

TESIS DOCTORAL

**“ESTUDIO DEL IMPACTO DEL CÁNCER DE
MAMA Y SU TRATAMIENTO EN LA CALIDAD
DEL SUEÑO. FACTORES ASOCIADOS Y
CALIDAD DE VIDA”.**

CASIMIRO FERMÍN LÓPEZ JURADO

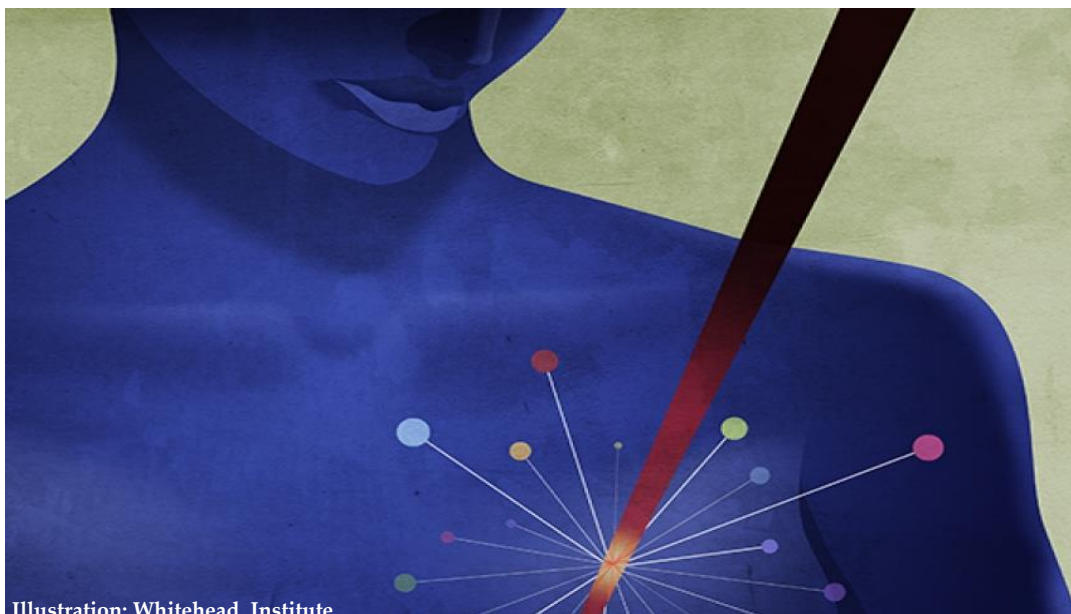


Illustration: Whitehead Institute

Investigación Biomédica Aplicada

2022

Esta tesis cuenta con la autorización de la directora Macarena Celina Cáceres León, la codirectora Noelia Durán Gómez y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

“Cuando hables, procura que tus palabras sean mejores que el silencio”.

Confucio.

*“La vida no se trata de esperar a que pase la tormenta, sino de aprender a bailar bajo la
lluvia”.*

Vivian Greene.

AGRADECIMIENTOS

Cuando en el año 2015, por casualidad, suerte o quién sabe por qué, comencé mi incursión en el mundo de la docencia universitaria, tenía claro que el siguiente paso que debía realizar era “la tesis”. Aunque no era el momento más adecuado, era el tren que había que intentar coger.

Esta tesis ha supuesto mucho esfuerzo, tiempo, ayuda, discusiones, ilusión...y el apoyo de muchos amigos, compañeros y familiares. Todos ellos la han hecho posible.

Sin ninguna duda a las primeras personas a las que voy a dar las gracias es a Noelia Durán (Noe) y a Macarena Cáceres (Maca), amigas y directoras de esta tesis, a las que quiero expresar mi admiración como personas, profesoras y su cercanía, y sin las que esta tesis no habría concluido nunca. Es un orgullo trabajar con ambas, y gracias por acogerme y cuidarme en vuestro grupo hace ya más de 4 años.

A todos los miembros del grupo de investigación docencia e innovación biomédica y sociosanitaria, por compartir trabajo, viajes y esfuerzo, y sin los que parte de este trabajo no sería posible. Particularmente a Jorge, que fue quién me invitó a formar parte del grupo, y que, unas veces más y otras veces...está ahí.

A mi tutor, Raúl, por admitirme en el programa de doctorado, y por tantas charlas y momentos de desconexión.

A Rosa y Nieves, mis dos primeros apoyos en la Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional, por sus constantes ánimos y toda la ayuda prestada.

A mis compañeros, amigos, profesores en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud: Alfredo, Fran, Mariana, Guadalupe, M^a. Ángeles...por sus constantes ánimos y preocupación para que consiguiera terminar “la tesis”.

A mis compañeros de atención primaria/continuada, especializada y emergencias, de tantos y diferentes lugares, con los que he compartido trabajo, alegrías, ilusiones...

No quiero olvidarme de mis compañeros de “EPI” donde di mis primeros pasitos en este mundo de la investigación, en el año 2002. Gracias a Julián Mauro Ramos Aceitero por introducirme en el lado oscuro de la epidemiología; a Pedro García Ramos por dirigir la Salud Pública en Extremadura. Gracias a Pepe, Yolanda y Mara, mis

primeros jefes de los que tanto aprendí y confiaron en mí. Gracias a Jimmy y a su compañera, pareja, y amiga de ambos, por tantas charlas, congresos, viajes, fotos...por su amistad y cercanía, a pesar de la distancia.

Gracias a mis compañeros de la Unidad de Ensayos clínicos de oncología en Cáceres, particularmente a Alicia, Santiago y Pablo, por un año y medio intenso de trabajo, y aprendizaje.

Gracias a mis amigos, compañeros de internado y promoción, que en los últimos años han sido un gran apoyo y ayuda; por su tiempo, sus ánimos, sus risas y esos recuerdos de aquellos maravillosos años.

A mis amigos, Matías, Paco y Manolo, por tantos momentos juntos desde el año 1998: la diplomatura, los primeros trabajos, nuestro viaje de titulación, nuestras partidas de ajedrez...Qué suerte contar con vosotros.

A Juanpe Jorro, que empezamos siendo compañeros de voluntariado hace ya unos añitos...y nuestra amistad no deja de crecer.

Gracias a Manolo Arévalo, por estar pendiente de mí, avisarme de ofertas de trabajo, por su apoyo...y por ser mi padrino.

Gracias a mi familia: abuelos, tíos/as (Inés, por su ayuda constante, y sus enseñanzas sobre Matemáticas y ordenadores; Paco, por estar siempre que hace falta; Luis, por su constancia y transmitirme la pasión por el deporte...), primos y demás familiares que siempre están cerca.

Gracias a mi otra gran familia, los Galán Hernández y adyacentes, con Luli e Isidro a la cabeza, que me acogieron, ayudaron y están pendientes de nosotros y mis hijos en todo momento, y de la que formo parte hace ya más de 20 años.

Gracias a mis hermanos Fran, Antonio y Maite, por su apoyo, ayuda, ánimos y cercanía, siempre tan necesarios. También a nuestra hermana mayor, Manoli, siempre pendiente de nosotros y dispuesta a ayudar en lo que haga falta.

A mis padres, Casimiro y Virtudes, porque siempre puedo contar con ellos para cualquier cometido o problema que surja, que me han enseñado y me han hecho ser como soy, y a tratar de ser, al menos, tan bueno como ellos.

Por último, y no por ello menos importante, a Ana, por su apoyo, ayuda y lucha constante, a pesar de tantas complicaciones que nos plantea la vida, pero que vamos superando juntos. Y a mis hijos Lourdes y Miguel, porque son el motor y la causa por los que lucho día a día, y tratar que no les falte de nada.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

A/E	Ansiedad Estado
A/R	Ansiedad Rasgo
AJCC	American Joint Committeed Cancer
AP	Pérdida de apetito
ATC	Clasificación Anatómica-Terapéutica-Química
BDI-II	Inventario de Depresión de Beck
BRAS	Síntomas del brazo
BRBI	Imagen corporal
BRBS	Síntomas mamarios
BRCA1 y BRCA2	Genes que protegen a las células fabricando proteínas que ayudan a prevenir la formación de tumores
BRFU	Perspectiva de futuro
BRHL	Preocupación por el pelo
BRSEE	Disfrute sexual
BRSEF	Funcionamiento sexual
BRST	Efectos secundarios de la terapia sistémica
CF	Funcionamiento cognitivo
CO	Estreñimiento
CRCI	Deterioro cognitivo relacionado con el cáncer
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DI	Diarrea
DSM-V	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
DT	Desviación típica
DY	Disnea
ECIS	Sistema Europeo de Información sobre el Cáncer
EF	Funcionamiento emocional

EORTC QLQ-BR23	Módulo de la Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cáncer sobre la calidad de vida del cáncer de mama
EORTC QLQ-C30	Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cáncer
EORTC	Organización Europea para la Investigación y el tratamiento de Cáncer
FA	Fatiga
FAC-GOG	Cuestionario Evaluación Funcional de la Cognición en la Terapia del Cáncer
FI	Dificultades económicas
FSI	Inventario de síntomas de fatiga
GHS	Estado global de salud
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HT	Hormonoterapia
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
IQ	Intervención quirúrgica
ISI	Índice de severidad del insomnio
IT	Inmunoterapia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NV	Náuseas y vómitos
OMS	Organización Mundial de la Salud
Oth	Comentarios de otros
PA	Dolor
PCA	Habilidades cognitivas percibidas
PCI	Puntuación deterioro cognitivo percibido
PET	Tomografía por emisión de positrones
PF	Funcionamiento físico

QoL	Impacto de las deficiencias cognitivas de la calidad de vida
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrógeno
Redecan	Red Española de Registros de Cáncer
RF	Funcionamiento de rol
RP	Receptor de progesterona
RT	Radioterapia
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SF	Funcionamiento social
SICaP	Sistema de información de cáncer de base poblacional de Extremadura
SL	Insomnio
SPN	Síntomas psiconeurológicos
STAI	Inventario de ansiedad rasgo y estado
TNM	Sistema que determina el estadio del cáncer T=Tumor N=Ganglios linfáticos M=Metástasis
UE-27	27 Estados miembros de la Unión Europea
UICC	International Union Against Cancer
χ^2	Chi cuadrado

RESUMEN

- Introducción:** La prevalencia de trastornos del sueño en los pacientes con cáncer de mama es al menos dos veces mayor que en la población general generando un impacto negativo sobre la calidad de vida. La literatura científica informa que las alteraciones del sueño se asocian con un aumento en los niveles de otros síntomas como fatiga, ansiedad, depresión, dolor y deterioro cognitivo y que incluso síntomas como la ansiedad y el dolor pueden exacerbar los trastornos de sueño, conformando un clúster de síntomas psiconeurológicos (SPN).
- Objetivos:** Estudiar la prevalencia de los problemas de sueño (calidad subjetiva, insomnio y somnolencia) en mujeres con cáncer de mama y su relación con las variables sociodemográficas, clínicas y de manejo terapéutico, su impacto en la calidad de vida y su relación con otros síntomas en la conformación de un clúster de SPN.
- Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo-analítico transversal en 245 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama del área de salud de Badajoz (periodo 2018-2021). Se registraron variables sociodemográficas, clínicas y de manejo terapéutico. Se utilizaron los cuestionarios PSQI para medir la la calidad subjetiva del sueño, ISI para evaluar la gravedad de los síntomas de isomnio, ESS para el estudio de la somnolencia. EORTC-QLQ C30 y EORTC-QLQ BR23 se usaron para evaluar la calidad de vida.
- Para determinar la relación del sueño con otros síntomas y explorar la existencia de un clúster se evaluó la presencia de fatiga mediante FSI, sintomatología depresiva mediante BDI-II, la sintomatología de ansiedad mediante STAI y se usó Fact-Cog para determinar el deterioro cognitivo percibido. El dolor se analizó mediante la subescala PA del EORTC-QLQ-C30.

Resultados: La edad media de la muestra fue de $53,31 \pm 10,83$ años, estando el 72,7% casadas. El 90,7% de las pacientes estaban en situación activa de la enfermedad, correspondiéndose el 65,3% con los estadios I y II de la clasificación TNM. Un 85,3% recibieron quimioterapia, siendo la media de ciclos recibidos de $5,90 \pm 7,85$. La combinación de poliquimioterapia más frecuente fue ciclofosfamida-doxorrubicina-docetaxel (59,2%). El 65,3% de las pacientes mostraron una deficiente calidad del sueño. La prevalencia del insomnio se situó en casi el 45%, mostrando además somnolencia diurna un 17,6%.

Se encontró relación entre el tratamiento con quimioterapia y el clúster de SPN en la dimensión SPN-3 (concretamente insomnio y calidad del sueño), además de con imagen corporal. Encontramos también una relación entre el número de ciclos de quimioterapia y el grupo de síntomas SPN-2 (es decir, dolor, fatiga y deterioro cognitivo). La dimensión SPN-1 (ansiedad estado y ansiedad rasgo) contribuyó a un empeoramiento de los síntomas.

Las puntuaciones de calidad de vida fueron menores en pacientes con mayor grado de síntomas que en aquellas con menor grado y la co-ocurrencia de estos síntomas son la causa de una reducción mayor de la calidad de vida y del estado funcional respecto al impacto de cada síntoma aislado.

Conclusiones: Los hallazgos del estudio actual indican que el tratamiento con quimioterapia y sus efectos secundarios contribuyen al agravamiento de los síntomas del insomnio y a una pérdida de la calidad del sueño, junto con otros síntomas. Podemos confirmar que las pacientes con cáncer de mama experimentan un clúster de SPN: problemas del sueño, fatiga, ansiedad, dolor, sintomatología depresiva y deterioro cognitivo,

concurrente durante el proceso activo de tratamiento oncológico, que conforman una unidad indisoluble con repercusiones perturbadoras en el funcionamiento emocional, físico, cognitivo y social. La quimioterapia como modalidad de tratamiento, puede considerarse un predictor de la intensidad de los SPN. Cada síntoma aislado influye en el deterioro de la calidad de vida de las pacientes, pero si se contemplan los síntomas de manera conjunta su impacto es aún más significativo. La identificación de los grupos de síntomas y su relación con las características clínicas y de manejo terapéutico del paciente, puede conducir a una mejor interpretación de la clínica de los síntomas y proporcionar una mayor comprensión para la planificación de futuras intervenciones.

Palabras clave: Cáncer de mama, trastornos del sueño, calidad de vida, clúster de síntomas psiconeurológicos.

ABSTRACT

- Introduction:** The prevalence of sleep disorders in breast cancer patients is at least twice as high as in the general population and has a negative impact on quality of life. The scientific literature reports that sleep disturbances are associated with increased levels of other symptoms such as fatigue, anxiety, depression, pain and cognitive impairment and that even symptoms such as anxiety and pain can exacerbate sleep disorders, forming a cluster of psychoneurological symptoms (PNS).
- Aims:** To study the prevalence of sleep problems (subjective quality, insomnia and sleepiness) in women with breast cancer and their relationship with sociodemographic, clinical and therapeutic management variables, their impact on quality of life (HRQoL) and their relationship with other symptoms in the formation of an PNS cluster.
- Material and methods:** Cross-sectional descriptive-analytical observational study in 245 women diagnosed with breast cancer in the health area of Badajoz (period 2018-2021). Sociodemographic, clinical and therapeutic management variables were recorded. The PSQI questionnaires were used to measure subjective sleep quality, ISI to assess the severity of isomnias symptoms, ESS for the study of sleepiness. EORTC-QLQ C30 and EORTC-QLQ BR23 were used to assess quality of life.
- To determine the relationship of sleep with other symptoms and explore the existence of a cluster, the presence of fatigue was assessed by FSI, depressive symptomatology by BDI-II, anxiety symptomatology by STAI and Fact-Cog was used to determine perceived cognitive impairment. Pain was analysed using the PA subscale of the EORTC-QLQ-C30.
- Results:** The mean age of the sample was 53.31 ± 10.83 years, 72.7% of the patients were married. Of the patients, 90.7% were in an active stage of the

disease, with 65.3% corresponding to stages I and II of the TNM classification. A total of 85.3% received chemotherapy, with a mean number of cycles of 5.90 ± 7.85 . The most frequent combination of poly-chemotherapy was cyclophosphamide-doxorubicin-docetaxel (59.2%). Poor sleep quality was reported in 65.3% of patients. The prevalence of insomnia was almost 45%, with 17.6% also showing daytime sleepiness. A relationship was found between chemotherapy treatment and the PNS cluster in the PNS-3 dimension (specifically insomnia, and sleep quality), as well as with body image. In addition, a relationship was found between the number of chemotherapy cycles and the PNS-2 symptom cluster (i.e. pain, fatigue and cognitive impairment). The PNS-1 dimension (state anxiety and trait anxiety) contributed to a worsening of symptoms.

HRQoL scores were lower in patients with higher symptom severity than in those with lower symptom severity and the co-occurrence of these symptoms accounted for a greater reduction in HRQoL and functional status relative to the impact of each symptom in isolation.

Conclusions:

The findings of the current study indicate that chemotherapy treatment and its side effects contribute to the aggravation of insomnia symptoms and a loss of sleep quality, along with other symptoms. We can confirm that breast cancer patients experience an PNS cluster: sleep problems, fatigue, anxiety, pain, depressive symptomatology and cognitive impairment, concurrent during the active cancer treatment process, which form an indissoluble unit with disruptive repercussions on emotional, physical, cognitive and social functioning. Chemotherapy as a treatment modality can be considered a predictor of the intensity of PNS. Each symptom in isolation influences the deterioration of patients' quality of life, but if symptoms are considered together their impact is

even more significant.

The identification of symptom clusters and their relationship to the clinical and therapeutic management characteristics of the patient can lead to a better interpretation of the clinical presentation of symptoms and provide greater insight into the planning of future interventions.

Keywords:

Breast cancer, sleep disorders, quality of life, psychoneurological symptom cluster.

ÍNDICE

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.	28
1.1.- Epidemiología.	28
1.2.- Factores de riesgo en el cáncer de mama.	30
1.2.1.- Factores de riesgo no modificables.	31
1.2.2.- Factores de riesgo modificables.....	33
1.3.- Diagnóstico y factores pronósticos del cáncer de mama.	35
1.3.1.-Estadificación TNM.	36
1.3.2.- Clasificación de subtipos moleculares.....	38
1.3.3.- Clasificación histológica del cáncer de mama.....	39
1.4.- Modalidades de tratamiento.....	40
1.4.1.- Cirugía.	41
1.4.2.- Radioterapia.....	41
1.4.3.- Terapia sistémica.	41
1.5.- Síntomas psiconeurológicos.....	43
1.5.1.- Trastornos del sueño.....	43
1.5.2.- Fatiga.....	48
1.5.3.- Ansiedad y depresión.....	50
1.5.4.- Dolor.....	51
1.5.5.- Deterioro cognitivo.	53
1.6.- Calidad de vida en el paciente oncológico.....	56
1.7.- Clúster de síntomas psiconeurológicos.	58
2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	62
3.- OBJETIVOS E HIPÓTESIS	67
3.1.- Objetivo general.....	67
3.2.- Objetivos específicos.	67
3.3.- Hipótesis.	68
4.- MATERIAL Y MÉTODOS.	70
4.1.- Diseño de estudio.	70
4.2.- Ámbito de estudio.	70
4.3.- Sujetos de estudio y/o muestra.	70

4.4.- Criterios de inclusión/exclusión.....	70
4.4.1.- Criterios de inclusión.....	70
4.4.2.- Criterios de exclusión.....	71
4.5.- Instrumentos.....	71
4.5.1.- Cuestionario sociodemográfico.....	73
4.5.2.- Historia clínica del paciente.....	73
4.5.3.- Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI).....	74
4.5.4.- Índice de severidad del insomnio (Insomnia Severity Index, ISI).....	76
4.5.5.- Escala de Somnolencia Epworth (Epworth Sleepiness scale, ESS).	77
4.5.6.- Inventario de síntomas de fatiga (Fatigue Symptom Inventory, FSI).....	78
4.5.7.- Cuestionario de ansiedad estado-rasgo (State Trait Anxiety Inventory, STAI).	80
4.5.8.- Inventario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI-II).....	82
4.5.9.- Cuestionario de evaluación funcional de la cognición en la terapia del cáncer (FACT-Cog: Functional assessment of cancer therapy-cognition scale).....	84
4.5.10.- Cuestionario EORTC QLQ-C30 v.3.0 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30).....	85
4.5.11.- Cuestionario EORTC QLQ-BR23 (European Organisation European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Breast Cancer Module).....	87
4.6.- Variables.....	89
4.7.- Procedimiento.....	93
4.8.- Aspectos éticos.....	94
4.9.- Tamaño muestral.....	95
4.10.- Análisis Estadístico.....	95
5. RESULTADOS.....	98
5.1.- Características sociodemográficas.....	98
5.2.- Características de la situación clínica de la muestra.....	101
5.2.1.- Situación actual, comorbilidad y antecedentes obstétricos-ginecológicos.	101
5.2.2.- Localización del tumor, características anatomopatológicas y antecedentes familiares.....	102
5.2.3.- Manejo terapéutico.....	103
5.3.- Síntomas psiconeurológicos.....	109

5.3.1.- Calidad del sueño.....	109
5.3.2.- Trastornos del sueño: insomnio y somnolencia.....	110
5.3.3.- Síntomas de fatiga.	113
5.3.4.- Síntomas de ansiedad.	114
5.3.5.- Síntomas de depresión.....	116
5.3.6.- Deterioro cognitivo.	117
5.4.- Calidad de vida.....	118
5.5.- Factores relacionados con los trastornos del sueño.....	119
5.5.1.- Características sociodemográficas y trastornos del sueño.	119
5.5.2.- Situación actual, comorbilidad y antecedentes obstétricos ginecológicos y trastornos del sueño.	122
5.5.3.- Localización del tumor, características anatomopatológicas, antecedentes familiares y su relación con los trastornos del sueño.	125
5.5.4.- Manejo terapéutico y trastornos del sueño.....	126
5.6.- Factores relacionados con la calidad de vida del paciente EORTC QLQ-C30 y QLQ-BR23.	130
5.6.1.- Características sociodemográficas y calidad de vida.....	130
5.6.2.- Situación actual, comorbilidad y antecedentes obstétricos-ginecológicos y calidad de vida.....	131
5.6.3.- Localización del tumor, características anatomopatológicas y antecedentes familiares relacionado con calidad de vida.	137
5.6.4.- Manejo terapéutico y calidad de vida.	138
5.7.- Impacto de los trastornos del sueño en la calidad de vida.....	142
5.8.- Clúster de síntomas psiconeurológicos.	146
5.8.1.- Correlaciones entre síntomas psiconeurológicos y las escalas funcionales QLQ-C30 y BR23.....	150
5.8.2.- Correlaciones entre síntomas psiconeurológicos y variables clínicas.....	151
6.- DISCUSIÓN	157
6.1.- Relación entre las variables sociodemográficas y clínicas.	157
6.2.- Trastornos del sueño, factores relacionados e impacto en la calidad de vida. .	160
6.2.1.- Relación entre los trastornos del sueño, variables sociodemográficas y clínicas.....	160
6.2.2.- Relación entre los trastornos del sueño y manejo terapéutico.....	161
6.2.3.- Relación entre los trastornos del sueño y otros síntomas.....	164

6.2.4.- Relación entre los trastornos del sueño y la calidad de vida.	168
6.3.- Factores relacionados con la calidad de vida.....	169
6.4.- Clúster de síntomas psiconeurológicos y calidad de vida de las pacientes.	172
6.5.- Clúster de síntomas psiconeurológicos y variables de tipo clínico.	182
7.- CONCLUSIONES.	190
8.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	194
9.- PROPUESTAS DE APLICABILIDAD Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.	196
10.- DIFUSIÓN DE RESULTADOS.	200
11.- BIBLIOGRAFÍA.	202
12.- ANEXOS.	231
12.1.- Dictamen favorable Comité Ético de Investigación Clínica	231
12.2.- Consentimiento Informado.	232
12.3.- Cuestionario sociodemográfico y de recursos para la reducción de síntomas emocionales.....	234
12.4.- Datos a recoger en la historia clínica.....	236
12.5.- Cuestionario PSQI. Pittsburgh Sleep Quality Index. Índice de Calidad del sueño	238
12.6.- Cuestionario ISI: Insomnia Severity Index. Índice de Severidad del Insomnio.	241
12.7.- Cuestionario ESS: Epworth Sleepiness Scale. Escala de somnolencia de Epworth.	242
12.8.- Inventario de síntomas de fatiga (Fatigue Symptom Inventory, FSI).	243
12.9.- Cuestionario de ansiedad estado-rasgo (State Trait Anxiety Inventory, STAI).	245
12.10.- Índice de depresión de Beck (BDI).	247
12.11.- Cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30.....	250
12.12.- Cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-BR23	252
12.13.- Cuestionario función cognitiva FACT-Cog_v3.	254

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Instrumentos utilizados	72
Tabla 2. Puntuaciones medias directas y percentiles correspondientes a los valores de A/E A/R.....	82
Tabla 3. Puntaje cuestionario EORTC QLQ-C30.....	86
Tabla 4. Puntaje cuestionario EORTC QLQ-BR23.....	88
Tabla 5. Variables sociodemográficas de las pacientes de la muestra.	90
Tabla 6. Variables clínicas de las pacientes	91
Tabla 7. Tipo de cirugía realizada a las mujeres de la muestra	104
Tabla 8. Tratamientos recibidos	104
Tabla 9. Combinaciones de tratamientos	105
Tabla 10. Combinaciones de tratamientos más representativos.....	106
Tabla 11. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores utilizados.....	106
Tabla 12. Resultados de las combinaciones de los tratamientos más frecuentes.....	109
Tabla 13. Resultados de la escalas FACT-Cog	117
Tabla 14. Resultados del cuestionario CVRS QLQ-C30	118
Tabla 15. Resultados del cuestionario de CVRS QLQ-BR23	119
Tabla 16. Resultados de la situación actual, comorbilidad y antecedentes obstétricos-ginecológicos relacionados con los trastornos del sueño y sus correspondientes escalas	123
Tabla 17. Resultados de la localización del tumor, características anatomopatológicas y antecedentes familiares relacionados con los trastornos del sueño y sus correspondientes escalas	125
Tabla 18. Resultados del manejo terapéutico relacionados con los trastornos del sueño y sus correspondientes escalas.....	126
Tabla 19. Correlaciones número de ciclos de QT con escalas funcionales y sintomáticas del QLQ-C30 y QLQ-BR23	139
Tabla 20. Resultados del impacto de los trastornos del sueño en la calidad de vida...	143

Tabla 21. Correlaciones entre los síntomas, las dimensiones del QLQ-C30 y la escala funcional BRBI del QLQ-BR23	150
Tabla 22. Relación entre SPN-3, BRBI y tratamiento con QT	153
Tabla 23. Relación entre SPN-2, QLQ-C30-1, BRBI y número de ciclos de QT.....	154
Tabla 24. Relación entre SPN-3, BRBI y situación actual	155

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estado civil.....	98
Figura 2. Número de hijos.....	99
Figura 3. Nivel de estudios.....	100
Figura 4. Situación laboral.....	101
Figura 5. Causas menopausia.....	102
Figura 6. Estadiaje de la enfermedad	103
Figura 7. Combinaciones de tratamientos con mayores resultados.	108
Figura 8. Calidad del sueño PSQI	109
Figura 9. Insomnio ISI	110
Figura 10. Categorías ISI	111
Figuras 11. Somnolencia ESS.....	112
Figuras 12. Gravedad somnolencia ESS	112
Figura 13. Fatiga clínicamente significativa	114
Figura 14. Percentiles A/E STAI	115
Figura 15. Percentiles A/R STAI.....	115
Figura 16. Presencia de sintomatología depresiva BDI.....	116
Figura 17. Severidad sintomatología depresiva BDI.....	116
Figura 18. Deterioro cognitivo percibido PCI.....	117
Figura 19. Correlación entre la edad y puntuación ISI	120

Figura 20. Relación entre el insomnio y la edad	120
Figura 21. Correlación entre la edad y puntuación ESS.....	121
Figura 22. Relación entre somnolencia y edad.....	122
Figura 23. Relación entre situación actual y PSQI	124
Figura 24. Relación entre tratamiento con QT y puntuación ISI.....	128
Figura 25. Relación entre tratamiento con QT y puntuación PSQI.....	129
Figura 26. Relación entre tratamiento QT: Grupo 3 Pertuzumab_Trastuzumab y puntuación ESS.....	129
Figura 27. Relación entre el nivel de estudios y puntuación escala funcional CF del QLQ-C30.....	131
Figura 28. Relación entre situación actual y puntuación escala de síntomas FI del QLQ-C30-BR23	132
Figura 29. Relación entre situación actual y puntuación escala de síntomas BRAS del QLQ-BR23	132
Figura 30. Relación entre situación actual y puntuación escala funcional PF del QLQ-C30	133
Figura 31. Relación entre menopausia y puntuación escala funcional PF del QLQ-C30	134
Figura 32. Relación entre causas de aparición de menopausia y puntuación escala GHS del QLQ-C30.....	135
Figura 33. Relación entre causas de aparición de menopausia y puntuación escala de síntomas SL del QLQ-C30	136
Figura 34. Relación entre causas de aparición de menopausia y puntuación escala de síntomas AP del QLQ-C30	136
Figura 35. Relación entre causas de aparición de menopausia y puntuación escala de síntomas BRST del QLQ-BR23	137
Figura 36. Relación entre tratamiento con QT y puntuación escala funcional PF del QLQ-C30.....	138
Figura 37. Relación entre tratamiento con QT y puntuación escala funcional BRBI del QLQ-BR23.....	138
Figura 38. Relación entre el número de ciclos de QT y la escala funcional GHS del QLQ-	

C30	140
Figura 39. Relación entre el número de ciclos de QT y la escala funcional PF del QLQ-C30.....	140
Figura 40. Relación entre el número de ciclos de QT y la escala funcional BRBI del QLQ-BR23.....	140
Figura 41. Relación entre el número de ciclos de QT y escalas sintomáticas del QLQ-C30 y BR23.....	141
Figura 42. Correlaciones entre los SPN	147
Figura 43. Clúster SPN tridimensional	148
Figura 44. Correlaciones entre las escalas funcionales del QLQ-C30	149
Figura 45. Agrupación bidimensional de las escalas funcionales del QLQ-C30	150
Figura 46. Correlación entre las dimensiones SPN-2 y QLQ-C30-1.....	151
Figura 47. Relación entre SPN-3, BRBI y el tratamiento con QT.....	152
Figura 48. Relación entre SPN-2 , BRBI, QLQ-C30-1 y número de ciclos de QT.	153
Figura 49. Relación entre PNS-3, BRBI y situación actual.....	154

1.- INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN.

1.1.- Epidemiología.

El cáncer es una de las principales causas de muerte y una barrera importante para aumentar la esperanza de vida en todos los países del mundo.

