



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

EFFECTIVIDAD DE UNA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL PARA LA PREVENCIÓN DE RECIDIVAS EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA

Mar Fernández Nafría

Máster Universitario en Investigación en Salud y Estilos de Vida

Centro de Estudios de Postgrado

Año Académico 2019-20

EFFECTIVIDAD DE UNA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL PARA LA PREVENCIÓN DE RECIDIVAS EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA

Mar Fernández Nafría

Trabajo de Fin de Máster

Centro de Estudios de Postgrado

Universidad de las Illes Balears

Año Académico 2019-20

Palabras clave:

Desnutrición, caquexia, sarcopenia, alimentación, nutricionistas, actividad física,
recurrencia local de neoplasia, carcinogénesis, cáncer de mama.

Tutor: Dr. Antoni Aguiló Pons

Índice

| | |
|---|----|
| Resumen..... | 3 |
| Abstract..... | 4 |
| 1. Justificación del tema | 5 |
| 2. Fundamentación y orientación teórica | 7 |
| 2.1 Consideraciones durante el tratamiento primario en el cáncer de mama | 7 |
| 2.1.1 Reacciones desadaptativas y de toxicidad..... | 7 |
| 2.1.2 Evolución del diagnóstico de malnutrición e implicaciones | 9 |
| 2.1.3 Características de la evolución de la composición corporal en el cáncer de mama | 11 |
| 2.1.4 Herramientas de diagnóstico | 12 |
| 2.1.5 Como conclusiones de este apartado, resaltamos:..... | 13 |
| 2.2 Principales líneas de actuación durante el tratamiento de quimioterapia..... | 13 |
| 2.2.1 Asesoramiento nutricional..... | 13 |
| 2.2.2 Ácidos grasos omega 3 | 14 |
| 2.2.3 Vitaminas antioxidantes..... | 14 |
| 2.2.4 Vitamina D..... | 15 |
| 2.2.5 Fórmulas enterales con inmunonutrientes | 16 |
| 2.2.6 Actividad física | 17 |
| 2.2.7 Factores de riesgo durante el tratamiento | 17 |
| 2.2.8 Conclusiones sobre las medidas más adecuadas durante la quimioterapia..... | 18 |
| 2.3 Implicaciones tras la finalización de la quimioterapia..... | 18 |
| 2.4 Principales líneas de actuación tras la finalización de la quimioterapia | 19 |
| 2.4.1 Modelos teóricos de motivación y adhesión..... | 20 |
| 2.4.2 Intervención dietética. | 21 |
| 2.4.2.1 Productos de origen vegetal..... | 21 |
| 2.4.2.2 El consumo de soja en las supervivientes de cáncer de mama..... | 22 |
| 2.4.2.3 El papel de la dieta Mediterránea | 22 |
| 2.4.2.4 Consideraciones sobre grupos de alimentos específicos..... | 23 |
| 2.4.2.5 Consideraciones sobre los macronutrientes | 23 |
| 2.4.3 Dieta y salud mental | 24 |
| 2.4.4 Dieta y actividad física..... | 25 |
| 2.4.5 Actividad física..... | 25 |
| 3. Objetivos..... | 27 |
| 4. Metodología..... | 28 |

| | |
|---|----|
| 4.1 Población de referencia | 28 |
| 4.2 Población de estudio | 28 |
| 4.3 Criterios de inclusión y de exclusión | 28 |
| 4.4 Cálculo del tamaño muestral | 29 |
| 4.5 Diseño del estudio | 30 |
| 4.5.1 Variables dependientes principales e instrumentos de medida | 30 |
| 4.5.2 Variables dependientes secundarias e instrumentos de medida..... | 30 |
| 4.5.3 Variables independientes e instrumentos de medida | 31 |
| 4.6 Clasificación de la muestra | 34 |
| 4.7 Planificación del protocolo | 34 |
| 4.7.1 Reclutamiento | 34 |
| 4.7.2 Recogida de datos e implementación de las sesiones..... | 34 |
| 4.8 Análisis de datos | 35 |
| 5. Consideraciones finales..... | 37 |
| 5.1 Aspectos éticos | 37 |
| 5.2 Plan de trabajo..... | 38 |
| 5.3 Divulgación de los resultados..... | 39 |
| 5.4 Sesgos y limitaciones | 39 |
| 5.5 Utilidad práctica de los resultados..... | 41 |
| 6. Bibliografía | 42 |
| 7. Anexos | 59 |

Resumen

Antecedentes

El cáncer de mama es el cáncer más común en mujeres, siendo diagnosticados más de 700 casos cada año en Baleares. Existe una evidencia creciente de que los estilos de vida como la dieta y la actividad física pueden estar asociados con la aparición de la malnutrición en sus distintas formas y a su vez con un peor pronóstico y mayor mortalidad. Este protocolo propone una intervención nutricional y de actividad física durante el tratamiento primario con quimioterapia y una vez finalizado, durante los 5 años siguientes hasta el alta definitiva. Los objetivos principales de este proyecto son reducir las recidivas y finalmente la mortalidad total.

Metodología

El estudio consiste en un estudio multicéntrico, realizado en los hospitales públicos de Mallorca que incluirá a las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en la isla. El estudio consiste en un ensayo clínico aleatorizado, en el que la unidad de aleatorización será el subtipo histoquímico del cáncer de mama y la presencia de malnutrición. También será controlado, simple ciego, paralelo en dos ramas que converge en el ámbito de la nutrición y la oncología.

La intervención consistirá la realización de una serie de sesiones donde se pautarán recomendaciones nutricionales y de actividad física personalizadas. Estas irán enfocadas a detectar de manera precoz la malnutrición, evitar su aparición, reducir los efectos secundarios del cáncer y la quimioterapia, prevenir el exceso de masa grasa y mejorar la calidad de vida.

Consideraciones

El protocolo contempla y trata de reducir los posibles sesgos y limitaciones existentes. Se consideran los aspectos éticos pertinentes, la privacidad y la dignidad de las participantes. Mediante la implementación del protocolo, se espera arrojar una base sólida de conocimiento sobre el tratamiento adyuvante adecuado en las pacientes con cáncer de mama y poder mejorar su pronóstico y calidad de vida, finalmente reduciendo la tasa de recidivas y mortalidad.

Abstract

Background

Breast cancer is the most common cancer in women, with more than 700 cases diagnosed each year in the Balearic Islands. There is an increasing evidence that lifestyles such as diet and physical activity may be associated with the appearance of malnutrition in its different forms and may be related with worse prognosis of the disease and higher mortality. This protocol proposes a nutritional and physical activity intervention during the primary treatment with breast cancer chemotherapy and once completed, during the following 5 years until final discharge. The main objectives of this project are to reduce recurrences and overall mortality.

Methodology

It is a multicenter study, carried out in the public hospitals of Mallorca that includes women diagnosed with breast cancer in the island. The study consists of a randomized clinical trial, in which the randomization unit will be the histochemical subtype of breast cancer and the presence of malnutrition. It will also be controlled, simple blind, parallel in two branches that converge in the field of nutrition and oncology.

The intervention consists of a series of sessions where personalized nutritional and physical activity prescriptions are made. Those will be focused on detecting malnutrition, preventing their occurrence, reducing the side effects of cancer and chemotherapy, and also preventing excess of fat mass and improving quality of life.

Considerations

The protocol contemplates and tries to reduce possible biases and limitations. Ethical aspects are considered, as well as the privacy and dignity of the participants. By implementing the protocol, it is expected to set a solid base of knowledge about the appropriate adjuvant treatment in patients with breast cancer and to improve their prognosis and quality of life, ultimately reducing the rates of recurrence and mortality.

1. Justificación del tema

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres(1). De hecho, en el 2020 se prevé en España una incidencia aproximada de más de 33.000 nuevos casos y en el año 2018, se declararon 32.953 casos y 6.600 muertes en toda España(2). En Baleares se estima que un 28%(3) de los 5.700 cánceres diagnosticados anualmente en mujeres serán cáncer de mama(4). Los avances en la detección y diagnóstico han permitido que la mayoría de las veces se detecten en un estadio temprano (I-III); aun así, se estima que, de estos diagnósticos, entre el 20-30% experimentará metástasis, con una supervivencia media estimada de 2 a 3 años(5). Estas mejoras en la detección y el incremento en el número de factores de riesgo ha elevado el registro de casos e incidencia durante los últimos 20 años(6).

No obstante, a pesar de la vigencia de esta patología, los datos que se manejan son muchas veces imprecisos o incompletos(7). El cáncer de mama se debe clasificar en función de sus diferentes subtipos moleculares intrínsecos(8). Se recomienda el uso de distintas herramientas de clasificación basadas en análisis inmunohistoquímicos como de la presencia o ausencia de receptores de estrógenos, receptores de progesterona y presencia del receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER)(8). De hecho, se ha constatado que el pronóstico de la enfermedad difiere en gran medida en función de la presencia de receptores o no, siendo el subtipo triple negativo, con ausencia de los 3 receptores, el que tiene peor supervivencia general(9), especialmente por no ser pacientes candidatas a terapias hormonales(10).

Existen distintos tratamientos que permiten tratar el cáncer de mama. Uno de los más comunes es el tratamiento con quimioterapia(11-13). La quimioterapia, usada habitualmente para combatir el cáncer, afecta a las células cancerígenas, que tienen la característica de poseer un patrón de división acelerada. Sin embargo, también pueden afectar a otras células del cuerpo, especialmente las que sigan un patrón de división semejante pero también a otros tipos celulares sin un patrón de división tan acelerado(14). La afectación puede ser de manera transitoria(15) o permanente(15,16), aunque puede predisponer al desarrollo de otras patologías como, por ejemplo, la osteoporosis, artralgia o elevado número de sofocos(17). El

tratamiento oncológico también puede predisponer a la aparición de malnutrición. Se ha observado que la aparición de malnutrición es un peor pronóstico de la mortalidad que la localización y tipología del tumor(18). La malnutrición también se relaciona con las tasas de recidivas. Una recidiva es la reaparición del tumor maligno tras un periodo más o menos largo de ausencia de enfermedad (19). Hay factores no modificables como la existencia o no de receptor hormonal que pueden condicionar las tasas de recidivas(20), pero existen otros en mayor grado modificables, como la malnutrición, que también las condicionan(21).

Existen multitud de guías con recomendaciones nutricionales, de actividad física y de descanso a seguir por el paciente oncológico desde entidades como la Sociedad Europea de Nutrición Clínica (ESPEN)(22) y otras plataformas(23), muchas de ellas avaladas por ensayos clínicos(24). A pesar de la recomendación de implementar estas pautas, se aconseja, en última instancia, individualizar el abordaje nutricional adyuvante(25) mediante distintas estrategias de adherencia adaptadas a cada paciente(26).

El abordaje al problema de la malnutrición refleja un vacío en el registro de datos clínicos, incluso, tan relevantes como el peso(27). Por otro lado, hay poca evidencia que nos permita observar la actuación clínica ante la presencia de malnutrición. También se refleja en los escasos estudios existentes, que esta actuación es muchas veces tardía e insuficiente(28,29).

Un estudio de carácter cualitativo desarrollado en mujeres con cáncer de mama en Estados Unidos refleja que cada mujer experimenta el cáncer de mama de una manera personal y distinta. No obstante, se pueden observar algunas sugerencias comunes en las mujeres que habían recibido quimioterapia tras el cáncer de mama. Por ejemplo, (1) la necesidad de tener más información, especialmente una vez acabado el tratamiento de quimioterapia, (2) la necesidad de mayor seguimiento y aclaraciones relacionadas con las conductas y los hábitos, remarcando la idea de que no necesariamente deberían ser emitidas por el oncólogo, sino por un profesional capacitado para ello(30).

La marcada tasa de complicaciones que se producen con el cáncer de mama, junto con la actual falta de evidencia confirmada que justifique la implementación de actuaciones nutricionales y de actividad física a largo plazo, son fundamentos que justifican la necesidad de la puesta en práctica de protocolos nutricionales que aporten mayor evidencia a la justificación del trabajo multidisciplinar en el paciente oncológico por cáncer de mama. Este trabajo tiene como objetivo fundamental revertir la malnutrición en sus diferentes presentaciones, así como para paliar las reacciones adversas de la quimioterapia y disminuir el exceso de masa grasa, reduciendo las tasas de recidivas y mortalidad e incrementando la calidad de vida.

2. Fundamentación y orientación teórica

2.1 Consideraciones durante el tratamiento primario en el cáncer de mama

2.1.1 Reacciones desadaptativas y de toxicidad

Los tratamientos más habituales que se usan en el tratamiento contra el cáncer de mama son la cirugía, la radioterapia, la hormonoterapia, terapia endocrina y la quimioterapia, siendo frecuente que se realicen combinaciones de los anteriores como estrategia de intervención(12,13), aunque la quimioterapia es el más utilizado(11). En la actualidad podemos identificar distintos tipos de quimioterapia, siendo más común las combinaciones de antraciclinas y taxanos. Estos tratamientos se suelen caracterizar por su agresividad y generación de reacciones adversas(13).

Resulta importante considerar estas reacciones adversas y la clínica presentada por el paciente, pues comprometen la finalización del tratamiento prescrito y, por tanto, el desarrollo del propio cáncer y la supervivencia(31).

Para minimizar la aparición de las reacciones adversas en el paciente, las combinaciones suelen aplicarse en consideración a los distintos mecanismos de acción, así como distintas farmacocinéticas y perfiles de toxicidad de los fármacos administrados(32). No obstante, como ya hemos comentado, es frecuente la

aparición de reacciones. Estas dependen de las características individuales de la persona como la edad, comorbilidades, interacciones medicamentosas, factores genéticos y posibles alergias. Adicionalmente, se ha propuesto que ciertos polimorfismos genéticos también pueden modular la predisposición a presentar diferentes reacciones contra la quimioterapia(13).

Según el Instituto Nacional del Cáncer (33), estas reacciones se pueden clasificar según su grado de toxicidad y pueden contribuir al proceso de malnutrición del paciente. El siguiente gráfico, señala la clasificación de las distintas formas de toxicidad.



Ilustración 1. Efectos adversos de la quimioterapia. Elaboración propia.

Al margen de las reacciones adversas producidas por la quimioterapia, se producen alteraciones en el metabolismo de los nutrientes en las etapas más tempranas del cáncer de mama y de manera previa al inicio de la quimioterapia. Estas alteraciones se han observado en cambios en el metabolismo mitocondrial y/o la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el músculo; que

desencadenarán mayor fatiga muscular percibida(14). También se han observado cambios en los niveles de interleuquinas como la IL-6 o el TNF-alfa, de manera previa a la quimioterapia(34) y se ha relacionado su concentración elevada en sangre con una menor supervivencia, especialmente en el subtipo histoquímico con sobreexpresión de la proteína HER(35).

Al mismo tiempo, el diagnóstico del cáncer puede generar en el paciente miedo, ansiedad y depresión. Estas reacciones desadaptativas pueden provocar una alteración de la ingesta de alimentos que contribuirá en el deterioro progresivo del estado nutricional del paciente(36).

Los factores sociodemográficos, así como la calidad de vida percibida afectarán, en parte, a la clínica presentada y al afrontamiento del cáncer, siendo las mujeres con mayor nivel de estudios las que presentan mayor tendencia a percibir una fuerte amenaza por su porvenir(13). El estado conyugal o tener pareja estable podría producir una mejora si la relación es de calidad. No obstante, los estudios señalan que en un tercio de los casos se deteriora la relación, perdiendo todo efecto protector(13,37). Se sugiere la importancia de la medición de la calidad de vida para evaluar los resultados del tratamiento pues incorpora aspectos como el apoyo psicosocial(38) y se relaciona directamente con la clínica presentada(39).

Es frecuente que tras múltiples reacciones de toxicidad provocadas tanto por el tratamiento como por el trascurso de la enfermedad, se presente la malnutrición(5).

2.1.2 Evolución del diagnóstico de malnutrición e implicaciones

La malnutrición, cuya definición tradicional la clasifica como una desnutrición resultante de una ingesta inadecuada, de mayores requerimientos nutricionales, alteraciones en la absorción de alimento y transporte de nutrientes o cambios en la utilización de nutrientes(40), al estar relacionada con el cáncer engloba distintas afecciones, como la caquexia, la sarcopenia y la dinapenia. Existe una falta de consenso en sus definiciones, pues han ido evolucionando rápidamente con los años y con los progresos en los métodos de diagnóstico(41,42).

No obstante, a pesar de la falta de consenso en los estudios respecto al criterio diagnóstico de elección, las distintas formas de malnutrición se asocian a una tolerancia reducida al tratamiento contra el cáncer, con mayor tasa de comorbilidades(43), una reducción de la calidad de vida(44), progresión más rápida de la enfermedad(32,45), deterioro del sistema inmunitario(35) y una reducción de la supervivencia(46–48) de entorno el 68%, tal y como indica un metaanálisis(41).

Caquexia y sarcopenia

Inicialmente se consideraba que en la caquexia por cáncer debía producirse una reducción de la masa muscular junto con la grasa(14) y se utilizaba una pérdida de peso superior al 5% como criterio diagnóstico (27). No obstante, estudios más recientes consideran la caquexia, cuando se produce una pérdida no intencional de masa muscular esquelética(28), de manera independiente a la pérdida o no de tejido graso, lo que también corresponde a la definición de sarcopenia(49,50). Podríamos considerar que la principal diferencia entre ambas, es que la sarcopenia puede cursar con la edad mientras que la caquexia implica una disrupción de las citoquinas y del balance inflamatorio del cuerpo, aunque los estudios disciernen en muy bajo grado el uso de un término u otro(40).

Respecto a la reducción de la masa muscular, esta proporciona más información pronóstica que la presencia de neoplasia maligna avanzada(5,51). Se sugiere que la causa pueda ser debida a que el músculo actúe como un compartimento de energía y se use en los períodos catabólicos generados por el cáncer y la quimioterapia (41). También, que la mayor toxicidad se deba a que menor masa muscular genere mayor concentración del fármaco en el plasma y se modifique la farmacocinética teórica(49). De este modo, modificar la dosis planificada previamente a medida que cambia la composición corporal podría ser una estrategia adecuada en pacientes sarcopénicos para prevenir toxicidad(44).

