund CM, et al. Effectiveness of different types, delivery modes and extensiveness of exercise in patients with breast cancer receiving systemic treatment - A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*; 178. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103802.
221. Sweegers MG, Altenburg TM, Chinapaw MJ, et al. Which exercise prescriptions improve quality of life and physical function in patients with cancer during and following treatment? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2018; 52: 505–513.
222. Bjørke ACH, Buffart LM, Raastad T, et al. Exploring Moderators of the Effect of High vs. Low-to-Moderate Intensity Exercise on Cardiorespiratory Fitness During Breast Cancer Treatment – Analyses of a Subsample From the Phys-Can RCT. *Front Sport Act Living* 2022; 4: 1–9.
223. Gilliam LAA, St. Clair DK. Chemotherapy-induced weakness and fatigue in skeletal muscle: The role of oxidative stress. *Antioxidants Redox Signal* 2011; 15: 2543–2563.
224. Irwin ML, McTiernan A, Baumgartner RN, et al. Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: Influence of demographic, prognostic and lifestyle factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 774–782.
225. Ligibel JA, Dillon D, Giobbie-Hurder A, et al. Impact of a pre-operative exercise intervention on breast cancer proliferation and gene expression: Results from the pre-operative health and body (PreHAB) study. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5398–5406.

# ANEXOS





## Anexos

### Artículo derivado de la Tesis Doctoral

En este apartado se presenta el trabajo derivado de la Tesis Doctoral y publicado (portada y última página del artículo aceptado en línea antes de su impresión): **Nonlinear, multicomponent physical exercise with heart rate variability-guided prescription in women with breast cancer during treatment.**

- **González-Santos Á**, Lopez-Garzon M, Gil-Gutiérrez R, Salinas-Asensio MM, Postigo-Martin P, Cantarero-Villanueva I. Nonlinear, Multicomponent Physical Exercise with Heart Rate Variability-Guided Prescription in Women with Breast Cancer during Treatment: Feasibility and Preliminary Results (ATOPE Study). *Phys Ther.* 2023 Jun 22:pzad070. doi: 10.1093/ptj/pzad070. Epub ahead of print. PMID: 37347987.

### Journal Citation Report

Impact Factor: 3.021

Category: Rehabilitation

Rank: 16/68 (77,21%)



September 15, 2023

Dear Miss Lopez-Garzon:

On behalf of Editor-in-Chief Dr Alan Jette and Editorial Board Members Dr. Chiao-nan Chen and Dr. Alan Jette, congratulations! Your manuscript, "NONLINEAR, MULTICOMPONENT PHYSICAL EXERCISE WITH HEART RATE VARIABILITY-GUIDED PRESCRIPTION IN WOMEN WITH BREAST CANCER DURING TREATMENT: FEASIBILITY AND PRELIMINARY RESULTS (ATOPE STUDY).," has been accepted by \*PTJ: Physical Therapy & Rehabilitation Journal\* (Phys Ther). As you know, the un-typeset, uncorrected version has been published under PTJ Advance Access at: <https://academic.oup.com/ptj/advance-article/doi/10.1093/ptj/pzad070/7205199> and has been downstreamed to PubMed. The final, typeset article should be published by the end of this month.

The authors listed in this publication are:

Á González-Santos, OT, MSc, 1,2,3,4  
 M Lopez-Garzon, PT, MSc, 1,2,3,4,\*  
 R Gil-Gutiérrez, RN, MSc,5,6  
 MM Salinas-Asensio, PT, PhD,1  
 P Postigo-Martin, PT, PhD, 1,2,3,4,†  
 I Cantarero-Villanueva, PT, PhD,1,2,3,4,†

1 Department of Physical Therapy, Faculty of Health Sciences, BIO277 group, University of Granada, Granada, Spain

2 Sport and Health Research Center (IMUDs), Granada, Spain

3 A02-Cuidate, Instituto de Investigación Biosanitaria, Granada, Spain

4 Unit of Excellence on Exercise and Health (UCEES), Granada, Spain

5 Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, CTS436 group, University of Granada

6 MP07-Bases Fisiopatología y Terapéutica Médica, Instituto de Investigación Biosanitaria

Thank you again for the privilege of reviewing and publishing your important work.  
 Sincerely,

A handwritten signature in black ink that reads "Jan P. Reynolds". The signature is fluid and cursive, with the first letters of the first and last names being capitalized and prominent.

Jan P. Reynolds  
 Managing Editor/Director of Scientific Communications  
 American Physical Therapy Association  
 3030 Potomac Ave., Suite 100  
 Alexandria, VA 22305-3085  
 703-684-2782  
[janreynolds@apta.org](mailto:janreynolds@apta.org).