A nivel mundial, se estima que en 2020 se produjeron 19,3 millones de nuevos casos de cáncer (18,1 millones excluyendo el cáncer de piel no melanoma) y casi 10,0 millones de muertes por cáncer (9,9 millones excluyendo el cáncer de piel no melanoma). El cáncer de mama femenino ha superado al cáncer de pulmón como el cáncer más diagnosticado, se estima que hay 2,3 millones de casos nuevos (11,7%), seguidos de pulmón (11,4%), colorrectal (10,0%), de próstata (7,3%) y de estómago (5,6%). El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer, con una estimación de 1,8 millones de muertes (18%), seguido del cáncer colorrectal (9,4%), de hígado (8,3%), de estómago (7,7%) y de mama femenino (6,9%) (Sung et al., 2021).

El cáncer de mama es la quinta causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo, con 685.000 muertes (Sung et al., 2021).

Según los datos estimados por el Sistema Europeo de Información sobre el Cáncer (ECIS) para el año 2020, la tasa estandarizada de incidencia de cáncer de mama para los 27 países miembros es de 89,2, siendo Bélgica con una tasa de 112 y Bulgaria con 59,8 los de mayor y menor tasa respectivamente: la tasa de España es de 79,1. Los datos de mortalidad son 14,9 comparada la UE, siendo Chipre (22,2) y España (10,8) los de mayor y menor tasa. Todos los datos representan estimaciones de casos de cáncer de mama en mujeres (EICIS, 2021).

El aumento de las tendencias de incidencia en la UE-27 puede explicarse por múltiples factores: factores reproductivos, aumento de la obesidad y la inactividad física, así como un aumento del cribado.

Las tendencias de mortalidad en la UE-27 tienden a disminuir. Esto se debe principalmente al tratamiento eficaz y las herramientas para la detección precoz de la enfermedad.

La supervivencia a cinco años de las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas en 2000-2007 es más alto en Europa del Norte y Occidental, y más bajo en Europa del Este. Las diferencias entre países pueden ser en parte explicadas por los diferentes niveles de gasto sanitario y la calidad resultante del diagnóstico y el tratamiento (EICIS, 2021).

La base de datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) contiene los datos de 15 registros de cáncer de base poblacional. REDECAN es la red de registros de base poblacional compuesta por los registros de Albacete, Asturias, Canarias, Castellón, Castilla y León, Ciudad Real, Cuenca, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona; y el Infantil de la Comunidad Valenciana, además del Registro Español de Tumores Infantiles de base multiinstitucional. La pandemia de Covid-19 probablemente afectó de manera significativa al número de diagnósticos de cáncer en muchos países durante el año 2020. España fue en 2020 uno de los países más afectados durante la primera ola de la pandemia. A causa de la pandemia de Covid-19 los programas de cribado de cáncer se vieron afectados en mayor o menor grado por lo que, con toda probabilidad, el número de cánceres colorrectales, de mama y de cuello uterino finalmente diagnosticados en 2020 fue menor que el esperado (Cáncer, 2021).

El número total de casos incidentes estimados para 2022 es de 280.100 de los que 160.066 son en hombres y 120.035 en mujeres. En el conjunto de la población, el tumor más frecuente es el de colon y recto con un total de 43.370 nuevos casos (28.706 de colon y 14.664 de recto). Le siguen el cáncer de mama femenino con 34.750 nuevos casos, el cáncer de pulmón con 30.948 nuevos casos y el de próstata con 30.884 nuevos casos. A más distancia se sitúa el cáncer de vejiga urinaria con 22.295 nuevos casos. Por sexos, los cánceres más frecuentes en los hombres fueron el de próstata (30.884 casos), colon y recto (26.862), pulmón (22.316 casos) y vejiga urinaria (17.992 casos) (Tabla 1 y Figura 2). En las mujeres los más frecuentes fueron el de mama (34.750 casos), colon y recto (16.508 casos), pulmón (8.632 casos) y cuerpo uterino (6.773 casos) (Cáncer, 2021).

En España, los tipos de cáncer responsables de una mayor mortalidad son el

cáncer de pulmón (21.918), colon (11.131), páncreas (7.427), mama (6.651) y próstata (5.922). En varones, el cáncer de pulmón (16.615), seguido de colon (6.394), de próstata (5.922), páncreas (3.824) y de vejiga urinaria (3593). En mujeres, los tipos de cáncer responsables de una mayor mortalidad serán el cáncer de mama (6.572), seguidos de pulmón (5.303) y colon (4737) (Sociedad Española de Oncología Médica, 2022).

En Extremadura se creó el Sistema de Información de Cáncer de base poblacional (SICaP) en 2002, por Orden de 28 de diciembre de 2001, de la entonces Consejería de Sanidad y Consumo, adscrito a la Dirección General con competencia en Salud Pública e integrado dentro de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Extremadura. Según sus últimos datos publicados y referentes al año 2018, se diagnosticaron 4.813 casos de cáncer, de los que 2.897 fueron en hombres y 1.916 en mujeres. Las localizaciones más frecuentes en hombres fueron próstata, colorrectal, vejiga y pulmón, y en mujeres fueron mama, colorrectal, útero y pulmón. En Extremadura en 2018 se diagnosticaron 643 casos (tasa estandarizada de 102,80) de cáncer de mama en mujeres. Por áreas de salud los datos de incidencia (tasas estandarizadas) de cáncer de mama son: Badajoz 118.44, Cáceres 84.95, Coria 122.98, Don Benito-Villanueva 116.95, Llerena-Zafra 88.24, Mérida 143.95, Navalmoral 117.15, Plasencia 200.12 (Extremadura, 2019).

Según los datos del INE en Extremadura se produjeron 168 muertes por cáncer de mama en 2020 de las 6572 muertes por esta causa que se produjeron en España en el mismo periodo (Instituto Nacional de Estadística, 2022).

1.2.- Factores de riesgo en el cáncer de mama.

El número de factores de riesgo del cáncer de mama es significativo e incluye tanto factores modificables como factores no modificables (Kashyap et al., 2022; Łukasiewicz et al., 2021; McVeigh et al., 2021).

1.2.1.- Factores de riesgo no modificables.

Sexo femenino: El sexo femenino constituye uno de los principales factores asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama, principalmente debido a la mayor estimulación hormonal. A diferencia de los hombres que presentan niveles de estrógeno insignificantes, las mujeres tienen células mamarias que son muy vulnerables a las hormonas (estrógenos y progesterona en particular) así como a cualquier alteración en su equilibrio (Hormones et al., 2013; Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

Edad avanzada: después del sexo, la edad es el factor de riesgo conocido más importante para el cáncer de mama. Actualmente, alrededor del 80% de los pacientes con cáncer de mama son personas mayores de 50 años, y más del 40% son mayores de 65 años (McGuire et al., 2015). Sin embargo, los tumores de mama en mujeres más jóvenes aparecen en mayor tamaño, etapas avanzadas, ganglios linfáticos positivos y supervivencia más débil (Assi et al., 2013).

Historia familiar: la historia familiar de cáncer de mama es uno de los principales factores de riesgo. El antecedente de cáncer de mama de aparición temprana en familiares inmediatos es un factor de riesgo para la aparición de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* (Kashyap et al., 2022).

Mutaciones genéticas: varias mutaciones genéticas están altamente asociadas con un mayor riesgo de cáncer de mama. Dos genes principales caracterizados por una alta penetrancia son *BRCA1* y *BRCA2*. Otros genes de cáncer de mama altamente penetrantes incluyen *TP53*, *CDH1*, *PTEN* y *STK11*. Un número significativo de genes de reparación del ADN que pueden interactuar con los genes *BRCA*, incluidos *ATM*, *PALB2*, *BRIP1* o *CHEK2*, están involucrados en la inducción de la carcinogénesis mamaria; sin embargo, estos se caracterizan por una penetrancia más baja (McVeigh et al., 2021).

Raza/etnicidad: las disparidades con respecto a la raza y el origen étnico siguen siendo ampliamente observadas entre las personas afectadas por el cáncer de mama;

los mecanismos asociados con este fenómeno aún no se comprenden. En general, la tasa de incidencia de cáncer de mama sigue siendo la más alta entre las mujeres blancas no hispanas (Hill et al., 2019). Por el contrario, la tasa de mortalidad por esta neoplasia maligna es significativamente mayor entre las mujeres negras; este grupo también se caracteriza por las tasas de supervivencia más bajas (DeSantis et al., 2016).

Historia reproductiva: muchos estudios han confirmado una relación entre la exposición a hormonas endógenas (estrógeno y progesterona) y el riesgo de cáncer de mama. El embarazo, la lactancia, la primera menstruación y la menopausia junto con su duración y el desequilibrio hormonal concomitante, son cruciales en términos de una potencial inducción de eventos carcinogénicos en el microambiente mamario (Łukasiewicz et al., 2021). El primer embarazo a término a una edad temprana, junto con un número cada vez mayor de nacimientos, se asocia con un riesgo reducido de cáncer de mama (Albrektsen et al., 2005). La menarquia temprana es otro factor de riesgo de la enfermedad y de peor pronóstico. En la pubertad, las células mamarias indiferenciadas y proliferativas aumentan rápidamente y una mayor exposición a los cambios hormonales aumenta la susceptibilidad a los mutágenos. La mayor duración del período de lactancia también reduce el riesgo de cánceres tanto positivos como negativos para RE/RP (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2012). Por el contrario, la menopausia temprana, ya sea natural o quirúrgica, reduce el riesgo de cáncer de mama (Titus-Ernstoff et al., 1998).

Densidad del tejido mamario: la mayor cantidad de tejido denso en la mama se ha descrito como un factor de riesgo independiente de cáncer de mama (Łukasiewicz et al., 2021). Según los resultados de un estudio de cohortes, la densidad mamaria se relacionó con un aumento del riesgo de cáncer de mama invasivo con RE positivo y la tasa de este aumento disminuyó con la edad (Kerlikowske et al., 2017).

Historia del cáncer de mama y enfermedades mamarias benignas: los antecedentes personales de cáncer de mama se asocian con un mayor riesgo de lesiones cancerosas (Schacht et al., 2014). El cáncer es una enfermedad multifactorial, y las enfermedades mamarias benignas son uno de los factores de riesgo más

importantes para el cáncer de mama. Los resultados de un estudio de cohortes indicaron que las enfermedades mamarias benignas se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo RE positivo y negativo, y la tasa de este aumento es diferente según la edad (Kerlikowske et al., 2017).

1.2.2.- Factores de riesgo modificables.

Anticonceptivos: el riesgo de desarrollar cáncer de mama como resultado del uso de anticonceptivos orales ha sido un debate controvertido durante muchos años. Los estudios previos que muestran una asociación con el cáncer de mama han sido criticados como obsoletos dado que los anticonceptivos actuales ofrecen niveles más bajos de hormonas (McVeigh et al., 2021).

Falta de Actividad física: varios estudios han demostrado que el aumento de la actividad física se asocia con una reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama, la actividad física es por tanto un factor protector de la enfermedad, aunque el mecanismo sigue sin descifrarse (D. Chen et al., 2018; McTiernan et al., 2003).

Obesidad y sobrepeso: la obesidad se asocia con una mayor probabilidad de cáncer de mama relacionado con un aumento de los niveles de citosinas y quimiocinas inflamatorias (Picon-Ruiz et al., 2017). Por otro lado, los altos niveles de insulina y factores similares a la insulina en respuesta a la obesidad pueden estimular el crecimiento de células cancerosas (M. J. Chen et al., 2016). El índice de masa corporal (IMC) también juega un papel en la supervivencia de los pacientes y es un predictor independiente de la supervivencia general en pacientes con cáncer de mama (Berclaz et al., 2004).

Consumo de alcohol: el consumo excesivo de alcohol está relacionado con un aumento de riesgo de cáncer de mama ya que éste aumenta los niveles de estrógenos (M. Xu et al., 2016). Los resultados de una investigación prospectiva europea sobre el cáncer y la nutrición mostraron una relación entre el consumo de alcohol y los tumores de mama con receptores de hormonas positivos y negativos. Los resultados de este

estudio mostraron que el tiempo de consumo de alcohol puede afectar el riesgo de desarrollar cáncer de mama, y el riesgo de desarrollar cáncer de mama es mayor entre aquellas que consumen alcohol antes del primer embarazo (Romieu et al., 2014).

Consumo de tabaco: el consumo de tabaco aumenta el riesgo de cáncer de mama ya que éste induce mutaciones genéticas como la mutación del gen p53 (Goldvaser et al., 2017). Según los resultados de un estudio, existe una relación dosis-respuesta constante entre el número de años de tabaquismo antes del primer parto y el riesgo de desarrollar cáncer de mama a corto plazo. Y también fumadores durante el embarazo y de larga duración, así como en aquellos que fuman 10 o más cigarrillos al día (Bjerkaas et al., 2013).

Dieta alta en grasas: la relación entre la nutrición y el cáncer ha sido el foco de muchos investigadores y se ha abordado en varios estudios. Se ha demostrado que la ingesta de alimentos procesados y ricos en grasas aumenta el riesgo de cáncer de mama (Dandamudi et al., 2018).

Tóxicos ambientales: los contaminantes pueden alterar la señalización endocrina y aumentar el riesgo de cáncer de mama (Gray et al., 2017).

Radiación: está bien establecido que las personas que están expuestas a la radiación ionizante durante la niñez, la adolescencia o la adultez temprana tienen un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama posterior (McVeigh et al., 2021).

Otros medicamentos: varios estudios han analizado el riesgo de cáncer de mama asociado al consumo de medicamentos antidepresivos, antibióticos, antihipertensivos y antiinflamatorios no esteroideos, aunque estos datos parecen ser aún inconsistentes (Łukasiewicz et al., 2021).

Trabajar en turno de noche: algunos estudios han demostrado que el trabajo por turnos aumenta el riesgo de cáncer de mama hasta en un 48 % (Megdal et al., 2005). La exposición a la luz artificial durante la noche reduce drásticamente el nivel de melatonina y se cree que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Esta reducción en la producción de melatonina conduce a un aumento en los niveles de hormonas reproductivas como el estrógeno, que es eficaz en el desarrollo de tumores

de mama (Kerenyi et al., 1990).

1.3.- Diagnóstico y factores pronósticos del cáncer de mama.

El diagnóstico de cáncer de mama se basa en el examen clínico en combinación con pruebas de imágenes y se confirma mediante evaluación patológica. El examen clínico incluye la palpación bimanual de las mamas y los ganglios linfáticos regionales y la evaluación de metástasis a distancia (huesos, hígado y pulmones; solo se requiere un examen neurológico cuando hay síntomas) (Cardoso et al., 2019).

Las siguientes pruebas permiten un correcto diagnóstico y abordaje pronóstico de todas las pacientes en las que se sospecha la presencia de un tumor mamario (Ayala de la Peña et al., 2019):

- Mamografía bilateral y ecografía de mama y ganglios linfáticos regionales (Perry et al., 2008). Varias técnicas nuevas, como la mamografía 3D o la ecografía 3D, pueden aumentar la precisión diagnóstica, pero no se implementan de forma rutinaria.
- Biopsia con aguja gruesa (preferiblemente por ultrasonido o guía estereotáctica). El estudio debe incluir la evaluación de RE y RP y la expresión del gen receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Dada la alta variabilidad entre observadores en la determinación de Ki-67, es importante tener cuidado al usarlo para informar el proceso de toma de decisiones (Polley et al., 2013). Se recomienda la aspiración con aguja fina o la biopsia central de los ganglios linfáticos sospechosos.
- Resonancia magnética: es el método más sensible para la estadificación del cáncer de mama, pero los hallazgos adicionales deben confirmarse histológicamente debido a la alta tasa de falsos positivos. Su uso no es obligatorio y debe considerarse en casos de ganglios axilares positivos y cáncer de mama primario oculto, enfermedad de Paget del pezón, carcinoma lobulillar y lesiones multifocales o multicéntricas. Se recomienda antes y después del tratamiento neoadyuvante definir la extensión de la enfermedad y monitorear la respuesta al

tratamiento (Sardanelli et al., 2010).

- Estudios complementarios: anamnesis con antecedentes médicos personales y familiares y exploración física completa. Las pruebas de laboratorio (hemograma completo, función hepática y renal, fosfatasa alcalina y calcio) se utilizan de forma rutinaria pero no parecen mejorar la detección de enfermedad metastásica oculta (Louie et al., 2015).

El diagnóstico anatomopatológico final debe realizarse de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Lakhani et al., 2012) y la octava edición del sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Giuliano et al., 2017). Este sistema de estadificación, además de la información puramente anatómica, incluye también información pronóstica relacionada con la biología del tumor [grado del tumor, RE, RP y HER2 y datos de expresión génica, si están disponibles (Cardoso et al., 2019).

1.3.1.-Estadificación TNM.

El sistema de estadificación del AJCC proporciona una estrategia para agrupar a pacientes con un pronóstico similar (Edge et al., 2017). Las decisiones terapéuticas se formulan, en parte, de acuerdo con las categorías de estadificación, pero también se fundamentan en otros factores clínicos (algunos se usan para la estadificación) como el tamaño del tumor, estado de los ganglios linfáticos, valor de expresión de los RE y RP en el tejido tumoral, HER2, grado del tumor, estado menopáusico y estado general de salud de la paciente.

El sistema de estadificación TNM considera:

- Tumor (T): se refiere al tamaño del tumor.
- Ganglio (Node, N): se refiere a la diseminación a los ganglios linfáticos (N)
- Metástasis (M): se refiere a la diseminación a otras partes del cuerpo.

Los resultados se combinan para determinar el estadio. Existen cinco estadios, el Estadio 0 (cero) se trata de un carcinoma ductal in situ no invasivo (CDIS) y los Estadios I a IV (1 a 4) representan un cáncer de mama invasivo.

El estadio se establece combinando las clasificaciones T, N y M, el grado del tumor y los resultados de las pruebas de RE/RP y HER2. Esta información se utiliza para ayudar a determinar su pronóstico.

- **Estadio 0:** describe una enfermedad limitada a los conductos y lobulillos del tejido mamario que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama. También se denomina cáncer no invasivo (Tis, N0, M0).
- **Estadio IA:** tumor pequeño, invasivo que no se ha diseminado a los ganglios linfáticos (T1, N0, M0).
- **Estadio IB:** diseminación solamente a ganglios linfáticos con un tamaño de más de 0.2 mm, pero menos de 2 mm. No hay evidencia de tumor en la mama o el tumor en la mama mide 20 mm o menos (T0 o T1, N1, M0).
- **Estadio IIA:** pueden ocurrir cualquiera de estas condiciones:
 - No hay evidencia de tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares. No se ha diseminado a partes distantes del cuerpo (T0, N1, M0).
 - El tumor mide 20mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T1, N1, M0).
 - El tumor mide más de 20 mm, pero menos de 50 mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T2, N0, M0).
- **Estadio IIB:** pueden ocurrir cualquiera de estas condiciones:
 - El tumor mide más de 20 mm, pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T2, N1, M0).
 - El tumor mide más de 50 mm, pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T3, N0, M0).
- **Estadio IIIA:** tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o a los ganglios linfáticos mamaros internos. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T0, T1, T2 o T3, N2, M0). El estadio IIIA también puede ser un tumor mayor que 50 mm que se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T3, N1, M0).

- **Estadio IIIB:** diseminación a la pared torácica o hinchazón o ulceración de la mama o diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio. Es posible que se haya diseminado o no a un máximo de 9 ganglios linfáticos mamarios internos o axilares. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4; N0, N1 o N2; M0).
- **Estadio IIIC:** tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares, los ganglios linfáticos mamarios internos o los ganglios linfáticos debajo de la clavícula. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, N3, M0).
- **Estadio IV (metastásico):** tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado a otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, ganglios linfáticos distantes o pared torácica (cualquier T, cualquier N, M1) (Amin & Edge, 2017).

Los criterios estándar para definir el estado de los biomarcadores se describen a continuación:

- Expresión de los RE y RP: su expresión confiere mejor pronóstico e indica la posible respuesta a la terapia hormonal (Santaballa, 2020).
- Expresión de HER 2: es una proteína que participa en el crecimiento de las células. HER2 está sobreexpresado y/o amplificado en alrededor del 15 % al 20 % de los casos de cáncer de mama en etapa temprana en el momento del primer diagnóstico y se correlaciona con un peor pronóstico (Wuerstlein & Harbeck, 2017).
- Ki 67: es una proteína que se encuentra en el núcleo de las células en el momento de la división. Determina el índice de proliferación. Los tumores con índices de proliferación altos (>14%) tienen peor pronóstico (Santaballa, 2020).

1.3.2.- Clasificación de subtipos moleculares.

Para fines de pronóstico y toma de decisiones de tratamiento, los tumores deben agruparse en subtipos intrínsecos sustitutos, definidos por histología de rutina y datos de inmunohistoquímica.

Los subtipos moleculares se definen de la siguiente forma:

Subtipo intrínseco	Definición clínico-patológica	% de cáncer de mama
Luminal A	Luminal A <ul style="list-style-type: none"> • RE-positivo • HER2 negativo • Ki64 bajo • RP-alto 	50-80%
Luminal B	Luminal B-like (HER2 positivo) <ul style="list-style-type: none"> • RE-positivo • HER2 negativo • Ki67 alto o RP bajo Luminal B-like (HER2 negativo) <ul style="list-style-type: none"> • RE-positivo • HER2 positivo • Cualquier Ki67 • Cualquier RP 	20%
HER2	HER2 positivo (no luminal) <ul style="list-style-type: none"> • HER2 positivo • RE y RP ausentes 	10-15%
Basal	Triple negativo <ul style="list-style-type: none"> • HER2 negativo • RE y RP ausentes 	10-15%

1.3.3.- Clasificación histológica del cáncer de mama.

La mayoría de los tumores de mama se originan en el tejido glandular mamario. Estos cánceres son de origen epitelial y se denominan carcinomas. Otros tipos de tumores menos frecuentes se desarrollan a partir de células con un origen diferente (músculo, grasa o tejido conectivo). Los tres tipos de tumores más frecuentes son: carcinoma ductal invasivo o infiltrante, carcinoma lobulillar invasivo o infiltrante y carcinoma ductal “in situ” o carcinoma intraductal. El carcinoma ductal abarca la inmensa mayoría de los casos (70-80%), mientras que el carcinoma lobulillar, el segundo más habitual, representa entre el 5% y el 10% de los casos (GEICAM, 2021).

Además del tipo histológico también se define el grado, que se refiere a la diferenciación de las células del tumor. Las que son más diferenciadas (grado I), son más maduras y menos agresivas en oposición a las menos diferenciadas (grado III). Las células cancerosas de grado bajo se parecen más a las células normales y tienden a multiplicarse y diseminarse de forma más lenta que las células cancerosas de grado alto.

- Grado I: grado bajo o bien diferenciado. Puntuación 3-5.
- Grado II: intermedio o moderadamente diferenciado. Puntuación 6-7.
- Grado III: alto o escasamente diferenciado. Puntuación 8-9.

1.4.- Modalidades de tratamiento.

El tratamiento óptimo en la mayoría de los casos de cáncer es el multidisciplinario, en el que entran en juego las distintas especialidades médicas oncológicas, como son la cirugía, la radioterapia oncológica y la oncología médica (Die Goyanes & Die Trill, 2003). El objetivo de los tratamientos en el cáncer de mama por un lado es curar el cáncer y/o limitar la propagación de la enfermedad y en otras ocasiones el objetivo es aliviar los síntomas que produce la enfermedad (Navarro, 2004; Román, 2007).

El tratamiento del cáncer de mama debe individualizarse y se basa en múltiples factores. Clásicamente en los estadios iniciales el tratamiento del cáncer de mama se inicia con la cirugía y posteriormente se administra el tratamiento sistémico y la radioterapia (tratamiento adyuvante). En la actualidad, se puede ofrecer previamente a la cirugía y la radioterapia tratamiento sistémico (tratamiento neoadyuvante). Esta estrategia puede facilitar una cirugía conservadora en algunos casos en que esta no es posible de entrada, así como proporcionar información sobre la respuesta “in vivo” del tumor para individualizar el tratamiento posterior en función de dicha respuesta. En los estadios avanzados, el tratamiento principal será sistémico, aunque puede emplearse la cirugía o la radioterapia en situaciones concretas (Santaballa, 2020).

1.4.1.- Cirugía.

El tipo de tratamiento quirúrgico (IQ) sobre la mama depende fundamentalmente de su estadificación, que está a su vez en función del tamaño del tumor, de la relación entre el tamaño tumoral y el de la mama y de la existencia de lesiones multifocales y multicéntricas.

Cirugía conservadora: es un tratamiento con intencionalidad radical y sus fines son la extirpación de la enfermedad loco-regional con un buen resultado estético (Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, 2019).

Mastectomía: consiste en la extirpación de toda la mama. La reconstrucción de la mama puede hacerse en el momento de la mastectomía (reconstrucción inmediata) o después de finalizar todos los tratamientos (reconstrucción diferida) (Santaballa, 2020). En estadios iniciales en los que el primer tratamiento es el quirúrgico la mastectomía es equivalente al tratamiento conservador de la mama con radioterapia adyuvante, no encontrándose diferencias a cuanto a la supervivencia (van Maaren et al., 2016).

1.4.2.- Radioterapia.

La radioterapia (RT) es un pilar básico en el tratamiento del cáncer de mama con indicación en todas las fases de la enfermedad. Su uso más extendido es como adyuvante a la cirugía con lo que se consigue reducir la recidiva loco-regional en dos tercios de las pacientes, lo cual se asocia a una mejora de la supervivencia (Group & others, 2005).

1.4.3.- Terapia sistémica.

La terapia sistémica es aquella que actúa sobre todo el organismo en contraste con un tratamiento local como es la cirugía o la radioterapia. La terapia sistémica se administra o bien vía intravenosa o bien vía oral por lo que se distribuye a todos los órganos. Este tipo de terapia tiene su papel tanto en la enfermedad en estadio precoz (adyuvante o neoadyuvante) como cuando la enfermedad se presenta de forma

diseminada o metastásica (Santaballa, 2020).

Quimioterapia

Consiste en la administración de medicamentos por vía oral o intravenosa para evitar el crecimiento de las células tumorales destruyéndolas o impidiendo su multiplicación (Santaballa, 2020).

La quimioterapia (QT) se puede administrar antes de la cirugía (neoadyuvante) o después de la cirugía (adyuvante). Por lo general, la quimioterapia se administra cada 1-3 semanas. Los grupos farmacológicos prescritos más frecuentemente para el cáncer de mama incluyen los siguientes:

ANTIMETABOLITOS.

Análogos de las pirimidinas: capecitabina, fluorouracilo, gemcitabina.

Análogos del ácido fólico: metotrexato.

ALQUILANTES.

Análogos de las mostazas nitrogenadas: ciclofosfamida.

ALCALOIDES VEGETALES.

Taxanos: docetaxel, paclitaxel.

Alcaloides de la vinca: vinorealbina.

ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS.

Antraciclinas: doxorrubicina, epirubicina.

OTROS ANTINEOPLÁSICOS.

Compuestos de platino: carboplatino, cisplatino.

Otros antineoplásicos: eribulina.

Terapia hormonal

Existe evidencia sólida de que la terapia endocrina mejora la supervivencia del cáncer de mama con expresión de receptores hormonales. Se debe ofrecer terapia hormonal u hormonoterapia (HT) adyuvante a cualquiera de estos pacientes independientemente de la edad, el estado menopáusico, la exposición a la quimioterapia, el nivel de expresión de RE o RP (si alguno o ambos son positivos definidos como RP y/o RP > 1%) y/o el estado de Her2 (Ayala de la Peña et al., 2019).

Los principales tratamientos hormonales que se administran en el cáncer de mama son el tamoxifeno, los inhibidores de la aromatasa o los agonistas de la hormona luteinizante. En determinados casos de enfermedad avanzada puede aconsejarse también quitar los ovarios para abolir la producción de estrógenos (Santaballa, 2020).

Inmunoterapia y Terapias dirigidas

La inmunoterapia (IT) y las terapias dirigidas son aquellos fármacos que identifican y atacan específicamente a células tumorales sin dañar las células normales. Se utilizan como terapias dirigidas los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de tirosin kinasas, los inhibidores de las ciclinas dependientes de kinasas, como el everolimus, los inhibidores de mTOR y los inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP) (Santaballa, 2020).

1.5.- Síntomas psiconeurológicos.

1.5.1.- Trastornos del sueño.

Los trastornos del sueño son una importante queja de los pacientes con cáncer, sin embargo, éstos a menudo se descuidan (Dirksen et al., 2009). Se estima que hasta un 85% de las mujeres con cáncer de mama presentan mala calidad del sueño (Rand et al., 2011). El insomnio es un problema significativo en las pacientes con cáncer de mama. El insomnio se define por la incapacidad para conciliar el sueño, la dificultad para permanecer dormido o despertarse antes de lo previsto durante al menos 3 días a la semana durante un periodo mínimo de 3 meses (American Psychiatric Association, 2013).

La incidencia de insomnio solo es superada por la fatiga relacionada con el cáncer (O. Palesh et al., 2018). La prevalencia de trastornos del sueño en los supervivientes de cáncer de mama es al menos dos veces mayor que en la población general, con una proporción de pacientes que indican que estas alteraciones comenzaron después de su diagnóstico de cáncer (Girschik et al., 2013; Savard, Ivers,

et al., 2011; Savard, Villa, et al., 2011). Se ha publicado que este trastorno afecta entre el 20% y el 70% de las mujeres recién diagnosticadas o tratadas recientemente (Fiorentino et al., 2011).

Se ha estudiado el sueño tanto de forma objetiva como subjetiva confirmándose que los problemas del sueño son muy comunes en el cáncer de mama, pre-tratamiento, durante el tratamiento y a veces durante años después del tratamiento (Fiorentino & Ancoli-Israel, 2006; O. G. Palesh et al., 2009).

En un estudio de sobrevivientes de cáncer, el 19% informó de insomnio crónico, con el 95% de ellos experimentando el insomnio durante más de seis meses. Otro 33% no cumplió con los criterios para un diagnóstico de insomnio, pero sí reportó dificultades para dormir. Esto sugiere que más de la mitad de estos sobrevivientes de cáncer tenían algún problema con su sueño (Savard et al., 2001). Los estudios que han utilizado medidas objetivas del sueño han confirmado que el sueño está alterado, encontrando que una mayor fragmentación y baja eficiencia (sólo el 76% de las veces en la cama dormida) y más inquietud durante la noche (Ancoli-Israel et al., 2006).

Existen diferentes factores relacionados con las alteraciones del sueño en pacientes con cáncer de mama, como el momento del diagnóstico (Fontes et al., 2017) y la cirugía (Cai et al., 2022). Para aquellos pacientes que experimentaron insomnio incluso antes de su diagnóstico, la mayoría apoya el hecho de que tener cáncer ha exacerbado sus dificultades del sueño, y más específicamente el insomnio. También se ha encontrado que las tasas de prevalencia de trastornos del sueño son hasta tres veces más altas en los pacientes sometidos a quimioterapia en comparación con la población general (Cai et al., 2022; Chang & Chang, 2020; O. G. Palesh et al., 2009).

Un estudio longitudinal de 18 meses reveló que tal persistencia era aún más probable que ocurriera en pacientes con un síndrome de insomnio. Por otra parte, alrededor del 20% de los pacientes que experimentaron una remisión de insomnio tuvo una recaída más tarde durante el estudio (Savard, Ivers, et al., 2011).