Dinapenia

En el proceso de malnutrición, conviene considerar la dinapenia, definida como la disminución de la contractilidad y pérdida de fuerza muscular(52). La atrofia muscular afecta a la tasa metabólica y a la capacidad aeróbica(5,45), resultando en un deterioro del rendimiento físico(43). Se sugiere que la disminución de la

actividad física tras el diagnóstico del cáncer de mama podría contribuir al proceso de dismetabolismo(5,41), junto con una inadecuada dieta(38). También se ha propuesto que alteraciones en el recambio proteico modularían las vías metabólicas del músculo esquelético, alterando la función mitocondrial e inflamación inherente al crecimiento del tumor, lo que contribuiría a la mayor fatiga muscular(53). Para tratar de corroborar estas hipótesis, se han inyectado citoquinas en modelos animales reduciendo la fatiga muscular percibida(34).

2.1.3 Características de la evolución de la composición corporal en el cáncer de mama

La población diagnosticada de cáncer de mama presenta elevadas tasas de prevalencia en sobrepeso y obesidad(39). Además, el cáncer de mama tiende a enmascarar la malnutrición por la ganancia de tejido adiposo(39), especialmente cuando se combina con tratamiento hormonal(54), observando una bajada de peso entorno el 20% y siendo esta bajada menor que en otros cánceres(28,55).

El hecho de que cada tipo de cáncer posea unas características determinadas en la forma de malnutrición, ha impulsado la evolución en los criterios diagnósticos y algunos autores han dado un paso más en la definición de la caquexia o sarcopenia por cáncer, determinando la necesidad de analizar la densidad del músculo.

La densidad muscular hace referencia a la infiltración de células de grasa dentro del tejido muscular, lo cual disminuye su densidad en comparación con músculo sin infiltración de grasa al utilizar técnicas de imagen(43).

La baja densidad muscular también parece establecerse como un criterio importante, condicionando una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias en caso de cirugía y siendo más significativa que la propia sarcopenia o la masa muscular absoluta en el transcurso de la enfermedad(44). Esto puede deberse a que individuos con índice de masa corporal (IMC) indicativo de obesidad presentaban una masa muscular total mayor que otros individuos con IMC indicativo de normo-peso, pero menor densidad muscular y peor transcurso de la enfermedad(43).

Se ha sugerido que la grasa infiltrada en el músculo promovería inflamación sistémica crónica de bajo grado y resistencia a la insulina, menores niveles de

leptina circulante y la expresión alterada de adipocina (pro-inflamatoria), lo que podría reducir las defensas del cuerpo y estimular el crecimiento de la neoplasia(41,56,57).

2.1.4 Herramientas de diagnóstico

Existen numerosas modalidades y herramientas para realizar un diagnóstico del estado nutricional y todavía se están determinando las más adecuadas para el cáncer de mama(58). La antropometría, que puede resultar conveniente en otras situaciones, no resulta válida para el diagnóstico de malnutrición del paciente con cáncer por posible aparición de linfedema o de ascitis, o bien deshidratación por diarrea y vómitos(50).

En la actualidad, las técnicas de imagen que permiten evaluar la masa muscular y la densidad del músculo, reflejada en la capacidad de atenuación de la imagen(43), son las modalidades más recomendadas de diagnóstico(58), entre ellas encontramos la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), la radiografía y la resonancia magnética como las opciones más recomendables para un análisis de la composición corporal preciso y específico(59).

Se sugiere el uso de marcadores de inflamación sistémica como las ROS(60) para la detección precoz de la dispenia, pues estos marcadores también se asocian a la anorexia y pérdidas aceleradas del músculo esquelético(52). También se han propuesto métodos relativamente más sencillos y económicos, como la medición de la fuerza de agarre voluntaria máxima o dinamometría, que es, además, rápida y mínimamente invasiva(61). Varios estudios han determinado que en pacientes de diversos rangos de edad, la reducción de la fuerza muscular era un parámetro más significativo que la masa muscular para estimar la supervivencia(47,48).

Por último, entre los métodos de diagnóstico más tradicionales, existen diversos cuestionarios que procuran un acercamiento efectivo al diagnóstico de malnutrición, siendo la Mini Evaluación Nutricional (MNA) y el cuestionario generado por el paciente de Evaluación Subjetiva Global (VGS) algunos de los más utilizados y que, ante la falta de recursos de técnicas de imagen y resultan más

sensibles que otros parámetros como el IMC (57,62) o que pruebas de laboratorio (albúmina, creatinina, hemoglobina, etc.)(63).

2.1.5 Como conclusiones de este apartado, resaltamos:

La evidencia actual apunta a que el proceso de malnutrición por cáncer es difícilmente reversible(28); por ello, una detección temprana junto con una intervención multidisciplinar resulta fundamental para prevenir su progresión(14) y aliviar la carga de la enfermedad en los pacientes(14).

A su vez, dada la alta prevalencia de obesidad en el momento del diagnóstico y que un índice de masa corporal indicativo de obesidad se asocia con un mayor riesgo de recurrencia del cáncer de mama(39,50,57) y menor supervivencia(54) resulta esencial considerar todos estos aspectos en el abordaje de la malnutrición en el cáncer de mama(41).

2.2 Principales líneas de actuación durante el tratamiento de quimioterapia

2.2.1 Asesoramiento nutricional

Por asesoramiento nutricional, la Organización Mundial de la Salud define "aquel proceso de comunicación profesional repetido que tiene como objetivo proporcionar a los pacientes una comprensión profunda de los temas nutricionales que pueden conducir a cambios duraderos en los hábitos alimenticios. Tiene en cuenta el gasto de energía en reposo, el estilo de vida, el estado de la enfermedad, la ingesta actual, las preferencias alimentarias y los síntomas de la enfermedad. Críticamente, transmite razones para recomendaciones nutricionales y motiva la adaptación a requerimientos nutricionales alterados"(38).

Este asesoramiento debe considerar tanto el exceso de alimentación como la inanición(60), el consumo de una dieta equilibrada y variada(64) así como el uso de suplementos específicos, manteniendo las recomendaciones nutricionales actualizadas y basadas en una evidencia sólida(22,29,65). También se considera la recomendación de recetas adaptadas a las necesidades y circunstancias del paciente(66) y asesoramiento respecto a prácticas que incorporen mayor seguridad

alimentaria para evitar contaminación microbiológica ante un sistema inmune debilitado(67).

Se recomienda el cálculo de los requerimientos nutricionales desde el momento de la detección del cáncer, considerando los distintos efectos adversos que puedan producirse, así como instaurando enriquecimiento calórico y proteico en caso de producirse anorexia(22). La monitorización de ciertos electrolitos así como de ciertos oligoelementos también debe realizarse pues se han relacionado con la aparición de hiponatremia (8,53).

2.2.2 Ácidos grasos omega 3

Actualmente, queda en entredicho la suplementación con ácidos grasos omega-3, los cuales podrían mejorar la eficacia y la tolerancia de la quimioterapia mediante modulación de la actividad de la ciclooxigenasa 2, de la inflamación y otras vías de señalización relacionadas con la expresión de genes implicados en la patogénesis del cáncer y la inflamación sistémica. No obstante, debido a la elevada poliinsaturación de estos omega 3, y a su capacidad de oxidación, estos hallazgos deberían aplicarse con cautela(68) a la espera de incrementar la base científica que apoye su recomendación.

2.2.3 Vitaminas antioxidantes

El uso de suplementos vitamínicos antioxidantes (Vitaminas C, E y A) durante la quimioterapia resulta controvertido, en parte debido al efecto potencial que los antioxidantes tendrían en la reducción de la eficacia de la citotoxicidad relacionada con la quimioterapia y que resulta esencial para combatir las células cancerígenas. Además, un metaanálisis recalcó la falta de estudios que evalúen los efectos a largo plazo de la suplementación con vitaminas antioxidantes durante la quimioterapia sobre la recurrencia y supervivencia(64). Los escasos estudios existentes presentan evidencias dispares, un estudio señala que la toma de multivitamínicos ricos en carotenoides (pro-vitamina A) se relacionó con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer de mama, mientras que la suplementación con las vitaminas C y E se relaciona con menor número de recurrencias y menor riesgo de mortalidad(29).

Resulta necesario indicar que en un ensayo aleatorizado realizado en mujeres con cáncer de mama que evaluó una dieta con una frecuencia elevada de consumo de frutas y verduras, con al menos 12 frutas por semana, que representan aproximadamente 80mg de beta-caroteno y 1000 mg de vitamina C al día, no presentó interacción, ni perjudicial ni beneficiosa, con la eficacia de la quimioterapia y la radioterapia(69).

2.2.4 Vitamina D

Se ha evaluado cómo en el momento del diagnóstico de cáncer de mama se suele presentar un elevado déficit de vitamina D(70). Si bien es cierto que esta carencia es más pronunciada durante el otoño e invierno y a latitudes más bajas, se ha excluido un origen meramente estacional y las causas son relativamente desconocidas(71); La quimioterapia también impacta sobre los niveles de vitamina D, reduciendo todavía más los niveles séricos(72) .

Se sugiere la importancia de la monitorización de la vitamina D ya que ha sido incluida en la transcripción de varios genes implicados en la salud general, carcinogénesis y metástasis, como el crecimiento celular, la diferenciación, apoptosis, angiogénesis e inflamación. Determinados polimorfismos podrían afectar a la respuesta ante la suplementación con vitamina D, por ejemplo, reduciendo los biomarcadores inflamatorios(73). También se ha relacionado la restauración de los niveles de vitamina D con una menor intensidad de la artralgia secundaria al cáncer de mama(74). Un metaanálisis señala que la deficiencia de vitamina D se asocia con mayor riesgo de progresión y mortalidad en los cánceres de mama (75) aunque factores como el consumo de alcohol y el peso podrían estar sesgando esta relación (76). Se sugiere que la posible pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento del cáncer, así como el dolor musculoesquelético pueden estar relacionados con niveles bajos de vitamina D (74,77).

Aunque existe un consenso en los niveles sanguíneos óptimos de vitamina D(71), la suplementación recomendada resulta algo controvertida. Ello se debe a que en pacientes que reciben quimioterapia adyuvante se ha demostrado que la administración “tradicional” de 400 UI (10mcg) de vitamina D3 por día no es

suficiente para compensar la deficiencia de vitamina D presente en la mayoría de los casos(77,78).

Actualmente, el límite de toxicidad de la vitamina D es de 50,000 UI/semana, y distintos estudios han intentado instaurar protocolos de suplementación que resulten más efectivos sin generar reacciones adversas. Un estudio administró el equivalente a 13,600 UI por semana durante tres meses, y solo el 52.1% de las pacientes alcanzaron niveles séricos adecuados(74). Ante estos datos, se ha propuesto la formulación oral de vitamina D de 8,000 UI/día durante 8 semanas como un régimen seguro para corregir la insuficiencia de vitamina D en estos pacientes(75).

Finalmente, sea cual sea el protocolo de suplementación, debe considerarse la marcada respuesta individual en cada usuario, por factores como la obesidad, la administración simultánea de alimentos y la ingesta simultánea de calcio(74), que requieren un protocolo de administración individualizado.

2.2.5 Fórmulas enterales con inmunonutrientes

El aporte de aminoácidos específicos como la glutamina, arginina y leucina(79) así como algunos nucleótidos de RNA, mediante fórmulas enterales se conoce con el nombre de inmunonutrición.

Esta estrategia cuenta ya con un grado A de evidencia en algunas cirugías de cáncer como el digestivo(80), así como resulta recomendada para el cáncer de colon(81). En estos casos, su administración se aconseja sea cual sea el estado nutricional del paciente, aunque se especifican distintos protocolos de suplementación en función de si se ha diagnosticado malnutrición de manera previa(82).

Existe literatura en pacientes con cáncer de mama que, sin implementar el término de inmunonutrición, también hacen recomendaciones del uso de fórmulas enriquecidas en leucina para disminuir el catabolismo proteico y fórmulas enriquecidas en arginina para estimular la inmunidad(22). Se ha relacionado el agotamiento sistémico de glutamina con mayores tasas de morbilidad y mortalidad(52).

No existe tanta investigación que evalúe el papel de la inmunonutrición en el caso del cáncer de mama, pero podemos encontrar un estudio que evaluó cómo a pesar de que no se reducen las tasas de incidencia de mucositis oral, diarrea o esofagitis, sí que se disminuye la gravedad de dichos síntomas, así como se reducen las tasas de bajada de peso(83). Todo ello sugeriría que ésta podría ser una buena estrategia para prevenir y/o evitar la malnutrición(84).

2.2.6 Actividad física

La práctica de actividad física, así como la implementación de intervenciones que aumentan la actividad física, de tipo aeróbico y de resistencia, ha demostrado sus beneficios tanto para evitar una reducción en la masa muscular como para evitar la pérdida de densidad ósea que tiende producirse con ciertos tratamientos hormonales (12). Por otra parte, reduce la fatiga y aumenta la calidad de vida(31,41).

Un meta-análisis encontró una disminución significativa del riesgo de mortalidad por causas específicas y cáncer de mama en aquellas mujeres que presentaron niveles más altos de actividad física tras el diagnóstico(85). Se ha observado liberación muscular de glutamina tras el ejercicio físico, reduciendo las posibilidades de que ocurra un agotamiento sistémico y pudiendo ser una de las causas de la reducción de la morbilidad y mortalidad(52).

Considerando que existen estudios que indican que es difícil que las personas se comprometan con los programas de actividad física propuestos (43), la actividad física a prescribir debe ser multifactorial para desarrollar estrategias efectivas y que se adecúen, especialmente, al gusto del paciente(53).

2.2.7 Factores de riesgo durante el tratamiento

En referencia al consumo de sustancias tóxicas, el humo de tabaco podría aumentar el crecimiento del tumor de cáncer de mama, así como el consumo de alcohol incrementaría los niveles de cuerpos cetónicos en plasma(86), siendo muy recomendable evitar dichos hábitos.

2.2.8 Conclusiones sobre las medidas más adecuadas durante la quimioterapia

La presentación de la evidencia anterior insta a la necesidad de establecer y desarrollar protocolos nutricionales y de actividad física entorno al tratamiento del cáncer de mama que consideren tanto las características clínicas del tumor, posible interacción de fármacos(51) y la generación de reacciones adversas y el ambiente(11); que minimicen las distintas formas de malnutrición maximizando su calidad de vida.

2.3 Implicaciones tras la finalización de la quimioterapia

Una vez se ha superado el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, comienza una etapa a la que se conoce como el periodo de “supervivencia”(87). En esta etapa, las pacientes deben afrontar otros problemas que muy probablemente han ido surgiendo a lo largo del tratamiento(88) y que influirán en su capacidad de afrontamiento respecto a la situación y a su calidad de vida percibida. En el siguiente gráfico se presentan algunas de estas situaciones de manera esquemática:

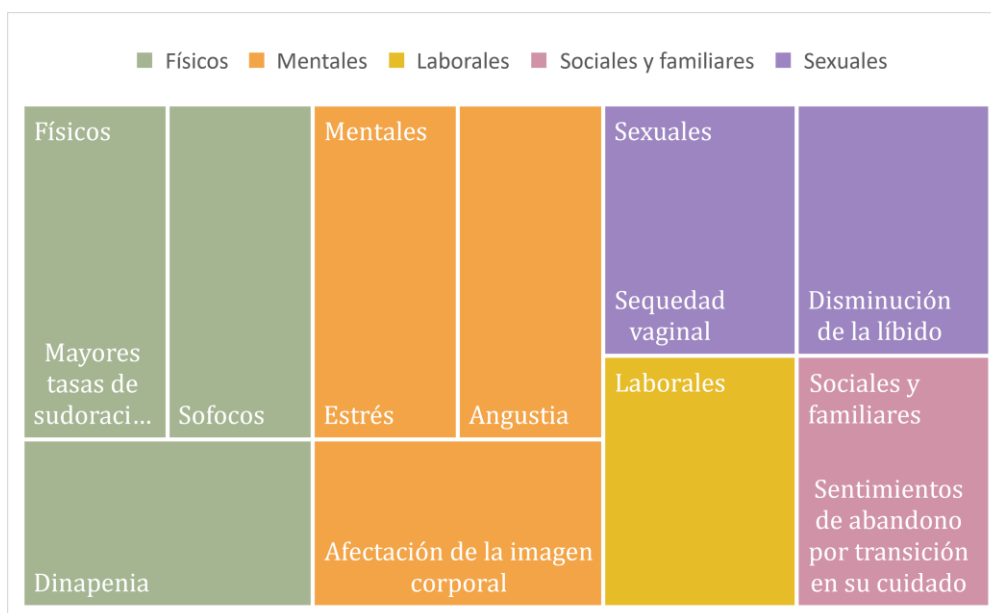


Ilustración 2. Secuelas una vez finalizado el tratamiento primario contra el cáncer de mama. Elaboración propia.

Esta situación da pie a que, a pesar de haber superado la fase más tradicionalmente medicalizada del tratamiento contra el cáncer de mama, no deba finalizar la intervención y apoyo a estas pacientes. Tanto para poder revertir la posible malnutrición como para disminuir la masa grasa ganada durante el tratamiento y paliar los posibles efectos secundarios generados durante el mismo(89) promocionando un mayor nivel de salud(87).

2.4 Principales líneas de actuación tras la finalización de la quimioterapia

Las intervenciones que deben plantearse en esta etapa presentan dificultades metodológicas debido al extenso período que deben abarcar(89), su multifactoriedad(53) y la necesidad de realizar una intervención absolutamente individualizada(25).

Considerando que es habitual que tras el tratamiento se haya producido una ganancia de 2 a 6 kg el primer año tras diagnóstico(90), resulta de vital importancia el abordaje de la composición corporal una vez finalizado el tratamiento de quimioterapia. Efectivamente se ha relacionado la obesidad con la recurrencia y mortalidad en el cáncer de mama(91,92), especialmente la que se produce cuando se ha ganado masa grasa durante la vida adulta en comparación con mujeres con peso estable(93).

Los mecanismos subyacentes a esta relación no están claros(94), pero se relaciona con proceso a través del cual la grasa corporal aumenta la producción de estrógenos mediante un mecanismo de aromatización de los precursores esteroideos de origen ovárico y suprarrenal. En los tumores ER+, se sugiere que el estrógeno activará los receptores de estrógeno y, junto con otras vías de factor de crecimiento como los IGF y ciertas hormonas que también pueden activarlo, se aumentará el riesgo de recurrencia(90).