TITLE PAGE: **NONLINEAR, MULTICOMPONENT PHYSICAL EXERCISE WITH HEART RATE VARIABILITY-GUIDED PRESCRIPTION IN WOMEN WITH BREAST CANCER DURING TREATMENT: FEASIBILITY AND PRELIMINARY RESULTS (ATOPE STUDY).**

CATEGORY: ONCOLOGY

TYPE: ORIGINAL RESEARCH

**Á González-Santos**, OT, MSc,<sup>1,2,3,4</sup> **M Lopez-Garzon**, PT, MSc,<sup>1,2,3,4,\*</sup> **R Gil-Gutiérrez**, RN, MSc,<sup>5,6</sup> **MM Salinas-Asensio**, PT, PhD,<sup>1</sup> **P Postigo-Martin**<sup>1,2,3,4,†</sup>, PT, PhD, **I Cantarero-Villanueva**, PT, PhD,<sup>1,2,3,4,†</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Therapy, Faculty of Health Sciences, BIO277 group, University of Granada, Granada, Spain

<sup>2</sup>Sport and Health Research Center (IMUDs), Granada, Spain

<sup>3</sup>A02-Cuídate, Instituto de Investigación Biosanitaria, Granada, Spain

<sup>4</sup>Unit of Excellence on Exercise and Health (UCEES), Granada, Spain

<sup>5</sup>Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, CTS436 group, University of Granada

<sup>6</sup>MP07-Bases Fisiopatología y Terapéutica Médica, Instituto de Investigación Biosanitaria

UNCORRECTED

MANUSCRIPT

Downloaded from <https://academic.oup.com/ptj/advance-article/doi/10.1093/ptj/pzad070/7205199> by guest on 24 August 2023

The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of the American Physical Therapy Association.

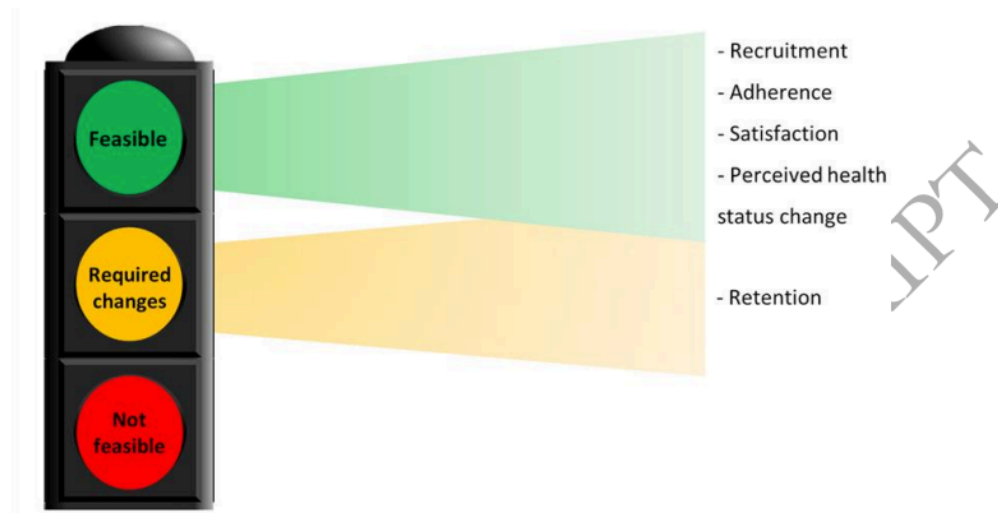


Figure 3: Schematic representation of the feasibility of the ATOPE program

UNCORRECTED MANUSCRIPT

Downloaded from <https://academic.oup.com/ptj/advance-article/doi/10.1093/ptj/pzad070/7205199> by guest on 24 August 2023

**Currículum vitae abreviado****Ángela González Santos**[angelagonzalez@ugr.es](mailto:angelagonzalez@ugr.es)

Departamento de Fisioterapia; Facultad de Ciencias de la Salud; Universidad de Granada, España

**Formación académica reglada**

2019 - 2023	Doctorado en el programa de Medicina Clínica y Salud Pública. Escuela de Doctorado de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada
2018 – 2019	Máster Universitario en Investigación en trastornos del movimiento y alteración funcional, Universidad de Granada
2014 -2018	Grado en Terapia Ocupacional

**Formación académica no reglada**

Durante el desarrollo del programa de doctorado, la doctoranda ha asistido a 11 cursos de formación organizados por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada, suponiendo un total de 275 horas lectivas.

**Cargos profesionales**

2022 - act	Profesora sustituta interina. Departamento de Fisioterapia. Universidad de Granada, España
2019 - 2022	Investigadora predoctoral – Beca predoctoral FPU. Departamento de Fisioterapia. Universidad de Granada, España

**Becas**

2022	Beca de movilidad internacional de investigación: Movilidad de Formación de Profesorado Universitario (FPU Movilidad). Ministerio de Universidades, Gobierno de España, España.
------	---



2019 - 2023	Beca de investigación predoctoral: Formación de Profesorado Universitario (FPU). Ministerio de Educación y Formación Profesional, Gobierno de España, España.
2017 - 2018	Beca de Iniciación a la Investigación: Plan Propio de la Universidad de Granada, España

### **Dirección de trabajos**

2022-23	Dirección de un trabajo fin de grado (Grado en Terapia Ocupacional), Universidad de Granada, España
2021-2023	Dirección de 4 trabajos fin de máster (Máster en fisioterapia manual e invasiva), Universidad de Granada, España.