Varios estudios informan que las alteraciones del sueño se asocian con un aumento en los niveles de otros síntomas como fatiga, ansiedad, depresión y dolor

(Bardwell et al., 2008; S. L. Beck et al., 2010; Rand et al., 2011). Incluso que síntomas como la ansiedad y el dolor pueden exacerbar los trastornos de sueño (Cai et al., 2022; Chang & Chang, 2020).

Algunos estudios han identificado también los predictores de mala calidad del sueño y buscado la asociación entre la depresión, la esperanza y el sueño en cáncer de mama antes de la cirugía, concluyendo que la evaluación de la calidad del sueño, la depresión y la esperanza debe ser implementada en la práctica clínica. El aumento de la esperanza disminuye la depresión y puede afectar positivamente la calidad del sueño, todo lo cual mejora la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama (Mansano-Schlosser et al., 2017).

En un estudio sobre los trastornos del sueño en pacientes con cáncer que fueron seguidos en una clínica para el dolor, el 72% reportó dificultades para dormir, el 52% reportó no sentirse descansado por la mañana, el 45% tuvo dificultad para quedarse dormido y el 27% demasiado temprano en la mañana. Cuando el sueño se correlacionó con otros síntomas, fue más frecuentemente asociado con quejas de fatiga o ansiedad (SELA et al., 2005).

Los problemas de sueño son frecuentes en pacientes con cáncer por varias razones. El cáncer en sí, incluyendo los tumores que aumentan la producción de esteroides y los síntomas de invasión tumoral (dolor, disnea, fatiga, náuseas y prurito) pueden contribuir a un mal sueño. El tratamiento, las fluctuaciones hormonales producidas como resultado de la quimioterapia y diferentes factores ambientales como la perturbación de la luz y el ruido y/o temperaturas extremas también contribuyen a un mal sueño (O'Donnell, 2004).

Existe una gran evidencia científica sobre el papel del sueño en la iniciación y la progresión del cáncer a nivel molecular. Los avances más recientes tratan sobre las vías que vinculan el cáncer y el cerebro y cómo esto conduce a patrones de sueño alterados. Los tumores interrumpen los procesos homeostáticos normales, lo que resulta en cambios aberrantes en la fisiología y el comportamiento que son perjudiciales para la salud (W. H. Walker & Borniger, 2019). Es difícil separar la causa

y el efecto en la interrupción del sueño asociada con el cáncer. El cáncer parece promover la interrupción de sueño y, recíprocamente, la falta de sueño promueve la carcinogénesis y la progresión del cáncer (Borniger et al., 2018; Hakim et al., 2014).

El microambiente tumoral, que consiste en vasos sanguíneos y linfáticos circundantes, las células inmunitarias, los fibroblastos y la matriz extracelular, desempeñan un papel integral en el desarrollo de tumores sólidos (M. Wang et al., 2017). Las citocinas y los factores de crecimiento secretados por tumores no se limitan al microambiente tumoral, si no que pueden circular por todo el cuerpo y propagarse al cerebro a través de dos rutas principales, humoral y neural (Dantzer et al., 2008; Quan, 2008). Una vez en el cerebro, estas citocinas (Interleucinas 1, 6, 4, 10, Factor de necrosis tumoral, Factor de crecimiento transformante beta) activan la microglía, que propaga esta señal y provoca alteraciones en el comportamiento y el sueño (W. H. Walker & Borniger, 2019).

Existen otros mecanismos que también pueden afectar el sueño, como son las alteraciones en el metabolismo y el balance energético posterior mediado por hormonas como grelina o leptina. Aunque sus efectos sobre el sueño aún se están investigando. Se ha hablado también de cambios en las concentraciones de glucosa y aminoácidos en sangre y niveles de pH (W. H. Walker & Borniger, 2019).

Considerar la interacción entre el sueño y el tratamiento también es de fundamental importancia con fines terapéuticos, ya que la respuesta a la quimioterapia y la inmunoterapia requiere un adecuado funcionamiento del sistema inmunitario que se ve significativamente influenciado por el sueño (Mogavero et al., 2021).

El insomnio en estos pacientes con cáncer puede conducir a fatiga, trastornos del estado de ánimo, contribuir a la inmunosupresión, afectar la calidad de vida e incluso podría afectar el curso de la enfermedad. Cuando no se trata, el insomnio relacionado con el cáncer puede persistir mucho más allá de la fase de tratamiento del cáncer. En un estudio longitudinal de 18 meses, se demostró que la tasa de persistencia del insomnio, definida como tener síntomas de insomnio en al menos dos puntos de

tiempo consecutivos separados por intervalos de 2 o 4 meses, fue del 50,7% (Savard & Morin, 2001).

Algunos estudios recientes apuntan que tener sólo algunos aspectos del insomnio puede no predisponer a alguien al cáncer de mama. En contraste, experimentar todos los síntomas del insomnio simultáneamente podría conferir un exceso considerable de riesgo (Sen et al., 2017).

Las consecuencias del insomnio son numerosas y pueden afectar negativamente tanto el funcionamiento psicológico y físico (Berger et al., 2005; Theobald, 2004). En comparación con las consecuencias del cáncer en sí, aquellos relacionados con el insomnio son a menudo pasados por alto tanto por los pacientes como por los profesionales sanitarios.

En definitiva, el insomnio no es un problema trivial. Se asocia con una serie de consecuencias negativas incluyendo fatiga, angustia psicológica, alteraciones cognitivas, deterioro del funcionamiento diurno y calidad de vida (Caplette-Gingras et al., 2013; Davidson et al., 2002; Mercier et al., 2016; Savard & Morin, 2001). El insomnio también se asocia con un mayor riesgo de desarrollar posteriormente un trastorno psiquiátrico (trastorno depresivo o de ansiedad), y exacerbación del dolor, deterioro del funcionamiento inmunológico, aumento del riesgo de tener infecciones, comorbilidad física yaumento de la utilización de la atención de la salud.

La elevada prevalencia del sueño de mala calidad es preocupante, ya que se encuentra frecuentemente asociada al empeoramiento de la salud, lo que afecta la regulación de las funciones inmunológicas e inflamatorias, de la misma manera que pueden provocar alteraciones de cognición y de memoria, inestabilidad emocional y aumento del apetito (Hayley et al., 2014). El manejo del sueño de mala calidad es importante en esas mujeres y debe ser precedido por la identificación de los factores asociados a este desorden y en diferentes momentos del diagnóstico y del tratamiento.

Dada la persistencia del insomnio relacionado con el cáncer y sus posibles efectos deletéreos, es crucial analizar y tratar eficazmente el insomnio desde el inicio y a lo largo de toda la trayectoria del cuidado del cáncer. Por desgracia, los problemas

del sueño son típicamente pasados por alto por los profesionales sanitarios e incluso los pacientes son reacios a informar a su equipo oncológico (Davidson et al., 2007). Las razones para esto incluyen la trivialización de las dificultades del sueño y su impacto y la percepción común de que se desvanecerán por sí mismos (Savard & Savard, 2013).

1.5.2.- Fatiga.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) define la fatiga como “una sensación angustiosa, persistente y subjetiva de cansancio o agotamiento físico, emocional y/o cognitivo relacionado con el cáncer o el tratamiento del cáncer que no es proporcional a la actividad reciente e interfiere con el funcionamiento (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2019).

La fatiga es el síntoma más prevalente y uno de los síntomas crónicos más persistente y debilitante en los pacientes con cáncer de mama (Bower, 2014; Fiorentino et al., 2011; Nguyen et al., 2011). La prevalencia de la fatiga en mujeres con cáncer de mama oscila entre el 20-30% (Ruiz-Casado et al., 2021), aunque hay estudios que han reportado cifras de un 66% de mujeres con algún grado de fatiga (S. H. Kim et al., 2008).

Varios estudios han intentado identificar factores de riesgo asociados con la fatiga en supervivientes de cáncer de mama, incluyendo características sociodemográficas (edad más temprana, nivel de ingresos bajos, menor nivel educativo), enfermedad/factores de tratamiento (tamaño del tumor, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, quimioterapia, radioterapia), otros síntomas (depresión, ansiedad, trastornos del sueño, problemas cognitivos, pérdida de apetito, dolor, estreñimiento, síntomas del brazo, aumento de peso, dieta, inactividad física) y comorbilidades (hipertensión, problemas cardiacos, artritis, enfermedades gastrointestinales, diabetes) (H. Cheng et al., 2016; Kowalczyk et al., 2021; Ruiz-Casado et al., 2021).

Los estudios han sugerido que las causas de la fatiga relacionada con el cáncer son multifactoriales e incluyen factores genéticos, factores fisiológicos (como dolor, alteraciones neuroendocrinas, metabolismo energético alterado), factores psicológicos (depresión, ansiedad, angustia psicológica), factores socioculturales (educación, cognitivo y conductual) y factores cronobiológicos (sueño y ritmos circadianos) además de otros factores como el tratamiento contra el cáncer (Fiorentino et al., 2011; Ryan et al., 2007).

Existe evidencia científica sobre cambios que se producen en los marcadores inmunes e inflamatorios que pueden explicar el mecanismo subyacente de la fatiga, ya que se ha informado de un elevado recuento en el total de células blancas y leucocitos en los sobrevivientes de cáncer de mama con fatiga, incluso después de 5 años (H. Cheng et al., 2016; Goldstein et al., 2012).

La fatiga relacionada con el cáncer puede ser devastadora y afectar todos los aspectos de la vida de un paciente, incluidas, entre otras, las actividades de la vida diaria, la productividad, el sueño, las relaciones y los cuidadores. Además, puede provocar un cumplimiento deficiente de la terapia contra el cáncer y la interrupción del tratamiento (Liu et al., 2012). También puede interferir de manera importante en la capacidad de las pacientes para volver al trabajo (Ruiz-Casado et al., 2021).

Las principales sociedades científicas oncológicas recomiendan diferentes intervenciones para reducir la fatiga relacionada con el cáncer como son el asesoramiento y educación, actividad física, intervenciones mente-cuerpo (masajes, acupuntura, musicoterapia, reiki), intervenciones psicosociales (terapia cognitivo-conductual, terapias psicoeducativas), entre otras (Joly et al., 2019). Pero el ejercicio físico parece ser el método más eficaz para prevenir y mejorar la fatiga durante la fases activa y posterior al tratamiento (Thong et al., 2020).

1.5.3.- Ansiedad y depresión.

El cáncer de mama y su tratamiento a menudo se asocian con depresión, caracterizada por sentimientos de tristeza, desesperanza, trastornos del sueño, pérdida del apetito, retraso psicomotor y aislamiento social (W. K. So et al., 2010; W. K. W. So et al., 2013). También se ha demostrado que, además de síntomas depresivos, los pacientes con cáncer de mama presentan altos niveles de ansiedad. Varios estudios han evaluado la prevalencia de ansiedad en cáncer de mama. Aunque existen diferencias en las metodologías utilizadas en los diferentes estudios, las tasas oscilan entre el 33 y el 60 % (Civilotti et al., 2021; Hashemi et al., 2020; Okati-Aliabad et al., 2022; Zainal et al., 2021). Las tasas de prevalencia de depresión en personas con cáncer de mama se encuentran entre el 25 y el 66,6 % (Bower et al., 2011; Lee et al., 2020; Okati-Aliabad et al., 2022; Whisenant et al., 2020).

En cuanto a la gravedad, se ha reportado que el 24.9 % de los sobrevivientes de cáncer de mama presentan depresión de moderada a severa (S. H. Kim et al., 2008). Otros estudios han reportado un 37.3% de pacientes con depresión leve-moderada (Hashemi et al., 2020). Con respecto a la ansiedad, se ha publicado una prevalencia global agrupada para la ansiedad leve o moderada del 44,2 % y para la ansiedad grave del 20,0 % (Hashemi et al., 2020).

Los estudios han demostrado que tanto la ansiedad como la depresión pueden seguir estando presentes un año después de finalizar el tratamiento (Fiorentino et al., 2011). Según una revisión sistemática, los supervivientes de cáncer de mama están en mayor riesgo de síntomas depresivos durante el primer año después del diagnóstico, y este riesgo sigue siendo persistente después de 5 años (Maass et al., 2015).

La literatura indica que diferentes variables sociodemográficas, clínicas, de estilo de vida y factores psicosociales están asociados con la depresión en el cáncer de mama (Accortt et al., 2015; Christie et al., 2010).

La ansiedad y los síntomas depresivos se han relacionado con el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad, el estadio, la cirugía, la quimioterapia, los

pensamientos sobre el final de la vida (Dinapoli et al., 2021; Whisenant et al., 2020).

Los factores psicosociales parecen tener una fuerte asociación con la depresión, incluyendo mala imagen corporal y menos apoyo social recibido (Brunault et al., 2013; Schleife et al., 2014). La evidencia también ha demostrado que la depresión a menudo coincide con otros síntomas, por ejemplo algunos estudios han identificado la agrupación de depresión, fatiga y trastornos del sueño, mientras que otros han encontrado la coexistencia de depresión, dolor y trastornos del sueño (Lockefeer & De Vries, 2013).

Estas alteraciones del estado de ánimo pueden dar lugar, además, a un mayor deterioro funcional, al incumplimiento del tratamiento, mayor tiempo de hospitalización, mal pronóstico, una peor calidad de vida y un aumento de la mortalidad (Gold et al., 2016; Jones et al., 2015; Mausbach et al., 2015; Mitchell et al., 2011).

1.5.4.- Dolor.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño (IASP, 2014). A medida que la lesión se recupera o la amenaza desaparece, la sensación de dolor normalmente debería disminuir. Sin embargo, cuando el dolor persiste después del proceso normal de curación del tejido, puede considerarse crónico. El dolor crónico posterior al tratamiento se define como un dolor que dura más de 3 meses de tratamiento y difiere del dolor preoperatorio original. El dolor persistente puede ser o no de naturaleza neuropática, de hecho, ésta puede ser una etiqueta que se viene aplicando en ausencia de una explicación efectiva de los síntomas o tratamientos efectivos (Feeney et al., 2018).

La tasa promedio de prevalencia de dolor crónico en cáncer de mama es del 32% (Feeney et al., 2018) y éste afecta hasta a un 60% de las pacientes después de la

cirugía de cáncer de mama (Cooney et al., 2013).

El dolor tiene efectos nocivos sobre el estado funcional, se asocia con una menor calidad de vida, mayor discapacidad, angustia emocional y psicológica (Langford et al., 2016; Moloney et al., 2016).

Diferentes factores se han relacionado con una mayor probabilidad de presentar dolor crónico en las pacientes con cáncer de mama como son el tener un IMC mayor de 30, nivel educativo bajo, linfedema, no fumar, disección de ganglios linfáticos axilares, quimioterapia, terapia hormonal y radioterapia. No obstante, existe una gran falta de uniformidad entre los estudios en cuanto a la definición del dolor, el seguimiento, las herramientas de medición y los valores de corte para el diagnóstico del dolor (Leysen et al., 2017; L. Wang et al., 2016).

La experiencia clínica sugiere que el dolor rara vez ocurre como un solo síntoma. A pesar de esta observación, la mayoría de las investigaciones sobre el dolor del cáncer se centran en el síntoma individual y sus efectos sobre la función y la calidad de vida (Miaskowski et al., 2006). Sin embargo, la observación de que múltiples síntomas a menudo concurren contribuyó a la creciente aceptación de un modelo biopsicosocial de dolor e inspiró el concepto de un "grupo de síntomas". El dolor por cáncer puede ocurrir junto con la fatiga, con alteraciones del sueño y con síntomas depresivos. En estudios previos que utilizaron este grupo de síntomas para identificar subgrupos de pacientes con distintas experiencias sintomáticas, encontraron un subgrupo de pacientes que tenían puntajes de gravedad bajos ("todos bajos") y un subgrupo de pacientes que tenían puntajes de gravedad alta ("todos altos") para los cuatro síntomas. Se identificaron muy pocas características demográficas y clínicas que distinguieran entre las clases. Sin embargo, en todos estos estudios, los pacientes con síntomas más graves informaron menor estado funcional y peor calidad de vida (M. J. Dodd et al., 2010, 2011; Illi et al., 2012; Miaskowski et al., 2006; Nielsen et al., 2021).

Se conoce una relación recíproca entre el sueño y el dolor. La investigación ha demostrado que la alteración del sueño reduce los umbrales del dolor (Tiede et al.,

2010), y que el sueño nocturno más corto se asocia con un aumento de las percepciones de dolor durante el día siguiente. A su vez, el dolor aumenta las posibilidades de tener un sueño interrumpido (Edwards et al., 2008). Por lo tanto, puede iniciarse un círculo vicioso de percibir más dolor después de una noche de sueño alterado y dormir mal después de un aumento del dolor en pacientes propensos a estas dos afecciones, como los pacientes con cáncer de mama. Otros estudios han demostrado que el aumento de la alteración del sueño es un predictor significativo del aumento de la severidad del dolor y otros síntomas como la severidad de las náuseas, la ansiedad, los síntomas depresivos, la fatiga, la disminución de la función física y la disminución de la capacidad para participar en roles y actividades sociales (Grayson et al., 2022).

1.5.5.- Deterioro cognitivo.

La prevalencia del deterioro cognitivo en pacientes con cáncer es actualmente un área importante de investigación. El deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia o “quimiocerebro”, se define como un fenómeno de déficit cognitivo en pacientes con cáncer después de la quimioterapia. Existe evidencia creciente de que el tratamiento de quimioterapia para el cáncer de mama puede tener efectos agudos a largo plazo sobre el funcionamiento cognitivo (Ahles et al., 2010). El deterioro cognitivo se encuentra dentro del conjunto de SPN, los cuales son cada vez más importante en la práctica clínica debido al aumento de las tasas de supervivencia y el interés en la calidad de vida del paciente (Rodríguez Martín et al., 2020). El deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia se caracteriza por déficits en la capacidad cognitiva, incluyendo la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva, que afectan seriamente la calidad de vida y la capacidad laboral (Wefel et al., 2015). Los estudios sugieren que la memoria a corto plazo, la memoria de trabajo y la capacidad verbal son las áreas más afectadas, seguidas de la memoria visoespacial, las funciones ejecutivas y la atención (Lindner et al., 2014). La gravedad de los síntomas quimiocerebrales notificados varía, en ocasiones, estos déficits son

sutiles de tal forma que esa sutileza, junto con una dependencia de pruebas diseñadas para detectar déficits localizados más graves, significa que los cambios cognitivos a menudo no se detectan o se subestiman a nivel médico (Horowitz et al., 2018).

Muchos de los estudios realizados son transversales y la evaluación del funcionamiento cognitivo se realiza en un único momento: durante o después de la quimioterapia (Wefel et al., 2010). La prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con cáncer puede llegar al 75% y ha sido objeto de una intensa investigación en los últimos años (Miao et al., 2016; Schmidt et al., 2016). Los problemas cognitivos se pueden detectar en hasta un 30% de los pacientes antes de la quimioterapia, y hasta el 75% de los pacientes reportan algún tipo de deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia durante el tratamiento. Se ha demostrado que las quejas subjetivas de deterioro cognitivo se informan con mayor frecuencia un mes después de la quimioterapia, aunque mejoraron parcialmente más adelante (Tong et al., 2020).

Se han propuesto varios mecanismos como responsables de los cambios cognitivos relacionados con la terapia del cáncer, como los efectos neurotóxicos directos de los agentes quimioterapéuticos, procesos inflamatorios indirectos mediados por el sistema inmunitario, cambios inducidos por hormonas y predisposición genética (Ahles & Saykin, 2007; Rodríguez Martín et al., 2020).

En este sentido, no se puede descartar que entre aquellos factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro cognitivo son los efectos directos e indirectos de la quimioterapia (Jansen et al., 2011). La quimioterapia cruza la barrera hematoencefálica, altera el funcionamiento mental y provoca el deterioro de algunos dominios cognitivos (Rodríguez Martín et al., 2020).

Varios estudios prospectivos longitudinales que evalúan la función cognitiva antes y hasta un año después de la quimioterapia han informado disminuciones en el rendimiento cognitivo en pruebas de memoria, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y atención. Aproximadamente el 17% -50% de los pacientes con cáncer de mama experimenta deterioro cognitivo durante meses o años después de la finalización del tratamiento (Wefel et al., 2015). Un estudio que comparó el

rendimiento cognitivo de pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo encontró que estos pacientes tuvieron un desempeño significativamente peor que un grupo control saludable en pruebas cognitivas que evaluaron la memoria verbal inmediata y diferida, velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo y velocidad psicomotora, incluso 20 años después del tratamiento (Koppelmans et al., 2012).

Nuestro grupo ha publicado recientemente que las mujeres en tratamiento con quimioterapia lo hacen con costos cognitivos objetivos y subjetivos. Encontramos que puntuaciones más bajas en deterioro cognitivo percibido determinan un empeoramiento en los niveles de oxigenación cerebral y un peor desempeño en tareas de fluidez verbal fonológica y semántica (Durán-Gómez et al., 2022).

Además, los síntomas relacionados con el cáncer, como como la fatiga, la ansiedad, la depresión y el estrés, pueden tener un impacto adicional en el funcionamiento cognitivo (Marin et al., 2011). Muchos estudios también han examinado las relaciones entre los síntomas afectivos (depresión, ansiedad, fatiga, trastornos del sueño, dolor y estrés percibido), y los dominios del rendimiento cognitivo determinando que la fatiga y el dolor, se agrupan con diversas medidas de rendimiento cognitivo antes, durante y hasta 6 meses después de la quimioterapia adyuvante en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana (Starkweather et al., 2017). Incluso, en el seguimiento a largo plazo (es decir, 1 a 5 años después del tratamiento), la fatiga y las quejas cognitivas son comunes (Mehnert et al., 2007).

Dado que muchos pacientes sobreviven durante décadas después de la quimioterapia inicial, es necesario investigar los mecanismos de deterioro cognitivo para poder comprender mejor la etiología, identificar marcadores predictivos y desarrollar intervenciones (Williams et al., 2018).

1.6.- Calidad de vida en el paciente oncológico.

Dado que el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad han mejorado mucho en los últimos años, en la actualidad, la calidad de vida se ha convertido en una medida de resultado importante en las investigaciones clínicas del cáncer de mama y en los estudios de supervivencia (Bottomley et al., 2019; van Leeuwen et al., 2018).

La asociación entre los síntomas relacionados con el cáncer y la calidad de vida es bien reconocida. La mayor carga de síntomas en pacientes oncológicos se asocia con una peor calidad de vida (H. Cheng et al., 2016). El dolor, la depresión, el deterioro cognitivo y la fatiga han sido identificados como componentes de un clúster que también puede incluir ansiedad y trastornos del sueño (Lyon et al., 2015). Estos SPN pueden resultar en una disminución significativa en la calidad de vida al contribuir a los resultados adversos de salud durante el período de tratamiento activo y en la supervivencia. Por ejemplo, se ha publicado que la fatiga es el predictor más fuerte de la calidad de vida en los supervivientes del cáncer de mama (Arndt et al., 2006). Otros síntomas como dolor, insomnio y trastornos del estado de ánimo, se sabe que tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida en estas pacientes (K. K. Cheng & Lee, 2011).

Se han realizado muchos estudios para tratar de identificar la asociación entre la calidad de vida de los pacientes con diferentes síntomas y las diferentes trayectorias de tratamiento. Las supervivientes de cáncer de mama presentan síntomas más graves y peor calidad de vida durante el tratamiento, mejorando después del mismo (H. J. Kim et al., 2012).

Se han estudiado las trayectorias a largo plazo de calidad de vida en sobrevivientes de cáncer de mama. Después de un deterioro importante durante el período de tratamiento, la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer de mama mejora desde el primer año posterior al diagnóstico hasta la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, estas pacientes presentan un estado de salud general inferior al

de la población general, incluso mucho después del tratamiento (Tran et al., 2022).

Los principales factores asociados con los cambios en la calidad de vida incluyen variables sociodemográficas como la edad, el estado civil, el estado laboral o el nivel educativo, el tratamiento y variables clínicas como la cirugía o el estadio de la enfermedad, y otros factores relacionados con el estilo de vida, como la actividad física, apoyo social o el tabaco (Alonso-Molero, Dierssen-Sotos, Gomez-Acebo, Baz, et al., 2020).

Otros factores que influyeron en la calidad de vida de las sobrevivientes de cáncer de mama fueron los ingresos familiares, el número de comorbilidades, el estadio del cáncer, el tipo de tratamiento del cáncer y la duración de la enfermedad (Huang et al., 2017).

El tratamiento con quimioterapia para el cáncer de mama empeora la calidad de vida en todos los dominios y especialmente de rol físico, dolor y rol emocional en relación con las mujeres tratadas sin quimioterapia (Da Mata Tiezzi et al., 2017).

Numerosos estudios han analizado la relación entre el grupo de síntomas encontrados en cáncer de mama y la calidad de vida (Berger et al., 2020; Lee et al., 2020; W. K. W. So et al., 2009), pero existe una gran heterogeneidad en los tipos de grupos de síntomas identificados en los diferentes estudios revisados. Esto podría estar relacionado con el hecho de que los pacientes están sujetos a diferentes regímenes de tratamiento, además de las diferentes metodologías utilizadas para identificar los síntomas.

A lo largo de la última década la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama ha mejorado considerablemente. Varias intervenciones sencillas pero eficaces, como la actividad física y las intervenciones psicosociales, han demostrado ser eficaces para mejorar la calidad de vida de esta población. Sin embargo, el manejo de síntomas como el dolor y el linfedema, los problemas relacionados con la preocupación, la función sexual, especialmente para los pacientes jóvenes, y las perspectivas futuras se encuentran entre los temas de mayor consideración (Hessari & Montazeri, 2020).

1.7.- Clúster de síntomas psiconeurológicos.

Se ha demostrado que el cáncer y sus tratamientos producen múltiples síntomas, los cuales a menudo aparecen de forma concurrente (H.-J. Kim et al., 2005; H. J. Kim et al., 2012). Estos síntomas que no ocurren de forma aislada, pueden tener una etiología común o estar relacionados de alguna forma, lo que significa que un síntoma puede influir en la aparición o en la gravedad de otros síntomas a menudo relacionados (W. K. W. So et al., 2021). La aparición de estos síntomas en grupo, en comparación con un solo síntoma, parece empeorar los resultados de los pacientes (Miaskowski et al., 2017).

Un grupo de síntomas (o clúster de síntomas) se ha definido como un conjunto de dos o más síntomas concurrentes que aparecen independientemente de otros grupos y que pueden o no compartir una etiología común (M. J. Dodd et al., 2001; H.-J. Kim et al., 2005).

Se han identificado al menos dos grupos de síntomas en mujeres con cáncer de mama en tratamiento , un grupo de SPN (síntomas depresivos, deterioro cognitivo, fatiga y dolor) y otro grupo de síntomas gastrointestinales (H.-J. Kim et al., 2008).

Diferentes variables sociodemográficas y clínicas pueden determinar la aparición de algunos síntomas, así como la intensidad con la que se manifiestan. Esto podría servir para identificar pacientes con alto riesgo de experimentar ciertos grupos de síntomas intensos durante el tratamiento (H. Kim et al., 2009). Varios estudios han relacionado algunos grupos de síntomas con la edad, el nivel educativo, la situación laboral, la comorbilidad, el estadio de la enfermedad, la modalidad de tratamiento o su trayectoria (Langford et al., 2016; Lee et al., 2020).

La aparición de estos síntomas tanto de forma individual como en grupo se comporta de una forma dinámica, afectando a las mujeres con cáncer de mama tanto en el momento del diagnóstico como durante el tratamiento e incluso pueden persistir después de haber finalizado los tratamientos (Bjerkeset et al., 2020; M. Cáceres et al., 2021; J. H. Kim et al., 2019; Montazeri et al., 2008). Específicamente el dolor, las alteraciones del sueño, la fatiga y los síntomas depresivos pueden ser más severos

durante el tratamiento de quimioterapia (Sandford 2014). Kim et al 2012 demostraron que existen grupos de pacientes que experimentan el cluster de síntomas psiconeurológico (SPN). Y concretamente encontraron un subgrupo de pacientes con altos niveles depresión y deterioro cognitivo, que estaban relacionados principalmente con el tratamiento de quimioterapia (H. J. Kim et al., 2012). Nuestro grupo ha publicado recientemente que las mujeres con cáncer de mama que están recibiendo quimioterapia lo hacen con costos cognitivos objetivos y subjetivos. Encontramos que puntuaciones más bajas en deterioro cognitivo percibido determinan un empeoramiento del índice rSO2 y un peor desempeño en la tarea de fluidez verbal fonológica y semántica (Durán-Gómez et al., 2022).

Además, se ha demostrado que los SPN pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de las mujeres en tratamiento (Cáceres et al., 2021; Cáceres et al., 2022; Dong et al., 2016; Langford et al., 2016; J. H. Nho et al., 2018; Pitman et al., 2018).

La identificación de los grupos de síntomas en mujeres con cáncer de mama, además de individualmente, puede ser beneficiosa porque los síntomas en un grupo tienen un efecto sinérgico sobre la morbilidad, la mortalidad, el pronóstico y la calidad de vida (Hsu et al., 2017; Miaskowski et al., 2017). Sin embargo, se necesita más investigación para determinar si el manejo colectivo de los síntomas puede ser beneficioso (H. Kim et al., 2009) ya que hay mucha heterogeneidad en la metodología empleada en los diferentes estudios. Tal y como propone Miaskowski et al., la identificación de los grupos de síntomas se puede realizar utilizando métodos “de novo” en los que se identifica uno o más grupos de síntomas, cada uno de los cuales contiene dos o más síntomas o métodos “a priori” en los que los investigadores especifican previamente el grupo de síntomas de interés, por lo general basándose en alguna evidencia empírica de una relación entre los síntomas (Miaskowski et al., 2017). Algunos estudios ya han descrito previamente la existencia de un grupo de síntomas SPN (H.-J. Kim et al., 2008), evidencia a partir de la cual partimos en nuestro estudio para analizar la posible existencia de subgrupos de pacientes con experiencias de síntomas similares. So et al., proponen en una revisión sistemática analizar por separado los grupos de

síntomas experimentados por las personas con cáncer de mama según los tratamientos y utilizando instrumentos estandarizados para evaluar los síntomas (W. K. W. So et al., 2021). Nosotros previamente hemos descrito la prevalencia de algunos SPN y su relación con otras variables clínicas y de manejo terapéutico (Cáceres et al., 2021; Cáceres et al., 2022; Durán-Gómez et al., 2022). En el presente estudio nos proponemos identificar subgrupos de síntomas SPN en una muestra mayor de mujeres con cáncer de mama en tratamiento y su posible influencia en la calidad de vida utilizando el análisis factorial mediante el método de componentes principales como enfoque estadístico. Sería importante identificar pacientes con mayor riesgo de experimentar estos subgrupos de SPN. Esto permitiría llegar a una mejor comprensión e interpretación de la clínica de estas mujeres con la idea de realizar una adecuada planificación de futuras estrategias de intervención (Kwekkeboom, 2016; Miaskowski et al., 2017; J. H. Nho et al., 2018).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El cáncer de mama es el cáncer más comúnmente diagnosticado en las mujeres. Los trastornos de sueño, como el insomnio adquieren una relevancia especial en este grupo de pacientes. Los estudios han examinado el sueño tanto objetiva como subjetivamente y han confirmado que los problemas del sueño son muy comunes en el cáncer de mama, en el pretratamiento, durante el tratamiento y, a veces, durante años después del tratamiento (Fiorentino & Ancoli-Israel, 2006; Galiano-Castillo et al., 2017).