También se relaciona el papel de las citoquinas inflamatorias, incluidas las interleucinas (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ) que se encuentran incrementadas en personas obesas y pueden comprometer la supervivencia en el cáncer de mama(35). De

hecho, una intervención que redujo el porcentaje de grasa corporal, redujo los niveles circulantes de estrógenos y citoquinas(95,96).

En otros tipos de cáncer de mama, no ER+, se ha considerado que interacciones entre la leptina y la insulina y ciertos marcadores de inflamación relacionados con la obesidad, se relacionan también con los resultados de cáncer de mama. Otra explicación se propone a través de la identificación de ciertos miRNAs asociados al índice de masa corporal elevado, que contribuirían al desarrollo del cáncer(91).

Cabe destacar que, aunque se sugiere la necesidad de una pérdida de grasa intencional para mejorar el pronóstico de supervivencia en las pacientes de cáncer de mama, el número de ensayos e intervenciones que lo apoyen sigue siendo reducido(89).

2.4.1 Modelos teóricos de motivación y adhesión

Entre los modelos que se han sugerido para promover el cambio entre las pacientes de cáncer de mama, podemos distinguir la *Teoría de la actitud planificada*, la *Teoría social cognitiva*, la *Teoría de autodeterminación* y el *Modelo transteórico de cambio*. Todos parecen ser estrategias probadas para mejorar la adherencia, siendo sus principales características planear la acción, buscar apoyo social, examinar las barreras específicas, establecer objetivos, establecer resultados esperados, fomentar la autonomía, diferenciar las motivaciones intrínsecas y extrínsecas y situar el estado inicial de la paciente (precontemplación, contemplación, acción, en el caso del modelo transteórico, etc)(88).

No obstante, cabe considerar que las intervenciones que han basado su estrategia en métodos tan sencillos como la entrevista motivacional(90) o el soporte telefónico grupal han resultado significativamente efectivas(97). Del mismo modo, el desarrollo de la tecnología permite potenciar el uso de aplicaciones móviles para facilitar el seguimiento y la adhesión de la intervención en las pacientes con cáncer de mama(98).

2.4.2 Intervención dietética.

Una de las principales intervenciones que debe establecerse debe ir enfocada a los estilos de dieta. Son múltiples los estudios y entidades, que sugieren el papel crucial de la dieta en la calidad de vida y recurrencia/recidiva y mortalidad en las supervivientes del cáncer de seno(89,99).

El papel de la calidad de la dieta en la progresión del cáncer de mama está respaldado principalmente por los cambios en los marcadores inflamatorios(99). En concreto las citoquinas como IL1b, IL6 y IL8 están relacionadas con la presencia de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que desencadenan daño y malignidad en el ADN(100). Estas especies también pueden producir daño en las proteínas BRCA 1 y BRCA 2, que están involucradas en la reparación del daño del ADN y muy relacionadas con algunas variantes del cáncer de mama(100).

El papel de la dieta también está avalado por la promoción de un peso más saludable, el cual se sugiere como una estrategia efectiva para reducir la tasa de recurrencias(101).

2.4.2.1 Productos de origen vegetal

En general, se propone una mayor ingesta de vegetales y frutas que promuevan un peso más saludable, como una estrategia efectiva para reducir la tasa de recurrencias(101). Se ha observado que a ingestas “medias” de frutas y verduras no se observan diferencias en las tasas de mortalidad y recidivas, siendo los terciles de consumo más altos y más bajos los que sí presentaban diferencias en la supervivencia general(102,103). Dentro del consumo de vegetales, el género de las crucíferas, como el brócoli, la coliflor, coles de bruselas o la rúcula, puede estar relacionado con una reducción de eventos recurrentes o nuevos en el cáncer de mama, especialmente para aquellas pacientes que han recibido un tratamiento con tamoxifeno(104).

También se han realizado múltiples estudios con otros productos de origen vegetal, además de las frutas y verduras, valorando alimentos concretos que se caracterizan por promover un balance antiinflamatorio y mejorar el sistema inmune, que puede presentarse inicialmente deteriorado, y que sugieren los

beneficios del consumo del shiitake, del chocolate negro, de las especias como la cúrcuma, canela, jengibre, comino negro y de hierbas como el cebollino, ajo, cebolla, clavo, romero, pimienta negra, chile, orégano, tomillo y limoncillo(82,105–109).

La ingesta de té verde se ha asociado a una ligera reducción del peso corporal en las supervivientes del cáncer de mama(110), la explicación podría deberse a los alimentos que desplaza.

2.4.2.2 El consumo de soja en las supervivientes de cáncer de mama

El consumo de soja en el cáncer de mama ha sido intensamente investigado. La soja contiene en elevada cantidad un tipo de compuesto conocido como isoflavona. Las isoflavonas se caracterizan por tener una estructura muy similar al estrógeno y pueden llegar a ser moduladores selectivos del receptor de estrógenos. Este hecho ha llevado a desaconsejar el consumo de soja en pacientes de cáncer de mama, especialmente en el caso de los ER+. Sin embargo, la evidencia clínica indica que la exposición a este tipo de isoflavonas tiene bajo efecto sobre el riesgo de recurrencia e incluso estudios observacionales han observado una menor tasa de recurrencias en mujeres que presentaban un mayor consumo de productos derivados de la soja(111,112).

2.4.2.3 El papel de la dieta Mediterránea

Muchos estudios han evaluado el papel de la dieta Mediterránea que, a pesar de resultar algo imprecisa, está caracterizada por un elevado consumo de alimentos procedentes de las plantas, especialmente productos de granos integrales, verduras, frutas, nueces y legumbres, así como con una ingesta regular de pescado y mariscos. Añadiendo pequeñas cantidades de huevos y productos lácteos y, limitando la carne roja y procesada. Se debe considerar también el aceite de oliva como la grasa dietética principal. Se ha evaluado cómo el seguimiento de un patrón de dieta mediterráneo se relaciona con menor mortalidad en el cáncer de mama(113). Por otra parte, la reducción o eliminación del consumo de alcohol, impulsado también por el patrón de dieta mediterráneo, podría resultar en una estrategia efectiva para reducir la tasa de recurrencias(101).

2.4.2.4 *Consideraciones sobre grupos de alimentos específicos.*

2.4.2.4.1 *Los lácteos*

Se ha observado que los lácteos con alto contenido en grasa se relacionaron con mayor mortalidad general y mortalidad específica por cáncer de mama mientras que los lácteos bajos en grasa no presentaban relación(102,114).

2.4.2.4.2 *La carne*

Se han encontrado asociaciones entre el consumo de aves de corral y mortalidad en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama(102). Evaluando el consumo de carne roja, se observó que reemplazándola por un mayor consumo de legumbres, frutas y verduras disminuyó el tejido adiposo subcutáneo, los niveles de insulina y de TNF-alfa(100).

2.4.2.4.3 *Productos procesados*

Se desaconseja el consumo de azúcar y productos altamente procesados(115) aunque se ha propuesto que el uso de sustitutos de comida durante cortos periodos de tiempo para acelerar la bajada de grasa puede ser una estrategia efectiva en pacientes con cáncer de mama(10).

2.4.2.5 *Consideraciones sobre los macronutrientes*

Se considera esencial el consumo de proteína en todas las etapas desde el diagnóstico del cáncer para paliar la malnutrición y asegurar el buen estado del sistema inmune, si bien debe prestarse atención a las fuentes proteicas de elección(112).

En relación al consumo de grasas, se sugiere que el consumo postdiagnóstico de mantequilla pero también el de margarina y manteca aumente el riesgo de recurrencia(102,114). No obstante, el consumo de los pescados azules y algunos frutos secos, ricos en ácidos grasos omega-3, presentan una asociación inversa de la mortalidad por todas las causas(114) y esto podría estar explicado, en parte, por su potencial acción antiinflamatoria(35). En relación al aceite de oliva, promovido por la Dieta Mediterránea, se asocia con un mejor pronóstico en el cáncer de mama(101).

Por último, el consumo de hidratos de carbono complejos también se relacionan con un mejor pronóstico en el cáncer(101), mientras que los refinados y simples se asocian con un peor pronóstico(115).

2.4.3 *Dieta y salud mental*

Considerando aspectos psicológicos de las pacientes, el miedo a la recurrencia al cáncer resulta uno de los más comunes. Se considera que este miedo suele ser relativamente estable pero que puedan darse picos de este miedo, por ejemplo, mediante recordatorios a través de los medios de comunicación o de las interacciones sociales, que desencadenarían interpretaciones negativas y empeorarían la calidad de vida percibida(116). Se ha sugerido que la composición lipídica cerebral, podría modular la intensidad del miedo a la recurrencia del cáncer de seno, siendo los ácidos grasos omega-3 y en concreto el ácido alfa-linolénico (ALA), presente en el aceite de linaza, semilla de chía, nuez, etc. los que podrían atenuar este miedo, independientemente de síntomas depresivos relacionados con el cáncer(117). Se sugiere que la implementación de programas de ejercicio también podrían mejorar la calidad de vida relacionada con la salud mental(88).

La gravedad del miedo a recurrencia en las supervivientes al cáncer de mama también se ha relacionado con la microbiota intestinal. Aunque se necesitan más estudios que aporten evidencia a estos hallazgos, se ha evaluado que las *Bacteroides*, se encuentran sobrerrepresentadas en pacientes que sufren grave miedo de recurrencia, trastornos de ansiedad o depresión(116,118). Este género también resulta prominente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y se ha relacionado con degradación del moco intestinal y un fenotipo proinflamatorio(116). A pesar de la falta de mayor evidencia al respecto, se ha sugerido que la suplementación con probióticos pueda modular el perfil de la microbiota(119) y potenciar el género *Bifidobacterium*, que se relacionaría con una mejora de la supervivencia y la calidad de vida(116).

2.4.4 *Dieta y actividad física*

Se ha demostrado como la combinación de un patrón de dieta mediterránea junto con la prescripción de actividad física durante seis meses ha resultado efectiva para disminuir de manera significativa el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura, reduciendo hábitos sedentarios en mujeres supervivientes de cáncer de mama(120). Además, mayores niveles de actividad física junto con una alimentación saludable, se han relacionado mejores funciones emocionales y cognitivas(121) y a una mejora en la calidad de vida percibida(122).

2.4.5 *Actividad física*

Según las pautas de ejercicio de la Sociedad Americana del Cáncer se recomiendan 150 minutos de ejercicio aeróbico y de 2 a 3 días de entrenamiento de resistencia por semana, procurando que la intensidad sea adaptada y ascendente, por ejemplo, mediante la monitorización de la frecuencia cardíaca.

Se sugiere que, en población sedentaria, la simple administración de podómetros o acelerómetros puede resultar en una herramienta eficaz para incrementar el nivel de actividad física(90). No obstante, se ha demostrado que pacientes sobrevivientes de cáncer toleran y presentan adaptaciones adecuadas al nivel de intensidad cuando se les someten a ejercicios de alta intensidad y debería realizarse una progresión de la intensidad(123).

Diferentes evidencias reportan que la participación en actividades que impliquen ejercicio físico tiene beneficios significativos en las sobrevivientes de un cáncer(102). La implementación de actividad física reduce la magnitud o las posibilidades de desarrollar el síndrome metabólico y con él se reduce el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y recurrencia en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. Se ha demostrado que la pérdida de peso es comparable a la de la población general de adultos obesos o con sobrepeso, siendo necesario adaptar la práctica a los posibles efectos secundarios todavía presentes como podrían ser fatiga excesiva, artralgias, mialgias o depresión(95).

Estudios que han evaluado la disparidad existente en las tasas de recurrencia y mortalidad en las supervivientes de cáncer de mama según el origen étnico, han

detectado y propuesto, como explicación a estas diferencias, los distintos niveles de actividad física realizados(124).

De este modo, intervenciones relativamente breves, como de 24 semanas de 150 minutos de ejercicio moderado-vigoroso, han demostrado ser efectivas en promover una reducción del peso(98) pese a que en las intervenciones donde se pauten actividades físicas deben recalcarse dos criterios esenciales, la gradualidad y la constancia.

3. Objetivos

- Principal: Evaluar la efectividad de una intervención nutricional y de actividad física para reducir la incidencia de recidivas y mortalidad en pacientes con cáncer de mama en comparación con el tratamiento y seguimiento habitual.
- Secundarios:
 1. Describir las tasas de recidiva y mortalidad en las pacientes de cáncer de mama a lo largo de la intervención nutricional y de actividad física, y describir las de las pacientes con el tratamiento convencional.
 2. Comparar la presencia de malnutrición, porcentaje de grasa, nivel de actividad física, descanso y estado general del sistema inmune en pacientes diagnosticados de un cáncer de mama tratados con una intervención nutricional y de actividad física, en relación con las que siguen el tratamiento convencional.
 3. Medir el grado de calidad de la dieta conseguido mediante la intervención nutricional.
 4. Valorar el grado de adherencia a las recomendaciones.
 5. Medir la calidad de vida percibida durante el tratamiento, tanto en el grupo intervención como en el grupo control.
 6. Evaluar la influencia de factores socioeconómicos en las diferentes áreas urbanas o rurales.

4. Metodología

El estudio consiste en un ensayo clínico aleatorizado, controlado, multicéntrico, simple ciego, paralelo en dos ramas que converge en el ámbito de la nutrición y la oncología en el que la unidad de aleatorización será el subtipo histoquímico del cáncer de mama y la presencia de malnutrición.

4.1 Población de referencia

La residente en la isla de Mallorca, España.

4.2 Población de estudio

Cada año, más de 700 mujeres reciben el diagnóstico de cáncer de mama en Baleares. De estas mujeres, casi 400 tienen una edad comprendida entre los 45 y los 65 años(125). La población de estudio son las mujeres en esta franja de edad que han sido diagnosticadas de cáncer de mama y vayan a ser tratadas con quimioterapia o que hayan recibido máximo una sesión. Se recolectará la muestra de los principales hospitales públicos de la isla: Hospital de Son Espases, Hospital Universitario de Son Llàtzer, Hospital Comarcal de Manacor y Hospital Comarcal de Inca; también se captarán pacientes desde la sede de la Asociación Española Contra el Cáncer en Mallorca y asociaciones de enfermas.

4.3 Criterios de inclusión y de exclusión

En los criterios de inclusión se considerará 1) haber firmado previamente el consentimiento informado, 2) pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y ser candidata o haber iniciado el tratamiento de quimioterapia, 3) ser mujer, 4) tener una edad comprendida entre los 45 y los 65 años y 6) haber categorizado el subtipo de cáncer de mama correspondiente.

Entre los criterios de exclusión encontraremos 1) pacientes en situación clínica terminal, 2) haber recibido más de una sesión de quimioterapia, 3) tener

incapacidad de comprensión, 4) que su residencia habitual esté fuera de la zona de estudio o que tenga planes de mover su residencia habitual a otra zona, 5) alguna situación que imposibilite su seguimiento, 6) patología psiquiátrica, 7) enfermedad renal u otra enfermedad que condicione de manera previa su alimentación 8) soporte vital, 9) recibir alimentación exclusiva vía nutrición parenteral y 10) recibir o haber recibido cirugía extirpadora de todo el seno (mastectomía).

4.4 Cálculo del tamaño muestral

Para este cálculo se ha escogido la recidiva como variable principal, reportándose un 10%(126). En el grupo intervención, se estimó una reducción de al menos el 70% respecto al 10% del grupo control (Con una tasa de recidivas esperada del 3%).

Se ha usado la calculadora on-line “granmo”, considerando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20. Finalmente, la razón del número de pacientes entre ambos grupos será de 1 y se estima un 10% de pérdidas durante el seguimiento (0,1).

El resultado son 200 sujetos en grupo control y 200 en grupo intervención, generando una muestra total requerida de 400 sujetos.

Cada año, más de 700 mujeres reciben el diagnóstico de cáncer de mama en Baleares. De estas mujeres, casi 400 tienen una edad comprendida entre los 45 y los 65 años(125).