### **Estancias internacionales**

2022	School of Rehabilitation Sciences, University of McMaster, Hamilton, Ontario, Canadá. (Dirección: Dra. Lyn Turkstra)
------	---

### **Proyectos de investigación**

2021 – act.	Efectividad de un Sistema e-HEALTH integrado en un Programa de Recuperación Física para el Tratamiento del Dolor en la Población Oncológica. PaiNEd Study. 82.906 euros. Conserjería de Salud y Familias – Junta de Andalucía
2021 – act.	Abordaje de la salud oral y la calidad de vida en supervivientes de cáncer de cabeza y cuello mediante terapia de fotobiomodulación complementada con sistema m- Health. Estudio L3AXER. 76.275 euros. Conserjería de Salud y Familias – Junta de Andalucía.
2019 - 2023	Efectos sobre la Aparición de la Toxicidad producida por el tratamiento Oncológico mediante un Programa de Ejercicio terapéutico adaptado (ATOPE): ensayo clínico controlado, aleatorizado den mujeres con cáncer de mama. 99.220 euros. Instituto de Salud Carlos III.
2020 - 2022	Ajustando la dosis de ejercicio terapéutico para prevenir la neurotoxicidad causada por el tratamiento para el cáncer. 19.980 euros. Asociación Española Contra el Cáncer.
2022	El cáncer de mama desde una perspectiva de género: estudiando la relación del deterioro cognitivo y otras complicaciones con la identidad de mujeres bajo

- tratamiento para el cáncer. 2.000 euros. Plan Propio de Investigación y Transferencia de la Universidad de Granada. **IP: Ángela González Santos**
- 2021 - 2022 Generación del bienestar tras Hammam Al Ándalus como terapia preparatoria a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama. 3.000 euros. Cátedra Hammam Al Ándalus.

### Publicaciones científicas:

1. **González-Santos, Á**, Lopez-Garzon M, Gil-Gutiérrez R, Salinas-Asensio MM, Postigo-Martin P, Cantarero-Villanueva I. Nonlinear, Multicomponent Physical Exercise with Heart Rate Variability-Guided Prescription in Women with Breast Cancer during Treatment: Feasibility and Preliminary Results (ATOPE Study). *Phys Ther*. 2023 Jun 22;pzad070. doi: 10.1093/ptj/pzad070. Epub ahead of print. PMID: 37347987.
2. Lopez-Garzon M, Cantarero-Villanueva I, Postigo-Martin P, **González-Santos Á**, Lozano-Lozano M, Galiano-Castillo N. Can Physical Exercise Prevent Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients With Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022 Nov;103(11):2197-2208. doi: 10.1016/j.apmr.2022.02.008. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35271844.
3. Fernandez-Gonzalez M, Fernandez-Lao C, Martin-Martin L, **Gonzalez-Santos A**, Lopez-Garzon M, Ortiz-Comino L, Lozano-Lozano M. Therapeutic Benefits of Balneotherapy on Quality of Life of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 15;18(24):13216. doi: 10.3390/ijerph182413216. PMID: 34948827; PMCID: PMC8701266.
4. Ortiz-Comino L, Galiano-Castillo N, Postigo-Martín EP, **González-Santos Á**, López-Garzón M, Martín-Martín LM, Fernández-Lao C. Factors Influencing Quality of Life in Survivors of Head and Neck Cancer: A Preliminary Study. *Semin Oncol Nurs*. 2022 Aug;38(4):151256. doi: 10.1016/j.soncn.2022.151256. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35305841.
5. Lopez-Garzon M, Postigo-Martin P, **González-Santos Á**, Arroyo-Morales M, Achalandabaso-Ochoa A, Fernández-Pérez AM, Cantarero-Villanueva I. Colorectal cancer pain upon diagnosis and after treatment: a cross-sectional comparison with healthy matched controls. *Support Care Cancer*. 2022 Apr;30(4):3573-3584. doi: 10.1007/s00520-022-06803-2. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35028719; PMCID: PMC8857146.
6. **González-Santos Á**, Lopez-Garzon M, Sánchez-Salado C, Postigo-Martin P, Lozano-Lozano M, Galiano-Castillo N, Fernández-Lao C, Castro-Martín E, Gallart-Aragón T,