Pero la mayoría de las veces, las pacientes con cáncer de mama sufren más de un síntoma simultáneamente, es decir, un grupo de síntomas. Así, se ha demostrado que el dolor, la fatiga, la ansiedad, la depresión y el deterioro cognitivo también son afecciones comunes en el cáncer de mama y, a menudo, coexisten con el insomnio en los grupos de síntomas, lo que se exagera entre sí y disminuye la calidad de vida en este grupo de pacientes (Dong et al., 2016; Tong et al., 2020).

El dolor es un síntoma común y debilitante en pacientes con cáncer de mama. Se conoce una relación recíproca entre el sueño y el dolor (Smith & Haythornthwaite, 2004). La investigación ha demostrado que la alteración del sueño reduce los umbrales de dolor (Tiede et al., 2010). La fatiga relacionada con el cáncer es uno de los síntomas crónicos más debilitantes en pacientes con cáncer, caracterizado por cansancio extremo e incapacidad para funcionar debido a la falta de energía. Varios estudios han sugerido que las pacientes con cáncer de mama a menudo experimentan fatiga antes, durante y después de la quimioterapia. Los estudios han sugerido que las causas de la fatiga relacionada con el cáncer son multifactoriales e incluyen factores fisiológicos (por ejemplo, dolor, anemia, cambios neuroendocrinos, metabolismo energético alterado), factores psicológicos (por ejemplo, depresión, ansiedad), factores socioculturales (por ejemplo, educación, respuesta cognitiva y conductual) y factores cronobiológicos (por ejemplo, sueño y ritmos circadianos) (Ancoli-Israel et al., 2001; Jacobsen & Stein, 1999).

Por otra parte, las secuelas psicológicas que más se estudian en pacientes con cáncer son los síntomas de ansiedad, depresión, y malestar psicológico. Los síntomas

depresivos son los trastornos del estado de ánimo más comunes experimentados en pacientes con cáncer (Fiorentino et al., 2011). Las mujeres con cáncer de mama no son excepciones, aunque la ansiedad también es prevalente en esta población.

Así podemos explicar la siguiente interrelación: los trastornos del sueño y/o la fatiga son frecuentes en personas que padecen la enfermedad de cáncer. El dolor puede alterar su ritmo de sueño, como también las preocupaciones y el miedo por la enfermedad o la ansiedad por su futuro (Nordin et al., 2001). Así mismo, mientras que, el insomnio, puede causar sueño excesivo y falta de energía durante el día, también puede hacer que la persona se sienta angustiada, deprimida o irritable. Puede ser difícil concentrarse en las tareas, prestar atención, aprender y acordarse de cosas.

Pero por otra parte, considerando dentro del conjunto de SPN el deterioro cognitivo, es vital considerar los efectos que producen los tratamientos en el rendimiento cognitivo de los pacientes oncológicos. La sintomatología cognitiva asociada al tratamiento con quimioterapia es muy limitante en estos pacientes, debido entre otras cosas, al perjuicio que provoca éste sobre su calidad de vida y al aumento de síntomas ansiosos y depresivos por la incapacidad que refieren para realizar sus funciones cognitivas con normalidad (L. et al., 2009). A este deterioro inducido por los tratamientos oncológicos se ha denominado “chemobrain” en la terminología inglesa, lo que conocemos como deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia (CRCI). Las alteraciones neurológicas descritas con mayor frecuencia en pacientes tratados con quimioterapia son trastornos visuales, de memoria semántica, de aprendizaje, de concentración, razonamiento, atención, de coordinación motora y habilidad visoespacial, que aparecen ya durante los tratamientos y persisten pese a su finalización, lo que se traduce en dificultades para seguir conversaciones, lecturas o asuntos que requieran concentración y atención (Jacobsen et al., 2004).

Pero aún es más, el deterioro cognitivo en estas pacientes también se ha vinculado con los siguientes factores:

- Deterioro cognitivo como consecuencia de la ansiedad. Los trastornos de ansiedad van asociados a respuestas emocionales disfuncionales. La

preocupación excesiva, el miedo irracional, las obsesiones y la distorsión de la realidad pueden perjudicar la memoria al centrar el foco de pensamiento en una obsesión concreta. La memoria se resiente con la ansiedad y pueden surgir fácilmente las pérdidas de memoria (Ahles & Saykin, 2002).

- Deterioro cognitivo como consecuencia de la depresión. La relación entre los estados de depresión y problemas de memoria atencionales ha hecho que estos problemas sean incluidos entre los criterios de evaluación clínica de la depresión (Rodríguez Martín B., 2017). Diversos trabajos apuntan que la depresión es el mejor predictor de la percepción de problemas de memoria (Abraham et al., 2008).
- Deterioro cognitivo debido a la reducción de horas de sueño. El sueño tiene especial relevancia por su papel funcional en procesos de aprendizaje y de memoria, así como en la atención o en la estabilidad emocional (McClung, 2007). La conclusión de la mayoría de los estudios revisados sugieren que la restricción o interrupción del sueño produce somnolencia durante la vigilia, se alargan los tiempos de reacción y dificulta el mantenimiento de la atención (Eberhardt et al., 2006a, 2006b; Roehrs & Roth, 2008).

En este marco conceptual, es necesario comprender mejor el insomnio relacionado con el cáncer y su relación con otros factores asociados para mejorar su manejo, así como, aclarar la relación entre el insomnio y las variables relacionadas con el tratamiento, los datos sociodemográficos y clínicos, y el resto del conjunto de SPN. Y también, se hace indispensable explorar sus efectos sobre la calidad de vida del paciente. La calidad de vida es una de las variables más estudiadas en el paciente oncológico; puede definirse como el equilibrio entre estados de bienestar y malestar. Para el paciente con cáncer, las medidas de bienestar son actividades funcionales de manejo del dolor, la fatiga, el cansancio, el sueño, las náuseas, los vómitos y otros síntomas como respuestas individuales del paciente.

Hay pocos estudios que se centren en un cáncer concreto y en una determinada fase de la enfermedad y esto último, es un aspecto importante que hemos tenido en

cuenta en nuestro estudio, ya que el tratamiento y los síntomas cambian, en función de la fase de la enfermedad en la que se encuentren y por lo tanto, las reacciones emocionales y cognitivas que se pueden dar respecto al momento del estudio. Incluso cuando el paciente está en remisión completa, las encuestas de calidad de vida, revelan la presencia de síntomas físicos y sintomatología emocional que alteran y condicionan su calidad de vida (Dong et al., 2016) afectando significativamente a la sensación de bienestar del paciente y a sus funciones físicas y sociales.

Por todo ello hemos querido estudiar la prevalencia de los síntomas o conjunto de SPN en mujeres con cáncer de mama. Se ha evaluado el impacto de los tratamientos del cáncer de mama sobre el clúster de síntomas. Y por último se ha determinado el impacto del clúster de síntomas en la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama. El impacto de estos grupos de síntomas puede ser acumulativo y debilitante para el paciente y mucho más grave y persistente que los síntomas individuales.

Además es interesante estudiar si el análisis de los factores psiconeurológicos en conjunto (trastornos del sueño, fatiga, dolor, ansiedad, depresión, y deterioro cognitivo) afectan o no a la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama, en las distintas fases del tratamiento oncológico. Se han utilizado estos factores, por la importancia que le dan las propias pacientes y sanitarios del ámbito de la oncología. Y por generar el estudio más completo posible sobre el clúster de SPN.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.

3.- OBJETIVOS E HIPÓTESIS.

3.1.- Objetivo general.

Describir las características sociodemográficas y clínicas de una muestra de pacientes con cáncer de mama del área de salud de Badajoz, analizar su relación con la calidad del sueño y trastornos del sueño, y éstos con otros síntomas como ansiedad, depresión, fatiga, dolor, deterioro cognitivo y con la calidad de vida relacionada con la salud.

3.2.- Objetivos específicos.

- Estudiar las características de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama:
 - Características sociodemográficas.
 - Características clínicas, caracterización del tumor y manejo terapéutico.
- Evaluar la calidad del sueño y su relación con las variables clínicas y sociodemográficas de las pacientes en su proceso de enfermedad.
- Analizar la prevalencia de trastornos del sueño (insomnio y somnolencia) y su relación con las variables sociodemográficas y clínicas de las pacientes en su proceso de enfermedad.
- Determinar la prevalencia de fatiga clínicamente significativa, dolor, niveles de Ansiedad Estado (A/E), Ansiedad Rasgo (A/R) y síntomas depresivos, así como, evaluar la función cognitiva.
- Explorar la calidad de vida asociada a la salud de las pacientes de cáncer de mama.
- Confirmar la existencia de un cluster de síntomas común en el cáncer de mama e identificar subgrupos de SPN utilizando el análisis factorial mediante el método de componentes principales como enfoque estadístico.
- Evaluar las variables asociadas a la aparición del clúster de SPN y su impacto en la calidad de vida.

3.3.- Hipótesis.

Hipótesis 1: El tratamiento del cáncer de mama y las variables asociadas a la patología (clínicas, sociodemográficas y de manejo terapéutico), determinará la existencia de problemas relevantes de sueño.

Hipótesis 2: El tratamiento del cáncer de mama y las variables asociadas a la patología (clínicas, sociodemográficas y de manejo terapéutico), determinará la existencia de un conjunto de síntomas.

Hipótesis 3: Los SPN aparecerán concomitantemente en muchos casos, exacerbándose entre sí, conformando un cluster de síntomas y afectando directamente a la calidad de vida.

Hipótesis 4: Tanto el conjunto de SPN, como los síntomas a nivel individual, aunque en diferente medida, tendrán un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.- MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1.- Diseño de estudio.

Estudio observacional descriptivo-analítico transversal en una muestra de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama.

4.2.- Ámbito de estudio.

Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en distintas fases de tratamiento, del área de salud de Badajoz, Hospital Universitario de Badajoz.

4.3.- Sujetos de estudio y/o muestra.

La muestra estuvo formada por 245 pacientes incluidas entre 2018 y 2021.

Las pérdidas a lo largo del estudio fueron: cinco pacientes, tres por éxitus y dos pacientes por abandono.

Las participantes fueron seleccionadas mediante un análisis no probabilístico intencional o de conveniencia.

Todas las pacientes, cumplieron los criterios de inclusión-exclusión y cumplieron el consentimiento informado.

4.4.- Criterios de inclusión/exclusión.

4.4.1.- Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión de las mujeres de la muestra del estudio fueron los siguientes:

- Ser mujer.
- Diagnóstico de cáncer de mama.
- Tener más de 18 años.

- Tener menos de 85 años.
- Residir en la provincia de Badajoz.
- No haber padecido cáncer previo ni tener patología metastásica cerebral.
- No estar en tratamiento farmacológico con psicofármacos o con tratamiento de psicoterapia.
- Firmar el consentimiento informado.

4.4.2.- Criterios de exclusión.

- Daño neurológico o deterioro cognitivo diagnosticado previamente.
- Mujeres que hayan recibido tratamiento previo para otro tipo de cáncer primario.
- Mujeres con historia previa de diagnóstico de comorbilidades asociadas con insomnio, clínico, depresión, ansiedad y/o deterioro cognitivo cribado a través de la historia clínica de la paciente.
- Mujeres con barrera idiomática, de comunicación o analfabetismo.
- Mujeres con presencia de trastorno psiquiátrico previamente diagnosticado según el DSM 5.

4.5.- Instrumentos.

Entre la selección de batería de instrumentos de nuestro estudio cabe resaltar, el cuestionario sociodemográfico y la historia clínica de las pacientes, además de los cuestionarios y escalas para evaluar calidad del sueño, insomnio, somnolencia, dolor, ansiedad, depresión, el deterioro cognitivo y calidad de vida de las pacientes.

A continuación, se detalla en la tabla 1 los instrumentos utilizados en la muestra.

Tabla 1. Instrumentos utilizados

INSTRUMENTO	ASPECTOS A EVALUAR
Cuestionario sociodemográfico	Datos sociodemográficos del paciente
Historia clínica	Datos relativos a la enfermedad y aspectos clínicos del paciente
Índice de calidad del sueño (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)	Aspectos cualitativos y cuantitativos de la calidad del sueño
Escala de somnolencia de Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS)	Presencia y gravedad de somnolencia
Índice de severidad del insomnio (Insomnia Severity Index, ISI)	Presencia y gravedad de síntomas de insomnio
Inventario de síntomas de fatiga (Fatigue Symptom Inventory, FSI)	Severidad, frecuencia, patrón diario de fatiga e interferencia percibida en la calidad de vida.
Inventario de ansiedad estado-rasgo (State Trait Anxiety Inventory, STAI)	Ansiedad-Estado
Inventario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI-II)	Síntomas depresivos
Cuestionario evaluación funcional de la cognición en la terapia del cáncer (FACT-COG: Functional Assessment of Cancer Therapy-cognition scale)	Percepción de la función cognitiva
Cuestionario EORTC QLQ-C30 v.3.0 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30)	Calidad de vida relacionada con la salud
Cuestionario EORTC QLQ-BR23 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Breast Cancer Module).	Calidad de vida relacionada con la salud (Módulo específico cáncer de mama)

4.5.1.- Cuestionario sociodemográfico.

Se diseñó un cuestionario ad hoc, para la recogida de datos. El cuestionario recoge información sobre datos relativos al paciente tales como:

- Sexo.
- Edad.
- Estado civil.
- Número de hijos.
- Nivel de estudios.
- Responsabilidad en el cuidado de mayores y/o dependientes.
- Situación laboral.

4.5.2.- Historia clínica del paciente.

Se elaboró un cuestionario de elaboración propia, contrastando los datos con la historia clínica del paciente, supervisados y orientados con el asesoramiento de la unidad de Oncología Médica del hospital, que incluían los siguientes datos:

- Situación actual.
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico.
- Comorbilidades.
- Menopausia.
- Inicio de la Menopausia.
- Afectación de la mama.
- TNM.
- Grado Histológico.
- RE.
- RP.
- Her2.
- Ki67.

- Antecedentes familiares de cáncer.
- Antecedentes familiares de cáncer de mama.
- Terapia adyuvante-neoadyuvante.
- Tipo de cirugía.
- Tratamiento oncológico.
- Combinaciones de tratamientos.
- Número de ciclos de quimioterapia.
- Ciclos de quimioterapia.
- Calidad del sueño.
- Insomnio.
- Somnolencia diurna.
- Síntomas de fatiga.
- Dolor.
- Ansiedad y/o depresión.
- Deterioro cognitivo percibido.
- Calidad de vida.

4.5.3.- Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI).

El Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI) fue diseñado para evaluar la calidad del sueño y los problemas del mismo a lo largo del mes anterior a la aplicación (Buysse et al., 1989). Se trata de un cuestionario autoadministrado comúnmente utilizado entre los pacientes con cáncer de mama. El PSQI utilizado en este grupo de pacientes ha demostrado ser un instrumento psicométricamente robusto y fácil de administrar para evaluar la calidad del sueño (Fontes et al., 2017; Mansano-Schlosser & Ceolim, 2017).

Consta de 24 preguntas. De ellas, 19 las debe contestar el propio sujeto, y 5 el compañero de habitación o de cama. Las 4 primeras preguntas se contestan de forma concreta. Las 20 restantes, incluidas las que debe contestar el compañero de habitación

o cama, se contestan mediante una escala con 4 grados. Al ser corregido sólo se valoran las 18 primeras preguntas, que son las que debe contestar el propio sujeto (las 5 últimas las debería contestar el compañero de cama). La pregunta que interroga acerca de si el sujeto duerme sólo o acompañado, y las que se le hacen al compañero de habitación o cama no se puntúan, y sólo sirven de información sobre aspectos como la frecuencia de ronquidos, apneas, convulsiones, o episodios confusionales.

De la corrección se obtienen 7 puntuaciones que nos informan de otros tantos componentes de la calidad de sueño: calidad subjetiva, latencia de sueño (que mide el tiempo que el paciente cree que tarda en dormirse), duración de sueño, la eficiencia habitual del sueño (que valora el porcentaje de tiempo que el paciente cree estar dormido sobre el total de tiempo que permanece acostado), perturbaciones de sueño (que interroga acerca de la frecuencia de alteraciones tales como tos, ronquidos, calor, frío o necesidad de levantarse para ir al servicio), uso de medicación hipnótica y disfunción diurna (que valora tanto la facilidad con que el sujeto se duerme mientras realiza alguna actividad como el cansancio que el que sufre). La estructuración en estos 7 componentes permite que los resultados del PSQI sean comparables con los que se obtienen de forma rutinaria en las entrevistas clínicas a pacientes que acuden a consulta aquejando alteraciones en el sueño o en la vigilia (Rico & Fernández, 1997). Cada componente recibe una puntuación discreta que puede ir de 0 a 3. Una puntuación 0 indica que no existen problemas a ese respecto, mientras que si es de 3 señala graves problemas a ese nivel. La suma de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los componentes parciales genera una puntuación total, que puede ir de 0-21 (mayores valores corresponden a la peor evaluación del sueño).

Según Buysse et al. (Buysse et al., 1989), una puntuación total de 5 sería el punto de corte que separaría a los sujetos que tienen buena calidad de sueño de aquellos que tienen mala: una puntuación igual o inferior a 5 señalaría a los buenos dormidores.

La versión castellana del PSQI y su validación (Rico & Fernández, 1997) ha demostrado que se trata de un instrumento adecuado para la investigación epidemiológica y clínica de las alteraciones del sueño. Cuenta con una buena

consistencia interna, además de un adecuado grado de fiabilidad y validez, comparables a la del original americano (α de Cronbach de 0,83.)

4.5.4.- Índice de severidad del insomnio (Insomnia Severity Index, ISI).

El Insomnia Severity Index (ISI) (Morin, 1993) es un breve instrumento de autoinforme que mide la percepción del insomnio en cuanto a su naturaleza, gravedad e impacto. Fue elaborado con el objetivo de evaluar de forma breve el insomnio en población general y constituye uno de los instrumentos más adecuados para la evaluación del insomnio en la práctica clínica (Bastien et al., 2001).

Su contenido se corresponde en parte con los criterios diagnósticos de insomnio del DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) y de la Clasificación internacional de trastornos del sueño (American Academy of Sleep Medicine, 2014). El ISI se dirige a los síntomas subjetivos y consecuencias del insomnio, así como el grado de preocupación o angustia causado por esas dificultades. Los estudios han demostrado que su validez concurrente con los diarios de sueño es adecuada y que también es sensible para detectar cambios relacionados con el tratamiento del insomnio (Bastien et al., 2001).

Se compone de siete ítems que evalúan: (a) la gravedad del inicio del sueño (inicial), (b) el mantenimiento del sueño (medio), (c) los problemas de despertar temprano en la mañana (terminales), (d) la satisfacción con el patrón de sueño actual, (e) la interferencia con el funcionamiento diario, (f) la perceptibilidad del deterioro atribuido al problema del sueño, y (g) el nivel de angustia causado por el problema del sueño. Se responde utilizando una escala tipo Likert desde 0 ('ninguno') a 4 ('muchísimo'), en un intervalo de tiempo del último mes, ofreciendo una puntuación entre 0 y 28 (a mayor puntuación, mayor gravedad del insomnio).

La puntuación total se valora como sigue (Bastien et al., 2001; Doghramji, 2010; Morin et al., 2011):

- 0-7 = ausencia de insomnio clínico.
- 8-14 = insomnio subclínico.

- 15-21 = insomnio clínico (moderado).
- 22-28 = insomnio clínico (grave).

Seleccionamos un ISI >8 para indicar síntomas de insomnio (Haque et al., 2021).

La validación de la versión castellana del ISI (Sierra et al., 2008) muestra buenas propiedades psicométricas. El coeficiente de fiabilidad de consistencia interna ($\alpha = 0,91$) es superior a la versión inglesa (Bastien et al., 2001; Savard, Marie-Hélène, Josée Savard, Sébastien Simard, 2005), y ha demostrado que se trata de un una herramienta adecuada para su uso en la práctica clínica diaria en la evaluación y detección del insomnio.

4.5.5.- Escala de Somnolencia Epworth (Epworth Sleepiness scale, ESS).

La escala de somnolencia de Epworth (ESS) fue diseñada para medir un síntoma, el grado de propensión al sueño (Johns, 1991) . La confiabilidad de la ESS se estableció en una muestra con sujetos sanos y pacientes con diversos trastornos del sueño (Johns, 1992, 1993, 1994). La ESS ha demostrado ser un instrumento sólido para valorar somnolencia en la población adulta, presentando una especificidad del 82,77% y sensibilidad del 61,65%. Los estudios han demostrado que la ESS ser capaz de discriminar entre grupos de individuos con o sin trastornos del sueño, es una de las escalas de somnolencia más ampliamente utilizada y la versión española es comparable con la original australiana (Izquierdo-Vicario et al., 1997).

La ESS es de carácter unidimensional. Contiene 8 ítems en una sola dimensión, con 4 posibles opciones de respuesta para cada ítem (a las que se asignan valores entre 0 y 3). Se pregunta al sujeto que califique, en una escala de cero a tres, el grado de la somnolencia en diferentes situaciones de la vida diaria, diferenciando así la somnolencia de fatiga. La puntuación de la escala se obtiene sumando los valores de las respuestas de cada uno de los 8 ítems, que por lo tanto oscila entre 0 (ninguna somnolencia) y 24 (máxima) (Ferrer et al., 1999). Un puntaje ≥ 10 puntos sería indicador de somnolencia diurna (hipersomnía) (Johns, 1991). La puntuación se categoriza como sigue:

- 0-9 puntos = normal.

- 10-12 puntos = somnolencia leve.
- 13-16 puntos = somnolencia moderada.
- >16 puntos = somnolencia severa.

La adaptación transcultural de la ESS al español (Ferrer et al., 1999) mostró una elevada fiabilidad, consistencia interna (α de Cronbach de 0.88) y las diferencias esperadas entre grupos de pacientes con diferente salud percibida. Los resultados fueron consistentes con el instrumento original e indicaron que la versión adaptada es conceptualmente equivalente al original. Esto permite su utilización en estudios nacionales e internacionales.

4.5.6.- Inventario de síntomas de fatiga (Fatigue Symptom Inventory, FSI).

El Inventario de Síntomas de Fatiga (FSI), fue publicado por primera vez en 1998, por Hann et al. (Hann et al., 1998). Sus propiedades psicométricas (consistencia interna 0.93-0.95) se establecieron originalmente en mujeres sometidas a tratamiento para el cáncer de mama, mujeres que habían completado el tratamiento para el cáncer de mama y mujeres sin antecedentes de cáncer y fue también validado en un estudio de hombres y mujeres con una variedad de diferentes diagnósticos de cáncer (Hann et al., 2000).

La escala se ha utilizado desde entonces para evaluar la fatiga en una serie de poblaciones clínicas, incluyendo principalmente pacientes con cáncer de mama. Las investigaciones han demostrado la fiabilidad y validez del FSI en mujeres con este diagnóstico (Broeckel et al., 1998; Donovan et al., 2004; Hann et al., 1998).

El FSI ha demostrado ser una medida válida y confiable de la fatiga en pacientes médicamente enfermos e individuos sanos, y los revisores han sugerido que es una herramienta útil para la evaluación de la fatiga (Dittner et al., 2004). Los hallazgos proporcionan buenas pruebas empíricas de la utilidad del FSI y apoyan firmemente su uso en futuros estudios, con adecuadas propiedades psicométricas (α de Cronbach 0,84-0,96) (Donovan & Jacobsen, 2011).

El FSI es una medida autoinformada de 14 ítems diseñada para evaluar la

severidad, frecuencia y patrón diario de fatiga, así como su interferencia percibida en la calidad de vida. La severidad se mide en escalas separadas de 11 puntos (0 = nada fatigado; 10 = lo más fatigado posible) que evalúan la fatiga máxima, mínima y media en la última semana, así como la fatiga actual. La frecuencia se mide como el número de días en la última semana (0-7) que los encuestados se sintieron fatigados, así como la parte del día que en promedio se sintieron fatigados (0 = ninguna parte del día; 10 = todo el día). La interferencia percibida se mide en escalas separadas de 11 puntos (0 = no interferencia; 10 = interferencia extrema) que evalúan el grado en que la fatiga en la última semana se consideró que interfería con el nivel general de actividad, la capacidad para bañarse y vestirse, la actividad normal de trabajo, capacidad de concentración, relaciones con los demás, disfrute de la vida y estado de ánimo.

Cada elemento del FSI puede puntuarse como una escala individual, proporcionando información sobre esa variable. Además, se puede calcular un índice de interferencia total sumando las puntuaciones de los ítems de 5 al 11. El ítem 14 proporciona solo información cualitativa y no está destinada a ser utilizada como una escala cuantitativa.

Los estudios (Donovan et al., 2008) sugieren que el FSI se puede utilizar para discriminar eficazmente entre individuos con y sin fatiga clínicamente significativa, y una puntuación de 3 o más en aquellos elementos que evalúan la fatiga en la última semana es la puntuación de corte óptima para identificar fatiga clínicamente significativa. Los pacientes que puntúan en o por encima de este límite reportan interferencia de fatiga significativamente mayor, más días de fatiga en promedio, y fatiga en una mayor proporción cada día en la última semana. Este punto de corte ha sido el más utilizado en investigaciones en el cáncer de mama (Haque et al., 2021).

La traducción al español ha sido realizada por los propios desarrolladores del cuestionario. En España, el FSI ha sido utilizado en población con cáncer de mama y en diferentes tratamientos como quimioterapia (Torrente, 2019).

4.5.7.- Cuestionario de ansiedad estado-rasgo (State-Trait Anxiety Inventory, STAI).

El cuestionario State Trait Anxiety Inventory (STAI), es la denominación original de este instrumento para la cuantificación de la ansiedad-estado y ansiedad-rasgo. Fue creado por Spielberger en 1970 (Spielberger, 2013) para evaluar la ansiedad, según el modelo de uno de sus creadores, Spielberger, que recogió y plasmó la distinción que Capell enunció en relación con ansiedad-rasgo y ansiedad-estado, en su Teoría de la Personalidad (Capell, 2000).

Este instrumento cuenta con más de 60 adaptaciones culturales y lingüísticas y con más de 14.000 citas en artículos de sus versiones para adultos (Guillén-Riquelme & Buéla-Casal, 2011, 2014).

El STAI es uno de los cuestionarios más utilizados, de hecho, Muñiz y Fernández-Hermida encontraron que es el séptimo cuestionario más utilizado en España (Muñiz Fernández & Fernández Hermida, 2010).

Las características psicométricas de dicho test han sido bien establecidas y consideradas como adecuadas (Spielberger et al., 1968).

Este cuestionario comprende escalas separadas de autoevaluación que miden dos conceptos de la ansiedad:

- **Ansiedad-Rasgo (A/R):** Señala una propensión ansiosa, relativamente estable, que caracteriza a los individuos con tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras. Este factor también se define como una tendencia a percibir las situaciones más amenazantes (Guillén-Riquelme & Buéla-Casal, 2011).
- **Ansiedad-Estado (A/E):** Hace referencia a un estado o condición emocional transitoria de nuestro organismo, caracterizado por un sentimiento subjetivo de tensión, aprensión y un aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo, pudiendo variar tanto en el tiempo como en la intensidad (Guillén-Riquelme & Buéla-Casal, 2011).

La finalidad principal de la escala, es disponer de un instrumento para investigar los fenómenos de la ansiedad mediante una autoevaluación de dos conceptos independientes de la misma. Así la subescala A/E puede ser utilizada para determinar los niveles actuales de intensidad de la ansiedad inducidos por procedimientos experimentales cargados de tensión o estrés tal y como fue definido por Hull (1943) y Spence (1958) (Spielberger et al., 1982) y ,por otra parte, la subescala A/R puede ser utilizada en la investigación para seleccionar sujetos con distinta predisposición a responder al estrés psicológico con distintos niveles de intensidad de A/E.

El STAI se adaptó al español por la sección de estudios de TEA Ediciones en 1982, a partir de la Forma X del cuestionario original. Para su adaptación se siguió un proceso de tipificación similar al original. De este modo, los totales de cada escala oscilan entre 0 y 60 (Guillén-Riquelme & Buela-Casal, 2011).

Cada una de las escalas del STAI (A/E y A/R) se compone de 20 ítems; una parte de los mismos redactada de forma positiva y otra de forma negativa. De modo que, en ambas escalas, existen ítems que evalúan presencia de ansiedad, mientras que otros miden ausencia de ansiedad.

En la elaboración del cuestionario se han intercalado los ítems directos e inversos para evitar el efecto de aquiescencia en las respuestas. La aquiescencia en psicología constituye un rasgo de la personalidad; en un test existe la posibilidad de responder afirmativamente o negativamente, y la aquiescencia se refiere al individuo que responde de forma afirmativa a las preguntas del test psicológico sin un previo razonamiento y, por ello, el resultado del mismo no sería válido.

En la parte A/E hay 10 elementos de escala directa y otros 10 de escala invertida, mientras que en la parte A/R se incluyeron 7 de escala invertida y 13 de escala directa. Los elementos de escala invertida en cada parte son para A/E: 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 y 20; y para A/R: 21, 26, 27, 30, 33, 36 y 39.

La puntuación se obtiene mediante plantilla, contando los puntos de los ítems de ansiedad positivos y los negativos. Una vez obtenidas las puntuaciones del cuestionario y determinadas las características de los sujetos en cuanto a sexo y edad, se transforma

la puntuación obtenida en escalas de percentiles y decatipos, según la tabla de baremos que adjunta el manual del instrumento y categorizando, posteriormente, los percentiles en niveles de ansiedad.

La escala presenta buenas propiedades psicométricas en relación a su consistencia interna, con valores α de Cronbach que varían entre 0.86 a 0.95 para la subescala A/E y de 0.89 a 0.91 para la A/R (Spielberger et al., 1968).

Se ha utilizado en este estudio la categorización de los percentiles: P50 (A/E 0-21, A/R 0-24), P75 (A/E 22-31, A/R 25-32,) y P99 (A/E 32-60, A/R 33-60).

En la tabla 2 se señalan las puntuaciones directas con sus percentiles correspondientes en los valores de A/R y A/E de mujeres adultas.

Tabla 2. Puntuaciones medias directas y percentiles correspondientes a los valores de A/E A/R.						
	Percentil 50		Percentil 75		Percentil 99	
	A/E	A/R	A/E	A/R	A/E	A/R
Puntuaciones directas mujeres adultas	21	24	31	32	54-60	49-60

4.5.8.- Inventario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI-II).

El Inventario de depresión de Beck (BDI, BDI-II) fue creado por el psiquiatra, investigador y fundador de la Terapia Cognitiva, Aaron T. Beck.