4.5 Diseño del estudio

Al ser un ensayo clínico, las variables resultado son valoraciones clínicas

4.5.1 Variables dependientes principales e instrumentos de medida

| Variable | Consideración | Instrumento de medida |
|------------|---|--|
| Mortalidad | Se irá evaluando por incidencia anual y prevalencia final acumulada. Se evaluará en tanto por ciento y no se categorizará. | Notificación por parte de los especialistas a cargo. |
| Recidivas | Se irán evaluando por incidencia anual y prevalencia final acumulada. Por tanto, se evaluará en tanto por ciento. No se categorizará. | Notificación por parte de los especialistas a cargo. |

4.5.2 Variables dependientes secundarias e instrumentos de medida

| | | |
|---------------------------------|--|---|
| Calidad de vida percibida | Se tratará como una variable continua. | Cuestionario Calidad de Vida Relacionada con la Salud (HRQoL)(127). Anexo 2 |
| Estado del sistema inmunológico | Esta variable se categorizará en función si aparece como inmunodeprimido, moderado o no. | Pruebas de bioquímica: Hemograma, Albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína ligadora del retinol, inmunoglobulinas (Ig) A, G y M y de la proteína C reactiva, proteína quinasa leucocitos, neutrófilos, basófilos, monocitos, linfocitos, glucosa, triglicéridos, colesterol total y fracciones, sodio, potasio, |

| | | |
|--|--|--|
| | | vitaminas A, D, E, K, C y grupo B. (35,63). Anexo 3 con presupuesto. |
|--|--|--|

4.5.3 Variables independientes e instrumentos de medida

| Variable | Consideración | Instrumento de medida |
|----------------------------------|--|---|
| Variables sociodemográficas | Pueden condicionar el nivel de adherencia, por ejemplo, mediante las facilidades de acceso al tratamiento prescrito. El nivel educacional también puede influir en la comprensión de los conceptos. La mayoría de estas variables que se preguntan, ya están categorizadas de por sí menos algunas de ellas como la edad o el número de hijos. | Cuestionario de elaboración propia que aparece en el Anexo 4. |
| Adherencia a las recomendaciones | Estas variables se considerarán como variable numérica, pero cabe la posibilidad de que se categorice si ello facilitara la interpretación estadística. | Se usarán cuestionarios cumplimentados tanto por el paciente como por el facultativo mediante escalas tipo Likert (Anexos 5 y 6)(128). |
| Malnutrición | Esta variable requerirá de distintos instrumentos de medida. Los resultados se categorizarán en función de si los resultados son óptimos o indicadores de malnutrición. | Se realizará mediante la técnica de imagen DXA(43,58,59), realizando la medición a la altura de la vértebra L3 en los músculos abdominales. Definiendo sarcopenia como musculatura por debajo de 38.5 cm ² / m ² (45) |

| | | |
|---------------------|---|--|
| | | <p>Pruebas de bioquímica: Hemograma, Albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína ligadora del retinol, inmunoglobulinas (Ig) A, G y M y de la proteína C reactiva, proteína quinasa leucocitos, neutrófilos, basófilos, monocitos, linfocitos, glucosa, triglicéridos, colesterol total y fracciones, sodio, potasio, vitaminas A, D, E, K, C y grupo B, ionograma. (35,63). Anexo 3 con presupuesto.</p> <p>Uso de los cuestionarios MNA y el GP-VGS(57,62). Anexos 7 y 8.</p> |
| Porcentaje de grasa | <p>Esta variable se categorizará o se usará como variable continua en función de cómo convenga más a la interpretación estadística.</p> | <p>Uso de la técnica de imagen DXA(43,58,59).</p> <p>Una vez finalizado el tratamiento, si no existe ascitis o deshidratación severa se planteará el uso de bioimpedancia(129).</p> <p>Valoración antropométrica de parámetros básicos: Perímetro de cintura y cadera(130). Anexo 9.</p> <p>Valoración del porcentaje de grasa, mediante la medición de pliegues cutáneos(59). Anexo 9.</p> |
| Dinapenia | <p>Esta variable se categorizará o se usará como variable continua en función de cómo convenga más a la interpretación estadística.</p> | <p>Evaluación de la fuerza de agarre de mano mediante dinamometría(61).</p> |

| | | |
|---|---|--|
| Realización de actividad física | Esta valoración se realizará tanto como respecto a la capacidad como a la frecuencia. Se tratará como variable continua y categorizada en función de la conveniencia estadística. | Time-up-and-go(131). Anexo 10. IPAQ-versión-reducida (132) para el resto. Anexo 11. |
| Caracterización del tumor y tipo de tratamiento | Esta caracterización del tumor y tipo de tratamiento ya supone una categorización en sí, por lo que resultarán variables categóricas. | Cuestionario de clasificación del tumor y del tratamiento recibido: Se ha realizado una propuesta basada en un cuestionario no validado(18), que aparece en el Anexo 12. Se considerarán biomarcadores específicos de inflamación sistémica como las interleuquinas TNF-alfa, IL-1 e IL-6, IL-15, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ PCR (5,34,95). Anexo 3 con presupuesto. |
| Descanso | Condiciona la recuperación tanto psicológica como fisiológica. Esta variable se tratará como una variable continua, aunque puede categorizarse en función de lo que más convenga a la interpretación estadística. | Cuestionario MOS-Sleep(133). Anexo 13. |
| Apoyo social | Se categorizarán o no en función de su mejor interpretación estadística. | Escala de apoyo social percibido(135). Anexo 14. |
| Depresión | Se trata de 9 ítems que generan una media. Se categorizará en función de cómo facilite mejor la interpretación estadística. | Cuestionario Depresión y Salud del Paciente 9 (PHQ-9)(136). Anexo 15. |

4.6 Clasificación de la muestra

Se deberá implementar una estratificación sumada a la asignación aleatoria. La estratificación se basará en función del receptor de estrógenos, receptor de progesterona y la proteína HER. Esta estratificación se realizará para poder reducir el sesgo que se produce en muchos estudios que clasifican en una sola categoría lo que realmente constituye distintos tipos de cáncer.

También se considerará si en la primera sesión ya se presentan signos de malnutrición para evitar el sesgo de que hubiera más pacientes de un grupo malnutridos desde un inicio.

4.7 Planificación del protocolo

4.7.1 Reclutamiento

Se realizará en los Hospitales públicos del área de Mallorca. Del mismo modo, puede plantearse desde la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) de Mallorca y en asociaciones de enfermas de cáncer de mama, para que colaboren en la captación por los posibles pacientes de hospitales privados que no pudiesen captarse de otra manera. Una vez captados, el personal sanitario propondrá participar en el estudio y explicará los posibles beneficios de este, se proporcionará la hoja de información (Anexo 16) y el compromiso necesario para posteriormente firmar el consentimiento informado (Anexo 17), como se explicará en el apartado del protocolo de “Compromisos éticos”.

4.7.2 Recogida de datos e implementación de las sesiones.

Durante todo el protocolo, el objetivo conductual de las sesiones será revertir o evitar la malnutrición, mejorar la forma física, paliar los posibles efectos secundarios del tratamiento y del propio tumor y mejorar la calidad de vida percibida. Se propondrán distintas dinámicas en las sesiones.

| | | |
|--|--|--|
| Durante el tratamiento con quimioterapia | <p>Se evaluará el estado basal de las pacientes mediante la batería de cuestionarios y pruebas.</p> <p>Se realizarán visitas quincenales para ir revisando el progreso y tratar de detectar precozmente y paliar las reacciones adversas.</p> <p>Una vez finalizada la quimioterapia, se repetirá la batería de cuestionarios y pruebas.</p> | |
| Al finalizarlo | <p>Primeros 6 meses</p> | <p>Visitas mensuales</p> <p>Se irán tratando temas relevantes para la consulta, adaptaciones de la dieta, recomendaciones del ejercicio, planteamiento de objetivos.</p> |
| | <p>Segundos 6 meses</p> | <p>Visita bimensuales.</p> <p>Revisar conceptos y explicar nuevos. Intensificar recomendaciones de actividad física (posibilidad de intervención).</p> <p>Al finalizar el año, repetir batería de cuestionarios y pruebas.</p> |
| | <p>2º y 3º año</p> | <p>Visitas trimestrales (Salvo petición de alguna visita adicional).</p> <p>Se revisarán conceptos, entrevista motivacional y se resolverán dudas. Posibilidad de incorporar dinámicas de grupo o talleres de cocina(137).</p> |
| | <p>4º y 5º año</p> | <p>Visitas bianuales. Revisar conceptos, entrevista motivacional.</p> |
| | <p>Última visita</p> | <p>Repetición de batería de cuestionarios y pruebas.</p> |

4.8 Análisis de datos

Se creará una base de datos con programa SPSS (versión más actualizada).

Primero se realizará un análisis descriptivo, etiquetado y depuración de los datos: valoración de valores atípicos y extremos. Descripción de la distribución de cada variable. Pruebas de normalidad y gráficos de dispersión.

1. Análisis descriptivo: se calcularán las frecuencias y los porcentajes para las variables categóricas, y las medias, desviaciones estándar, o típicas, valores máximos y mínimos para las mediciones cuantitativas. Cuando las variables analizadas tengan desviaciones elevadas, será conveniente incluir el cálculo de otras medidas de tendencia central, como medianas o modas.

2. También se incluirá el cálculo de incidencia y de la prevalencia final acumulada de las recidivas y mortalidad y se realizará un análisis de la supervivencia Kaplan-Meier. La realización de estos análisis se hará de toda la muestra, pero diferenciando por grupos de estudio.

3. Análisis bivariante: Se comprobarán relaciones 2 a 2 entre las variables independientes y la(s) dependiente(s).

– Al tener una muestra mayor de 30 sujetos, debido al teorema central del límite se considerará que los resultados seguirán una distribución normal y se realizará una o varias de las técnicas siguientes:

- Si las variables son ambas de tipo cuantitativo, se calcularán los coeficientes de correlación de Pearson y/o regresión lineal.
- Si una variable es de tipo cuantitativo y la otra es cualitativa, se aplicará el análisis estadístico de la t de Student cuando la variable cualitativa tenga 2 niveles, y el ANOVA cuando la variable cualitativa tenga 3 niveles o más.
- En el caso de que ambas variables fuesen de carácter cualitativo, se realizaría el test de la χ^2 (en tablas $r \times s$) o el test de Fisher (en tablas 2×2). Por ejemplo, cruzando variables sociodemográficas.

4. Análisis multivariante: se incorporará un apartado de análisis multivariante para encontrar relaciones simultáneas entre una variable dependiente principal y varias variables independientes. Dado a que la variable dependiente es cuantitativa, se aplicará una técnica de regresión lineal multivariante. Mediante el uso de Odds Ratio.

Se requerirá un nivel de significación de $p < 0,05$.

5. Enmascaramiento del análisis. Para la realización de un adecuado enmascaramiento del análisis del estudio, tanto el objetivo principal como los secundarios del estudio serán examinados por un evaluador externo ajeno al grupo investigador que permanecerá ciego al tratamiento recibido por el paciente, así como también la persona que realizará el análisis estadístico. Para evaluar la eficacia del enmascaramiento, el evaluador y la persona que realizará el análisis estadístico deberán elegir a qué grupo de tratamiento creen pertenece cada paciente según las siguientes categorías de respuestas excluyentes entre sí: intervención, control o no sabe/no contesta y se registrarán los motivos de su elección

5. Consideraciones finales

5.1 Aspectos éticos

En este estudio se va a garantizar en todo momento la máxima protección de la información. Los datos de los pacientes serán sometidos a procedimientos de disociación y encriptación y en la base de datos final sólo existirá información seudonimizada, es decir, información en la que no haya datos que permitan averiguar la identidad de los pacientes. En suma, se adoptarán las medidas oportunas para garantizar la intimidad y confidencialidad de todos los datos personales sometiéndose al régimen establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de protección de datos de carácter personal.

También se respetarán los principios éticos establecidos a nivel nacional e internacional por la declaración de Helsinki.

Del mismo modo, todos los pacientes deberán leer la hoja de información representada en el Anexo 16 y firmar el consentimiento informado de participación en el estudio, que será similar al que aparece en el Anexo 17.

Por último, se contará con la aprobación del comité de ética de las Islas Baleares, también de los distintos hospitales y se registrará el protocolo de la investigación.

5.2 Plan de trabajo

El plan de trabajo tendrá una duración aproximada de 7 años. Esto se plantea por dos motivos; el primero es que en las estadísticas del 2019(125), se presentan en torno a 700 casos incidentes de cáncer de mama al año en Baleares.

No obstante, no todas habrán sido diagnosticadas en hospitales públicos o habrán acudido a la Asociación Española Contra el Cáncer, tampoco cumplirán todas con los criterios de inclusión y de exclusión o aceptarán el consentimiento informado y la participación en el estudio. Por eso, se ampliará el periodo de captación a dos años.

Esto, al contrario de poder devenir como algo negativo, presenta la potencialidad de repartición de las primeras sesiones y menor carga de trabajo.

A estos dos años de reclutamiento, se le sumará el seguimiento de 5 años. Conviene considerar que no se esperará a tener el total de la muestra para comenzar la intervención.

Por tanto, el periodo total de realización del estudio es de 7 años. Este periodo se dividirá en 3-4 años iniciales, donde la intervención nutricional irá principalmente dirigida al apoyo adyuvante durante el tratamiento oncológico primario y se extraerán los datos pertinentes; y una posterior etapa de 3-4 años, que será el periodo necesario para realizar la intervención sobre las supervivientes y valorar los datos finales de mortalidad y recidivas.

Aunque en que los últimos años se realizarán muy pocas sesiones, se incrementa la carga de interpretación estadística y se continuará con la redacción de artículos y dar a conocer el proyecto entre los medios de comunicación.

Cada paciente iniciará la intervención prácticamente en el momento del diagnóstico, por lo que el grupo intervención tendrá el mismo periodo de seguimiento que el grupo control, que sigue una intervención convencional.

A continuación, aparece una figura explicativa del plan de trabajo.

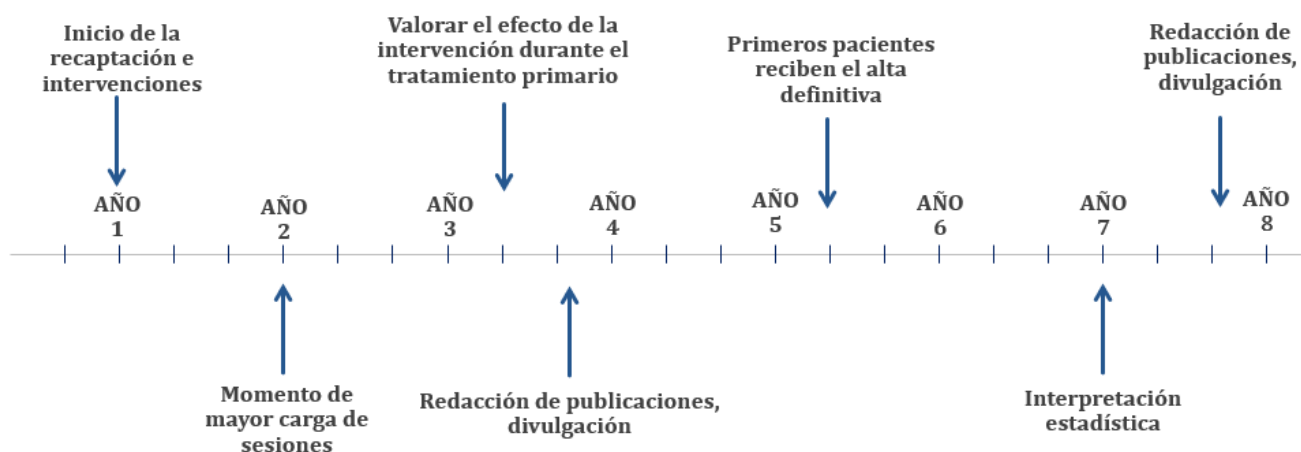


Ilustración 3. Cronograma del plan de trabajo

5.3 Divulgación de los resultados

Los resultados del estudio se compartirán con el público y la comunidad de investigación a través de publicaciones científicas revisadas por pares y presentaciones en reuniones científicas. Se escribirán artículos de divulgación científica para informar al público sobre los resultados del estudio y los resultados del estudio se comunicarán a las organizaciones y organismos de financiación pertinentes y congresos para su difusión a los profesionales de la salud y las políticas pertinentes.

5.4 Sesgos y limitaciones

- Sería ideal respecto a la validez externa, poder colaborar con otros hospitales de otras islas de las Islas Baleares o incluso de otras comunidades autónomas de España o países, y sería muy interesante proponer el proyecto a otros grupos de investigación para implementar dicha medida.
- Estudio a simple ciego: Las pacientes van a tener seguimiento por ambas partes, uno va a ser el convencional y el otro el convencional sumado a la intervención.

Es muy probable que se informen por internet o por conocidos de si están recibiendo un seguimiento protocolario o, por el contrario, la intervención. Esto puede motivar a que las personas a las que se les ha clasificado en el grupo control adquieran mayor interés por intervenciones para revertir la malnutrición oncológica y por tanto se reduzcan las diferencias entre ambos grupos. De todos modos, la implementación en el grupo “de experimentación” debería ser de suficiente calidad para establecer diferencias aun existiendo este sesgo. Para intentar minimizar el sesgo, se va a realizar el enmascaramiento del análisis estadístico.

- Tamaño de la muestra, es asequible pero bastante elevado. Este sesgo se ha procurado reducir mediante buscar una reducción del 70% de las recidivas respecto a las actuales. Aunque una reducción del 50% ya sería un resultado muy satisfactorio, la muestra que se debía recoger para demostrar significación estadística con un 50% de reducción era tan elevada que el estudio resultaba inviable a priori; por tanto, este sesgo ya se ha reducido todo lo posible.
- La dimensión temporal. Se han considerado un 10% de pérdidas en el seguimiento, pero en 5 años es difícil predecir las pérdidas reales que puedan existir.
- La limitación de la adhesión. Se trata de una intervención conductual y, al contrario de intervenciones mediante fármacos, existirá mayor variabilidad en las adhesiones. Pese a eso, se supone que el perfil del paciente se tratará de un paciente preocupado por su salud y que va a querer colaborar. Además, esta posible limitación se va a intentar controlar mediante cuestionarios de adhesión generados tanto por el profesional como por el propio paciente (Como se detalla en instrumentos de medida y en los anexos 5 y 6). También se han valorado estrategias de implementación llevadas a cabo en otros estudios como se desarrolla en estado actual del conocimiento. Finalmente se debe considerar que se evalúa la eficacia de la recomendación y se debe intentar buscar la estrategia de relación terapéutica que genere mayor adherencia.

5.5 Utilidad práctica de los resultados

Mediante la implementación de este protocolo se espera reducir la tasa de recidivas y mortalidad en pacientes con cáncer de mama. También se espera mejorar la composición corporal, el perfil inmunológico, el nivel de actividad física, la calidad de la dieta y la calidad de vida percibida. Todo ello generando una correcta adhesión al protocolo.

También se espera visibilizar el problema de la malnutrición y mortalidad en el cáncer, poder arrojar evidencia sobre este proceso y que el personal de salud promueva el trabajo multidisciplinar y disponga de protocolos que seguir e implementar.