- Legerén-Álvarez M, Gil-Gutiérrez R, Martín-Martín L. A Telehealth-Based Cognitive-Adaptive Training (e-OTCAT) to Prevent Cancer and Chemotherapy-Related Cognitive Impairment in Women with Breast Cancer: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 10;19(12):7147. doi: 10.3390/ijerph19127147. PMID: 35742400; PMCID: PMC9222777.
7. Lopez-Garzon M, Cantarero-Villanueva I, Legerén-Alvarez M, Gallart-Aragón T, Postigo-Martin P, **González-Santos Á**, Lozano-Lozano M, Martín-Martín L, Ortiz-Comino L, Castro-Martín E, Ariza-García A, Fernández-Lao C, Arroyo-Morales M, Galiano-Castillo N. Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy With PRESIONA, a Therapeutic Exercise and Blood Flow Restriction Program: A Randomized Controlled Study Protocol. *Phys Ther*. 2022 Mar 1;102(3):pzab282. doi: 10.1093/ptj/pzab282. PMID: 35079838.
  8. Postigo-Martin P, Gil-Gutiérrez R, Moreno-Gutiérrez S, Lopez-Garzon M, **González-Santos Á**, Arroyo-Morales M, Cantarero-Villanueva I. mHealth system (ATOPE+) to support exercise prescription in breast cancer survivors: a reliability and validity, cross-sectional observational study (ATOPE study). *Sci Rep*. 2022 Sep 8;12(1):15217. doi: 10.1038/s41598-022-18706-7. PMID: 36076044; PMCID: PMC9458651.
  9. **González-Santos Á**, Postigo-Martin P, Gallart-Aragón T, Esteban-Cornejo I, Lopez-Garzon M, Galiano-Castillo N, Arroyo-Morales M, Illescas-Montes R, Artacho-Cordón F, Martín-Martín L, Forneiro-Pérez R, Lozano-Lozano M, Fernández-Lao C, Ruiz-Vozmediano J, Sánchez-Salgado C, Cantarero-Villanueva I. Neurotoxicity prevention with a multimodal program (ATENTO) prior to cancer treatment versus throughout cancer treatment in women newly diagnosed for breast cancer: Protocol for a randomized clinical trial. *Res Nurs Health*. 2021 Aug;44(4):598-607. doi: 10.1002/nur.22136. Epub 2021 May 7. PMID: 33963594.
  10. Lozano-Lozano M, Galiano-Castillo N, **Gonzalez-Santos A**, Ortiz-Comino L, Sampedro-Pilegaard M, Martín-Martín L, Arroyo-Morales M. Effect of mHealth plus occupational therapy on cognitive function, mood and physical function in people after cancer: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med*. 2023 Mar;66(2):101681. doi: 10.1016/j.rehab.2022.101681. Epub 2022 Nov 30. PMID: 35671976.
  11. Fernández-Gualda MÁ, Ariza -Vega P, Lozano-Lozano M, Cantarero-Villanueva I, Martín-Martín L, Castro-Martín E, Arroyo-Morales M, Tovar-Martín I, Lopez-Garzon M, Postigo-Martin P, **González-Santos Á**, Artacho-Cordón F, Ortiz-Comino L, Galiano-Castillo N, Fernández-Lao C. Persistent pain management in an oncology population through pain neuroscience education, a multimodal program: PaiNEd randomized clinical

trial protocol. PloS One. 2023 Aug 15;18(8):e0290096. doi:10.1371/journal.pone.0290096.PMID:37582097; PMCID: PMC10426993.

### **Comunicaciones a congresos**

La doctoranda destaca las Comunicaciones con relación a la tesis doctoral:

**PÓSTER:** Cognitive impairment in women recently diagnosed with breast cancer and its relationship with physical agility. 1<sup>st</sup> International Congress “Promoting Brain Health Through Exercise Across the Lifespan”. December 9<sup>th</sup>-10<sup>th</sup>, 2021.

**COMUNICACIÓN ORAL:** Factores relacionados con la percepción del rendimiento cognitive en mujeres supervivientes de cancer de mama. VIII Congreso Internacional en Contextos Psicológicos, Educativos y de la Salud. November 28<sup>th</sup> – December 1<sup>st</sup>, 2022.

**PÓSTER:** Alteraciones del desempeño ocupacional en supervivientes de cáncer de mama y la influencia del tiempo tras la quimioterapia. VIII Congreso Internacional en Contextos Psicológicos, Educativos y de la Salud. November 28<sup>th</sup> – December 1<sup>st</sup>, 2022.

### **Otros méritos de investigación**

Revisión de artículos en 4 revistas JCR (JMIR Cancer, Disability and Rehabilitation, European Journal of Cancer Care, Therapeutic Advances in Neurological Disorders, Cancer Investigation).

- 2023- act. Miembro del “Instituto Mixto Universitario de Deporte y Salud “, Universidad de Granada, España.
- 2020 – act. Miembro del grupo de investigación PAIDI BIO-277, en la línea de Investigación en ejercicio físico y cáncer, Universidad de Granada, España.
- 2019 – act. Miembro del Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.Granada, Granada, España.