El BDI, tanto en su versión original de 1961 (BDI-I; Beck, Ward, Mendelson, Mock y Erbaugh, 1961) como en su versión revisada de 1978 (BDIIA; Beck, Rush, Shaw y Emery, 1979; Beck y Steer, 1993), ha sido ampliamente utilizado como medida de sintomatología depresiva tanto en pacientes con trastornos psicológicos como en población normal, hasta constituirse en el instrumento auto aplicado para evaluar la depresión en la práctica clínica y en investigación (Sanz et al., 2003). En España, disponemos desde mediados de los años 70 de una adaptación española de la versión original de 1961 de Serrano, U; Conde, L; Lopez, Chamorro, (1976), revisión crítica de la

adaptación castellana del Cuestionario de Beck y de una adaptación de la versión revisada de 1978 (Sanz et al., 2003).

En 1996 se publicó una nueva versión del BDI denominada BDI-II, AT, de Steer, RA y Brown, G. (1996). Inventario de depresión de Beck: II. Evaluación psicológica, (A. T. Beck et al., 1996b), que presentaba modificaciones sustanciales respecto a sus predecesores, el BDI-I y el BDI-IA, encaminadas a conseguir que el instrumento cubriera todos los criterios diagnósticos sintomáticos de los trastornos depresivos propuestos por el DSM-IV.

Es un cuestionario autoadministrado que consta de 21 preguntas de respuesta múltiple. Es uno de los instrumentos más comúnmente utilizados para medir la severidad de una depresión. Las versiones más actuales de este cuestionario pueden ser utilizadas en personas a partir de los 13 años de edad. El BDI ha llegado a ser en nuestro país uno de los test psicológicos más utilizados en la práctica clínica (Muñiz & Hermida, 2000).

Evalúa un amplio espectro de síntomas depresivos, proporcionando una estimación adecuada de la gravedad o intensidad sintomática y es ampliamente utilizado en la evaluación de la eficacia terapéutica por su sensibilidad al cambio y en la investigación para la selección de sujetos. Su contenido enfatiza más en el componente cognitivo de la depresión, ya que los síntomas de esta esfera representan en torno al 50% de la puntuación total del cuestionario, siendo los síntomas de tipo somático-vegetativo el segundo bloque de mayor peso; de los 21 ítems, 15 hacen referencia a síntomas psicológico-cognitivos y los 6 restantes a síntomas somático-vegetativos.

La puntuación total se obtiene con el sumatorio de sus respuestas que puede oscilar de 0 a un máximo de 63 puntos.

La interpretación de las puntuaciones en el BDI, en cualquiera de sus versiones y formas, se basa habitualmente en unos criterios o puntuaciones de corte que definen diferentes categorías o niveles de gravedad de sintomatología depresiva. Así, el manual original del BDI-II (A. T. Beck et al., 1996a) propone las siguientes puntuaciones de corte y grados de depresión correspondientes: 0-13 indica depresión mínima, 14-19 depresión

leve, 20-28 depresión moderada y 29-63 depresión grave. Estas puntuaciones de corte también fueron asumidas por la adaptación española del BDI (A. T. Beck et al., 2011).

La fiabilidad de consistencia interna del BDI-II fue elevada en población general (coeficiente α de 0,87). Los análisis factoriales indicaron que el BDI-II mide una dimensión general de depresión compuesta por dos factores altamente relacionados, uno cognitivo-afectivo y otro somático-motivacional. En términos de consistencia interna y validez factorial, el BDI-II parece mejor instrumento para evaluar sintomatología depresiva en población general que su predecesor (Sanz et al., 2003).

La validación factorial del BDI-II proporcionó una solución bifactorial (factor somático-motivacional y factor cognitivo) que coincide con la hallada en estudios previos. Se concluye que el BDI es un instrumento válido de detección y cuantificación de síntomas depresivos en pacientes (Sanz et al., 2005).

4.5.9.- Cuestionario de evaluación funcional de la cognición en la terapia del cáncer (FACT-Cog: Functional assessment of cancer therapy-cognition scale).

La Evaluación Funcional de la Cognición en la terapia del cáncer (FACT-Cog) se desarrolló específicamente para evaluar las dificultades cognitivas en supervivientes de cáncer y se emplea regularmente en estudios observacionales (Bray et al., 2017; Janelins et al., 2017; Wagner et al., 2004, 2009).

El FACT-Cog v.3.0 validado (D. S. J. Costa et al., 2018) es un cuestionario autoinformado del paciente que evalúa la percepción de su función cognitiva, respecto a la naturaleza y la gravedad de los déficits cognitivos y el impacto de ésta en su calidad de vida. El FACT-Cog tiene como objetivo evaluar: la agudeza mental, la atención, concentración, memoria, fluidez verbal, interferencia funcional, déficits observados por otros, cambio de funcionamiento anterior e impacto en la calidad de vida del paciente. Se solicitó la licencia de permiso correspondiente para el uso del cuestionario, así como la traducción al español, que fue facilitada por los autores (Benjamin Arnold, MA Jason Bredle, MFA Lauren Lent, DHA, 2021).

Contiene 37 ítems agrupados en 4 subescalas: deterioro cognitivo percibido (PCI), déficits observados por otros (Oth), capacidades cognitivas percibidas (PCA) e impacto de las deficiencias sobre la calidad de vida (QoL). Se califica la frecuencia de los 37 ítems en función de la experiencia en la última semana, en una escala de cinco puntos, desde nunca/no en absoluto (0) hasta varias veces al día/mucho (4). Para la versión 3 del FACT-Cog, los desarrolladores de la escala recomiendan el uso de una de las cuatro subescalas, la puntuación de PCI, como el resultado preferido y es el más citado en la literatura.

Recientemente, se han descrito los puntos de corte para el PCI para clasificar CRCI. Se examinaron tanto PCI de 18 ítems (puntos de corte <54) y PCI completo de 20 ítems (puntos de cortes <60). Tanto PCI-18 como PCI-20 mostraron una buena capacidad discriminatoria para clasificar CRCI (Van Dyk et al., 2020). En este trabajo se ha utilizado el PCI de 18.

4.5.10.- Cuestionario EORTC QLQ-C30 v.3.0 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30).

La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento de Cáncer (EORTC), es un organismo internacional que aglutina a investigadores de Europa y de otros países, que trabajan en el área del cáncer. En 1980, la EORTC creó el Grupo de Calidad de Vida que en 1986, inició un programa de investigación para desarrollar un enfoque modular e integrado para evaluar la calidad de vida de los pacientes que participan en ensayos clínicos sobre el cáncer. Esto condujo al desarrollo del cuestionario de calidad de vida de la EORTC (QLQ) como un sistema integrado para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer y que participan en ensayos clínicos internacionales. El cuestionario QLQ-C30 es el producto de más de una década de investigación colaborativa. Tras su lanzamiento general en 1993 (Aaronson et al., 1993), el QLQ-C30 se ha utilizado en una amplia gama de casos clínicos de cáncer. Hasta la fecha, se han registrado más de 2.200 estudios utilizando el QLQ-C30. Se solicitó la

licencia de permiso correspondiente para el uso del cuestionario al grupo EORTC Quality of Life (The Quality of Life Department, 2013).

Este cuestionario valora la calidad de vida, así como el estado físico, emocional, social y el funcionamiento global de pacientes diagnosticados de cáncer. Contiene 30 preguntas y está organizado en varias escalas multiítem y algunos ítems independientes. El EORTC QLQ-C30 se estructura en 1 escala de estado global de salud (GHS), 5 escalas funcionales, funcionamiento físico (PF), funcionamiento de rol (RF), funcionamiento emocional (EF), funcionamiento cognitivo (CF) y funcionamiento social (SF) y 9 escalas de síntomas, fatiga (FA), náuseas y vómitos (NV), dolor (PA), disnea (DY), insomnio (SL), pérdida de apetito (AP), estreñimiento (CO), diarrea (DI) e impacto económico (FI).

En la tabla 3, se señalan las escalas funcionales y de síntomas del cuestionario EORTC QLQ-C30 con el número de ítems correspondientes (P. M. Fayers, 2001).

Tabla 3. Puntaje cuestionario EORTC QLQ C30		
	Nº de ítems	V3.0 ítems
Estado Global de Salud	2	29,30
Escalas Funcionales	Funcionamiento físico	5
	Funcionamiento de rol	2
	Funcionamiento emocional	4
	Funcionamiento cognitivo	2
	Funcionamiento social	2
Escalas de síntomas	Fatiga	3
	Náuseas y vómitos	2
	Dolor	2
	Disnea	1
	Insomnio	1
	Pérdida de apetito	1
	Estreñimiento	1
	Diarrea	1
	Dificultades económicas	1

El principio de puntuación de esta escala y los resultados fueron obtenidos conforme a los procedimientos recomendados por los autores (P. Fayers et al., 2001; M. A. Sprangers et al., 1996; M. A. G. Sprangers et al., 1993):

- Estimar el promedio de los elementos que contribuyen a la escala, lo que es el puntaje bruto (raw score).
- Transformación lineal para estandarizar la calificación absoluta, por lo que las puntuaciones van de 0 a 100.

Así, una puntuación alta en la escala representa un nivel de respuesta más alto. Por lo tanto, una puntuación alta para las escalas funcionales, representan un nivel de funcionamiento alto/saludable, un puntaje alto para el estado de salud global representa una calidad de vida alta, pero una puntuación alta para un ítem en la escala de síntomas representa un alto nivel de sintomatología (P. Fayers et al., 2001).

4.5.11.- Cuestionario EORTC QLQ-BR23 (European Organisation European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Breast Cancer Module).

Un componente esencial de la estrategia de desarrollo de EORTC QLQ implica el uso de módulos de cuestionario complementarios que, cuando se emplean junto con el QLQ-C30, pueden proporcionar información más detallada para evaluar la calidad de vida en poblaciones específicas de pacientes. El módulo se desarrolla para evaluar: (1) síntomas relacionados con un tipo de tumor específico; (2) efectos secundarios asociados con un tratamiento dado; o (3) dominios de calidad de vida adicionales afectados por la enfermedad o el tratamiento.

Uno de los módulos que el grupo de calidad de vida de la EORTC desarrolló primero fue, el de cáncer de mama, construido siguiendo las guías para crear cuestionarios del grupo de calidad de vida de la EORTC (M. A. G. Sprangers et al., 1993). Así, el EORTC QLQ-BR23 se trata del módulo específico para cáncer de mama del EORTC QLQ-C30 y mide aspectos más específicos de este tipo de cáncer. Está diseñado

para su uso entre pacientes que varían en el estadio de la enfermedad y en la modalidad de tratamiento (es decir, cirugía, quimioterapia, radioterapia y tratamiento hormonal (M. A. Sprangers et al., 1996).

Se solicitó la licencia de permiso correspondiente para el uso del cuestionario al grupo EORTC Quality of Life (The Quality of Life Department, 2013).

Este cuestionario valora el estado de salud y la calidad de vida, así como el impacto físico y emocional del cáncer de mama en las pacientes con esta enfermedad. La composición y estructura del cuestionario EORTC QLQ-BR23 sigue los mismos patrones generales del EORTC QLQ-C30, basándose en varias escalas multiítem. El módulo consta de 23 ítems que evalúan los síntomas de la enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia y tratamiento hormonal) y el funcionamiento en las distintas áreas. Los ítems se agrupan formando una estructura de 4 escalas funcionales, imagen corporal (BRBI), funcionamiento sexual (BRSEF), disfrute sexual (BRSEE) y perspectiva futura (BRFU) y 4 escalas de síntomas: efectos secundarios de la terapia sistémica (BRST), síntomas mamarios (BRBS), síntomas del brazo (BRAS), molestias o preocupación por la caída del pelo (BRHL).

En la tabla 4 se señalan las escalas funcionales y de síntomas del cuestionario EORTC QLQ-BR23, con el número de ítems correspondientes (P. M. Fayers, 2001).

Tabla 4. Puntaje cuestionario EORTC QLQ-BR23			
		Nº de ítems	V 3.0 ítems
Escalas funcionales	Imagen corporal	4	39-42
	Funcionamiento sexual	2	44-45
	Disfrute sexual	1	46
	Perspectiva de futuro	1	43
Escalas de síntomas	Efectos secundarios de la terapia sistémica	7	31-34,36,37,38
	Síntomas mamarios	4	50-53
	Síntomas del brazo	3	47,48,49
	Preocupación por la caída del pelo	1	35

El principio de puntuación de esta escala y los resultados fueron obtenidos conforme a los procedimientos recomendados por los autores (P. Fayers et al., 2001; M. A. Sprangers et al., 1996; M. A. G. Sprangers et al., 1993):

- Estimar el promedio de los elementos que contribuyen a la escala, lo que es el puntaje bruto (raw score).
- Transformación lineal para estandarizar la calificación absoluta, por lo que las puntuaciones van de 0 a 100.

Así, una puntuación alta en la escala representa un nivel de respuesta más alto. Por lo tanto, una puntuación alta para las escalas funcionales, representan un nivel de funcionamiento alto/saludable, un puntaje alto para el estado de salud global representa una calidad de vida alta, pero una puntuación alta para un ítem en la escala de síntomas representa un alto nivel de sintomatología /problemas (P. Fayers et al., 2001).

La EORTC QLQ-BR23 ha sido validada a nivel internacional (M. A. Sprangers et al., 1996) y para su uso en España, en una muestra de pacientes con cáncer de mama que iniciaban tratamiento oncológico (Vera et al., 2001).

Los resultados de los análisis de fiabilidad y validez fueron en general satisfactorios, y concuerdan con los del estudio estadístico previo realizado con muestras de tres países (M. A. Sprangers et al., 1996).

En esta validación, tres escalas presentan un valor en el α de Cronbach superior a 0,7 y dos escalas valores más bajos (0,53 y 0,62). La validez se comprobó a través de diferentes análisis de varianza, en los que las escalas e ítems distinguen entre subgrupos con diferentes puntuaciones en las variables clínicas recogidas, y del análisis de varianza de un factor con medidas repetidas que reflejan adecuadamente cambios en la calidad de vida a lo largo del tiempo. Estos resultados indicaron que el cuestionario QLQ-BR23 es un instrumento fiable y válido para su uso con muestra española.

4.6.- Variables.

Las variables objeto de estudio se muestran en las tablas 5 y 6. En la tabla 5 se

detallan las variables evaluadas en cuanto a la situación sociodemográfica, en la tabla 6 las variables de la situación clínica de cada paciente junto con las escalas y cuestionarios de calidad del sueño, insomnio, somnolencia, fatiga, ansiedad, depresión, deterioro cognitivo y calidad de vida.

Tabla 5. Variables sociodemográficas de las pacientes de la muestra.

VARIABLE	UNIDAD/VALORES	FORMA DE MEDICIÓN
Edad	Años	Cuestionario sociodemográfico
Estado civil	Soltero/ Casado/ Separado o Divorciado/ Viudo	Cuestionario sociodemográfico
Número de hijos	Número de hijos	Cuestionario sociodemográfico
Nivel de estudios	Sin estudios/ Primarios/ Estudios secundarios/Bachiller-FP/ Estudios Universitarios	Cuestionario sociodemográfico
Responsabilidad en el cuidado de mayores y/o dependientes	Si/ No	Cuestionario sociodemográfico
Situación laboral	Activo/ Baja temporal/ Baja permanente	Cuestionario sociodemográfico

Tabla 6. Variables clínicas de las pacientes

VARIABLES	UNIDAD/VALORES	FORMA DE MEDICIÓN
Situación actual	Tratamiento inicial/Recidiva/Revisión	Historia clínica
Tiempo desde el diagnóstico	Meses	Historia clínica
Comorbilidades	Si/No	Historia clínica
Menopausia	Si / No	Historia clínica
Inicio Menopausia	Natural/ Inducida Fármaco/ Intervención previa	Historia clínica
Afectación de la mama	Derecha/Izquierda/Bilateral	Historia clínica
Estadaje de la enfermedad	TNM	Historia clínica
Grado	I, II, III	Historia clínica
RE	RE positivo/RE negativo	Historia clínica
RP	RP positivo/RP negativo	Historia clínica
HER2	Positivo-Negativo	Historia clínica
Ki67	Porcentaje	Historia clínica
Antecedentes familiares de cáncer	Si/No	Historia clínica
Antecedentes familiares de cáncer de mama	Si/No	Historia clínica
Terapia	Adyuvante / Neoadyuvante	Historia clínica
Tipo de cirugía	Cirugía conservadora o radical	Historia clínica
Tratamiento oncológico	Cirugía-Quimioterapia-Radioterapia- Hormonoterapia- Inmunoterapia	Historia clínica
Combinaciones de	IQ-QT-RT-HT-IMT	Historia clínica

Tabla 6. Variables clínicas de las pacientes

VARIABLES	UNIDAD/VALORES	FORMA DE MEDICIÓN
tratamiento		
Nº de ciclos de QT	Nº ciclos	Historia clínica
Ciclos de QT	Punto de corte ≥ 4 ciclos	Historia clínica
Tratamiento con QT	Clasificación ATC (Sistema de clasificación Anatómica Terapéutica Química)	Historia clínica
Calidad del sueño	Puntuación total y punto de corte	Índice PSQI
Insomnio	Presencia y gravedad del insomnio	Índice ISI
Somnolencia	Puntuación total y punto de corte	Escala Epworth
Fatiga	Puntuación total y punto de corte. Puntuación para gravedad, frecuencia, patrón diario e interferencia.	Inventario FSI
Ansiedad	Ansiedad Rasgo /Ansiedad Estado Puntuación total y categorización en la escala	Cuestionario STAI
Sintomatología depresiva	Puntuación total y categorización en la escala	Inventario depresión de Beck BDI II
Deterioro cognitivo	Presencia y gravedad deterioro cognitivo	Cuestionario FACT-Cog
Calidad de vida	Puntuación total y dominios de la escala	Cuestionario EORTC-QLQ- C30 /QLQ- BR23

4.7.- Procedimiento.

En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios que incluyeran en su investigación el tema objeto de estudio. Se consultaron bases de datos bibliográficas electrónicas internacionales (MedLine-PubMed, ISI Wos, Scopus, Cochrane Library, DARE), nacionales (Centro Superior de Investigaciones Científicas-Índice Médico Español [CSIC-IME], Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud [IBECS], Medicina en español [MEDES], Base de datos de tesis doctorales TESEO, Medibooks) y fuentes de literatura gris, como Google Scholar, diversas páginas web y libros de texto.

Los criterios de búsqueda fueron flexibles para recuperar el mayor número de publicaciones. La búsqueda en MedLine-PubMed se elaboró conjugando con los operadores booleanos «or» y «and» los descriptores Medical Subject Heading (MeSH): «breast neoplasms», «sleep disorders», «sleepiness», «fatigue», «pain», «depression», «anxiety», «chemotherapy », «chemotherapy-related cognitive impairment», «quality life». Los términos que resultaron más eficaces en la búsqueda en MedLine-PubMed fueron posteriormente utilizados para revisar las restantes bases de datos y sitios web. La búsqueda se complementó con la revisión manual de las listas de referencias bibliográficas de las publicaciones clave identificadas.

La depuración de las publicaciones recuperadas se efectuó mediante el análisis de títulos y resúmenes para descartar duplicaciones e información no relevante. Una vez identificadas las publicaciones que potencialmente serían revisadas, se valoraron los textos completos correspondientes que demostraran una orientación hacia el objetivo de estudio. La selección de los artículos se realizó priorizando las publicaciones realizadas en España y en el resto de Europa. En el caso de no disponer de información suficiente referente a Europa, se amplió la selección a los estudios realizados en Estados Unidos y Canadá.

Los datos fueron recogidos desde julio de 2018 hasta enero de 2021. La identificación de los casos se realizó a través del Servicio de Oncología Médica del

Hospital Universitario de Badajoz que diariamente facilitaba, al investigador, un listado de pacientes de recién diagnóstico con confirmación anatomopatológica de cáncer de mama. Una vez identificados los pacientes, se revisaron los criterios de inclusión y exclusión marcados y se procedió a revisar la actividad programada de cada paciente para realizar la captación en su próxima cita en el Hospital Universitario de Badajoz. Tras la firma del consentimiento informado y después de haber informado de los objetivos de la investigación, el investigador entrenado realizaba la entrevista a la paciente para conocer sus características sociodemográficas, variables clínicas y variables psicológicas. Una vez finalizada la primera parte de la entrevista, se pasaba a cada participante los cuestionarios y test propios del estudio y posteriormente, se revisó la historia clínica de cada paciente para obtener la información necesaria acerca de las características del tumor, anatomía patológica y variables del manejo terapéutico.

4.8.- Aspectos éticos.

Previo al inicio del estudio se solicita y se obtiene la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Todas las pacientes completaron el consentimiento informado. Los cuestionarios se cumplimentaron presencialmente de forma heteroadministrada en la Unidad de Oncología Médica. Los datos clínicos de los pacientes se obtuvieron de su historia clínica electrónica y, en ocasiones, en formato papel almacenadas y custodiadas en la secretaría de la Unidad de Oncología Médica. Se realizó la revisión de la historia clínica para la recogida de los datos necesarios y se procedió a la agrupación y codificación de los datos de manera confidencial y anónima. El acceso a la historia clínica se ha ejecutado en base a la legislación vigente: Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y Ley 3/2005, de 8 de julio, de información sanitaria y autonomía del paciente (Comunidad Autónoma de Extremadura).

La confidencialidad de la información se mantuvo en todo momento de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la legislación vigente (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales)

4.9.- Tamaño muestral.

Aunque el tamaño de muestra necesario depende de la inferencia concreta que pretendamos realizar, así como del tamaño del efecto y potencia que se consideren adecuados, contemplamos como suficiente muestra de tamaño $N=245$. Concretamente, dicho tamaño permite estimar proporciones poblacionales con un margen máximo de error del 6.4% para un nivel de confianza del 95%. Permite, a su vez, detectar un tamaño del efecto $d=0.20$ con una probabilidad superior al 90% para un test de comparación de medias con muestras relacionadas. No obstante, si dividimos la muestra en grupos de unos 30 datos en función de variables como el tipo de tratamiento, el test de Student para dos muestras independientes sólo permite detectar con una probabilidad superior al 90% tamaños del efecto de al menos $d=0.83$.

4.10.- Análisis Estadístico.

Se realizó el análisis estadístico con el programa informático IBM®SPSS® Statistics 22 y jamovi 2.2.5. Las características sociodemográficas, emocionales y clínicas del total de mujeres participantes se realizaron con estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación típica. Las variables cualitativas se expresaron con el valor absoluto (n) y frecuencias (%).

Los métodos estadísticos utilizados fueron la t de Student para la comparación de medias entre una variable cuantitativa y una cualitativa de dos categorías, las pruebas Anova y Bonferroni para la comparación de medias entre una variable cuantitativa y

una cualitativa de más de dos categorías, y la correlación bivariada para dos variables cuantitativas. Se utilizó el χ^2 para evaluar la relación entre variables cualitativas.

Para detectar las principales asociaciones en el consumo de medicamentos se efectuó un análisis de correspondencias múltiples que, posteriormente, se confirmarían mediante el test χ^2 . El objetivo de este procedimiento es simplificar el estudio en lo que respecta al consumo de medicamentos.

Para el grupo de SPN se realizó un análisis factorial mediante el método de componentes principales con rotación varimax. El objetivo era determinar posibles factores o dimensiones subyacentes. La misma técnica se ejecutó para el grupo de escalas funcionales del QLQ-C30. El grado de consistencia de los diferentes factores se cuantificó mediante los correspondientes Cronbach's α . Las relaciones entre los factores SPN detectados, los factores QLQ-C30 y la escala de calidad de vida QLC-B23-BRBI, se analizaron mediante el coeficiente r de Pearson.

Las relaciones entre las seis variables anteriores y las variables clínicas (estadio, tratamiento adyuvante, RE, RP, tratamiento con quimioterapia, número de ciclos de quimioterapia, situación actual, cirugía, Ki67) se analizaron mediante sendos análisis de la varianza multivariantes (MANOVA, test de Pillay), uno para cada variable clínica considerada. Se utilizó esta técnica de análisis conjunto con la intención de controlar la probabilidad de error tipo I. Solo en los casos significativos ($p < 0.05$) o próximos a la significación se procedió a analizar pormenorizadamente la influencia de la variable clínica sobre cada dimensión mediante un Anova de una vía. De nuevo y solo en los casos significativos, se procedió a analizar por separado la influencia sobre cada una de las variables implicadas en la dimensión mediante los tests de Student, Mann-Whitney, Anova de una vía y Kruskal-Wallis.

Trabajamos con un intervalo de confianza del 95% (IC=95%) y un nivel de significación de $p \leq 0,05$.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS.

5.1.- Características sociodemográficas.

La muestra del estudio estuvo conformada por 245 pacientes, mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, tras la revisión de los criterios de inclusión y exclusión (registro de casos de la unidad de oncología médica del Hospital Universitario de Badajoz).

Se verificó la homogeneidad de la muestra ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativas (valores $p \geq 0.05$) en los datos sociodemográficos y clínicos del grupo de estudio.

La edad media de las pacientes fue de $53,31 \pm 10,83$ años con un rango de edad de 29-83 años. Todas eran mujeres españolas, residentes en la provincia de Badajoz. Mayoritariamente eran casadas en un 72,7% ($n=178$) y solteras en un 10,2% ($n=25$) (Figura 1).

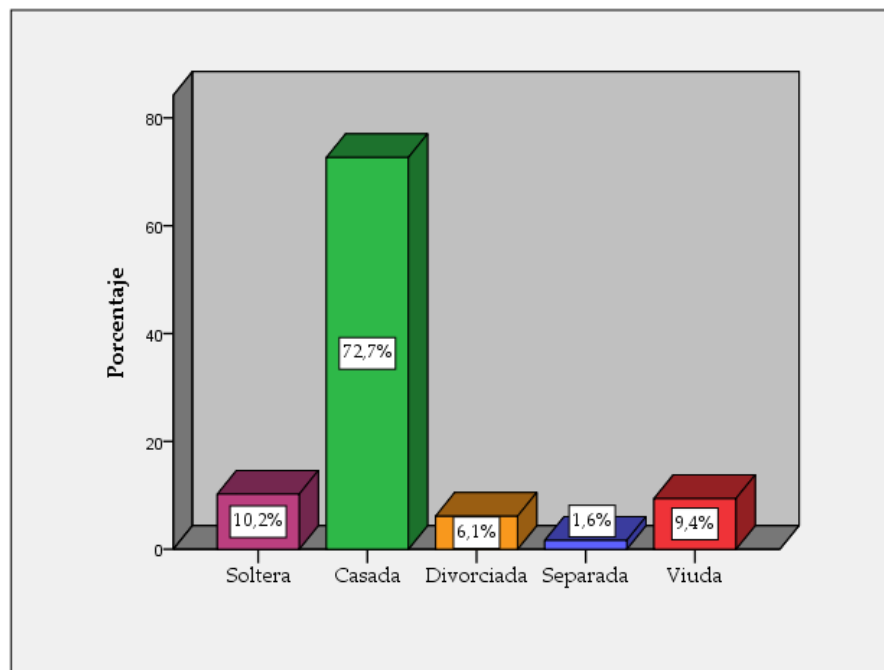


Figura 1. Estado civil

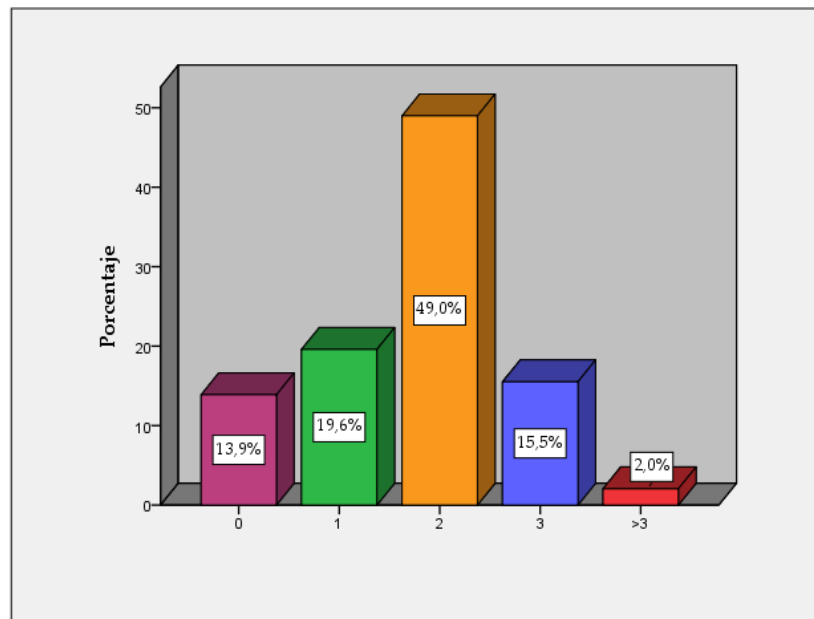


Figura 2. Número de hijos

En cuanto al número de hijos agregados al núcleo familiar (Figura 2) , se observó que las pacientes convivían principalmente con dos y con un hijo: 49% (n=120) y 19,6 (n=48), respectivamente.

Con respecto al nivel de estudios, un 8,2% (n=20) no había cursado ningún tipo de estudios, un 26,9% (n=66) estudios primarios, un 13,9% (n=34) estudios secundarios, un 23,7% (n=58) bachiller o FP y un 27,3% (n=67) estudios universitarios (Figura 3. Nivel de estudios).

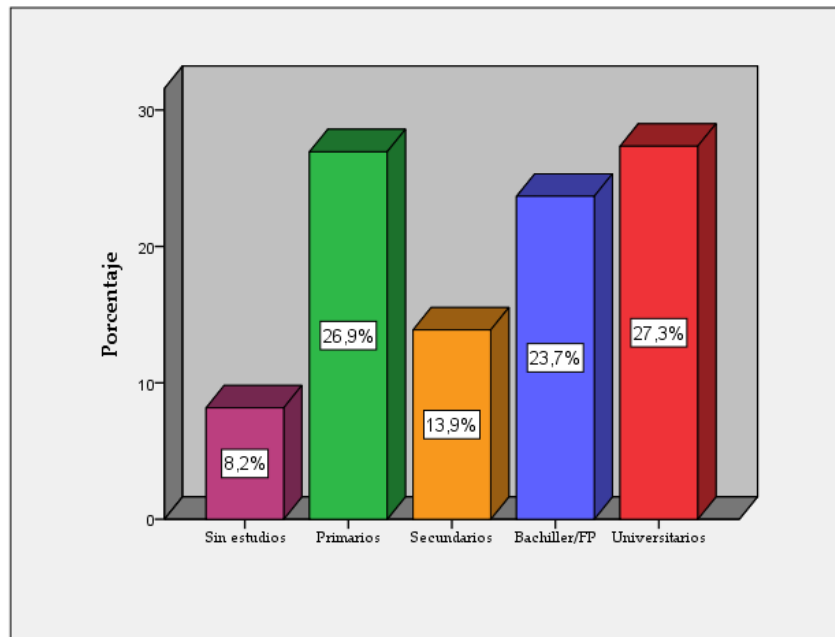


Figura 3. Nivel de estudios

El 82,4 % de las mujeres (n=202) no tenían a su cargo el cuidado de personas mayores-dependientes frente a un 17,6% (n=43) que sí tenían la obligación y responsabilidad del cuidado de personas dependientes.