6. Bibliografía

1. WHO | Breast cancer [Internet]. [cited 2020 May 29]. Available from: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. Las cifras del cáncer en España 2020. 2020. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
3. Consejería de Salud. Información para las usuarias del programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama [Internet]. Islas Baleares; 2010 [cited 2020 Mar 1]. Available from: http://www.caib.es/sites/estrategiacancer/es/programa_de_deteccion_de_cancer_de_mama/
4. AECC. Cancer Illes Balears en cifres [Internet]. 2018; Available from: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZTk1ZTVmNDktMTNjNi00MDA1LTk5N2QtYThjYjZmNzEwOTZmIiwidCI6ImZhOTdiZTU0LWIwMzctNDkxYy05M2JjLTYxMTEwZGRiODdkOSIsImMiOiJh9>
5. Aleixo G, Williams G, Nyrop K, Muss H, Shachar S. Muscle composition and outcomes in patients with breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC; 2019; 177(1):569-579.
6. Ramos M, Franch P, Clèries R, Mateu J, Galceran J, Durán M. Projeccions d'incidència de càncer a Mallorca i a les Illes Balears per 2012 [Internet] Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud, editor. Registre de Càncer de Mallorca. Servei d'Epidemiologia. Direcció General de Salut Pública i Consum. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social; 2012 [cited 2020 Feb 26]. p. 1–44. Available from: https://www.google.com/search?rlz=1C1CHBF_esES849ES849&sxsrf=ALeKk027Ld4MxGpeWpZ8MgyPiTgxXA1IXw%3A1582721809730&ei=EWtWXqCeLOqW1fAPgJ-

ysAI&q=+Q3+quaderns+del+cancer+de+les+illes+balears&oq=+Q3+quader
ns+del+cancer+de+les+illes+balears&gs_l=psy-
ab.3...2534.2534..2843...0.1..0.117.117.0j1.....0....1..gws-
wiz.....0i71.o_dRafErN8I&ved=0ahUKEwjg6vyZou_nAhVqSxUIHYCPDCYQ4d
UDCAs&uact=5

7. Direcció General de Investigació de la Conselleria de Innovació I y T del G de les IB y a los FE de DR (FEDER) [Internet]. Futuro de los Registros Poblacionales de Cáncer. In: Fons Europeu de Desenvolupament Regional, editor. Quaderns de Càncer de les Illes Balears . Encuentro escuela de Salud Pública de Menorca; 2017 [cited 2020 Feb 26]. p. 1–40. Available from: https://www.google.com/search?q=Complejidad+a+la+hora+de+ordenar+los+datos+de+las+investigaciones.+Por+ejemplo%3A+hay+más+de+150+tipos+de+cáncer+a+menudo+ordenados+en+10-15+categorías+principales.Q6&rlz=1C1CHBF_esES849ES849&oq=Complejidad+a+la+hora+de+ordenar+los+datos+de+las+investigaciones.+Por+ejempl o%3A+hay+más+de+150+tipos+de+cáncer+a+menudo+ordenados+en+10-15+categorías+principales.Q6&aqs=chrome..69i57.968j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8
8. Cabré N, Luciano-Mateo F, Arenas M, Nadal M, Baiges-Gaya G, Hernández-Aguilera A, et al. Trace element concentrations in breast cancer patients. *Breast*. 2018 Dec 1;42:142–9.
9. Onitilo A, Engel J, Greenlee R, Mukesh B. Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival. *Clin Med Res*. 2009 Jun 1;7(1–2):4–13.
10. Vitolins M, Milliron B, Hopkins J, Fulmer A, Lawrence J, Melin S, et al. Weight Loss Intervention in Survivors of ER/PR-negative Breast Cancer. *Clin Med Insights Women's Heal*. 2014 Jan;7(1)
11. De La Haba-Rodríguez J, Rodríguez-Lescure Á, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Carrasco E, et al. Regional and seasonal influence in patient's toxicity to adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011

- Jan;125(1):273–8.
12. Hojan K, Milecki P, Molinska-Glura M, Roszak A, Leszczynski P. Effect of physical activity on bone strength and body composition in breast cancer premenopausal women during endocrine therapy. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013;331–9.
 13. Paula D, do Brasil Costa V, Jorge R., Nobre F. Impact of protocol change on individual factors related to course of adverse reactions to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer.* 2020 Jan 1;28(1):395–403.
 14. Guigni B, Callahan D, Tourville T, Miller M, Fiske B, Voigt T, et al. Skeletal muscle atrophy and dysfunction in breast cancer patients: Role for chemotherapy-derived oxidant stress. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 2018 Nov 1;315(5):744–56.
 15. Efectos secundarios de la quimioterapia | AECC [Internet]. [cited 2020 Feb 26]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/quimioterapia/efectos-secundarios-quimioterapia>
 16. Meinardi M, Gietema J, Van Veldhuisen D, Van der Graaf W, De Vries E, Sleijfer D. Long-term chemotherapy-related cardiovascular morbidity. *Cancer Treatment Reviews.* W.B. Saunders Ltd; 2000; 27(1):429–47.
 17. Harbeck N, Haidinger R. The patient experience. *Breast Cancer Research and Treatment.* Kluwer Academic Publishers; 2007; 105(1):91–103.
 18. De O Santos K, Gomes F, da Silva S, da Silva A, Pinho C. Sarcopenia in oncological patients in chemotherapy treatment. *Rev Chil Nutr.* 2019;46(4):375–83.
 19. ¿Qué es la Recidiva? Todo lo que Tienes que Saber | AECC [Internet]. [cited 2020 Feb 26]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/recidiva>
 20. Valadares S, Silveira Reis I, Luisa Fontes A, Fernandes R, Biscaia I, Torresão I, et al. Patrón de recidiva en carcinoma mamario. Comparación entre carcinomas hormonodependientes y hormonoindependientes. *Rev Senol y*

- Patol Mamar. 2012 Jan;25(1):8–13.
21. Maumy L, Harrissart G, Dewaele P, Aljaber A, Bonneau C, Rouzier R, et al. Impact of nutrition on breast cancer mortality and risk of recurrence, a review of the evidence. *Bulletin du Cancer*. John Libbey Eurotext. 2020 ; 107(1):61-71.
 22. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder P, Deutz N, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical Nutrition*. Churchill Livingstone. 2017; 36(1):1187–96.
 23. Improving Nutrition Status in Cancer Patients. *Pharmacy Practice News* [Internet]. [cited 2020 Jun 23]. Available from: <https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/02-20/Improving-Nutrition-Status-in-Cancer-Patients/57223>
 24. Ramírez K, Acevedo F, Herrera M, Ibáñez C, Sánchez C. Actividad física y cáncer de mama: Un tratamiento dirigido. *Rev Med Chil*. 2017;145(1):75–84.
 25. Limketkai B, Shah N, Sheikh G, Allen K. Classifying Enteral Nutrition: Tailored for Clinical Practice. *Nutr Obes*. 2019; 21(9):47
 26. Schröder H, Cárdenas-Fuentes G, Martínez-González M, Corella D, Vioque J, Romaguera D, et al. Effectiveness of the physical activity intervention program in the PREDIMED-Plus study: a randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018 Nov 13;15(1):110.
 27. Sánchez-Lara K, Ugalde-Morales E, Motola-Kuba D, Green D. Gastrointestinal symptoms and weight loss in cancer patients receiving chemotherapy. *Br J Nutr*. 2013 Mar 14;109(5):894–7.
 28. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, De Montreuil C, Schneider S, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *J Parenter Enter Nutr*. 2014 Feb;38(2):196–204.
 29. Zirpoli G, Brennan P, Hong C, McCann S, Ciupak G, Davis W, et al. Supplement use during an intergroup clinical trial for breast cancer (S0221). *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Feb;137(3):903–13.

30. Smith S, Singh-Carlson S, Downie L, Payeur N, Wai E. Survivors of breast cancer: Patient perspectives on survivorship care planning. *J Cancer Surviv.* 2011 Dec 4;5(4):337-44.
31. Adams S, Segal R, McKenzie D, Vallerand J, Morielli A, Mackey J, et al. Impact of resistance and aerobic exercise on sarcopenia and dynapenia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Aug 1;158(3):497-507.
32. Shachar S, Deal A, Weinberg M, Nyrop K, Williams G, Nishijima T, et al. Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2017 Feb 1;23(3):658-65.
33. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [Internet]. 2009 [cited 2020 Apr 2]. Available from: <http://www.meddrmsso.com>
34. Bohlen J, McLaughlin S, Hazard-Jenkins H, Infante A, Montgomery C, Davis M, et al. Dysregulation of metabolic-associated pathways in muscle of breast cancer patients: preclinical evaluation of interleukin-15 targeting fatigue. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018 Aug 1;9(4):701-14.
35. Brenner D, Brockton N, Kotsopoulos J, Cotterchio M, Boucher B, Courneya K, et al. Breast cancer survival among young women: a review of the role of modifiable lifestyle factors. *Cancer Causes and Control.* Springer International Publishing; 2016; 27(19): 459-472.
36. García Almeida J, Lupiáñez Pérez Y, Blanco Naveira M, Ruiz Nava J, Medina J, Cornejo Pareja I, et al. Adherencia y tolerancia como claves en la detención de la pérdida de peso en pacientes oncológicos sometidos a radioterapia mediante una estrategia de suplementación precoz con una fórmula enteral hipercalórica e hiperproteica específica. *Nutr Hosp.* 2017;34(3):524-31.
37. Baena-Cañada J, Estalella-Mendoza S, González-Guerrero M, Expósito-Álvarez I, Rosado-Varela P, Benítez-Rodríguez E. Influencia de los factores clínicos y biográficos en la calidad de vida de las mujeres durante la quimioterapia

- adyuvante por cáncer de mama. *Rev calid asist.* 2011;299–305.
38. Hopkinson J. Psychosocial Support in Cancer Cachexia Syndrome: The Evidence for Supported Self-Management of Eating Problems during Radiotherapy or Chemotherapy Treatment. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing.* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2018; 5(1): 358–368.
 39. Frenzel A, González M, Pastore C. The influence of body composition on quality of life of patients with breast cancer. *Nutr hosp.* 2013;28(5):1475–1482.
 40. Peterson S, Mozer M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia among Patients with Cancer. *Nutrition in Clinical Practice.* SAGE Publications Inc.; 2017; 32(1): 30-39
 41. Ballinger T, Reddy A, Althouse S, Nelson E, Miller K, Sledge J. Impact of primary breast cancer therapy on energetic capacity and body composition. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Nov 1;172(2):445–52.
 42. Dev R. Measuring cachexia-diagnostic criteria. *Ann Palliat Med.* 2019 Jan;8(1):24–32.
 43. Rier H, Jager A, Sleijfer S, van Rosmalen J, Kock M, Levin M. Low muscle attenuation is a prognostic factor for survival in metastatic breast cancer patients treated with first line palliative chemotherapy. *Breast.* 2017 Feb 1;31(1):9–15.
 44. Ueno A, Yamaguchi K, Sudo M, Imai S. Sarcopenia as a risk factor of severe laboratory adverse events in breast cancer patients receiving perioperative epirubicin plus cyclophosphamide therapy. *Support Care Cancer.* 2020.
 45. Mazzuca F, Onesti CE, Roberto M, Di Girolamo M, Botticelli A, Begini P, et al. Lean body mass wasting and toxicity in early breast cancer patients receiving anthracyclines. *Oncotarget.* Impact Journals LLC; 2018; 9(1): 25714–22.
 46. Blauwhoff-Buskermolen S, Langius J, Becker A, Verheul H, de van der Schueren M. The influence of different muscle mass measurements on the diagnosis of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(4):615–

- 622.
47. Versteeg K, Blauwhoff-Buskermolen S, Buffart LM, de van der Schueren M, Langius J, Verheul H, et al. Higher Muscle Strength Is Associated with Prolonged Survival in Older Patients with Advanced Cancer. *Oncologist*. 2018 May;23(5):580–585.
 48. Klassen O, Schmidt M, Ulrich C, Schneeweiss A, Potthoff K, Steindorf K, et al. Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Apr 1;8(2):305–16.
 49. Antoun S, Borget I, Lanoy E. Impact of sarcopenia on the prognosis and treatment toxicities in patients diagnosed with cancer. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2013; 7(1): 383–389.
 50. Di Sebastiano K, Mourtzakis M. A critical evaluation of body composition modalities used to assess adipose and skeletal muscle tissue in cancer. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. *Appl Physiol Nutr Metab*; 2012; 37(1): 811–21.
 51. Rydzek J, Gąsior ZT, Dąbek J, Wojnar J, Skrzypek M. Assessment of risk factors for mortality in patients with cardiovascular disease and a history of treatment for malignancy. *Kardiologia Polska*. *Via Medica*; 2015; 73(1): 730–739.
 52. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: From sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr*. 2014;33(5):737–48.
 53. Neefjes E, van den Hurk R, Blauwhoff-Buskermolen S, van der Vorst M, Becker-Commissaris A, de van der Schueren M, et al. Muscle mass as a target to reduce fatigue in patients with advanced cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Aug 1;8(4):623–9.
 54. Cespedes Feliciano E, Chen W. Clinical implications of low skeletal muscle mass in early-stage breast and colorectal cancer. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. Cambridge University Press; 2018; 77(4):382–387.

55. Sánchez-Lara K, Ugalde-Morales E, Motola-Kuba D, Green D. Gastrointestinal symptoms and weight loss in cancer patients receiving chemotherapy. *Br J Nutr.* 2013 Mar 14;109(5):894–7.
56. Del Fabbro E, Parsons H, Warneke C, Pulivarthi K, Litton J, Dev R, et al. The Relationship Between Body Composition and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Women with Operable Breast Cancer. *Oncologist.* 2012 Oct;17(10):1240–5.
57. Tangalakis L, Cortina C, Son J, Poirier J, Madrigano A. Obesity Does Not Influence Management of Advanced Breast Cancer in the Elderly. *Clin Breast Cancer.* 2019 Jun 1;19(3):197–9.
58. Aimonio Y, Sakamoto A, Nemoto M, Chikamoto A, Takano Y, Sato W, et al. Nutritional assessment using MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) in outpatient chemotherapy. *Japanese J Cancer Chemother.* 2012 Jan 15;39(1):85–8.
59. Di Sebastiano K, Mourtzakis M. A critical evaluation of body composition modalities used to assess adipose and skeletal muscle tissue in cancer. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism.* NRC Research Press ; 2012; 37(1): 811–821.
60. Shim H, Wei M, Brandhorst S, Longo V. Starvation promotes REV1 SUMOylation and p53-dependent sensitization of melanoma and breast cancer cells. *Cancer Res.* 2015 Mar 15;75(6):1056–67.
61. Mauricio SF, Ribeiro HS, Correia MITD. Nutritional Status Parameters as Risk Factors for Mortality in Cancer Patients. *Nutr Cancer.* 2016 Aug 17;68(6):949–57.
62. Zhang X, Tang T, Pang L, Sharma S , Li R, Nyitray A, et al. Malnutrition and overall survival in older adults with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol.* 2019 Nov 1;10(6):874–883.
63. Aaldriks A, Giltay E, le Cessie S, van der Geest L, Portielje J, Tanis B, et al. Prognostic value of geriatric assessment in older patients with advanced

- breast cancer receiving chemotherapy. *Breast*. 2013;22(5):753–60.
64. Harvie M. Nutritional Supplements and Cancer: Potential Benefits and Proven Harms. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2014 May;1(34):478–86.
 65. Cancer Institute N. Consejos de alimentación: Antes, durante y después del tratamiento del cáncer [Internet]. [cited 2020 Jun 4]. Available from: www.cancer.gov/espanol
 66. Durante Tratamiento Del Cáncer C EL [Internet]. RECOMENDACIONES DIETÉTICO-CULINARIAS durante el tratamiento del cáncer de mama. Fundación Alicia 2017. Available from: <http://www.alicia.cat/es/noticias/recomendaciones-dieteticas-para-personas-con-cancer-de-mama/216>
 67. Nutrición para la persona durante su tratamiento contra el cáncer Una guía para pacientes y sus familias [Internet]. Memorial Sloan Ketterling Cancer Center. 2017. Available from: <https://www.mskcc.org/es/cancer-care/patient-education/nutrition-during-treatment-esophageal-cancer>
 68. Nabavi S, Bilotto S, Russo G, Orhan I Habtemariam S, Daglia M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. *Cancer Metastasis Rev*. 2015 Sep 25;34(3):359–80.
 69. Pierce J, Faerber S, Wright F, Rock C, Newman V, Flatt S, et al. A randomized trial of the effect of a plant-based dietary pattern on additional breast cancer events and survival: The Women’s Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Control Clin Trials*. 2002 Dec;23(6):728–56.
 70. Ahmed J, Makonnen E, Fotoohi A, Yimer G, Seifu D, Assefa M, et al. Vitamin D status and association of VDR genetic polymorphism to risk of breast cancer in Ethiopia. *Nutrients*. 2019;11(2):289
 71. Jacot W, Pouderoux S, Thezenas S, Chapelle A, Bleuse J, Romieu G, et al. Increased prevalence of vitamin D insufficiency in patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul 6;134(2):709–17.

72. Isenring E, Teleni L, Woodman R, Kimlin M, Walpole E, Karapetis C, et al. Serum vitamin D decreases during chemotherapy: An Australian prospective cohort study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018 Sep 1;27(5):962–7.
73. Kazemian E, Akbari M, Moradi N, Gharibzadeh S, Mondul A, Jamshidi-Naeini Y, et al. Vitamin D receptor genetic variation and cancer biomarkers among breast cancer patients supplemented with vitamin D3: A single-arm non-randomized before and after trial. *Nutrients*. 2019 Jun 1;11(6).
74. Prieto-Alhambra D, Javaid M. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: Is vitamin D deficiency responsible? *Maturitas*. 2011;69(1): 3–4.
75. Vashi P, Trukova K, Lammersfeld C, Braun D, Gupta D. Impact of oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels in oncology. *Nutr J*. 2010;9(1).
76. Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019 Jun 27;11(7):1460.
77. Jacot W, Firmin N, Roca L, Topart D, Gallet S, Durigova A, Mirr S, et al. Impact of a Tailored Oral Vitamin D Supplementation Regimen on Serum 25-hydroxyvitamin D Levels in Early Breast Cancer Patients: A Randomized Phase III Study - *Ann Oncol*. 2016; 27(7):1235-1241
78. Fink M. Vitamin D deficiency is a cofactor of chemotherapy-induced mucocutaneous toxicity and dysgeusia. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4).
79. Probst P, Ohmann S, Klaiber U, Hüttner F, Billeter A, Ulrich A, et al. Meta-analysis of immunonutrition in major abdominal surgery. *Br J Surg [Internet]*. 2017 Nov;104(12):1594–608.
80. Cheng Y, Zhang J, Zhang L, Wu J, Zhan Z. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis.
81. Achilli P, Mazzola M, Bertoglio C, Magistro C, Origi M, Carnevali P, et al. Preoperative immunonutrition in frail patients with colorectal cancer: an intervention to improve postoperative outcomes. *Int J Colorectal Dis*. 2019;