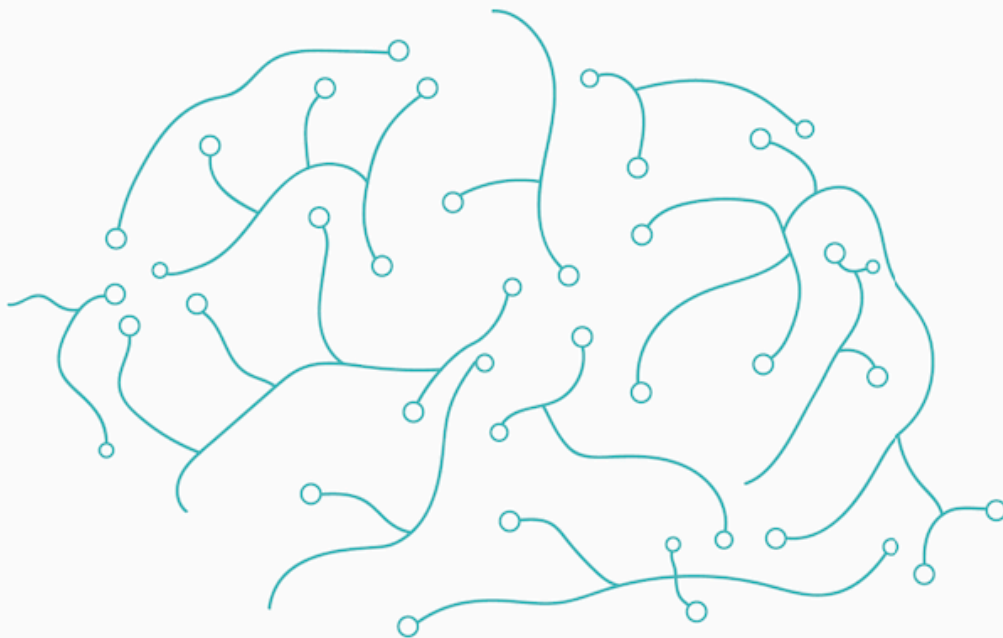
### **Experiencia docente**

Grado en Terapia Ocupacional, Universidad de Granada, España

- 2022 - 2023 Intervención de Terapia Ocupacional en discapacidad musculoesquelética y neurológica del niño y el anciano (1 crédito ECTS)

	Intervención de Terapia Ocupacional en Salud Mental del adulto (13 créditos ECTS)
	Trabajo Fin de Grado (4 créditos ECTS)
2021 - 2022	Intervención de Terapia Ocupacional mediante la elaboración de programas (6 créditos ECTS)
2020 - 2021	Intervención de Terapia Ocupacional mediante la elaboración de programas (6 créditos ECTS)
2019 - 2020	Intervención de Terapia Ocupacional mediante la elaboración de programas (6 créditos ECTS)

# AGRADECIMIENTOS





No te rindas por favor no cedas  
aunque el frío queme,  
aunque el miedo muerda,  
aunque el sol se ponga y se calle el viento,  
aún hay fuego en tu alma,  
aún hay vida en tus sueños,  
porque cada día es un comienzo,  
porque esta es la hora y el mejor momento,  
porque *no estás sola*,  
porque yo te quiero”

**Mario Benedetti**



## Agradecimientos

Imagino que como para muchas personas, para mí, la sección de agradecimientos es una parte tan importante de la Tesis Doctoral como lo es su contenido científico. Como dijo Lorca, y como decidí iniciar el documento, la vida (como la ciencia) es *un laberinto gigante de cruces e intersecciones* en lugar de un camino recto. A lo largo de ese laberinto existen una serie de personas, algunas que están desde el inicio, otras que aparecen en alguna intersección, otras que desaparecen en algún cruce, pero que contribuyen en todas y cada una de las decisiones que tomamos, en los aciertos, los errores, en superar los baches y conseguir las metas, y a las que, por lo tanto, es momento de reconocer ese trabajo de hacerme sentir que *no estoy sola*. Y, como es de bien nacido ser agradecido, esta sección es para vosotros, porque todos los que aparecéis en ella habéis hecho que yo haya llegado hasta aquí, cada uno a vuestra manera.