En lo que concierne a la situación profesional (Figura 4), se encontró que, el 44,1% (n=108) de la mujeres, se encontraban en el momento del estudio de baja temporal derivada de su patología, el 7,8% (n=19) de baja permanente, frente al 10,6% (n=26) que estaban activas laboralmente durante su proceso de enfermedad, el 20,4% (n=50) estaban en situación de desempleo laboral y un 17,1% (n=42) estaban jubiladas.

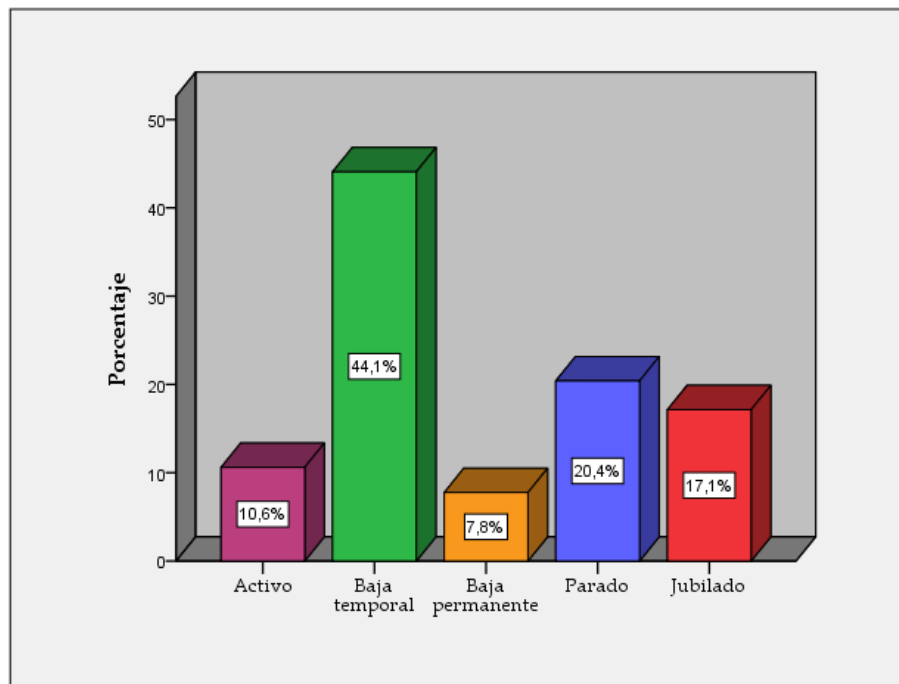


Figura 4. Situación laboral

5.2.- Características de la situación clínica de la muestra.

5.2.1.- Situación actual, comorbilidad y antecedentes obstétricos-ginecológicos.

Con respecto a la situación actual en la que se encontraban las mujeres, el 73,1% (n=179) estaban en tratamiento inicial, un 17,6% (n=43) en recidiva y el 9,4% (n=23) estaba en revisión.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la patología de nuestra población, respondía a una media de $23,02 \pm 42,87$ meses. Pero para el 73,4% de la muestra no había transcurrido más de 12 meses desde el diagnóstico.

Un 62,9% (n= 154) de las mujeres tenían alguna patología concomitante, además de la patología oncológica, la media fue $1,48 \pm 1,70$.

En cuanto a los antecedentes obstétricos-ginecológicos encontramos que el 76,7% de las mujeres (n=188), eran menopáusicas, frente a un 23,3% (n=57) que no lo eran.

De las mujeres con menopausia señalar que un 43,3% (n=106) tenían una

menopausia natural, un 28,2% (n=69) había sido inducida por fármacos y un 5,7% (n=14) había sido inducida por una intervención previa no relacionada con el cáncer de mama (Figura 5).

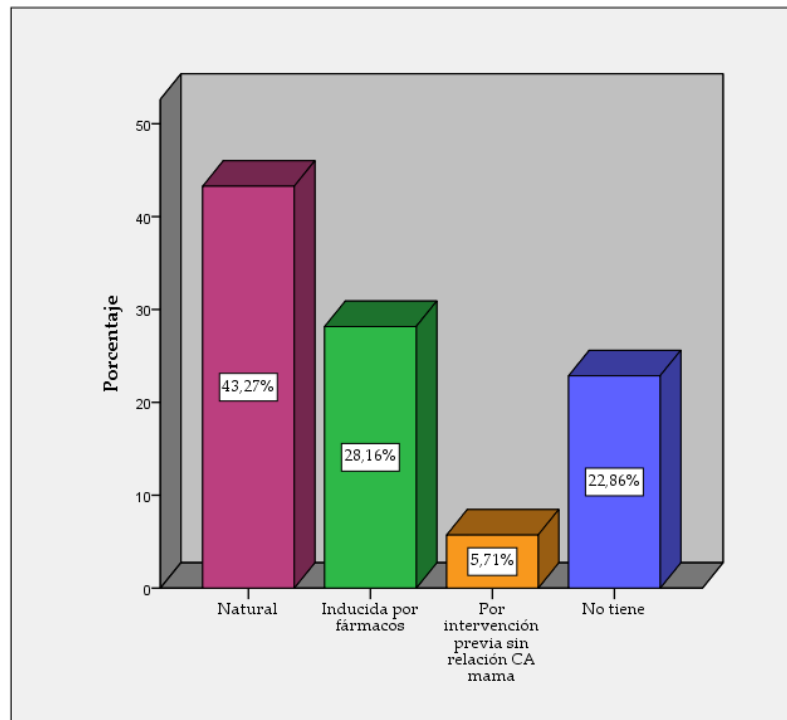


Figura 5. Causas menopausia

5.2.2.- Localización del tumor, características anatomopatológicas y antecedentes familiares.

La prevalencia de afectación de la mama fue superior en la mama izquierda con un 54,3% (n=133), frente a la afectación de la derecha con un 38% (n=93) o de ambas, con un 7,8% (n=19).

Considerando el TNM de la muestra, se encontró que el estadio más frecuente fue el estadio II con un 36,7 % (n=90), seguido del estadio I en un 28,6% (n=70), un 18,4% (n=45) estadio III, un 12,2 % (n=30) en estadio IV y por último el 4,1% (n=10) de la muestra pertenecía al estadio 0. Por tanto, más de la mitad de la muestra (65,3%), se encontraban en el estadio I y II (Figura 6. Estadiaje de la enfermedad).

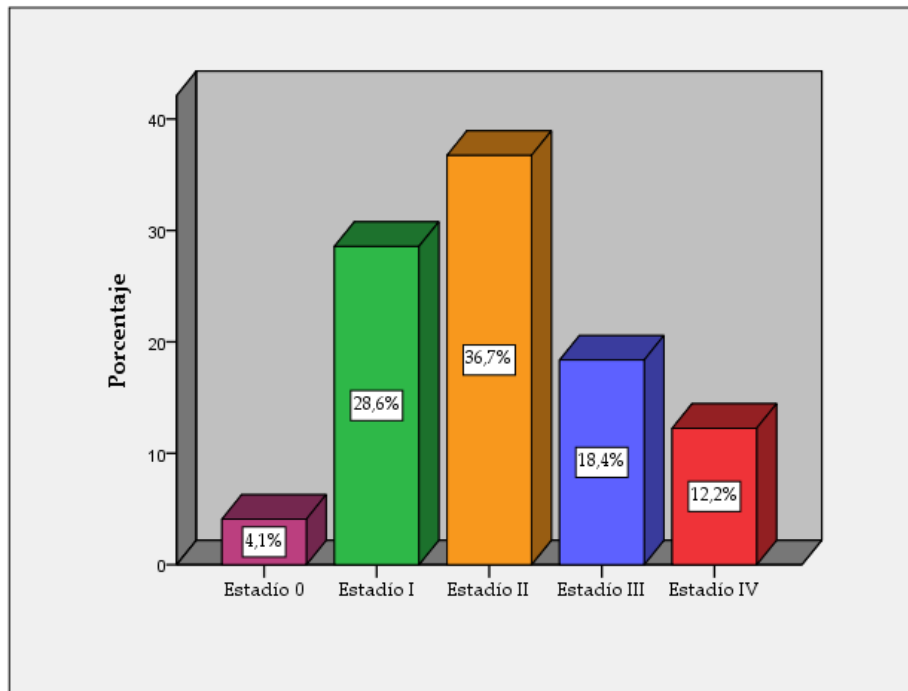


Figura 6. Estadiaje de la enfermedad

El grado histológico más frecuente fue el grado III (51,4%; n=126) y el grado II (32,2%; n=79), seguidos del grado I (16,3%; n=40).

En cuanto al estudio inmunohistoquímico cabe señalar que los RE positivos estaban presentes en el 79,6 % y los RP positivos en el 59,2%. Eran HER2 positivos un 36,4% y HER2 negativos un 63,6%. El valor de Ki67 tuvo una media de $26,02 \pm 19,25$.

El 72,7% (n=178) de la muestra tenía antecedentes familiares de diferentes tipos de cáncer, siendo un 38% (n=93) de mama.

5.2.3.- Manejo terapéutico.

Un 18,8% (n=46) tenía tratamiento no adyuvante, tratamiento que se realiza previo a la cirugía, y un 81,2% (n=199) tratamiento adyuvante, que se realiza tras la cirugía.

De las 245 mujeres, un 49,4% (n=121), fueron sometidas a una cirugía conservadora frente a un 25,7% (n=63) que se les realizó mastectomía unilateral o bilateral (Tabla 7).

Tabla 7. Tipo de cirugía realizada a las mujeres de la muestra

	n	%
Conservadora (Cuadrantectomía, tumorectomía, hemimastectomía)	121	49,4%
Radical (Mastectomía unilateral-bilateral)	63	25,7%
Sin intervención quirúrgica	61	24,9%

Además de la cirugía las pacientes recibieron otros tipos de tratamientos, entre los que se analizaron, la quimioterapia, la radioterapia, la hormonoterapia e inmunoterapia.

Un 85,3% (n=209) habían recibido quimioterapia, un 42,9% (n=105) recibieron radioterapia, un 34,3% (n=84) recibieron hormonoterapia y un 21,6% (n=53) recibieron inmunoterapia (Tabla 8).

Tabla 8. Tratamientos recibidos

	n	%
Quimioterapia	209	85,3%
Radioterapia	103	43,3%
Hormonoterapia	84	34,3%
Inmunoterapia	53	21,6%

En cuanto a la combinación de tratamientos, cabe destacar que el 18% (n=44) recibieron conjuntamente quimioterapia y cirugía, un 13,9% (n=34) recibieron la pauta de cirugía, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia y un 13,4% (n=33) recibió solo quimioterapia.

Señalar que solo un 4,9% (n=12) recibieron la pauta completa, cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia.

Tabla 9. Combinaciones de tratamientos

	n	%
Cirugía y quimioterapia	44	18%
Cirugía, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia	34	13,9%
Quimioterapia	33	13,4%
Cirugía, quimioterapia y radioterapia	26	10,6%
Cirugía, quimioterapia y hormonoterapia	17	6,9%
Cirugía, quimioterapia e inmunoterapia	16	6,5%
Cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia	12	4,9%
Cirugía y radioterapia	12	4,9%
Quimioterapia e inmunoterapia	10	4,1%
Cirugía, radioterapia y hormonoterapia	10	4,1%
Cirugía	8	3,3%
Cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia	7	2,9%
Cirugía, quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia	4	1,6%
Quimioterapia y radioterapia	3	1,2%
Quimioterapia y hormonoterapia	2	0,8%
Cirugía e inmunoterapia	2	0,8%
Cirugía y hormonoterapia	2	0,8
Quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia	1	0,4%
Quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia	1	0,4%
Cirugía, hormonoterapia e inmunoterapia	1	0,4%

Por lo que considerando todas las tipologías anteriores se categorizan estas combinaciones en las siguientes más representativas (Tabla 10):

Tabla 10. Combinaciones de tratamientos más representativos

Grupo	Tratamiento	n	%
1	Quimioterapia	33	13,4%
2	Cirugía	8	3,3%
3	Cirugía y Quimioterapia	44	18%
4	Cirugía, quimioterapia y radioterapia	26	10,6%
5	Cirugía, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia	34	13,9%
6	Cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia	12	4,9%
7	Otras combinaciones	88	35,9%

La media del número de ciclos de quimioterapia de nuestra muestra fue de $5,90 \pm 7,85$ ciclos. De todas las mujeres, un 59,6% (n=146) habían recibido menos de cuatro ciclos de quimioterapia y un 40,4% (n=99) más de cuatro ciclos.

Los tratamientos de quimioterapia y/o agentes antineoplásicos e inmunomoduladores utilizados en nuestra muestra se detallan en la tabla 11.

Tabla 11. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores utilizados

ATC Clasificación	n	(%)
L01 Agentes antineoplásicos		
L01A AGENTES ALQUILANTES		
L01AA Análogos de la mostaza nitrogenada		
01 Ciclofosfamida	145	59,2
L01B ANTIMETABOLITOS		
L01BA Análogos del ácido fólico		
01 Metotrexato	5	2%
L01BC Análogos de Pirimidina		
02 Fluorouracilo	5	2%
06 Capecitabina	3	1,2%
L01C ALCALOIDES VEGETALES Y OTROS PRODUCTOS NATURALES		
L01CD Taxanos		
01 Paclitaxel	27	11%
02 Docetaxel	96	39,2%
L01D ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS Y SUSTANCIAS AFINES		
L01DB Antraciclinas y sustancias afines		
01 Doxorrubicina	67	27,3%

Tabla 11. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores utilizados

ATC Clasificación	n	(%)
03 Epirrubucina	5	2%
L01X OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS		
L01XA Compuestos de platino		
02 Carboplatino	18	7,3%
L01XC Anticuerpos monoclonicos		
03 Trastuzumab	45	18,4%
13 Pertuzumab	26	10,6%
14 Trastuzumab emtansina	7	2,9%
L01XX Otros agentes antineoplásicos		
41 Eribulina	5	2%
L02 TERAPIA ENDOCRINA		
L02A HORMONAS Y AGENTES AFINES		
L02AE Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina		
03 Goserelina	4	1,6%
L02B ANTAGONISTAS HORMONISTAS Y AGENTES AFINES		
A Antiestrógenos		
01 Tamoxifeno	6	2,4%
G Inhibidores de la aromatasa		
04 Letrozol	8	3,3%
06 Exemestano	1	0,4%
M05 FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ÓSEAS		
M05B FÁRMACOS QUE AFECTAN LA ESTRUCTURA ÓSEA Y LA MINERALIZACIÓN		
A Bisfosfonatos		
08 Ácido zoledrónico	4	1,6%
X Otros fármacos que afectan la estructura ósea y la mineralización.		
04 Denosumab	3	1,2%

Para el análisis en conjunto del tratamiento con quimioterapia y/o agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, no se contemplaron los medicamentos consumidos por menos del 5% de los pacientes.

Se efectuó un análisis de correspondencias múltiples con el fin de detectar las principales asociaciones en el consumo de medicamentos que, posteriormente, se confirmaron mediante el test χ^2 .

Destacaremos principalmente los que han aportado resultados altamente significativos ($p < 0.001$). El biplot siguiente recoge el 56,3% de la varianza total (Figura 7).

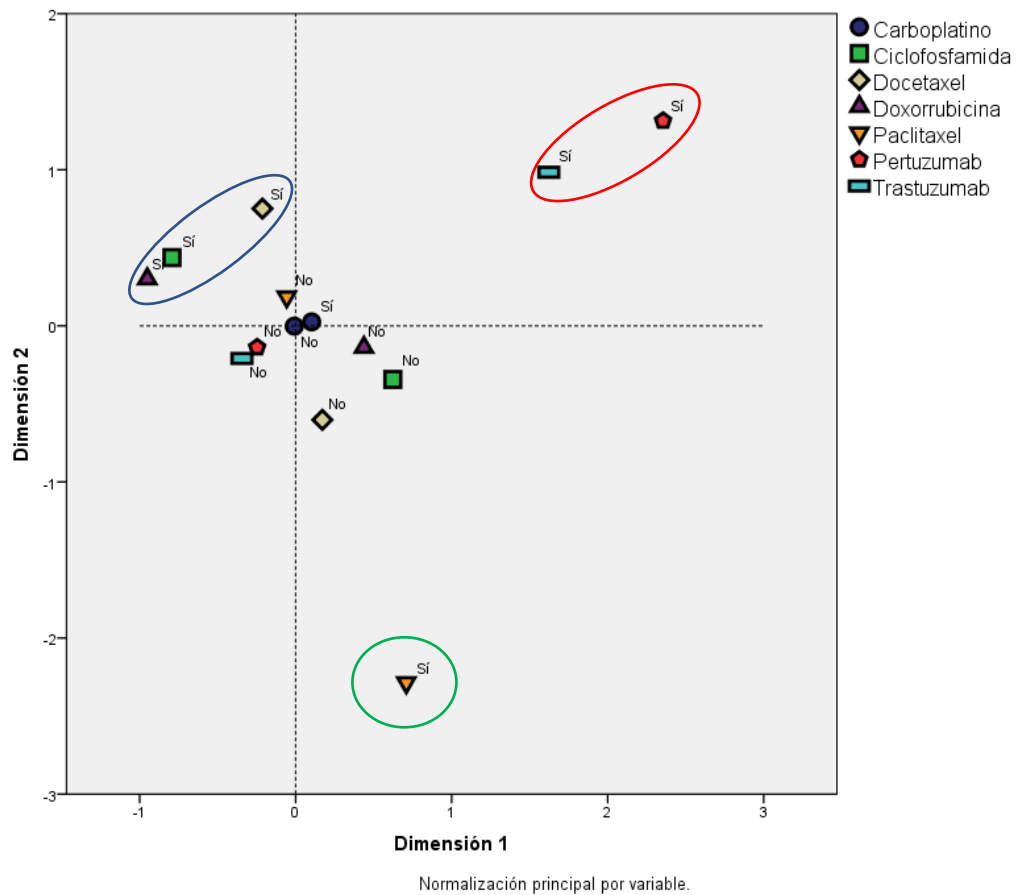


Figura 7. Combinaciones de tratamientos con mayores resultados.

Se apreció que los consumos de ciclofosfamida, doxorrubicina y docetaxel estaban fuertemente asociados entre sí, siendo casi incompatibles con el consumo de paclitaxel. Este último, era también casi incompatible con la administración de pertuzumab y trastuzumab, cuyos consumos estaban también fuertemente asociados. También se apreció una fuerte asociación ($p < 0.001$) entre el consumo de pertuzumab y trastuzumab, los cuales no suelen administrarse conjuntamente con ciclofosfamida, doxorrubicina o docetaxel. El consumo de doxorrubicina, que era bastante frecuente (27,3%), no guardó una relación suficientemente significativa con el consumo de ningún otro fármaco. Es decir, podía administrarse o no conjuntamente con cualquiera del resto, con la excepción de la ciclofosfamida, con la cual era poco compatible ($p = 0.002$).

Por tanto, las combinaciones de tratamientos más frecuentes de la muestra fueron los expuestos en la tabla 12.

Tabla 12. Resultados de las combinaciones de los tratamientos más frecuentes

Grupo	Fármacos	n	%
1	Denosumab	3	1,2%
2	Doxorrubicina+ Ciclofosfamida+docetaxel	145	59,2%
3	Pertuzumab+Trastuzumab	46	18,8%
4	Paclitaxel	27	11%
5	Carboplatino	18	7,3%
6	Otras combinaciones	42	21%

5.3.- Síntomas psiconeurológicos.

5.3.1.- Calidad del sueño.

Los resultados del PSQI arrojaron una media de puntuación de $8,44 \pm 4,82$. El 34,7% (n=85) de la muestra tenían una buena calidad del sueño, calificándose como buenas dormidoras frente a casi dos tercios de la muestra, 65,3% (n=160), que tenían una deficiente calidad del sueño, siendo por tanto, malas dormidoras. Los resultados se muestran en la Figura 8.

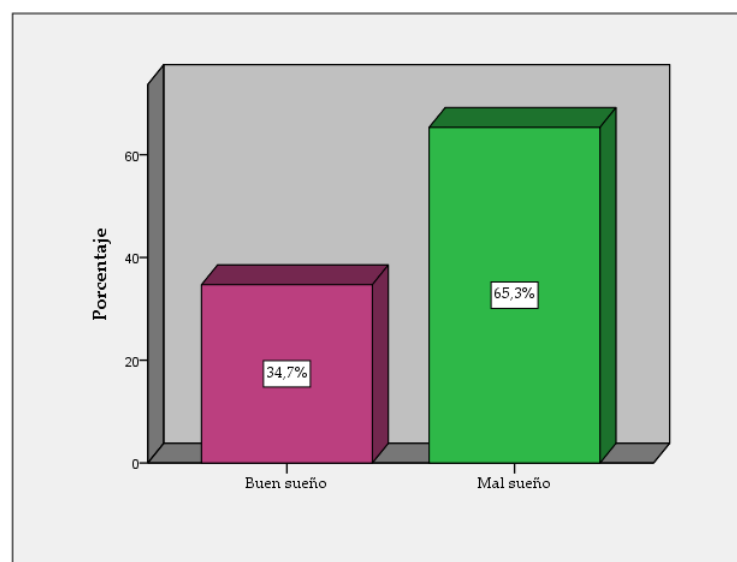


Figura 8. Calidad del sueño PSQI

5.3.2.- Trastornos del sueño: insomnio y somnolencia.

El estudio de trastornos del sueño, respecto al insomnio, determinó una puntuación media para la muestra de $7,89 \pm 6,22$, estableciendo una prevalencia de insomnio en 110 de las pacientes, correspondiéndose con un porcentaje de casi el 45% de la muestra (44,9%) (Figura 9).

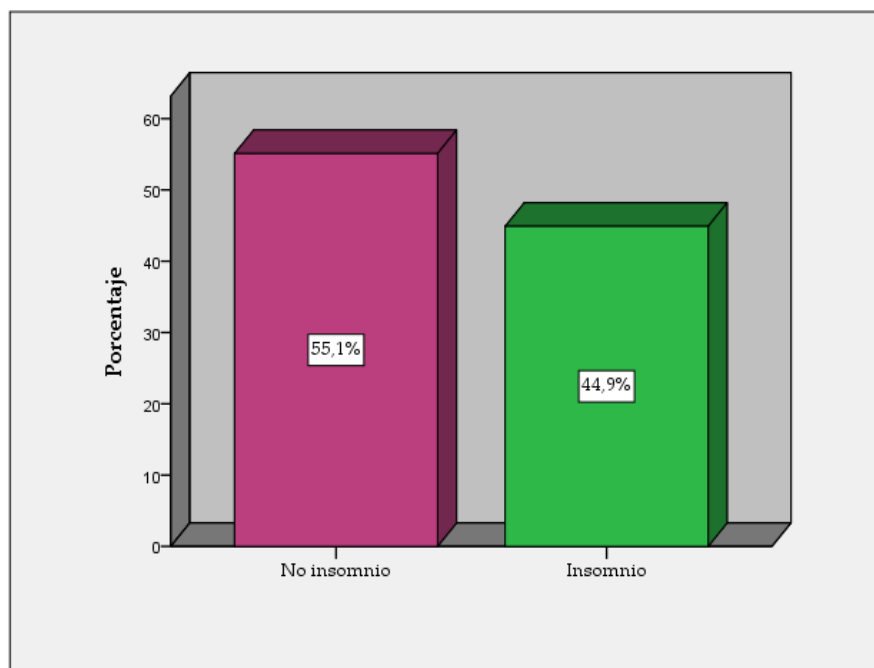


Figura 9. Insomnio ISI

Estableciendo las diferentes categorías del ISI (Figura 10. Categorías ISI) nos encontramos con la siguiente distribución: un 55,5% (n=136) no padecía insomnio, el 29% (n=61) mostraba insomnio subclínico, insomnio clínico moderado un 12,7% (n=31) e insomnio clínico grave el 2,9% de las pacientes (n=7).

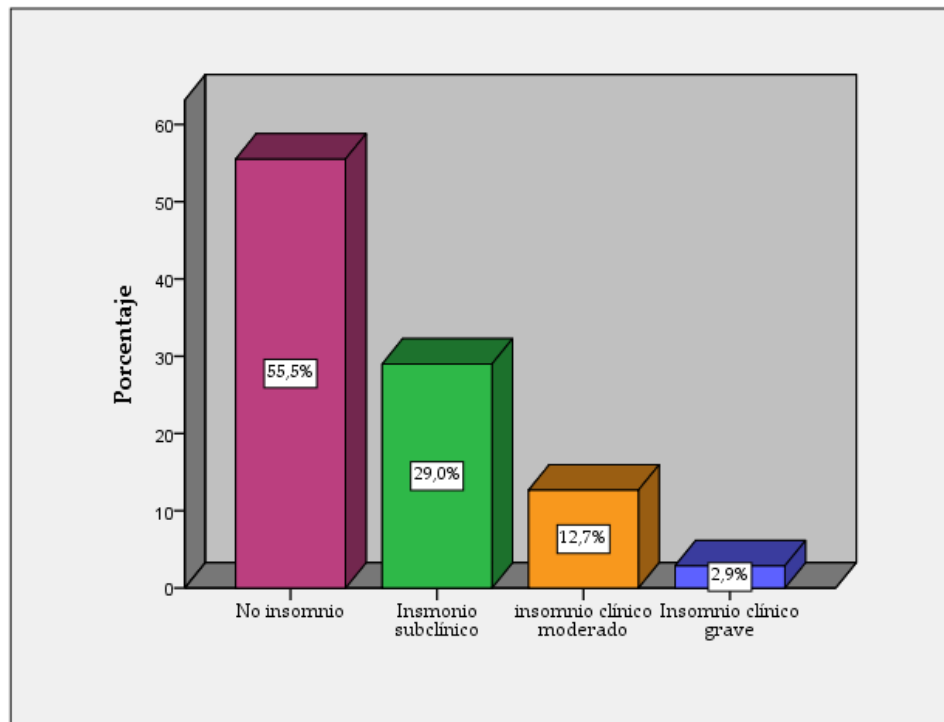
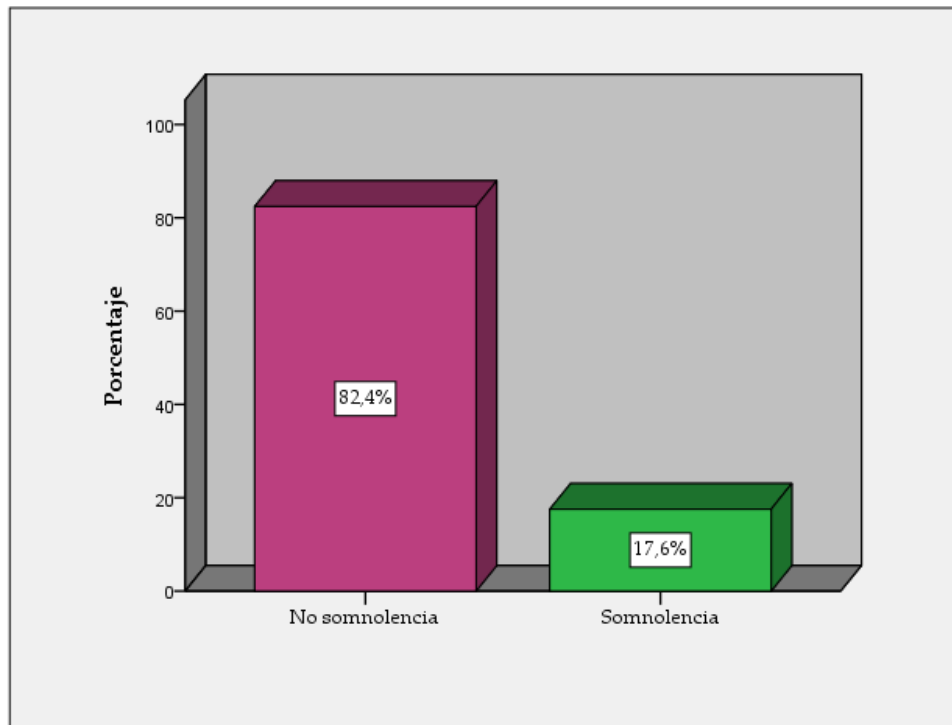
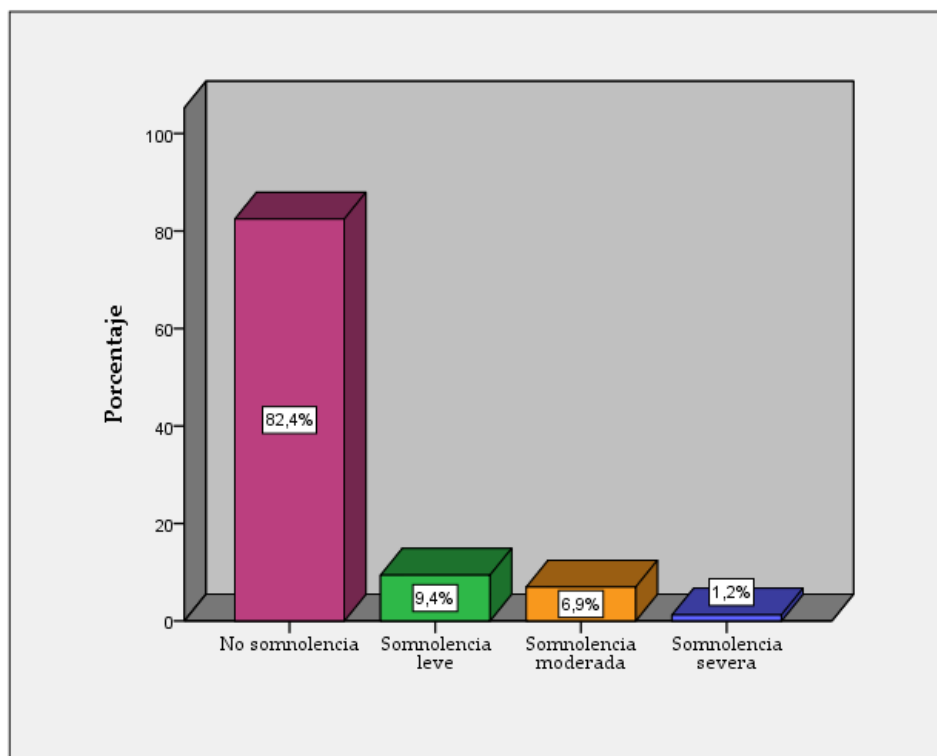


Figura 10. Categorías ISI

Para cuantificar las consecuencias diurnas del insomnio, caracterizada como somnolencia diurna o hipersomnias, la ESS mostró que padecían somnolencia el 17,6% de las pacientes (n=43), tratándose de somnolencia leve en el 9,4% (n=23) de las pacientes, somnolencia moderada el 6,9% (n=17) y somnolencia severa el 1,2% (n=3) (Figuras 11 y 12).



Figuras 11. Somnolencia ESS



Figuras 12. Gravedad somnolencia ESS

5.3.3.- Síntomas de fatiga.