35(1):19-27

82. Mariette C. Immunonutrition. *J Visc Surg.* 2015;152(1):14–17.
83. Zheng X, Yu K, Wang G, Liu M, Li Y, Yu P, et al. Effects of Immunonutrition on Chemoradiotherapy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parenter Enter Nutr.* 2019;10(18):4318-4325
84. Lach K, Peterson S. Nutrition Support for Critically Ill Patients With Cancer. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(5):578–586.
85. Oberoi S, Robinson P, Cataudella D, Culos-Reed S, Davis H, Duong N, et al. Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* Elsevier Ireland Ltd; 2018;122: 1(1): 52-59.
86. Martinez-Outschoorn U, Lisanti M, Sotgia F. Catabolic cancer-associated fibroblasts transfer energy and biomass to anabolic cancer cells, fueling tumor growth. *Seminars in Cancer Biology.* Academic Press. 2014; 15(1):47–60.
87. Smith S, Wai E, Alexander C, Singh-Carlson S. Caring for survivors of breast cancer: Perspective of the primary care physician. *Curr Oncol.* 2011;18(5).
88. Pudkasam S, Polman R, Pitcher M, Fisher M, Chinlumprasert N, Stojanovska L, et al. Physical activity and breast cancer survivors: Importance of adherence, motivational interviewing and psychological health. *Maturitas.* 2018 Oct 1;116(1):66–72.
89. Ferrini K, Ghelfi F, Mannucci R, Titta L. Lifestyle, nutrition and breast cancer: Facts and presumptions for consideration. *ecancermedicalscience. Cancer Intelligence.* 2015;9(1):1-11
90. Gnagnarella P, Dragà D, Baggi F, Simoncini MC, Sabbatini A, Mazzocco K, et al. Promoting weight loss through diet and exercise in overweight or obese breast cancer survivors (InForma): study protocol for a randomized controlled trial. 2016; 17(1):363
91. Keller K. Sarcopenia. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2019 May

- 1;169(7-8):157-72.
92. Ligibel J, Alfano C, Courneya K, Demark-Wahnefried W, Burger R, Chlebowski T, et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3568-74.
 93. His M, Le Guélenec M, Mesrine S, Boutron-Ruault M, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, et al. Life course evolution of body size and breast cancer survival in the E3N cohort. *Int J Cancer*. 2018;142(8):1542-53.
 94. Adams B, Arem H, Hubal M, Cartmel B, Li F, Harrigan M, et al. Exercise and weight loss interventions and miRNA expression in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Jul 1;170(1):55-67.
 95. Rock C, Flatt S, Byers T, Colditz G, Demark-Wahnefried W, Ganz P, et al. Results of the exercise and nutrition to enhance recovery and good health for you (ENERGY) trial: A behavioral weight loss intervention in overweight or obese breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3169-76.
 96. Rock C, Byers T, Colditz G, Demark-Wahnefried W, Ganz P, Wolin K, et al. Reducing breast cancer recurrence with weight loss, a vanguard trial: The Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) Trial. *Contemp Clin Trials*. 2013 Mar 1;34(2):282-95.
 97. Befort C, Klemp J, Sullivan D, Shireman T, Diaz F, Schmitz K, et al. Weight loss maintenance strategies among rural breast cancer survivors: The rural women connecting for better health trial. *Obesity*. 2016 Oct 1;24(10):2070-7.
 98. Campbell K, Van Patten C, Neil S, Kirkham A, Gotay C, Gelmon K, et al. Feasibility of a Lifestyle Intervention on Body Weight and Serum Biomarkers in Breast Cancer Survivors with Overweight and Obesity. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Apr;112(4):559-67.
 99. Terranova C, Protani M, Reeves M. Overall Dietary Intake and Prognosis after Breast Cancer: A Systematic Review. *Nutrition and Cancer*. Routledge. 2018;70 (1):153-63.
 100. Sturgeon K, Foo W, Heroux M, Schmitz K. Change in inflammatory biomarkers

- and adipose tissue in BRCA1/2^b breast cancer survivors following a yearlong lifestyle modification program. *Cancer Prev Res.* 2018 Sep 1;11(9):545–50.
101. Kaładkiewicz E, Szostak-Węgierek D. Dietary practices and nutritional status in survivors of breast cancer. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2018 Jan 1;69(2):175–82.
 102. Jochems S, Van Osch F, Bryan R, Wesselius A, Van Schooten F, Cheng K, et al. Impact of dietary patterns and the main food groups on mortality and recurrence in cancer survivors: A systematic review of current epidemiological literature. *BMJ Open.* 2017;8(2).
 103. San Felipe M, Martínez A, Manuel-y-Keenoy B. Influence of body weight on the prognosis of breast cancer survivors; nutritional approach after diagnosis. *Nutricion Hospitalaria.* Grupo Aula Medica S.A. 2013;28:1829–41.
 104. Thomson C, Rock C, Thompson P, Caan B, Cussler E, Flatt S, et al. Vegetable intake is associated with reduced breast cancer recurrence in tamoxifen users: A secondary analysis from the Women’s Healthy Eating and Living Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Jan;125(2):519–27.
 105. Pan M, Wu J, Ho C, Badmaev V. Effects of water extract of *Curcuma longa* (L.) roots on immunity and telomerase function. *J Complement Integr Med.* 2017 Aug 28;14(3).
 106. Ahn H, Jeon E, Kim J, Kang S, Yoon S Il, Ko H, et al. Lentinan from shiitake selectively attenuates AIM2 and non-canonical inflammasome activation while inducing pro-inflammatory cytokine production. *Sci Rep.* 2017 Dec 1;7(1).
 107. Zielinska D, Laparra-Llopis J, Zielinski H, Szawara-Nowak D, Giménez-Bastida JA. Role of apple phytochemicals, phloretin and phloridzin, in modulating processes related to intestinal inflammation. *Nutrients.* 2019 May 1;11(5).
 108. De Rosa V, Galgani M, Santopaolo M, Colamatteo A, Laccetti R, Matarese G. Nutritional control of immunity: Balancing the metabolic requirements with an appropriate immune function. *Seminars in Immunology.* Academic Press. 2015;37(1): 300–309.

109. Ramirez A, Parma D, Muñoz E, Mendoza K, Harb C, Holden A, et al. An anti-inflammatory dietary intervention to reduce breast cancer recurrence risk: Study design and baseline data. *Contemp Clin Trials*. 2017 Jun 1;57(1):1–7.
110. Stendell-Hollis N, Thomson C, Thompson P, Bea J, Cussler E, Hakim I. Green tea improves metabolic biomarkers, not weight or body composition: A pilot study in overweight breast cancer survivors. *J Hum Nutr Diet*. 2010 Dec;23(6):590–600.
111. Messina M, Caan B, Abrams D, Hardy M, Maskarinec G. Its time for clinicians to reconsider their proscription against the use of soyfoods by breast cancer patients. *Oncol (United States)*. 2013;27(5).
112. Dieli-Conwright C, Lee K, Kiwata J. Reducing the Risk of Breast Cancer Recurrence: an Evaluation of the Effects and Mechanisms of Diet and Exercise. *Current Breast Cancer Reports*. Current Medicine Group LLC 1. 2016;8(1):139–150.
113. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. MDPI AG 2017;9(1):1063
114. Makarem N, Chandran U, Bandera E V., Parekh N. Dietary Fat in Breast Cancer Survival. *Annu Rev Nutr*. 2013 Jul 17;33(1):319–48.
115. Walter K, Ford M, Gregoski M, Kramer R Knight K, Spruill L, et al. Advanced glycation end products are elevated in estrogen receptor-positive breast cancer patients, alter response to therapy, and can be targeted by lifestyle intervention. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(3):559–71.
116. Okubo R, Kinoshita T, Katsumata N, Uezono Y, Xiao J, Matsuoka Y. Impact of chemotherapy on the association between fear of cancer recurrence and the gut microbiota in breast cancer survivors. *Brain Behav Immun*. 2020 Mar 1;85(1):186–91.
117. Okubo R, Noguchi H, Hamazaki K, Sekiguchi M, Kinoshita T, Katsumata N, et al. Fear of cancer recurrence among breast cancer survivors could be

- controlled by prudent dietary modification with polyunsaturated fatty acids. *J Affect Disord*. 2019 Feb 15;245(1):1114–8.
118. Zapatera B, Prados A, Gómez-Martínez S, Marcos A. Immunonutrition: methodology and applications. *Nutr Hosp*. 2015;31(1):145–54.
 119. Ghiamati Yazdi F, Soleimanian-Zad S, van den Worm E, Folkerts G. Turmeric Extract: Potential Use as a Prebiotic and Anti-Inflammatory Compound? *Plant Foods Hum Nutr*. 2019 Sep 15;74(3):293–9.
 120. Ollivier L, Renaud E, Gouders D, Plantin P. Sweet syndrome induced by radiations during breast cancer treatment. *BMJ Case Rep*. 2019 Apr 1;12(4):38.
 121. Mohammadi S, Sulaiman S, Koon P, Amani R, Hosseini S. Impact of healthy eating practices and physical activity on quality of life among breast cancer survivors. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2013;14(1):481–7.
 122. Scott E, Daley A, Doll H, Woodroffe N, Coleman R, Mutrie N, et al. Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating program on biomarkers associated with long-term prognosis after early-stage breast cancer: A randomized controlled trial. *Cancer Causes Control*. 2013 Jan;24(1):181–91.
 123. Wengström Y, Bolam K, Mijwel S, Sundberg C, Backman M, Browall M, et al. Optitrain: A randomised controlled exercise trial for women with breast cancer undergoing chemotherapy. *BMC Cancer*. 2017 Feb 6;17(1).
 124. Dieli-Conwright C, Sweeney F, Courneya K, Tripathy D, Sami N, Lee K, et al. Hispanic ethnicity as a moderator of the effects of aerobic and resistance exercise in survivors of breast cancer. *Cancer*. 2019 Mar 15;125(6):910–20.
 125. AECC. Cáncer de mama en cifras [Internet]. 2020. Available from: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiODM1MDY4YzEtZTQ3OS00YjUyLTliYjgtYjk3MmMxOTY3M2MzIiwidCI6ImJjYTljYTJlLTkyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSIsImMiOjh9>
 126. Kostev K, Kalder M. 20-year risk of breast cancer recurrence. *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC. 2018;168(1): 765–766.

127. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016 Jul 1;34(7):645–9.
128. Pagès-Puigdemont N, Valvererde-Merino M. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharmacea*. 2018 ;59(2):163–72.
129. De Fátima Guerreiro Godoy M, Silva E De Godoy J. Bioimpedance to screen for abdominal fat in patients with breast cancer treatment-related lymphedema. *Breast Dis*. 2016;36(2–3):73–6.
130. Reilly T. The international face of sports science through the window of the Journal of Sports Sciences - With a special reference to kinanthropometry. *Journal of Sports Sciences*. *J Sports Sci*. 2008;26(1):349–63.
131. Lysack C. Timed Up and Go Test - an overview [Internet]. Second edition. Household and Neighborhood Safety M, editor. Vol. 1. 2010 [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/timed-up-and-go-test>
132. Mantilla Toloza S, Gómez-Conesa A. El Cuestionario Internacional de Actividad Física. Un instrumento adecuado en el seguimiento de la actividad física poblacional. *Revista Iberoamericana de Fisioterapia y Kinesiología*. Ediciones Doyma, S.L.. 2007;10(1): 48–52.
133. Adroher N, Kreiner S, Young C, Mills R, Tennant A. Test equating sleep scales: Applying the Leunbach's model. *Med Res Methodol*. 2019 Jul 8;19(1).
134. Evaluación de las Dimensiones de Apoyo Social en pacientes Oncológicos. *Revista de psicología social*. 2012; 10(2):63-79
135. Zimet G, Dahlem N, Zimet S, Farley G. The Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *J Pers Assess*. 1988 Mar 1;52(1):30–41.
136. Fann J, Berry D, Wolpin S, Austin-Seymour M, Bush N, Halpenny B, et al. Depression screening using the Patient Health Questionnaire-9 administered on a touch screen computer. *Psychooncology*. 2009;18(1):14–22.
137. Greenlee H, Gaffney AO, Aycinena AC, Koch P, Contento I, Karmally W, et al. Long-term diet and biomarker changes after a short-term intervention among

Hispanic breast cancer survivors: The !Cocinar Para Su Salud! Randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Nov 1;25(11):1491–502.

138. Social S. Precios máximos unitarios [Internet]. Available from: <https://w6.seg-social.es/licitacion/descargaAdjuntoPub?idAdjunto=88209>
139. Consumo C de S y. Orden de la Consejera de Salud y Consumo de 22 de diciembre de 2006 por la que se establecen los precios públicos a aplicar por los centros sanitarios de la Red Pública de las Illes Balears por la prestación de servicios sanitarios, cuando existan tercero. 28-12-2006; 2006 p. 13.

7. Anexos

Anexo 1. Logotipo de la intervención



Anexo 2. Cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud

| DOMINIO PSICOEMOCIONAL | Nada/Nunca | Un poco/rara vez | Moderadamente/ Muy a menudo | Generalmente /muy frecuentemente | Completamente/ Siempre |
|---|------------------|------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| 1. ¿Con qué frecuencia ha tenido usted sentimientos negativos como tristeza, rabia, desespero, ansiedad, depresión o miedo? | 0 | 1' | 2' | 3' | 4' |
| 2. ¿Le parece que tiene la energía suficiente para enfrentar cada día? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. ¿Qué tanto es usted capaz de aceptar su apariencia física? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. ¿Qué tanto disfruta usted de su trabajo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. ¿Con qué frecuencia se ríe? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. ¿Hasta qué punto cree usted disfrutar de su tiempo libre? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Muy insatisfecho | Insatisfecho | Ni satisfecho, ni insatisfecho | Satisfecho | Muy satisfecho |
| 7. ¿Qué tan satisfecho está usted con sus sentimientos? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| DOMINIO COGNITIVO | Nada | Un poco | Mucho | Muchísimo | Extremadamente/ Completamente |
| 1. ¿Qué tan bien está su capacidad para concentrarse? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. ¿Qué tan disponible está la información que usted necesita para su día a día? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. ¿Hasta qué punto está usted capacitado para comunicarse? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Muy insatisfecho | Insatisfecho | Ni satisfecho ni insatisfecho | Satisfecho | Muy insatisfecho |
| 4. ¿Qué tan satisfecho está usted con su habilidad para comunicarse? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | | | | |
|--|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|--|------------------------------|
| 5. ¿Qué tan satisfecho está usted con su habilidad para pensar y aprender? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| DOMINIO ECOSOCIAL | Completamente dependiente | Requiere ayuda considerable | Requiere ayuda mínima | No requiere ayuda, pero no ha regresado al trabajo | Regresó al trabajo |
| 1. Actividades de la vida diaria (comer, bañarse, ir al baño, etc.). | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Nada | Un poco | Mucho | Muchísimo | Extremadamente/Completamente |
| 2. ¿Qué tanto respeto recibe de los demás? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. ¿Qué tan bien está su habilidad para manejar su casa y desempeñar sus roles domésticos? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. ¿Hasta qué punto usted tiene acceso a medios de transporte? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Anexo 3. Parámetros totales que recoger mediante la prueba sanguínea con presupuesto (138)(139).

| Parámetro | | Orientación del presupuesto |
|------------------------------|--|--------------------------------------|
| Hemograma | Conteo glóbulos rojos | 28,53 euros (incluye cél. Inmune) |
| | Conteo glóbulos blancos | |
| | Cantidad total de hemoglobina en sangre | |
| | Hematocrito | |
| | Tamaño promedio de los glóbulos rojos (VCM) | |
| | Cantidad de hemoglobina por glóbulo rojo (HCM) | |
| | Concentración de hemoglobina por glóbulo rojo (CHCM) | |
| | Conteo de plaquetas. | |
| Proteínas plasmáticas | Albúmina | 5,74 euros |
| | Prealbúmina | 6,37 euros |
| | Transferrina | 35,55 euros |
| | Proteína ligadora del retinol | 6,68 euros |
| | Proteína C reactiva | 11,94 euros |
| | Proteína quinasa | 0,880 € |
| Inmunoglobulinas | A | 7,33 euros |
| | G | 7,33 euros |
| | M | 7,33 euros |
| Células inmunes | Leucocitos | 28,53 euros (Incluye hemograma) |
| | Neutrófilos | |
| | Basófilos | |
| | Monocitos | |
| | Linfocitos | |
| Interleuquinas | TNF-alfa | 200 euros |
| | IL-1 | |
| | IL-6 | |
| | IL-15 | |
| | IL-1 β | |
| | IL-2 | |
| | IL-8 | |
| | IL-12 | |
| | IFN- γ | |
| Vitaminas | D | 26,26 euros |
| | K | 24,76 euros |
| | Carotenoides | 10,71 euros |

| | | |
|---------------------|---|-------------|
| | Vitamina C | 17,87 euros |
| | Vitaminas del grupo B (Tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, cobalamina) | 65 euros |
| | Vitamina E | 11,37 euros |
| Otros | Glucosa | |
| | Hemoglobina glicosilada | 6,68 euros |
| | Triglicéridos | 5,74 euros |
| | Colesterol total | 9,00 euros |
| | Colesterol HDL | |
| | Colesterol LDL | |
| Electrolitos | Ionograma | 3,610 euros |

Anexo 4. Cuestionario con variables sociodemográficas

| |
|--|
| Edad: |
| Estado civil: Soltero, Pareja formal, Casado, Separado, Viudo, Otro |
| Lugar de nacimiento: |
| Nacionalidad: |
| Número de personas que conviven en casa: |
| Número de hijos: |
| Principal rol en la familia: |
| Nivel de escolaridad: Primaria, Secundaria, Técnico de FP, Grado universitario, Máster, Doctorado. |
| Trabajo actual: Sí/No. Ocupación: |
| Estabilidad laboral: Sí/No. |

Anexo 5. Adherencia a las recomendaciones cumplimentado pro el paciente. Se valorará mediante escala tipo Likert. Para cada pregunta, los participantes asignarán una calificación entre 1 y 10, siendo 10 el valor óptimo.

1. ¿Cómo de óptima consideraría su adherencia?
2. ¿Con qué frecuencia valora su grado de hidratación como se le explicó en consulta?
3. ¿Cómo califica usted la mejora en la fuerza y en la forma física desde que sigue las recomendaciones?
4. ¿Su motivación para llevar a cabo un tratamiento nutricional es...?
5. ¿Cuál es la frecuencia del consumo de frutas y verduras?
6. ¿Sigue las recomendaciones explicadas para irse a dormir?
7. ¿Con qué frecuencia distribuye la proteína a lo largo del día?
8. ¿Con qué frecuencia consume los alimentos recomendados?
9. ¿Con qué frecuencia no tiene lo previsto en la nevera?
10. ¿En qué grado se siente apoyado por su familia y amigos?
11. ¿Con qué frecuencia come comida ultraprocesada (puntuación al revés)?