A mis directoras de tesis: Lydia e Irene. Gracias por darme la oportunidad de emprender este camino de la mano de dos mujeres fantásticas en todos los sentidos que una mujer puede serlo. Me he sentido, me siento y me sentiré siempre muy afortunada por ello. **Lydia**, esto no lo sabes, pero, cuando era tu alumna en el Grado fuiste tú quien despertó en mí la curiosidad y el interés por la docencia y por querer iniciar este camino. Desde que fui tu alumna en el Grado fuiste un referente para mí, por eso te escogí como tutora de TFG, te seguí escogiendo como tutora de TFM y ahora como directora de Tesis. Y te doy las gracias infinitas por haberte acordado de mí, haberme tenido en cuenta tantas veces y por haberme tratado siempre tan bien. Gracias por transmitirme el amor por la Terapia Ocupacional, por enseñarme tanto sobre nuestro trabajo en la oncología, y por diseñar conmigo el programa e-OTCAT del que espero podamos ver sus frutos pronto. Gracias por tus palabras siempre bien dichas, por el saber hacer y por darte cuenta de cuándo he necesitado un *“sal ahí fuera y ve a por todas”*. **Irene**, la mujer huracán como tan bien te describieron el pasado 23 de junio, gracias por darme la oportunidad de trabajar mano a mano contigo. Por tu incansable generosidad tanto en lo personal como en lo profesional. Eres un ejemplo y una inspiración para mí y para todos los que trabajamos contigo. Gracias por tu disponibilidad siempre, por la inteligencia que desprendes, por haberme enseñado tanto sobre los efectos del ejercicio en la salud y por motivarme a explorar cosas nuevas. Por preocuparte por cómo estoy, por escucharme, por aconsejarme

y por buscarme siempre un hueco, acordarte de nosotras para todo y pensar en nuestro futuro. Habéis sido ambas mis “mamis” universitarias y os estoy eternamente agradecida por haber asumido ese papel tan bien.

A mis otras tres fantásticas mujeres e imprescindibles de este doctorado: **María**, **Paula** y **Rocío**. Gracias a las tres por haber hecho tan bonito y divertido el camino, no hubiera sido tan guay sin vosotras. Gracias por vuestra ayuda incondicional, por compartir las desgracias y acabar riéndonos de ellas, y por ser la definición exacta de compañerismo en el trabajo, aunque sé que además de eso, también gané tres grandes amigas con vosotras. Gracias a las tres por ser tan estupendas, inteligentes, buenas profesionales y mejores personas. He aprendido tanto de vosotras que no os lo podéis llegar a imaginar. **María**, gracias por estar siempre disponible para ayudar y celebrar, por ser (y darme) un hogar, y por la buena energía que transmites por donde pasas. **Paula**, gracias por haber estado mano a mano conmigo desde el minuto uno en que pisé la Unidad, cuando me dijiste que para lo que necesitara estabas ahí, y así ha sido desde entonces. **Rocío**, hacedora de *stikers* por excelencia, gracias por enseñarme a sacarle la lengua y una sonrisa a los problemas, por la luz que desprendes y contagias, y por la amistad que me has brindado.

Gracias al grupo de investigación *BIO 277* y al grupo *CUIDATE*, a los que tengo la inmensa suerte de pertenecer. Todos y cada uno de vosotros sois especiales, inspiradores y me siento muy afortunada de haber podido trabajar a vuestro lado y aprendido tantas cosas de vosotros. **Manolo**, **Carolina**, **Noelia**, **Lucía**, **Eduardo** y **Angélica**, es una suerte estar rodeada de personas tan inteligentes no solo en lo profesional sino en todos los aspectos de la vida, con vuestra capacidad de trabajo, vuestra experiencia, conocimiento y capacidad de transmitirlo. Y gracias también por el buen rollo, que es uno de los mejores nutrientes de un grupo. También al resto de compañeros de batalla: **Mari Loli**, **María “Mario”** (aunque para mí eres María Écija) y **Miguel Ángel**, por los consejos, el apoyo y los buenos ratitos dentro y fuera de la Unidad. Gracias en especial a **Mario** por tenderme siempre una mano, aunque no lo pida, y por recordarme siempre que hay que descansar y disfrutar en medio del caos del trabajo (en otras palabras, recordarme la importancia del *equilibrio ocupacional*). Por haber sido también inspiración para mí en investigación y haber tenido la suerte de ser tu alumna. Mencionar también a **Patro**, porque nunca pensé que aquello que tanto me marcó de ti como profesora iba a tener que ponerlo en práctica años después. Gracias por tu ayuda con la docencia, pero sobre todo gracias por todo el

amor que le pones a las clases y los alumnos, porque es algo que transmites y que, a mí, a día de hoy cuando las preparo, me has inculcado. Y hablando de docencia, gracias también **a los alumnos/as de terapia ocupacional** con los que he podido experimentar y disfrutar cada la hora de docencia durante estos cuatro años.