Las puntuaciones medias obtenidas en las tres dimensiones de la fatiga fueron:

- Gravedad: $9,10 \pm 7,69$, que representa la fatiga máxima, mínima y media en la última semana, así como la fatiga actual.
- Frecuencia: $6,041 \pm 5,25$, que indica el número de días en la última semana que las pacientes se sintieron fatigadas, así como la parte del día que en promedio se sintieron fatigadas.
- Interferencia: $15,94 \pm 17,11$, que recoge el grado en que la fatiga en la última semana se consideró que interfería con el nivel general de actividad, la capacidad para bañarse y vestirse, la actividad normal de trabajo, capacidad de concentración, relaciones con los demás, disfrute de la vida y estado de ánimo.

Considerando el punto de corte establecido para fatiga clínicamente significativa (≥ 3 puntos; ítems 1-3), encontramos que un 68,6% de la muestra ($n=168$) obtenía puntuaciones compatibles con la misma (Figura 13), indicando una elevada prevalencia. Las pacientes que se encuentran por encima de este límite reportan interferencia de fatiga significativamente mayor, más días de fatiga en promedio, y fatiga en una mayor proporción cada día en la última semana.

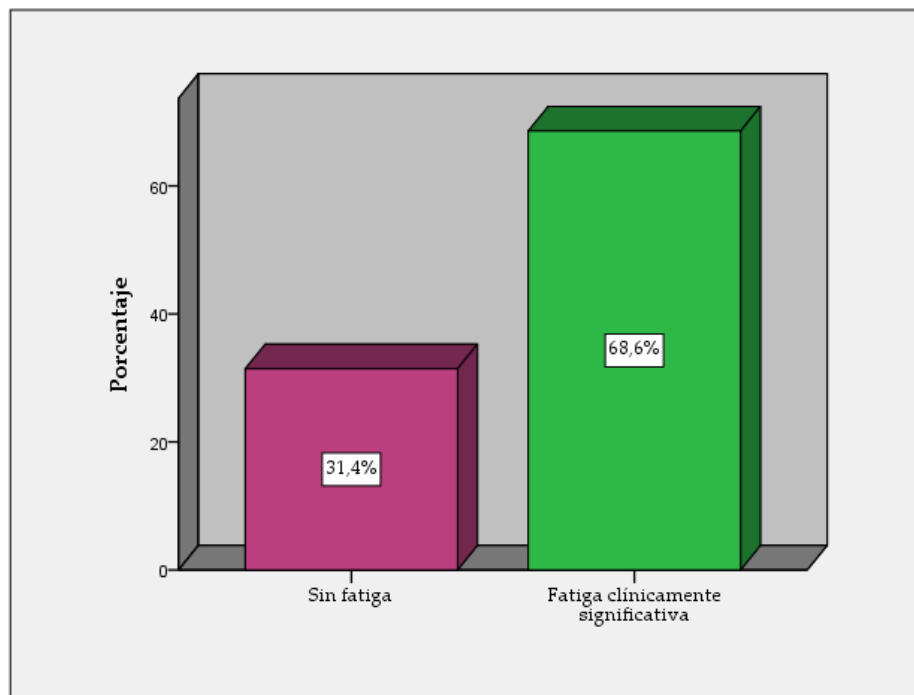


Figura 13. Fatiga clínicamente significativa

5.3.4.- Síntomas de ansiedad.

En relación con la variable A/E se obtuvo una media de $18,73 \pm 12,50$ en la muestra analizada y en la variable A/R se obtuvo una media de $22,24 \pm 9,62$.

Según la tabla de baremos de corrección del cuestionario, se observa en la A/E que un 62,4% (n=153), mostró ansiedad leve correspondientes con puntuaciones \leq a 21 (percentil 50), un 20 % (n=49) mostró una ansiedad moderada con puntuaciones entre 22-31 (percentil 75) y con un 17,6 % (n =43) ansiedad severa, con puntuaciones entre 32-60 (percentil 99) (Figura 14).

De la evaluación de la A/R un 59,2% (n=145) de las mujeres mostró una ansiedad leve, correspondientes a una puntuación \leq 24 (percentil 50), un 24,9% (n=61) señaló una ansiedad moderada, con puntuaciones entre 25-32 (percentil 75) y un 15,9% (n=39) ansiedad severa, con puntuaciones entre 33-60 (percentil 99) (Figura 15).

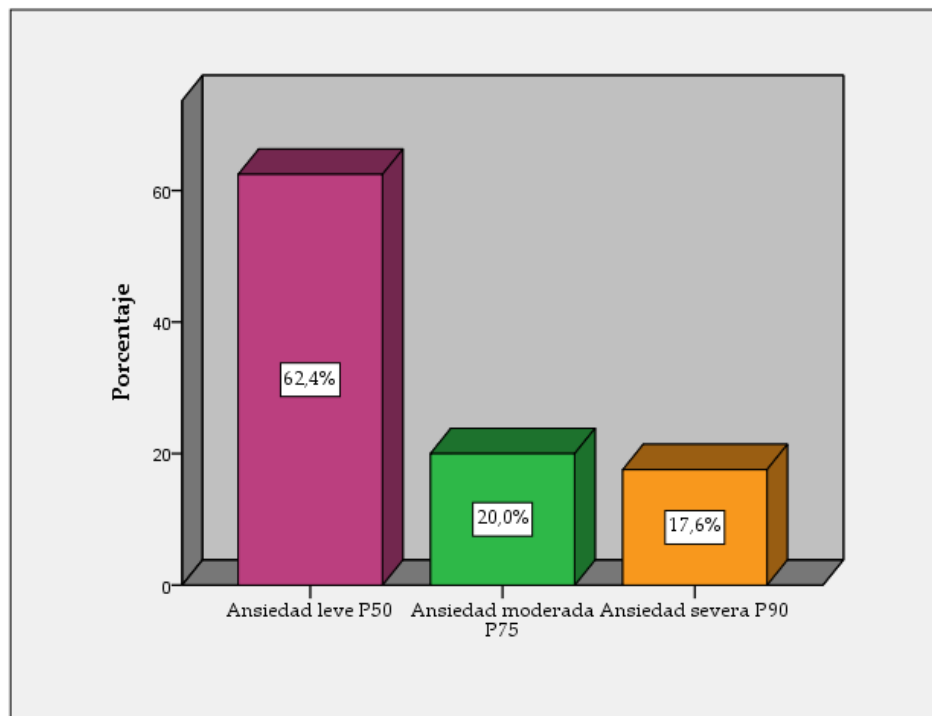


Figura 14. Percentiles A/E STAI

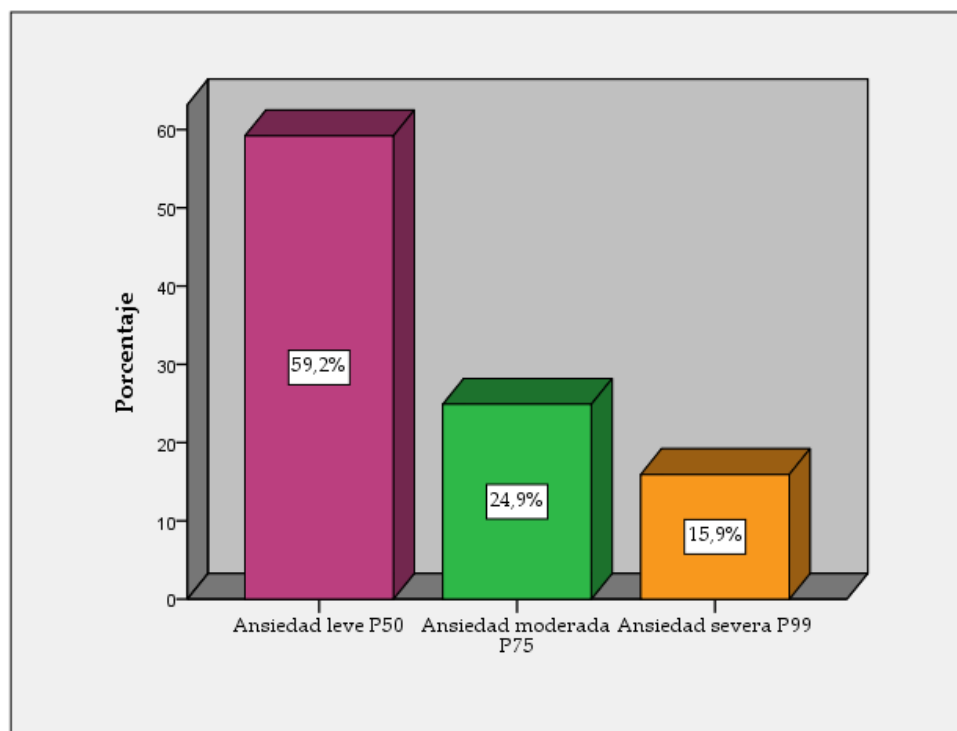


Figura 15. Percentiles A/R STAI

5.3.5.- Síntomas de depresión.

La puntuación media del inventario de depresión fue de $10,75 \pm 7,93$. Un 29,4% de la muestra ($n=72$) presentaba síntomas depresivos clínicamente significativos (puntos de corte ≥ 14) (Figura 16). Concretamente la distribución de la muestra fue la siguiente; mínima depresión 70,6% ($n=173$), depresión leve 18% ($n=44$), depresión moderada 8,2% ($n=20$) y depresión grave 3,3% ($n=8$) (Figura 17).

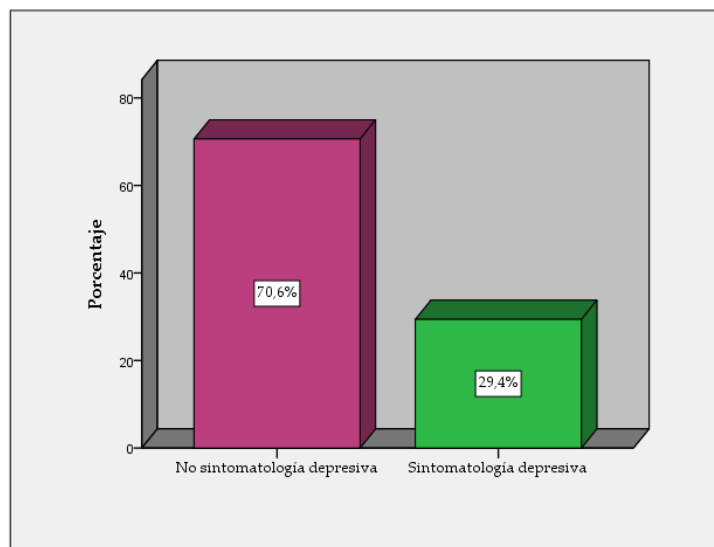


Figura 16. Presencia de sintomatología depresiva BDI

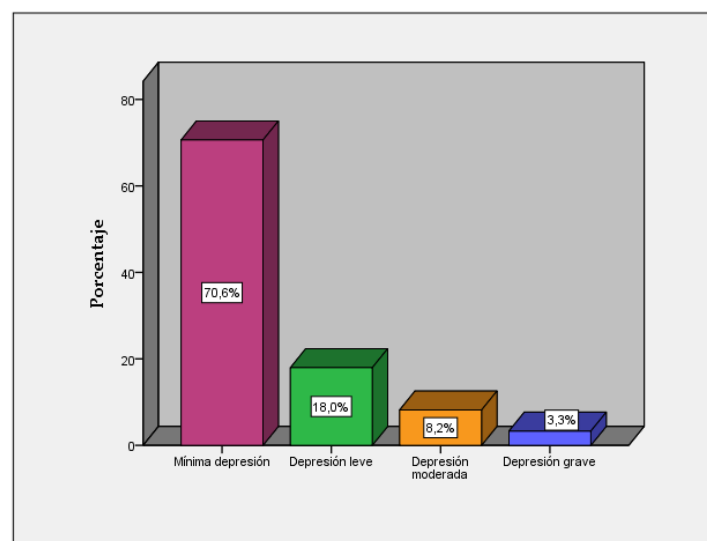


Figura 17. Severidad sintomatología depresiva BDI

5.3.6.- Deterioro cognitivo.

Los resultados correspondientes a la evaluación funcional del deterioro cognitivo mostraron que el 36,3 % (n=89) de las pacientes, tenía PCI (punto de corte < 54) (Figura 18).

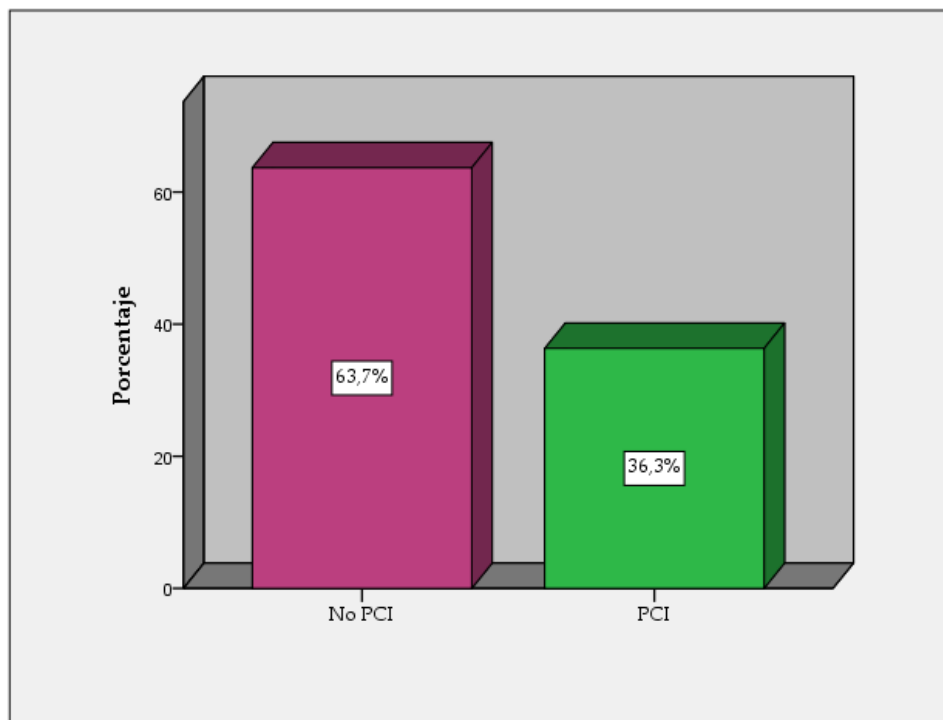


Figura 18. Deterioro cognitivo percibido PCI

La puntuación media para las cuatro subescalas se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Resultados de la escalas FACT-Cog	
Escalas	M ± DE
Deterioro cognitivo percibido (PCI)	53,50 ± 13,06
Comentarios de otros (Oth)	15,03 ± 2,36
Habilidades cognitivas percibidas (PCA)	14,95 ± 4,67
Impacto de las deficiencias cognitivas percibidas en la calidad de vida (QoL)	11,81 ± 4,93

5.4.- Calidad de vida.

Los resultados correspondientes a las diferentes escalas funcionales y sintomáticas de calidad de vida según el cuestionario QLQ-C30 se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Resultados del cuestionario de calidad de vida QLQ-C30	
	M ± DE
Estado Global de la Salud (GHS)	63,55 ± 24,57
Escalas Funcionales	
Funcionamiento Físico (PF)	78,96 ± 22,20
Funcionamiento de rol (RF)	76,46 ± 29,17
Funcionamiento emocional (EF)	73,09 ± 23,37
Funcionamiento cognitivo (CF)	78,44 ± 29,38
Funcionamiento social (SF)	75,91 ± 26,58
Escalas de síntomas e ítems independientes	
Fatiga (FA)	31,28 ± 27,21
Náuseas y vómitos (NV)	7,50 ± 16,63
Dolor (PA)	28,96 ± 29,74
Disnea (DY)	10,45 ± 24,20
Insomnio (SL)	35,35 ± 35,72
Pérdida de apetito (AP)	12,78 ± 24,52
Estreñimiento (CO)	21,48 ± 30,64
Diarrea (DI)	10,19 ± 21,75
Dificultades económicas (FI)	17,02 ± 27,95

El GHS obtuvo una media de 63,55 ± 24,57. Las mayores puntuaciones en los ítems de escalas funcionales reflejaban mejor calidad de vida, mientras que los ítems de síntomas reflejaban que, a mayor puntuación, peor era la intensidad de los síntomas. En este sentido, las puntuaciones fueron altas en la mayoría de las dimensiones de calidad de vida (>75 en las escalas funcionales), a excepción del GHS y EF.

Respecto a los ítems evaluados en las escalas de síntomas observamos que los síntomas más perturbadores de calidad de vida fueron SL (35,35 ± 35,72), FA (31,28 ± 27,21), PA (28,96 ± 29,74) y CO (21,48 ± 30,64).

El módulo QLQ-BR23 permitió evaluar los síntomas relacionados específicamente con el cáncer de mama, los efectos secundarios asociados al tratamiento y los dominios

de calidad de vida afectados tanto por la enfermedad como por el tratamiento. En la tabla 15 se detallan los resultados.

Tabla 15. Resultados del cuestionario de calidad de vida QLQ-BR23	
	M ± DE
Escalas Funcionales	
Imagen Corporal (BRBI)	78,36 ± 25,54
Funcionamiento Sexual (BRSEF)	70,67 ± 33,29
Disfrute sexual (BRSEE)	69,13 ± 38,81
Preocupación por la perspectiva de futuro (BRFU)	54,81 ± 34,31
Escalas de Síntomas	
Efectos secundarios de la terapia sistémica (BRST)	26,83 ± 20,38
Síntomas mamarios (BRBS)	18,11 ± 20,61
Síntomas del brazo (BRAS)	17,74 ± 22,50
Molestias o preocupación por la caída del pelo (BRHL)	20,17 ± 34,96

Desde el punto de vista funcional, BRFU fue la escala más afectada con 54,81± 34,31.

Respecto a la sintomatología, BRST y BRHL fueron los síntomas que más afectaron negativamente a la calidad de vida de las pacientes.

5.5.- Factores relacionados con los trastornos del sueño.

5.5.1.- Características sociodemográficas y trastornos del sueño.

No encontramos relación entre la calidad del sueño medida por el PSQI con ninguna de las variables sociodemográficas estudiadas. La calidad percibida respecto al sueño es independiente de la edad, del estado civil, del nivel de estudios, de la situación laboral y la responsabilidad en el cuidado de niños y mayores y/o dependientes.

Pero al estudiar las puntuaciones de insomnio encontramos una correlación significativa y negativa ($r=-0,175;p=0,006$) con la edad (Figura 19), de tal forma que,

curiosamente la percepción sintomática del insomnio era mayor en las pacientes de menor edad según la prueba T para la categoría de pacientes con insomnio en el punto de corte de 8: la media de edad para el grupo sin insomnio se correspondía con $54,60 \pm 11,72$ y para el grupo con insomnio era de $51,74 \pm 9,44$ ($p=0,035$) (Figura 20).

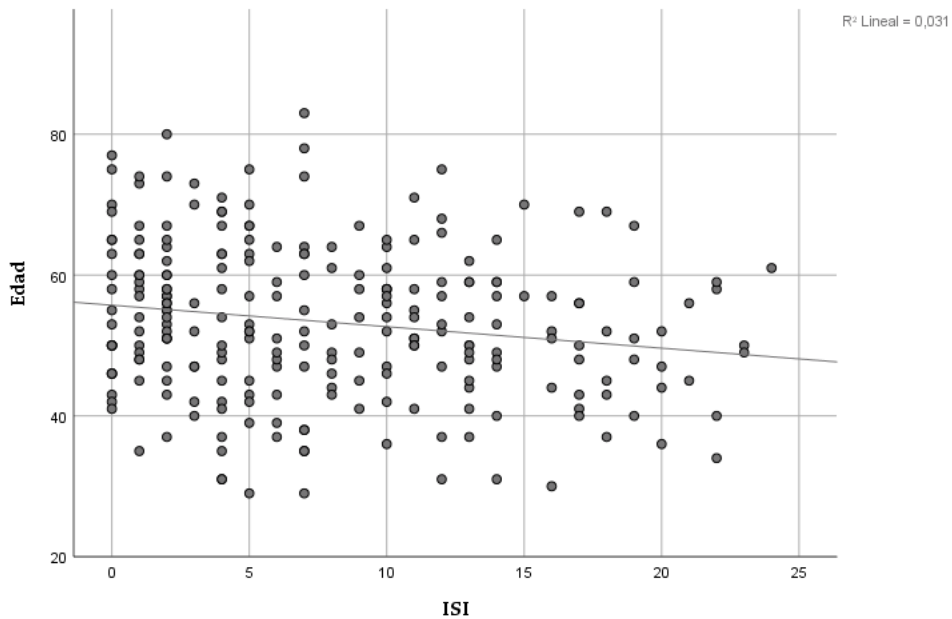


Figura 19. Correlación entre la edad y puntuación ISI

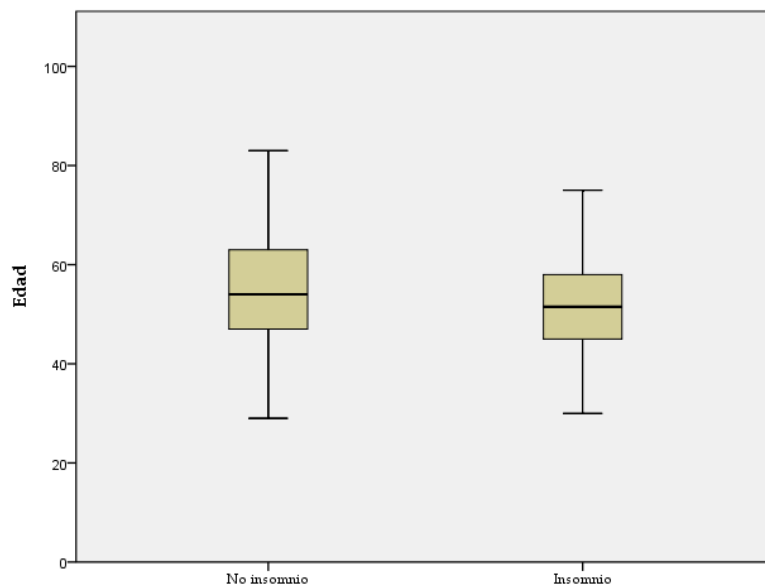


Figura 20. Relación entre el insomnio y la edad

También, aunque en el límite de significación ($p=0,049$), las pacientes con 1 hijo obtenían mayores puntuaciones en ISI respecto a los demás grupos. Concretamente una media de $10,31\pm 7,09$ compatible con insomnio subclínico. En este mismo sentido, las pacientes con responsabilidad en el cuidado de niños mostraban mayores puntuaciones en ISI (media $9,10\pm 6,35$) que las que carecían de esta responsabilidad (media $6,82\pm 5,94$) ($p=0,004$).

En cambio, el insomnio percibido era independiente del resto de variables sociodemográficas: estado civil, nivel de estudios, situación laboral y la responsabilidad en el cuidado de mayores y/o dependientes.

Respecto a la somnolencia diurna, las puntuaciones en ESS no mostraron relación con ninguna de las variables sociodemográficas, excepto con la edad, con la que correlacionó inversamente ($r=-0,258$; $p<0,001$) (Figura 21). Al igual que sucedió anteriormente en el estudio del insomnio, la percepción de la hipersomnolia era mayor en las pacientes de menor edad según la prueba T para esta variable en el punto de corte de 10: la media de edad para el grupo sin somnolencia se correspondía con $54,51\pm 10,74$ y para el grupo con somnolencia era de $47,70\pm 9,48$ ($p<0,001$) (Figura 22).

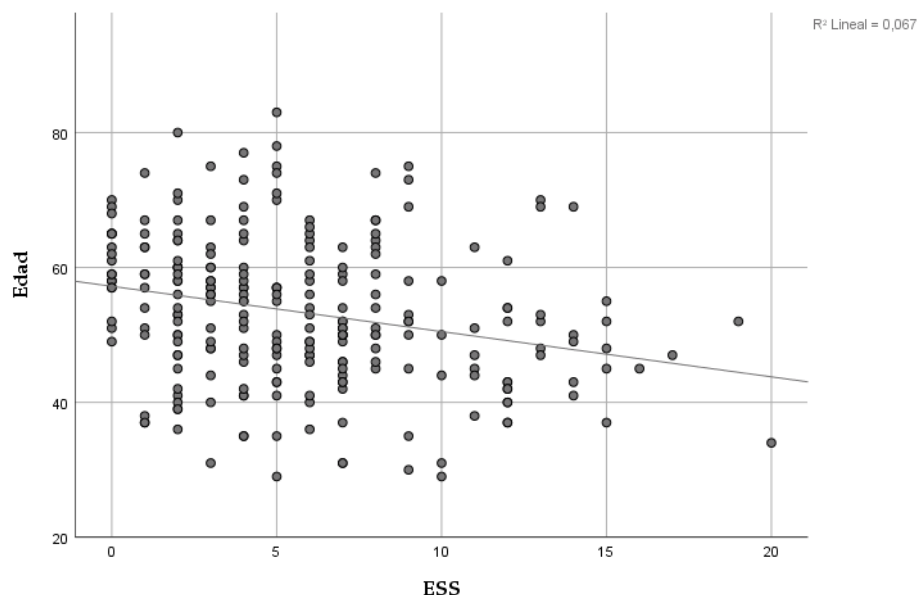


Figura 21. Correlación entre la edad y puntuación ESS

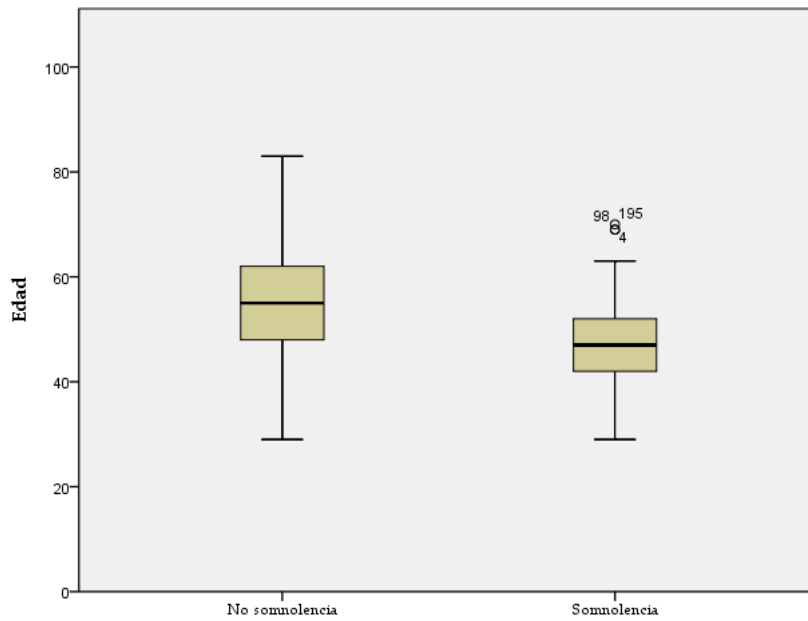


Figura 22. Relación entre somnolencia y edad

5.5.2.- Situación actual, comorbilidad y antecedentes obstétricos ginecológicos y trastornos del sueño.

Los resultados sobre la situación actual, comorbilidad y antecedentes obstétricos ginecológicos y la calidad y trastornos del sueño se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Resultados de la situación actual, comorbilidad y antecedentes obstétricos-ginecológicos relacionados con los trastornos del sueño y sus correspondientes escalas

		PSQI	ISI	ESS	PSQI>5	ISI>8	ESS>10	ISI categorías	ESS categorías
Situación actual	χ^2	---	---	---	7,573	6,702	0,062	8,199	2,758
	p	0,006*	0,176	0,254	0,023*	0,035*	0,970	0,224	0,839
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico	r	0,105	0,071	0,009	---	---	---	---	---
	p	0,101	0,217	0,883	0,356	0,119	0,696	0,256	0,418
Comorbilidades	χ^2	---	---	---	0,455	0,698	3,055	2,132	4,000
	p	0,153	0,392	0,062	0,500	0,427	0,085	0,545	0,261
Menopausia	χ^2	---	---	---	1,801	0,621	4,251	2,528	2,611
	p	0,220	0,233	0,875	0,205	0,451	0,323	0,470	0,456
Inicio de la menopausia	χ^2	---	---	---	3,789	5,352	5,480	4,982	16,362
	p	0,341	0,149	0,315	0,245	0,514	0,185	0,201	0,060

*p<0,05

Respecto a la situación actual, se encontró una relación estadísticamente significativa con la calidad de sueño percibida PSQI (p=0,006). Las pacientes en situación de revisión obtuvieron puntuaciones más altas en PSQI (media de 11,26±4,99), por lo que el grupo de pacientes en esta situación referían una peor calidad de sueño que las pacientes en tratamiento inicial (media 7,99±4,62) (Figura 23). De hecho, el test χ^2 mostró una relación entre las pacientes en revisión y una peor calidad de sueño (p=0,023), es decir, en el grupo de malas dormidoras (91,3% tenían deficiente calidad del sueño) frente a las pacientes en tratamiento inicial (62,6% eran malas dormidoras) o recidiva (62,8% eran malas dormidoras). Algo semejante ocurrió con el insomnio, donde el test χ^2 reveló una asociación entre la situación actual de revisión e insomnio clínico (p=0,035; 65,5% de las pacientes en revisión padecían insomnio frente al 40,2% en tratamiento inicial y el 53,5% en recidiva).

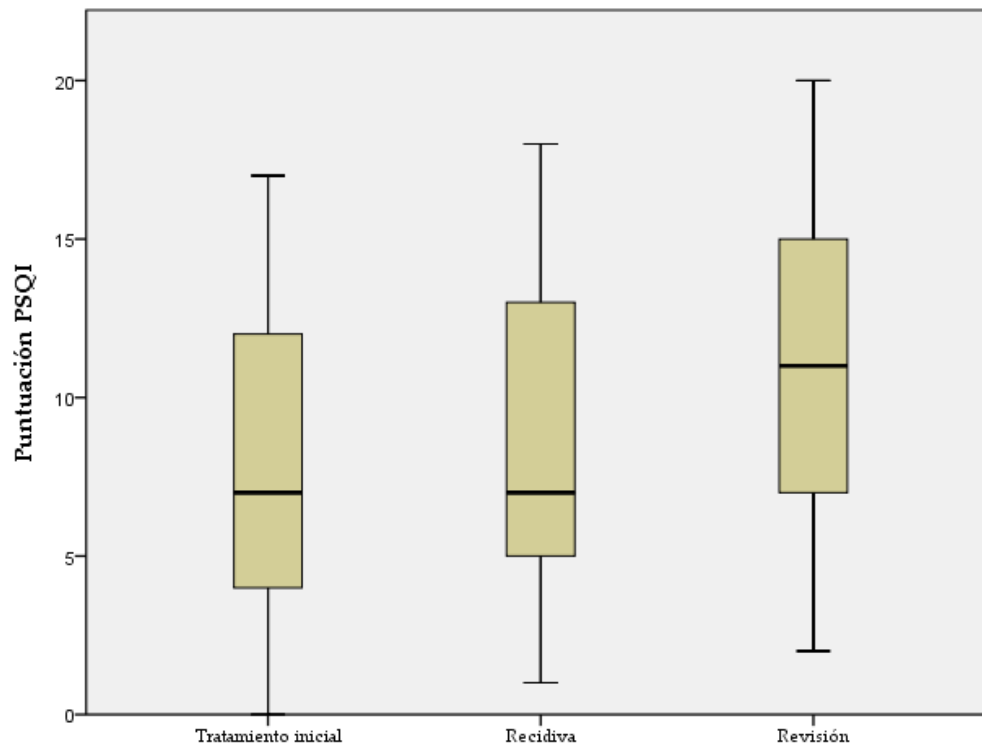


Figura 23. Relación entre la situación actual y PSQI

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico no correlacionó con las puntuaciones ni categorías de PSQI, ISI y ESS.