Anexo 6. Adherencia a las recomendaciones cumplimentado por el profesional. Se valorará mediante escala tipo Likert. Para cada pregunta, los participantes asignarán una calificación entre 1 y 10, siendo 10 el valor óptimo.

| Pregunta | Valoración |
|--|------------|
| Grado de motivación de paciente (Forma en el que el paciente se implica con el seguimiento). | |
| Grado en el que el paciente parece comprender y consolidar los conceptos (Manera en el que se realiza una asimilación del conocimiento, se tienen dudas, relaciona conceptos). | |
| Grado de congruencia entre lo que el paciente comenta que hace y la evolución del seguimiento (Por ejemplo, el paciente dice que hace todo al pie de la letra, pero la masa muscular permanece intacta). | |
| Grado en el que el paciente comenta los cambios que ha tenido que realizar para implementar la intervención. | |

Anexo 7. Cuestionario Mini Nutritional ASSESSMENT (MNA).

| | | |
|----|--------|-------|
| Kg | Altura | Fecha |
|----|--------|-------|

Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutricional

| | |
|---|--|
| Cribaje | J. ¿Cuántas comidas completas come al día? 0= 1 comida 1= 2 comidas 2= 3 comidas |
| A. ¿Ha perdido el apetito? ¿Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses? 0= Ha comido mucho menos 1= Ha comido menos 2= Ha comido igual | K. Consumo del paciente: - ¿Consume productos lácteos o equivalente al menos una vez al día? Si/No - ¿Consume huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? Si/No - ¿Come productos proteicos (carne, aves, pescado, tofu) diariamente? Sí/No 0,0 = 0 o 1 síes 0,5= 2 síes 1,0 = 3 síes |
| B. Pérdida reciente de peso (<3 meses) 0= Pérdida de peso >3kg 1= no lo sabe 2= pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3= no ha habido pérdida de peso | L. ¿Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día? 0= No 1= Sí |
| C. Movilidad 0= De la cama al sillón 1= Autonomía en el interior 2= Sale del domicilio | M. ¿Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, ...) 0,0 = menos de 3 vasos 0,5 = de 3 a 5 vasos 1,0 = más de 5 vasos |
| D. ¿Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses? 0= Sí | N. Forma de alimentarse 0= Necesita ayuda 1= Se alimenta solo con dificultad 2= Se alimenta solo sin dificultad |

| | |
|--|--|
| 2= No | |
| E. Problemas neuropsicológicos 0= Demencia o depresión grave 1= Demencia leve 2= Sin problemas psicológicos | O. ¿Se considera el paciente que está bien nutrido? 0= Malnutrición grave 1= No lo sabe / Malnutrición moderada 2= Sin problemas de nutrición |
| F. Índice de masa corporal (IMC) = peso en kg / (talla en m) ² 0= IMC <19 1= 19<IMC<21 2= 21<IMC<23 3= IMC >23 | P. En comparación con las personas de su edad, ¿Cómo se encuentra su estado de salud? 0,0 = Peor 0,5 = No lo sabe 1,0 = Igual 2,0 = Mejor |
| Evaluación del cribaje (Subtotal máx. 14 puntos) 12-14 puntos: Estado nutricional normal 8-11 puntos: Riesgo de malnutrición 0-7 puntos: Malnutrición Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R | Q. Circunferencia braquial (CB en cm) 0,0 = CB <21 0,5 = 21 < CB < 22 1,0 = CB > 22 |
| G. ¿El paciente vive independiente en su domicilio? 1= Sí 0= No | R. Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm) 0 = CP < 31 1 = CP > 31 |
| H. ¿Toma más de 3 medicamentos al día? 0= Sí 1= No | Evaluación del estado nutricional De 24 a 30 puntos → Estado nutricional normal De 17 a 23,5 puntos → Riesgo de malnutrición Menos de 17 puntos → Malnutrición |
| I. Úlceras o lesiones cutáneas? 0= Sí 1= No | |
| | |

Anexo 8. Cuestionario Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (GP-VGS).

| A rellenar exclusivamente por el paciente | |
|--|--|
| <p>1. Peso: Consideraciones sobre mi peso actual y sobre la evolución de mi peso en las últimas semanas: En la actualidad peso alrededor de _____ kilos Mido aproximadamente _____ cm Hace un mes pesaba alrededor de _____ kilos Hace seis meses pesaba alrededor de _____ kilos Durante las dos últimas semanas mi peso: o ha disminuido(1) o no ha cambiado(0) o ha aumentado(0) (ver Tabla 1 en la hoja de instrucciones)→1</p> | <p>2. Ingesta: En comparación con mi estado habitual, calificaría a mi alimentación durante el último mes de: Sin cambios (0) mayor de lo habitual (0) menor de lo habitual (1) Ahora como: alimentos normales pero en menor cantidad de lo habitual (1) pocos alimentos sólidos (2) solamente líquidos (2) solamente suplementos nutricionales (3) muy poco(4) solamente alimentación por sonda o intravenosa (0) (consignar como marcador final la condición de más alta puntuación)→2</p> |
| <p>3. Síntomas: he tenido los siguientes problemas que me han impedido comer lo suficiente durante las últimas dos semanas (marcar según corresponda): no tengo problemas con la alimentación (0) falta de apetito; no tenía ganas de comer (3) náusea (1) vómitos (3) estreñimiento (1) diarrea (3) llagas en la boca (2) sequedad de boca (1) los alimentos me saben raros o no me saben a nada (1) problemas al tragar (2) los olores me desagradan (1) me siento lleno/a enseguida (1) dolor; dónde? (3) _____ otros factores** (1) _____ ** como: depresión, problemas dentales, económicos (sumar las puntuaciones correspondientes a cada uno de los síntomas indicados por el paciente) →3</p> | <p>4. Capacidad Funcional: e n el curso del último mes calificaría mi actividad, en general, como: normal y sin limitaciones (0) no totalmente normal, pero capaz de mantenerme activo y llevar a cabo actividades bastante normales (1) sin ganas de hacer la mayoría de las cosas, pero paso menos de la mitad del día en la cama o sentado/a (2) capaz de realizar pequeñas actividades y paso la mayor parte del día en la cama o sentado/a (3) encamado/a, raramente estoy fuera de la cama (3) (consignar como marcador final la condición de más alta puntuación) → 4 Suma de las Puntuaciones: 1+2+3+4 = A</p> |
| <p>El resto de este formulario será completado por su facultativo. Gracias</p> | |

| | | | |
|--|--|---|---------------|
| 1. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales (ver Tabla 2 en la hoja de instrucciones) | | Diagnóstico principal | (especificar) |
| Estadio de la enfermedad (indicar el estadio si se conoce o el más próximo a él): I II III IV Otro: B | | | |
| Edad _____ | | | |
| 6. Demanda Metabólica (ver Tabla 3 en las instrucciones) sin estrés metabólico estrés metabólico leve estrés metabólico moderado estrés metabólico elevado C | | Puntuación Numérica Tabla 2 = B Puntuación Numérica Tabla 3 = C Puntuación Numérica Tabla 4 = D | |
| 7. Evaluación física (ver Tabla 4 en las instrucciones) D | | | |
| Evaluación Global (VGS A, B o C) Bien nutrido Moderada o sospechosamente mal nutrido Severamente mal nutrido (ver Tabla 5 en la hoja de instrucciones) | | Puntuación Numérica Total: A+B+C+D (ver recomendaciones abajo) | |
| <p>Recomendaciones Nutricionales: La valoración cuantitativa del estado nutricional del paciente sirve para definir en qué casos se recomienda intervención nutricional incluyendo: educación nutricional del paciente y familiares, manejo de síntomas, intervención farmacológica e intervención nutricional apropiada.</p> <p>Una apropiada intervención nutricional requiere un apropiado manejo de los síntomas del paciente.</p> <p>0-1 No requiere intervención nutricional en este momento. Volver a valorar durante el tratamiento.</p> <p>2-3 Paciente y familiares requieren educación nutricional por parte de especialista en nutrición u otro clínico, con intervención farmacológica según los síntomas (recuadro 3) y la analítica del paciente.</p> <p>4-8 Requiere intervención de un especialista en nutrición junto con su médico/oncólogo según los síntomas indicados en el recuadro 3.</p> <p>9 Indica una necesidad crítica de mejorar el manejo de los síntomas del paciente y/o intervención nutricional/farmacológica</p> | | | |

INSTRUCCIONES: Hoja de Recogida de Datos y Tablas para la Cuantificación de la Encuesta de Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP)

| | |
|--|---|
| <p>TABLA 1 - Cuantificación de la Pérdida de Peso Sumando puntos se determinan la pérdida aguda y subaguda de peso.</p> <p>Subaguda: si se dispone de los datos de pérdida de peso durante el último mes, añadir los puntos obtenidos a los puntos correspondientes a la pérdida de peso aguda. Sólo incluir la pérdida de peso de 6 meses si no se dispone de la del último mes.</p> <p>Aguda: se refiere a los cambios de peso en las últimas dos semanas: añadir 1 punto al marcador de subaguda</p> | <p>TABLA 2 – Criterios de cuantificación de Enfermedad y/o Condiciones: La puntuación se obtiene adjudicando 1 punto a cada una de las condiciones indicadas abajo, que se correspondan con el diagnóstico del paciente:</p> |
|--|---|

si el paciente ha perdido peso, no añadir puntos si el paciente ha ganado o mantenido su peso durante las 2 últimas semanas

| Pérdida peso en 1 mes | Puntos | Pérdida peso en 6 meses |
|-----------------------|--------|-------------------------|
| 10% o superior | 4 | 20% o superior |
| 5-9,9% | 3 | 10-19,9% |
| 3-4,9% | 2 | 6-9,9% |
| 2-2,9% | 1 | 2-5,9% |
| 0-1,9% | 0 | 0-1,9% |

Puntuación Total Tabla 1 = Subaguda + Aguda =

→ A

| Categoría | Puntuación |
|---|------------|
| • Cáncer | 1 |
| • SIDA | 1 |
| • Caquexia Cardíaca o Pulmonar | 1 |
| • Úlcera por decúbito, herida abierta ó fistula | 1 |
| • Existencia de Trauma | 1 |
| • Edad superior a 65 años | 1 |

Puntuación Total Tabla 2 = B

TABLA 3 - Cuantificación del Estrés Metabólico La valoración del estrés metabólico se determina mediante una serie de variables conocidas cuya presencia produce un incremento de las necesidades calóricas y proteicas del individuo. Esta puntuación es aditiva de forma que un pacientes con fiebre superior a 39 °C (suma 3 puntos) y si está siendo tratado con 10 mg de prednisona de forma crónica (suma 2 puntos más), lo que hace un total de 5 puntos para el paciente en esta sección.

| Estrés | Ninguno (0) | Leve (1) | Moderado (2) | Elevado (3) |
|-----------------------|----------------|--|---|---|
| Fiebre | sin fiebre | 37 y < 38 °C | 38 y < 39 °C | 39 °C |
| Duración de la fiebre | sin fiebre | < 72 horas | 72 horas | > 72 horas |
| Esteroides | sin esteroides | dosis bajas (< 10 mg prednisona o equivalente/día) | dosis moderadas (> 10 y < 30 mg prednisona o equivalente/día) | altas dosis de esteroides (30 mg prednisona o equivalente/día) |

Puntuación total de la Tabla 3 = C

C TABLA 4 - Reconocimiento Físico El reconocimiento físico del paciente incluye una evaluación subjetiva de tres aspectos de la composición corporal: tejido graso, masa muscular y estatus hídrico. Ya que se trata de una valoración subjetiva, cada aspecto del examen es cuantificado por grado de deficiencia. Déficit musculares impactan más en la puntuación final que déficit de tejido graso. Definición de categorías: 0 = sin déficit, 1+ = deficit leve, 2+ = déficit moderado, 3+ = déficit severo. Las puntuaciones en estas categorías no son aditivas, pero son utilizadas para establecer clínicamente el grado de la deficiencia (ej.: presencia o ausencia de fluidos)

| | | | | | | | | | |
|---|----------|-----------|-----------|-----------|--|------------|-----------|-----------|-----------|
| Tejido Graso: | | | | | Estatus Hidrico: | | | | |
| Grasa en orbitales parpebrales | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | Edema de tobillo | 0 | 1+ | 2+ | 3+ |
| Pliegue tricaptal | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | Edema de sacro | 0 | 1+ | 2+ | 3+ |
| Acúmulos grasos en la cintura | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | Ascitis | 0 | 1+ | 2+ | 3+ |
| Déficit Graso Global | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | Estatus Hidrico Global | 0 | 1+ | 2+ | 3+ |
| Estatus Muscular: | | | | | La evaluación cuantitativa global del estado físico del paciente se determina mediante una valoración global subjetiva de todos los déficit corporales que presente el paciente teniendo en cuenta que las deficiencias musculares pesan más que los déficit del tejido graso y éstos más que el exceso de fluidos. | | | | |
| Músculos temporales | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | Sin déficit | = 0 puntos | | | |
| Clavículas (pectorales y deltoides) | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | Déficit leve | = 1 punto | | | |
| Hombros (deltoides) | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | Déficit moderado | = 2 puntos | | | |
| Músculos interóseos | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | Déficit severo | = 3 puntos | | | |
| Escápula (latisimus dorsi, trapecio, deltoides) | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | Puntuación Total Tabla 4 = <input type="text"/> | | | | |
| Cuádriceps | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | | | | | |
| Gastronemios | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | | | | | |
| Estatus Muscular Global | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | | | | | |

TABLA 5- Valoración Global Subjetiva del Estado Nutricional del Paciente. Categorías

| | Estado A | Estado B | Estado C |
|--|--|--|--|
| Categoría | Bien nutrido | Moderadamente malnutrido o sospechosamente malnutrido | Severamente malnutrido |
| Peso | Sin pérdida de peso o sin retención hídrica reciente | ≥ 5% pérdida de peso en el último mes (o 10% en 6 meses). Peso no estabilizado | a) >5% pérdida de peso en 1 mes (ó >10% en 6 meses) b) Peso sin estabilizar |
| Ingesta | Sin deficit o Mejora significativa reciente | Disminución significativa en la ingesta | Déficit severo en la ingesta |
| Impacto de la Nutrición en los Síntomas | Ninguno o Mejora significativa reciente permitiendo una ingesta adecuada | Existe Impacto de la Nutrición en los Síntomas (<i>Sección 3 de la VGS-GP</i>) | Existe Impacto de la Nutrición en los Síntomas (<i>Sección 3 de la VGS-GP</i>) |
| Funcionalidad | Sin afectación o Mejora reciente significativa | Deterioro Moderado o Deterioro reciente de la misma | Deterioro severo o Deterioro reciente significativo |
| Exámen Físico | Sin deficit o Deficiencia crónica pero con reciente mejoría clínica | Evidencia de pérdida de leve a moderada de masa grasa y/o masa muscular y/o tono muscular a la palpación | Signos evidentes de malnutrición (ej.: pérdida severa de tejidos graso, muscular, posible edema) |
| | | | Evaluación Global (A, B, o C) = <input type="text"/> |

Anexo 9. Hoja de relleno de valoraciones antropométricas



| | |
|------------------------------------|--|
| Altura(cm): | Peso(kg): |
| Perímetro cintura (cm): | Perímetro cadera: |
| Pliegue abdominal (mm): | Pliegue suprailíaco (mm): |
| Pliegue subescapular (mm): | Pliegue tricipital (mm): |
| Pliegue cuádriceps (mm): | Pliegue pierna media (mm): |
| Circunferencia braquial (cm): | Circunferencia braquial en contracción (cm): |
| Circunferencia pierna media (cm): | Circunferencia cuádriceps (cm): |
| Diámetro bicondilar de fémur (mm): | Diámetro biepicóndileo de húmero (mm): |

Anexo 10. Time up and go.

El **tiempo** se comienza a medir cuando el evaluador dice la orden. El cronómetro se detiene cuando el paciente se sienta (justo cuando el trasero hace contacto con el asiento).

El paciente **empleará su producto de apoyo habitual** (bastón, andador...) y caminará a paso lo más rápido posible (sin correr), caminando a un **paso ligero pero seguro**. Se anotarán observaciones como el producto de apoyo utilizado y otras que puedan resultar útiles.

Putuación:

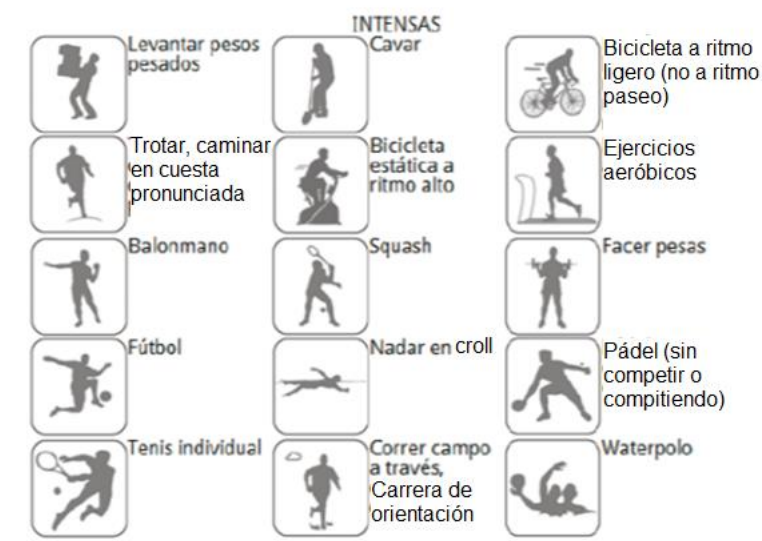
- Menos de 10 segundos: bajo riesgo de caída.
- Entre 10 y 20 segundos: indica fragilidad (riesgo de caída).
- Más de 20 segundos: Elevado riesgo de caída.

Anexo 11. IPAQ versión reducida

Actividades físicas “INTENSAS”

Piense en todas las actividades intensas que usted realizó en los últimos 7 días.