Como olvidarme de esas personas sin las cuales esta Tesis no podría haber salido adelante. Gracias y mil gracias a todas y cada una de las **maravillosas mujeres** que han participado en los estudios y que he podido conocer en todos y cada uno de ellos. Me habéis enseñado a ver la vida con perspectiva, y con la sensibilidad, la fortaleza y el amor con el que tenemos que afrontar cada día. Gracias por vuestro tiempo, generosidad y vuestra entrega incluso en los momentos delicados en los que os llamamos para participar. Gracias por todas las conversaciones sobre anécdotas, actualizarnos y contarnos cosas nuevas que seguían a cada valoración o cada sesión. Gracias por hacernos ver que el trabajo realizado merece la pena porque es lo que de verdad nos mueve a seguir. Y gracias, personalmente, por hacerme crecer como persona y como mujer. Hay ratitos, conversaciones, lágrimas y sonrisas compartidas con vosotras que se me quedan tatuadas en el alma.

To my *Canadian family*. First to all thanks to **Lyn**, for being my supervisor at McMaster and for everything I learnt from you. Thank you for teaching me than having a good cognitive performance is much more than passing a cut-off point on a neuropsychological test. But most of all, thank you for treating me like a member of your family during these three months. Thank you for the Thanksgiving dinner, as well as for all the meals with you and Erwin, for bringing me croquettes to the lab and for making my stay in Canada wonderful. Thanks to **Jackie, Anne, Dimple** and **Emmy** for being a fantastic “small-group” team. Thank you very much to **Jakob** and **Lorie** for opening the doors of your home to me. Thank you for making me feel at home being so far away from home. A little piece of me stayed in Hamilton with all of you. Even before I arrived in Canada, I knew I was surrounded by good people. Now I say that the best thing about this country is not its syrup, landscapes, lakes and waterfalls, I say that the best thing about Canada is the Canadians.

A mis abuelos, **Encarna, Ángel, Rosa y Clemente**, por enseñarme lo verdaderamente importante en esta vida, por construir mi escala de valores y enseñarme el significado del amor más puro, noble y sacrificado que he podido conocer en lo que llevo de vida y el que intento poner a todo, también en el trabajo. Porque hoy estamos de fiesta aquí y sé

que tú, abuela Rosa, vas a abrir la puerta de casa cuando llegue a San Jorge, a decir eso que siempre me dices de “Ay, *mi niña*” y con los brazos bien abiertos me vas a dar un abrazo bien fuerte y muchos besos en el moflete. Pero hoy también están festejando en el cielo. Estoy segura que hay una mujer de ojos azules y una voz dulce cantándome una canción, un hombre muy grande y apuesto bailándola para mí con mucho salero y un hombre “de pata corta” brindando con una copita de vino a mi salud. Os quiero muchísimo “avós” y os echo de menos, pero os siento en cada paso que doy, porque sé que estáis conmigo en todos y cada uno de ellos.

A mis tías y mis tíos por haber confiado siempre en mí y habérmelo demostrado tan bien. A mi tía **Inma** (y segunda madre) por todo lo que me ha inculcado durante toda mi vida, por ser un ejemplo de trabajo y esfuerzo junto con el tío **Tano**, de generosidad y de llevar la alegría siempre por bandera. A mis tíos **Ángel, Jose y Mundi** y las tías **Emilia, Marisa y Marisol**, porque coincidir todos es sinónimo de diversión y de llorar de la risa, y porque en la distancia siempre os he sentido cerca de cada paso que doy. A mis tías **Rosi, Emi** y los **Antonios**, gracias por todo el amor que me dais siempre, por tantos mensajes de “cómo estás”, “vamos, que tú puedes”, y los “tenemos muchas ganas de verte” desde que llegué a Granada para empezar la carrera. A mis tíos **Quini y Mercedes** por los sabios consejos que siempre me han dado, sobre todo cuando se trataba de estar lejos de casa y de quien quieres. Y hablando de tíos, a mis “tíos” **Tere y Mode**, por tratarme y quererme siempre como a una sobrina, porque sé que también que esto os hace mucha ilusión. A mis **primas y primos**, por haber estado ahí y confiado en mí siempre tan ciegamente. A mi prima **Ana** por ser un ejemplo y un apoyo en todo esto dentro de la familia, por los consejos y los podcasts vía WhatsApp desde el principio. A **Carlota**, por ayudarme a centrarme más en sonreír que en preocuparme demasiado, y por tener siempre una palabra de aliento y, aunque yo muchas veces no me los crea, gracias por los “vas a poder, tranquila, vas bien” y también por los “yo te entiendo”. A **Adrián**, por haber estado ahí en los momentos difíciles, por saber ver cuándo necesito un qué tal vas y cuándo es mejor centrarnos en otro tema, por cada visita a mi casa para tomar una cerveza antes de comer cuando estoy en San Jorge, y sobre todo por el cariño y la felicidad que siempre me das cuando estoy contigo e incluso lejos. A **Cristina, chochi**, por las largas conversaciones acerca de confiar en uno mismo, por enseñarme a ponerle amor a todo aquello que uno hace y por hacerme ver que las carreras de fondo es mejor *jugarlas* que sufrirlas, para

poder disfrutar de lo que duren. Gracias por esa paleta de colores que siempre llevas bajo el brazo y con la que coloreas cada capítulo de mi vida.

A mis amigas, las de aquí, las de allí, a todas. A mis amigos. Gracias por demostrarme siempre el orgullo y el apoyo que podéis sentir y brindarme, respectivamente. En especial a los míos de San Jorge, a mis “**7 locas**” y a “**los niños**” a quienes echo de menos desde el día que me vine a Granada por primera vez. Uno de mis deseos siempre va a ser que *ojalá algún día pueda tener a mis amigos en un mismo lugar*. Gracias por la sorpresa de mis 18 antes de venirme a Granada, la de antes de irme a Bruselas y la de antes de irme a Canadá. Gracias por compartir todas mis alegrías conmigo, eso hace mucho más valioso cada paso y cada logro en el camino. A las de mi cuarteto: **Paula, Rosario y María**, por llegar en mi primera parada en Granada y seguir ahí, a pesar de los meses sin vernos, por demostrarme que no importa el tiempo sino la calidad de él, y por ser una fuente de inspiración para mí como terapeutas ocupacionales desde que os conozco. A **Carmen**, que fuiste una de las que más me impulsó a embarcarme en esta ¿aventura?, gracias por haber hecho de Granada un hogar y por haber hecho durante todos estos años de compañera, amiga y esposa (*Pepa*). A **Juan José**, gracias por todo lo que hace por mi familia y por sus sabios consejos durante todo este camino, gracias especialmente por el consejo que me dio aquel verano de 2014 sobre Granada, porque fue parte del impulso que hace que hoy esté aquí.

A mi hermano **Jorge**, porque con contigo aprendí a cuidar y aprendí a valorar la importancia que tienen los cuidados. Gracias por motivarme sin quererlo a escoger mi profesión, por enseñarme a querer sin límites. Gracias por darme tantas lecciones, algunas a propósito y otras sin pretenderlo. Gracias porque aprendo mucho de ti, aunque a veces seamos como el perro y el gato. Aunque te despierte por las mañanas, te haga cosquillas en los pies mientras duermes la siesta y te salpique con agua fría cuando estés distraído, no te olvides que te quiero mucho.

Gracias infinitas a ti, **Javi**, que llegaste en uno de los cruces del ecuador de esta etapa dispuesto a quedarte a pesar de las piedras en el camino y de los cerros en el cuentakilómetros. Gracias por llegar a mi vida y enseñarme que lo más valioso que podemos regalarle a alguien es nuestro tiempo y atención. Gracias por enseñarme a compartir, a ser paciente, a querer ser cada día mejor por un mismo objetivo. Por estar a mi lado en los días más duros, que ha habido muchos, por celebrar las buenas noticias

conmigo, empujarme cuando me hacía falta ese impulso y por hacerme creer por activa y por pasiva en mí. Gracias por hacerme sentir tan querida y especial. Gracias por regalarme la sensación de abrir la puerta y recibir ese abrazo que tanto se espera y necesita, sea cual fuere la hora. Gracias por bailar conmigo con música y sin ella. Te quiero mucho y le pido a Dios que sean muchos los éxitos de cada uno que celebremos juntos.

Quiero acabar con vosotros. GRACIAS a las dos personas a las que dedico esta Tesis: mis padres, **Encarni** y **Clemente**. Mami y papi, es una bendición para mí ser vuestra hija. Creo que nunca encontraría las palabras exactas para poder agradeceros todo lo que habéis hecho por mí en mis 27 años. Gracias, mami, por ser la persona más buena que conozco, por enseñarme que eso siempre tiene que ir por delante de todo. Gracias por recordarme tantas veces de pequeña que *pase lo que pase, siempre me querrás de corazón*. Gracias por esforzarte en entender en todo momento en qué estaba trabajando tu hija, por tus croquetas que han sido en la distancia la mejor forma (y la más rica) de tener la casa cerca. Gracias por ser esa fuente de amor inagotable y por ser mi mejor amiga. Gracias, papi, porque eres mi máximo ejemplo de responsabilidad, trabajo y entrega por lo que uno quiere y por quien uno quiere. Por tu brillo en los ojos cada vez que alguien te habla bien de mí y del niño. Y por defendernos siempre, ante todo. Gracias por todo lo que trabajas porque sé que gran parte de lo que tengo se lo debo a tu sudor. Gracias por todo el tiempo de calidad que pasamos los 4 juntos. Gracias a los dos por la confianza ciega en mí, por el orgullo que siempre habéis mostrado por vuestra hija, a pesar de los errores que haya podido cometer. No os imagináis lo que os echo de menos en mi día a día cuando estoy lejos. Ojalá pudiera reorganizar el mapa de España a mi manera. Os quiero muchísimo. El logro más valioso que podía conseguir lo he tenido siempre y es mi familia.

Os quiero a todos.

Gracias por estar ahí.

Ángela