Las actividades intensas son aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que le hacen respirar mucho más intensamente de lo normal. Por ejemplo:

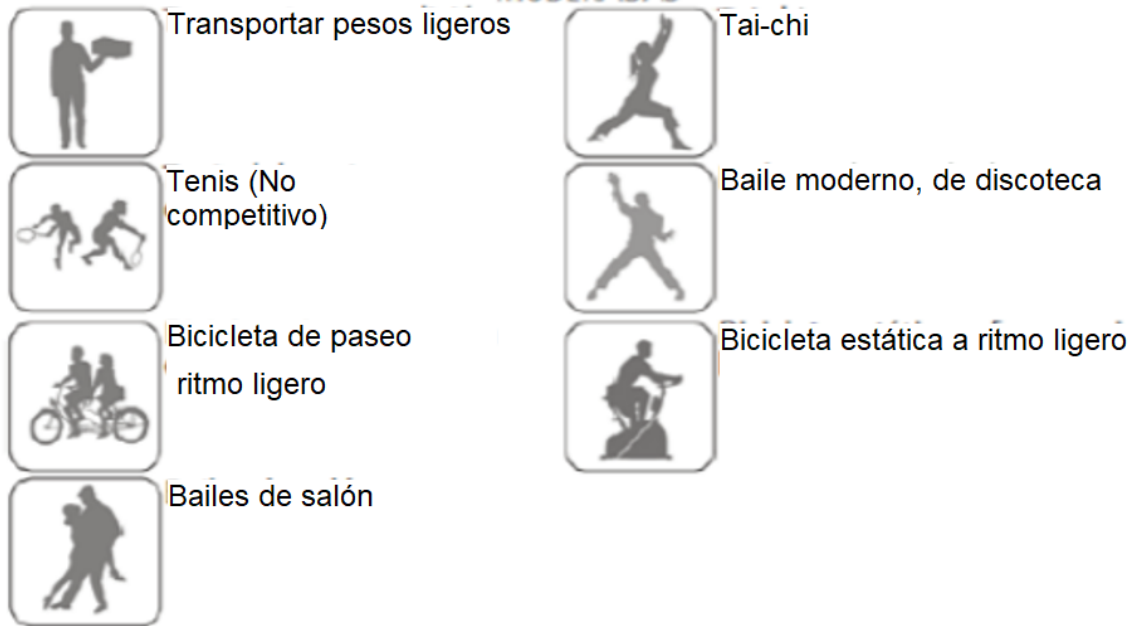


Piense que estas actividades se han debido realizar durante por lo menos 10 minutos seguidos.

- Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesas pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?
 - Días por semana
- Habitualmente, ¿Cuánto tiempo en total le dedicó a una actividad física intensa en uno de estos días? Ejemplo, si practicó 20 minutos, marce 0 horas y 20 minutos.
 - Horas por día
 - Minutos por día

Actividades físicas “MODERADAS”

Piense en todas las actividades moderadas que usted realizó en los últimos 7 días. Las actividades moderadas son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que le hace respirar algo más intensamente de lo normal.



1. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días hizo actividades físicas moderadas como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? No incluya caminar.

___ días por semana.

Si ha marcado ninguna actividad moderada → Vaya a la pregunta 5

2. Habitualmente, ¿Cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?

___ horas por día

___ minutos por día

No sabe/No está seguro

Piense en el tiempo que usted dedicó a **caminar** en los últimos 7 días. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

3. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos caminó por lo menos 10 minutos seguidos?

___ días por semana

Ninguna caminata → Vaya a la prejunta 7

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo dedicó en total a caminar en uno de esos días?

___ horas por día

___ minutos por día
No sabe/No está seguro

La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted sentado durante los días hábiles de los últimos 7 días. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en transporte público o sentado o recostado mirando la televisión.

5. Durante los últimos 7 días, ¿Cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?
- ___ horas por día
___ minutos por día
No sabe/No está seguro

Anexo 12. Cuestionario de clasificación del tumor y tratamiento

| |
|--|
| Variables clínicas de tratamiento |
| Quimioterapia |
| Quimioterapia + Radioterapia |
| Quimioterapia + Cirugía |
| Quimioterapia + Radioterapia + Cirugía |
| Admisiones |
| Ninguna |
| Más de una |
| Tiempo de tratamiento |
| Menos o igual de 6 meses |
| Más de 6 meses |
| Estadios |
| 1 |
| 2 |
| 3 |
| 4 |
| Hormonodependiente E |
| Sí |
| No |
| Hormonodependiente P |
| Sí |
| No |
| Her |
| + |
| - |

Anexo 13. Cuestionario MOS sleep.

1. ¿Cuánto tiempo le tomó quedarse dormido durante las últimas 4 semanas?

Señale una:

- | | |
|--------------------|---|
| 0-15 minutos..... | 1 |
| 16-30 minutos..... | 2 |
| 31-45 minutos..... | 3 |
| 46-60 minutos..... | 4 |
| Más de 60 minutos | 5 |
| | |

2. De media, ¿Cuántas horas durmió cada noche durante las pasadas 3 semanas?

Escriba un número → Horas por noche:

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

¿Con qué frecuencia durante las últimas 4 semanas usted....

| | Señale una opción de cada línea | | | | | |
|--|---------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------|--------------|-------------------|
| | Todo el tiempo | La mayor parte del tiempo | De manera frecuente | Algunas veces | En ocasiones | En ningún momento |
| 3. Sintió que su sueño era inquieto (Moverse intranquilo, sentirse tenso, hablar mientras duerme)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4. Disfrutó de suficiente sueño como para sentirse descansado el levantarse por la mañana? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5. Se despertó corto de aliento o con dolor de cabeza? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 6. Se siente somnoliento durante el día? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 7. Tiene problemas quedándose dormido? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

| | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| 8. Se despierta durante la noche y tiene problemas para volverse a quedar dormido? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 9. Tiene problemas para estar despierto durante el día? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 10. Ronca durante la noche? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 11. Toma siestas (5 minutos o más) durante el día? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 12. Considera que descansa lo que necesita? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

Anexo 14. Escala de apoyo social percibido.

| Pregunta | Valoración | | | | |
|---|----------------------|---|---|---|-------------------|
| | Muy en desacuerdo | | | | Muy de acuerdo |
| 1. Hay alguien especial y cercano cuando lo necesito | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Hay una persona especial con la que puedo compartir mis penas y alegrías | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Mi familia realmente intenta ayudarme | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Recibo el apoyo emocional y el cuidado que necesito de mi familia | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Tengo una persona especial que es una fuente de confort para mi. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Mis amigos realmente me intentan ayudar. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Puedo contar con mis amigos cuando las cosas no van bien. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Puedo hablar de mis problemas con mi familia. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Tengo amigos con los que compartir mis penas y alegrías. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Hay una persona especial que se preocupa de mis sentimientos. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Mi familia está predispuesta a ayudarme a tomar decisiones. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. Puedo hablar de mis problemas con mis amigos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Anexo 15. Cuestionario sobre valoración en depresión y salud del paciente -9 (PHQ-9).

| Durante las últimas 2 semanas, ¿Qué tan seguido ha tenido molestias debido a los siguientes problemas? | Ningún día | Varios días | Más de la mitad de los días | Casi todos los días |
|--|-----------------|-------------|-----------------------------|---------------------|
| 1. Poco interés o placer en hacer las cosas | | | | |
| 2. Se ha sentido decaída, deprimida o sin esperanzas | | | | |
| 3. Ha tenido dificultad para quedarse o permanecer dormida, o ha dormido demasiado | | | | |
| 4. Se ha sentido cansada o con poca energía | | | | |
| 5. Sin apetito o ha comido en exceso | | | | |
| 6. Se ha sentido mal con usted misma – o que es un fracaso o que ha quedado mal con usted misma o con su familia | | | | |
| 7. Ha tenido dificultad para concentrarse en ciertas actividades, tales como leer el periódico o ver la televisión | | | | |
| 8. ¿Se ha movido o hablado tan lento que otras personas podrían haberlo notado? O lo contrario-muy inquieta o agitada que ha estado moviéndose mucho más de lo normal | | | | |
| 9. Pensamientos de que estaría mejor muerta o de lastimarse de alguna manera | | | | |
| Puntuación total: | | | | |
| Si marcó cualquiera de los problemas, ¿Qué tanta dificultad le han dado estos problemas para hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar, o llevarse bien con otras personas? | | | | |
| No ha sido difícil | Un poco difícil | Muy difícil | Extremadamente difícil | |

Anexo 16. Hoja de información al participante

Título del estudio: “Efectividad de una intervención nutricional para la prevención de recidivas en mujeres con cáncer de mama”.

Código del estudio: XXXX

Promotor: Universidad de las Islas Baleares

Investigador principal: Mar Fernández Nafría

Centro: xxxx

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el estudio de investigación en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello, tómese el tiempo necesario para leer detenidamente y con atención esta hoja informativa y coméntela con quien considere oportuno. Pida al médico, nutricionista o personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no comprenda con claridad, así como cualquier duda que le surja.

Si decide que desea participar, le solicitaremos que firme el documento adjunto de consentimiento informado. Le proporcionaremos una copia original de este documento firmado y fechado para que la conserve, y el documento original quedará archivado junto con el resto de la documentación del estudio.

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación clínica de las Islas Baleares. Asimismo, ha sido diseñado y se realizará de acuerdo con las recomendaciones éticas establecidas en la Declaración de Helsinki.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria. Puede decidir no participar en el estudio o abandonarlo en cualquier momento y por cualquier motivo, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento/atención sanitaria.

También debe saber que puede ser retirado del estudio si el promotor o los investigadores lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad u otros. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Antecedentes y objetivos

Se le ha invitado a participar en este estudio porque le han diagnosticado cáncer de mama. La enfermedad y tratamiento de quimioterapia se ha relacionado con la aparición de malnutrición y reacciones adversas pero desconocemos el protocolo

más óptimo para evitar la aparición de estos efectos o minimizarlos lo máximo posible.

Por este motivo, el objetivo del estudio es comprobar si la realización precoz de una intervención nutricional y de actividad física puede prevenir la aparición en el futuro de las complicaciones antes mentadas, mejorando la calidad de vida y, en última instancia, consiguiendo los dos objetivos principales del estudio: Reducir la tasa de recidivas y de mortalidad.

Descripción del estudio.

Este estudio se llevará a cabo en los hospitales públicos del área de Mallorca, en España. Participarán aproximadamente 400 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama.

Se tratará de un estudio de intervención donde se realizarán actividades adicionales a la práctica clínica habitual. Se establecerán dos grupos, el primero de ellos seguirá el tratamiento convencional y establecido hasta el momento, el segundo seguirá el tratamiento convencional, pero se comprometerá a asistir a una serie de sesiones donde se le pautarán recomendaciones individualizadas en función de sus características, estado basal y evolución.

La decisión de a qué grupo pertenece usted no la toma su médico, sino que se decide al azar. Usted tendrá una probabilidad del 50% de recibir cada uno de los procedimientos contemplados en este estudio.

El estudio comprenderá dos etapas: La etapa de tratamiento con quimioterapia y la etapa de finalización de la quimioterapia y periodo hasta el alta definitiva.

Durante el estudio se le pedirá que rellene algunos cuestionarios para evaluar su estado de salud, también se monitorizarán algunos parámetros sanguíneos y se evaluará la composición corporal mediante la técnica del DXA y antropometría.

La batería de cuestionarios y pruebas se implementará como lo indica el siguiente cuestionario, no obstante, las visitas adicionales que aparecen en el itinerario sólo se implementarán que sigue el tratamiento convencional sumado a la intervención dietética y de actividad física:

| | |
|--|---|
| Durante el tratamiento con quimioterapia | Se evaluará su estado basal de salud mediante la batería de cuestionarios y pruebas. Se realizarán visitas quincenales. Una vez finalizada la quimioterapia, se repetirá la batería de cuestionarios y pruebas. |
|--|---|

| | | |
|----------------|------------------|--|
| Al finalizarlo | Primeros 6 meses | Visitas mensuales |
| | Segundos 6 meses | Visita bimensuales. Al finalizar el año, repetir batería de cuestionarios y pruebas. |
| | 2º y 3º año | Visitas trimestrales. Posibilidad de incorporar dinámicas de grupo o talleres de cocina(137). |
| | 4º y 5º año | Visitas bianuales. |
| | Última visita | Repetición de batería de cuestionarios y pruebas. |

Beneficios y riesgos derivados de su participación en el estudio

Es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en el estudio, sin embargo, la evidencia actual sugiere a que podría mejorar su calidad de vida durante el proceso oncológico del cáncer de mama. Del mismo modo, se puede ayudar a obtener información de la que otras personas podrían beneficiarse en el futuro.

Los posibles acontecimientos adversos esperados consisten en los asociados en la obtención de muestras biológicas (extracción de sangre) o pruebas radiológicas (DXA, que implica una carga de radiación muy baja). No se prevé ningún otro riesgo asociado a su participación en el estudio.

Debe considerarse que, para la realización de la antropometría, que es la técnica por la que se recogen las medidas del cuerpo, puede solicitársele a la paciente que se cambie y deba ponerse un top o sujetador deportivo y un pantalón corto. Esto se realizará en una habitación a temperatura adecuada y preservando la intimidad y dignidad de la paciente en todo momento. Sólo con la presencia del antropometrista. Si la paciente lo prefiriese, podría venir una tercera persona seleccionada por ella para acompañarla durante la toma de medidas corporales para su mayor comodidad.

Tratamientos o procedimientos alternativos

La alternativa terapéutica en caso de que no desee participar en el estudio, será el tratamiento habitual prescrito por su médico, con todas las medidas que se suelen implementar en la práctica habitual pero sin la intervención específica de un seguimiento dietético y de actividad física.

¿Qué tratamiento recibiré cuando finalice el proyecto de investigación?

Usted finalizará el proyecto de investigación con el alta definitiva y no seguirá en tratamiento.

¿Qué ocurrirá con mis datos personales?

Sus datos personales, así como el contenido de los cuestionarios, resultados de las analíticas y composición corporal se guardarán en las bases de datos de la Universidad de las Islas Baleares, con las medidas adecuadas de protección y confidencialidad, bajo la responsabilidad del promotor del proyecto y se conservarán durante el tiempo necesario para poder interpretar los datos obtenidos una vez finalizado el estudio, destruyendo los datos una vez finalizado ese periodo.

Protección de datos personales y confidencialidad

El Investigador principal del estudio se compromete a que el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos de carácter personal. De acuerdo con lo establecido, el participante podrá ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio.

Debe considerar que sus datos seguirán un proceso de seudonimización. De manera que sus datos serán identificados con un código y sólo el personal autorizado por el promotor podrá relacionar dichos datos con usted o con su historia clínica cuando se precise comprobar datos y procedimientos del estudio, siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente.

Los resultados del estudio llevado a cabo podrán ser publicados en revistas científicas o congresos médicos, sin que ello suponga la revelación de ningún dato personal que pueda llegar a identificar al participante. Así mismo, podrán ser transmitidos a terceros y a otros países, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombres y apellidos, iniciales, dirección ni número de la seguridad social, etc. En caso de que produzca esta cesión será siempre para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos conforme a lo establecido en la legislación vigente.

Anexo 17. Hoja de consentimiento informado.

Este consentimiento se entregará por duplicado, una copia al paciente y otra al investigador:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Versión 1. Fecha: Junio 2020

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Efectividad de una intervención nutricional para la prevención de recidivas en mujeres con cáncer de mama”.

CÓDIGO DEL PROMOTOR:

PROMOTOR: Universidad de las Islas Baleares.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Mar Fernández Nafría, Nutricionista.

CENTRO: Multicéntrico (Indicar el centro):

Yo, (*nombre y apellidos*),

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio. He recibido explicaciones tanto verbales como escritas, sobre la naturaleza y propósitos del procedimiento, beneficios, riesgos, alternativas y medios con que se cuentan para su realización, habiendo tenido ocasión de aclarar las dudas que me han surgido.
- He hablado con: *Mar Fernández Nafría*
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio y solicitar la destrucción de mi muestra, siempre y cuando no haya sido anonimizada:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Comprendo que, si decido retirarme del estudio, los resultados obtenidos hasta ese momento podrán seguir siendo utilizados pero que no se realizarán nuevos análisis de mi muestra, siempre y cuando no haya sido anonimizada.

En el caso de que los resultados de la investigación proporcionen datos que me puedan interesar a mí o a mis familiares: (*indicar una de las casillas*)

- Quiero ser informado.
- No quiero ser informado, pero acepto que mi médico contacte con mis familiares si dichos resultados les pueden afectar.
- Comprendo que tengo los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento de datos, incluso a trasladar mis datos a un tercero autorizado

(portabilidad), de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al paciente.

MANIFIESTO: Que he entendido y estoy satisfecho de todas las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre el proceso citado y OTORGO MI CONSENTIMIENTO para participar en el proyecto.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Anexo 18. Estrategias de búsqueda para realizar el estado actual del conocimiento.

Para la realización del protocolo se ha realizado una previa revisión de la literatura existente sobre el tema tratado. Se han establecido distintas estrategias de búsqueda.

La primera de ellas se ha basado en la combinación de los descriptores Breast cancer, Breast Neoplasm, Malnutrition, Sarcopenia, Chachexia,, Asthenia, Chemoteraphy; con operadores booleanos, generalmente: AND, OR. Se ha llevado a cabo una búsqueda avanzada, así como una libre para abarcar la máxima información disponible del tema.

No se ha limitado por idioma, sólo por los años de publicación, seleccionándose artículos publicados en los últimos 10 años.

La búsqueda se ha realizado primeramente en metabuscadores (EBSCOhost), en bases de datos específicas (PubMed).

De los 163 resultados obtenidos con EBSCOhost, finalmente acordes con el tema y utilizados han sido 19 artículos, de los 231 resultados de pubmed, tras eliminar los repetidos y que sean acordes con el tema, utilizados 36. El resto han procedido de artículos e información procedentes de literatura gris (derivadas de los artículos principales, documentos y memorias oficiales) para conformar el estado de la cuestión.

La segunda, se ha basado de la combinación de los descriptores Breast cancer, Breast neoplasm, recurrence, nutrition y survivors; con operadores booleanos, generalmente: AND, OR. Se ha llevado a cabo una búsqueda avanzada, así como una libre para abarcar la máxima información disponible del tema.

No se ha limitado por idioma, sólo por los años de publicación, seleccionándose artículos publicados en los últimos 10 años.

La búsqueda se ha realizado primeramente en metabuscadores (EBSCOhost), en bases de datos específicas (PubMed).

De los 122 resultados obtenidos con EBSCOhost, finalmente acordes con el tema y utilizados han sido 23 artículos, de los 69 resultados de pubmed, tras eliminar los repetidos y que sean acordes con el tema, utilizados 30. En la búsqueda dirigida hubo un momento en el que hubo saturación de datos. El resto de la información ha procedido de artículos e información procedentes de literatura gris (derivadas de los artículos principales, documentos y memorias oficiales) para conformar el estado de la cuestión.