No se encontraron diferencias significativas respecto a la existencia de otras patologías, así como con la situación climática.

Tabla 17. Resultados de la localización del tumor, características anatomopatológicas y antecedentes familiares relacionados con los trastornos del sueño y sus correspondientes escalas

		PSQI	ISI	ESS	PSQI>5	ISI>8	ESS>10	ISI categorías	ESS categorías
Afectación de la mama	χ^2	---	---	---	1,270	2,439	1,626	9,242	4,518
	p	0,223	0,843	0,917	0,530	0,265	0,443	0,160	0,607
Estadaje de la enfermedad	χ^2	---	---	---	12,151	2,577	8,275	5,066	15,548
	p	0,894	0,615	0,339	0,465	0,631	0,082	0,956	0,213
Grado	χ^2	---	---	---	1,982	3,716	2,234	7,617	2,885
	p	0,336	0,630	0,396	0,576	2,274	0,565	0,508	0,969
RE	χ^2	---	---	---	0,045	0,173	0,163	0,952	6,450
	p	0,769	0,885	0,769	0,548	0,571	0,686	0,513	0,092
RP	χ^2	---	---	---	1,050	3,035	0,454	36,897	7,112
	p	0,987	0,657	0,997	0,789	0,386	0,929	0,178	0,625
HER2	χ^2	---	---	---	0,482	0,852	1,083	1,365	2,437
	p	0,361	0,470	0,455	0,447	0,820	0,298	0,714	0,487
Ki67	r	-0,049	-0,033	0,016	---	---	---	---	---
	p	0,459	0,619	0,803	0,543	0,733	0,726	0,943	0,625
Antecedentes familiares de cáncer	χ^2	---	---	---	0,802	0,310	2,205	2,387	5,027
	p	0,795	0,699	0,485	0,570	0,857	0,332	0,881	0,540
Antecedentes familiares de cáncer de mama	χ^2	---	---	---	2,291	0,484	0,298	1,606	0,906
	p	0,998	0,273	0,478	0,130	0,492	0,585	0,658	0,824

5.5.3.- Localización del tumor, características anatomopatológicas, antecedentes familiares y su relación con los trastornos del sueño.

No se encontraron diferencias significativas con la afectación de la mama, con el estadaje, con el estado de RE, RP, el HER2, o el Ki67 y tampoco con las antecedentes familiares de cáncer y de cáncer de mama (Tabla 17).

5.5.4.- Manejo terapéutico y trastornos del sueño.

Los resultados sobre el manejo terapéutico y su relación con la calidad y trastornos del sueño se muestran en la tabla 18.

Tabla 18. Resultados del manejo terapéutico relacionados con los trastornos del sueño y sus correspondientes escalas en las mujeres de estudio									
		PSQI	ISI	ESS	PSQI>5	ISI>8	ESS>10	ISI categorías	ESS categorías
Terapia	χ^2	---	---	---	2,722	0,298	0,264	7,978	7,139
	p	0,654	0,772	0,950	0,256	0,861	0,876	0,240	0,308
Tipo de cirugía. Conservadora	χ^2	---	---	---	0,054	3,794	2,225	6,013	0,907
	p	0,495	0,810	0,914	0,703	0,450	0,150	0,432	5,791
Tipo de cirugía Radical	χ^2	---	---	---	2,793	0,050	1,169	5,004	0,447
	p	0,718	0,614	0,274	0,256	0,823	0,883	0,543	0,989
Tratamiento oncológico Cirugía	χ^2	---	---	---	0,059	0,014	0,424	0,387	1,892
	p	0,885	0,880	0,473	0,474	0,517	0,524	0,943	0,595
Tratamiento oncológico Quimioterapia	χ^2	---	---	---	0,328	5,000	0,454	0,391	5,275
	p	<0,001**	0,003*	0,154	0,574	0,019*	0,529	0,301	0,153
Tratamiento oncológico Radioterapia	χ^2	---	---	---	2,059	1,589	0,021	3,275	3,334
	p	0,276	0,525	0,508	0,130	0,207	0,874	0,351	0,343
Tratamiento oncológico Hormonoterapia	χ^2	---	---	---	0,790	2,046	0,638	3,156	4,829
	p	0,388	0,326	0,376	0,399	0,153	0,425	0,368	0,155
Tratamiento oncológico Inmunoterapia	χ^2	---	---	---	0,276	0,473	1,211	0,693	3,423
	p	0,856	0,672	0,099	0,599	0,492	0,271	0,875	0,331
Combinaciones de tratamiento Grupo 1	χ^2	---	---	---	1,018	2,376	0,024	7,127	0,142
	p	0,611	0,669	0,467	0,313	0,122	0,878	0,068	0,986
Combinaciones de tratamiento Grupo 2	χ^2	---	---	---		9,624	4,682	4,182	15,816
	p	0,696	0,402	0,229		0,474	0,456	0,449	0,934
Combinaciones de tratamiento Grupo 3	χ^2					9,624	4,682	4,182	15,816
	p	0,444	0,756	0,756		0,474	0,456	0,449	0,934

Tabla 18. Resultados del manejo terapéutico relacionados con los trastornos del sueño y sus correspondientes escalas en las mujeres de estudio

		PSQI	ISI	ESS	PSQI>5	ISI>8	ESS>10	ISI categorías	ESS categorías
Combinaciones de tratamiento Grupo 4	χ^2	---	---	---		9,624	4,682	4,182	15,816
	p	0,308	0,344	0,632		0,474	0,456	0,449	0,934
Combinaciones de tratamiento Grupo 5	χ^2	---	---	---		9,624	4,682	4,182	15,816
	p	0,266	0,814	0,715		0,474	0,456	0,449	0,934
Combinaciones de tratamiento Grupo 6	χ^2	---	---	---		9,624	4,682	4,182	15,816
	p	0,847	0,632	0,982		0,474	0,456	0,449	0,934
Combinaciones de tratamiento Grupo 7	χ^2	---	---	---		9,624	4,682	4,182	15,816
	p	0,942	0,628	0,526		0,474	0,456	0,449	0,934
Nº de ciclos de quimioterapia	χ^2	---	---	---	---	---	---	---	---
	r	0,754*	0,239*	0,048	---	---	---	---	---
	P	<0,001**	<0,001**	0,405	0,015*	0,047*	0,425	0,215	0,548
Ciclos de quimioterapia ≥ 4	χ^2	---	---	---	1,604	4,087*	1,432	4,848	6,013
	p	0,159	0,061	0,085	0,302	0,029*	0,231	0,181	0,111
Tratamiento de quimioterapia Grupo 1	χ^2	---	---	---	0,209	0,021	0,429	2,876	0,429
	p	0,369	0,631	0,456	0,468	0,884	0,512	0,411	0,934
Tratamiento de quimioterapia Grupo 2	χ^2	---	---	---	1,018	2,376	0,024	7,127	0,142
	p	0,611	0,669	0,467	0,313	0,122	0,878	0,068	0,986
Tratamiento de quimioterapia Grupo 3	χ^2	---	---	---	0,128	0,013	2,852	1,413	5,310
	p	0,471	0,819	0,031*	0,721	0,929	0,091	0,703	0,150
Tratamiento de quimioterapia Grupo 4	χ^2	---	---	---	2,858	1,612	3,238	2,477	6,423
	p	0,780	0,992	0,186	0,540	0,447	0,198	0,871	0,378
Tratamiento de quimioterapia Grupo 5	χ^2	---	---	---	0,151	0,284	0,577	1,388	0,693
	p	0,693	0,816	0,306	0,498	0,594	0,456	0,708	0,875
Tratamiento de quimioterapia Grupo 6	χ^2	---	---	---	0,698	2,924	0,626	0,099	1,656
	p	0,578	0,592	0,082	0,403	0,087	0,429	0,753	0,647

*p<0,05. **p<0,001

Se encontró que el tratamiento con quimioterapia se relacionó con mayores puntuaciones en ISI (media $8,30 \pm 6,36$ en el grupo con quimioterapia frente a $5,47, \pm 4,74$ en el grupo sin quimioterapia; $p < 0,001$) (Figura 24) y con el insomnio clínico significativo ($\chi^2 = 5,000$; $p = 0,019$) (el 47,8% de las pacientes con quimioterapia tenían insomnio frente al 27,8% que no recibía este tratamiento).

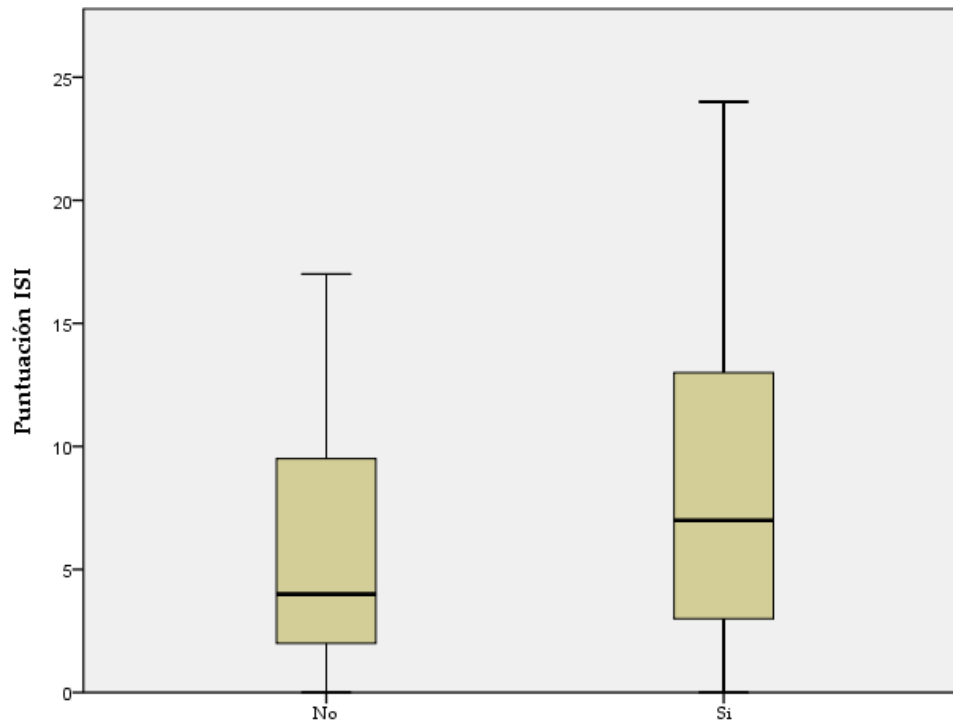


Figura 24. Relación entre el tratamiento con QT y puntuación ISI

Las pacientes que recibieron quimioterapia también presentaron una deficiente calidad de sueño (media $8,80 \pm 4,91$) frente a las que no ($6,36 \pm 3,37$) ($p < 0,001$) (Figura 25).

Así mismo, considerando el grupo farmacológico de quimioterapia, los pacientes en tratamiento con el grupo 3 (pertuzumab+trastuzumab) presentaron mayores niveles de somnolencia respecto a los que no recibían este tratamiento ($p = 0,037$) (Figura 26).

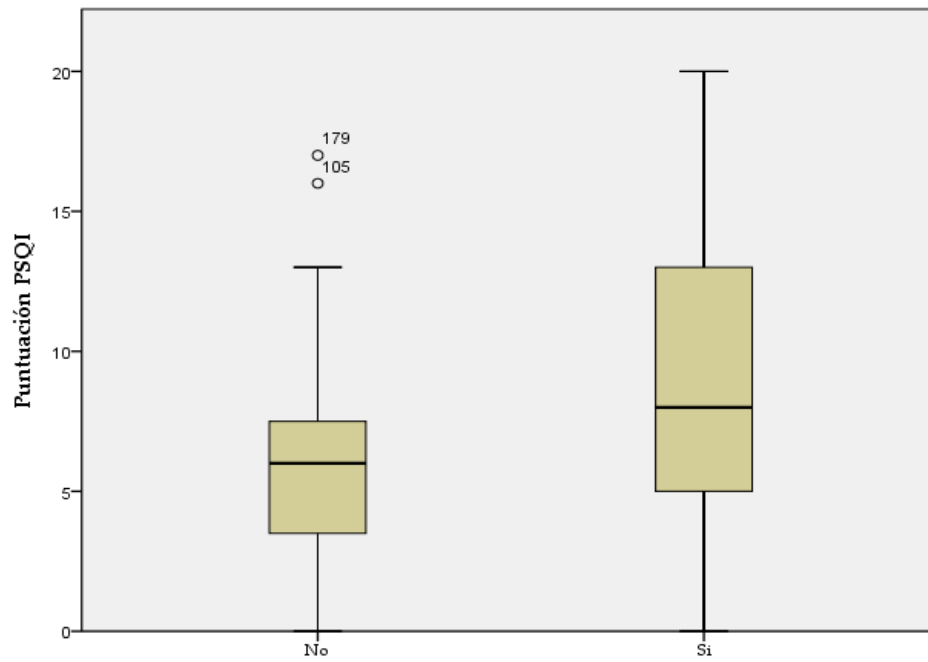


Figura 25. Relación entre tratamiento con QT y puntuación PSQI

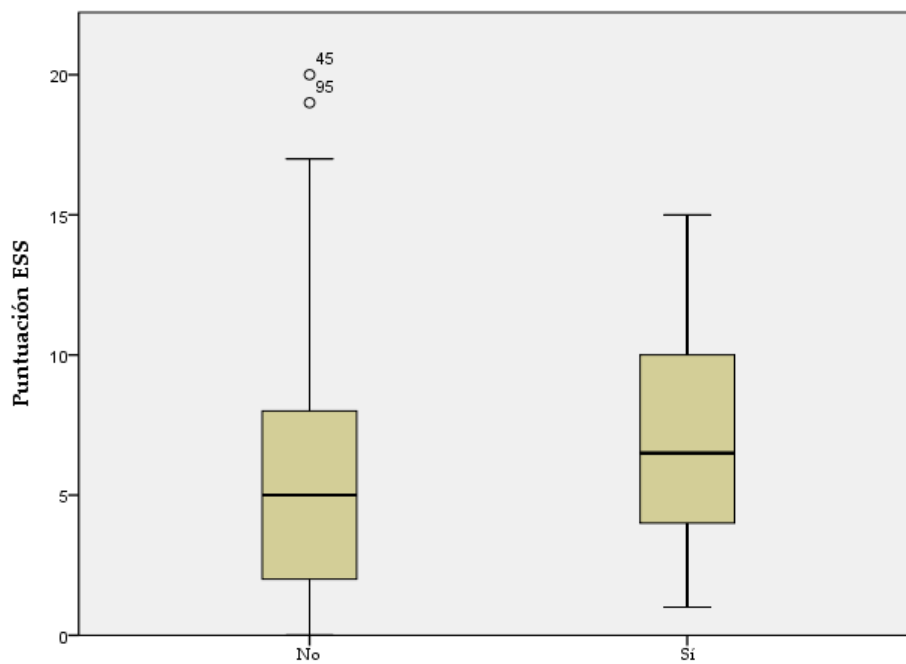


Figura 26. Relación entre tratamiento QT: Grupo 3
Pertuzumab_Trastuzumab y puntuación ESS

Al estudiar la relación entre los trastornos del sueño y el número de ciclos de quimioterapia se encontró una correlación significativa de tal forma que mayores puntuaciones de PSQI e ISI se corresponden con mayor número de ciclos recibidos ($r=0,794$, $p<0,001$; $r=0,239$, $p<0,001$). Específicamente, a mayor número de ciclos de quimioterapia, existe una peor calidad de sueño e insomnio clínico ($p=0,015$, $p=0,047$, respectivamente).

De igual modo, el hecho de recibir ≥ 4 ciclos de quimioterapia se relacionó con el insomnio ($\chi^2=4,087$; $p=0,029$). Así, el 53,7% de las pacientes que habían recibido ≥ 4 ciclos de quimioterapia presentaban síntomas compatibles con insomnio.

5.6.- Factores relacionados con la calidad de vida del paciente EORTC QLQ-C30 y QLQ-BR23.

5.6.1.- Características sociodemográficas y calidad de vida.

No encontramos relación significativa entre las escalas de calidad de vida con ninguna de las variables sociodemográficas estudiadas.

La calidad de vida de nuestras pacientes, fue independiente del estado civil, de la situación laboral y la responsabilidad en el cuidado de mayores y/o dependientes, excepto con la edad, donde la escala funcional PF mostró una correlación negativa con la misma ($r=-0,138$, $p=0,031$), indicando un peor funcionamiento físico a mayor edad de las pacientes y con el nivel de estudios que se relacionó con la escala CF ($p=0,041$), indicando peores puntuaciones de calidad de vida en el funcionamiento cognitivo para las pacientes sin estudios (Figura 27).

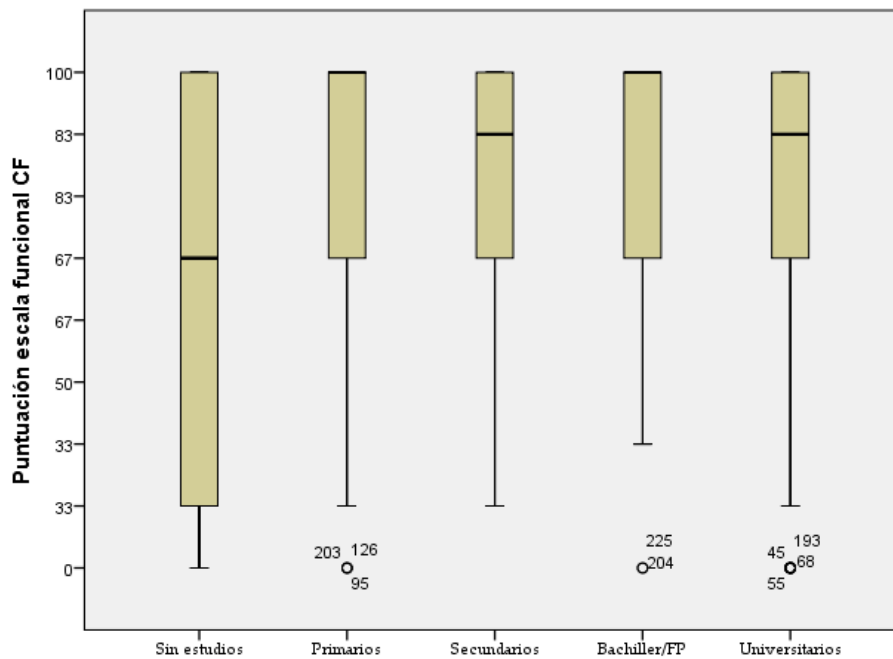


Figura 27. Relación entre el nivel de estudios y puntuación escala funcional CF del QLQ-C30

Respecto al módulo específico de cáncer de mama QLQ-BR23, encontramos también una correlación negativa entre la escala sintomática BRST y la edad ($r=-0,172$, $p=0,007$), por lo que existe una peor percepción de los efectos secundarios de la terapia sistémica según aumenta la edad de la muestra.

5.6.2.- Situación actual, comorbilidad y antecedentes obstétricos-ginecológicos y calidad de vida.

Explorando la calidad de vida de ambos módulos en sus diferentes escalas o dominios se encontró que las escalas de síntomas FI y BRAS mostraban una relación significativa con respecto a la situación actual, obteniéndose peores percepciones en estos síntomas y por tanto peor calidad de vida en este grupo de mujeres en revisión respecto a las del tratamiento inicial ($p=0,033$, $p=0,019$, respectivamente) (Figuras 28 y 29).

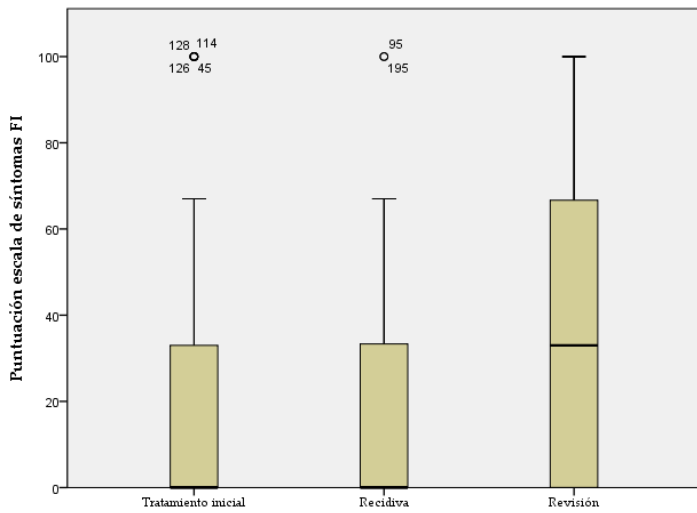


Figura 28. Relación entre situación actual y puntuación escala de síntomas FI del QLQ-C30

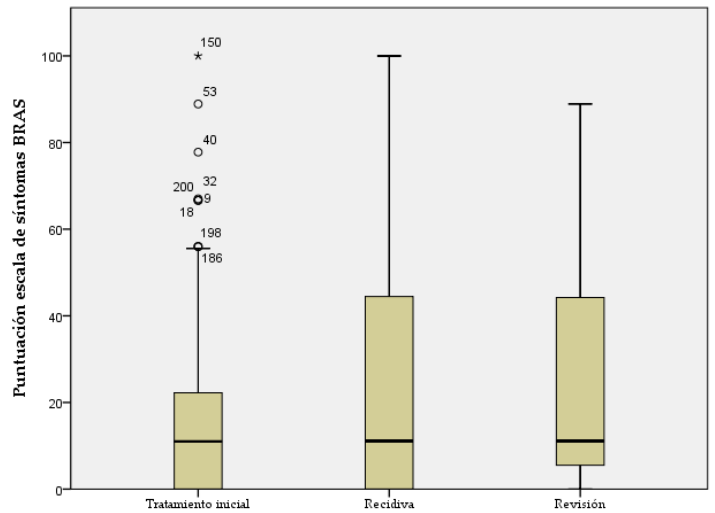


Figura 29. Relación entre situación actual y puntuación escala de síntomas BRAS del QLQ-BR23

Considerando las escalas funcionales de ambos módulos encontramos una relación significativa con PF ($p=0,026$) y la situación de recidiva lo que sugiere peor CVRS en esta escala en el grupo de mujeres que se encuentran en esta situación respecto a las demás (Figura 28. Relación entre situación actual y puntuación escala funcional PF del QLQ-C30).

Considerando las escalas funcionales de ambos módulos encontramos una relación significativa con PF ($p=0,026$) y la situación de recidiva lo que sugiere peor calidad de vida en esta escala en el grupo de mujeres que se encuentran en esta situación respecto a las demás (Figura 30).

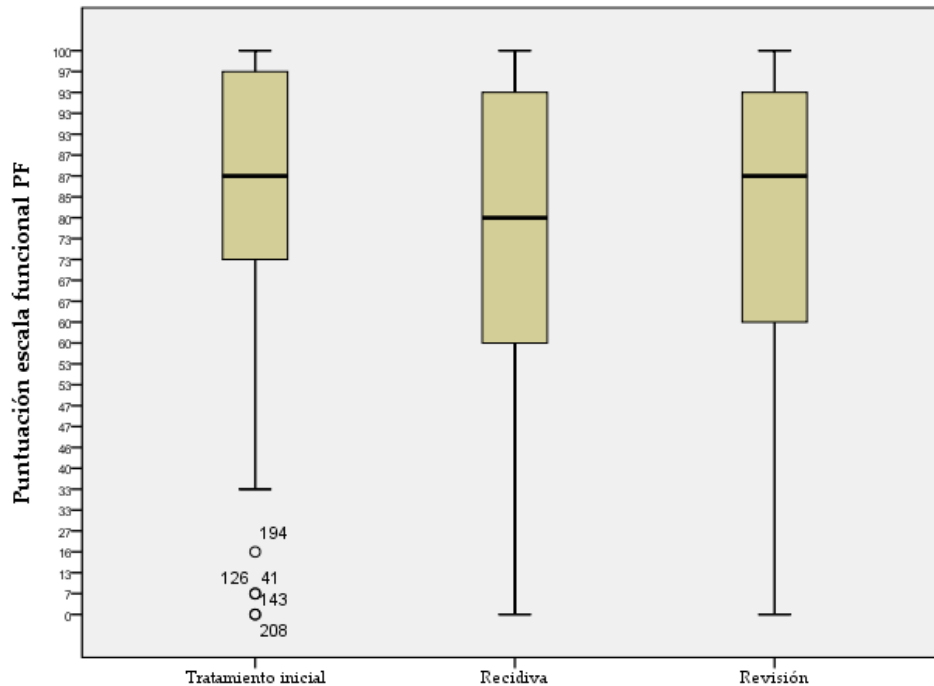


Figura 30. Relación entre situación actual y puntuación escala funcional PF del QLQ-C30

Según la variable tiempo transcurrido desde el diagnóstico, hemos encontrado que las escalas funcionales de GHS y BRBI dependen directamente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico ($r=-0,167$, $p=0,006$; $r=-0,133$, $p=0,038$, respectivamente), mostrando una correlación negativa, obteniéndose por tanto, una mayor afectación de la calidad de vida (peores puntuaciones) a mayor tiempo de diagnóstico transcurrido. Con la sintomatología percibida encontramos una correlación positiva con PA ($r=0,147$, $p=0,022$), CO ($r=0,138$, $p=0,031$) y BRAS ($r=0,162$, $p=0,011$), determinando una peor percepción de estos síntomas a mayor tiempo transcurrido desde el diagnóstico.

Teniendo en cuenta la variable número de comorbilidades y calidad de vida tan solo encontramos una correlación negativa con la escala funcional PF ($r=-0,152$, $p=0,017$), lo que indica que las pacientes con mayor número de patologías concomitantes presentaban peor PF.

Con la variable menopausia encontramos una relación con la escala funcional PF ($p=0,008$), de tal forma que se determinan peores puntuaciones en el grupo de mujeres menopáusicas (media de $77,24 \pm 23,49$ frente a $84,67 \pm 16,17$ en el grupo de no menopáusicas) (Figura 31).

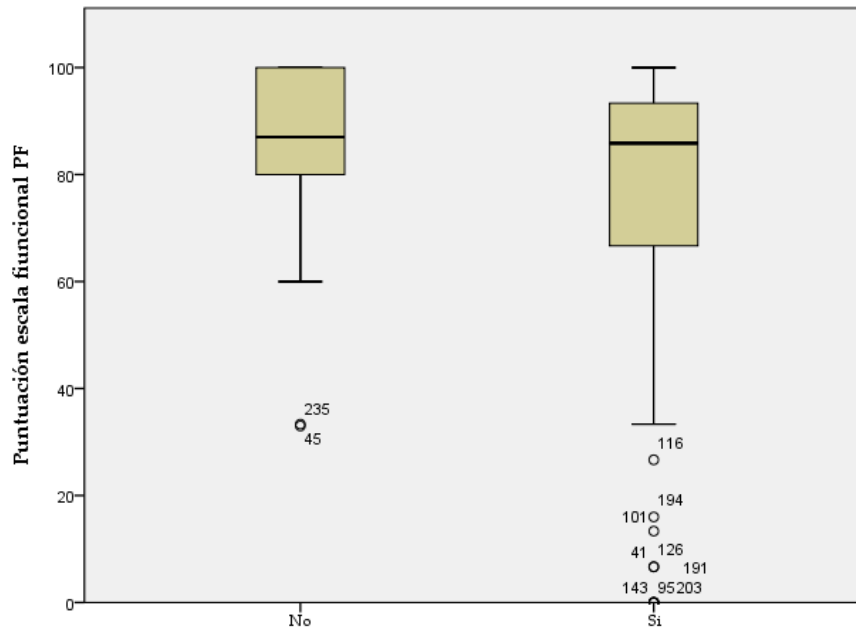


Figura 31. Relación entre menopausia y puntuación escala funcional PF del QLQ-C30

Considerando el inicio de la menopausia se encuentra que la escala funcional GHS mantiene una relación significativa con las mujeres menopáusicas inducidas por intervención quirúrgica previa al diagnóstico ($p=0,006$) y/o fármacos ($p=0,003$) (Figura 32).

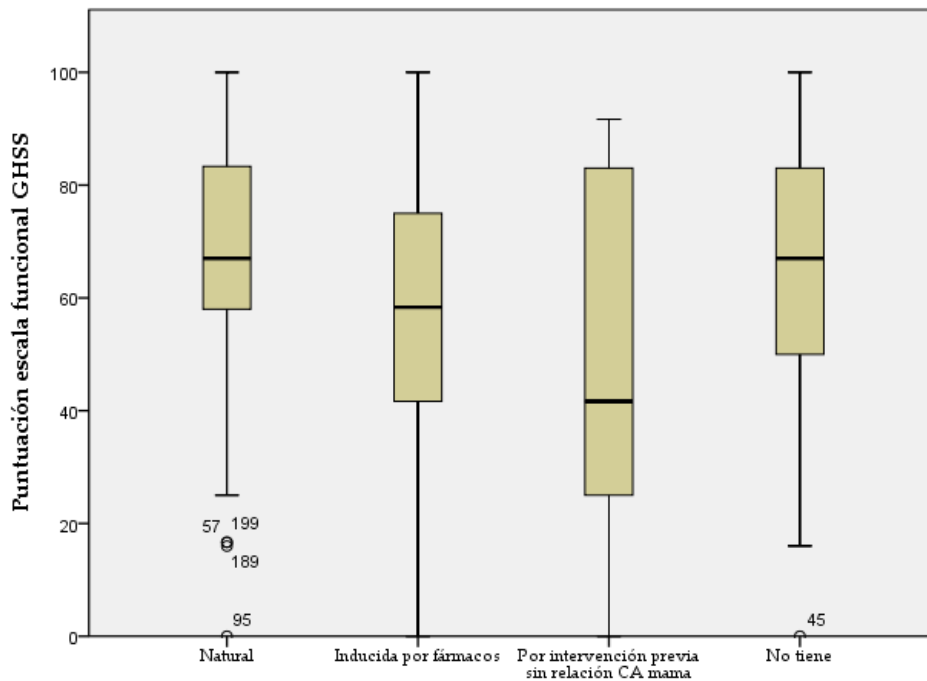


Figura 32. Relación entre causas de aparición de menopausia y puntuación escala GHS del QLQ-C30

Y con la misma variable se encontró una relación significativa con los siguientes síntomas: SL y AP ($p=0,014$ y $p=0,008$ respectivamente), determinándose peores puntuaciones sintomáticas respecto a la calidad y cantidad de sueño y la pérdida de apetito en el grupo de mujeres con menopausia inducida por intervención quirúrgica previa al diagnóstico (Figuras 33 y 34).

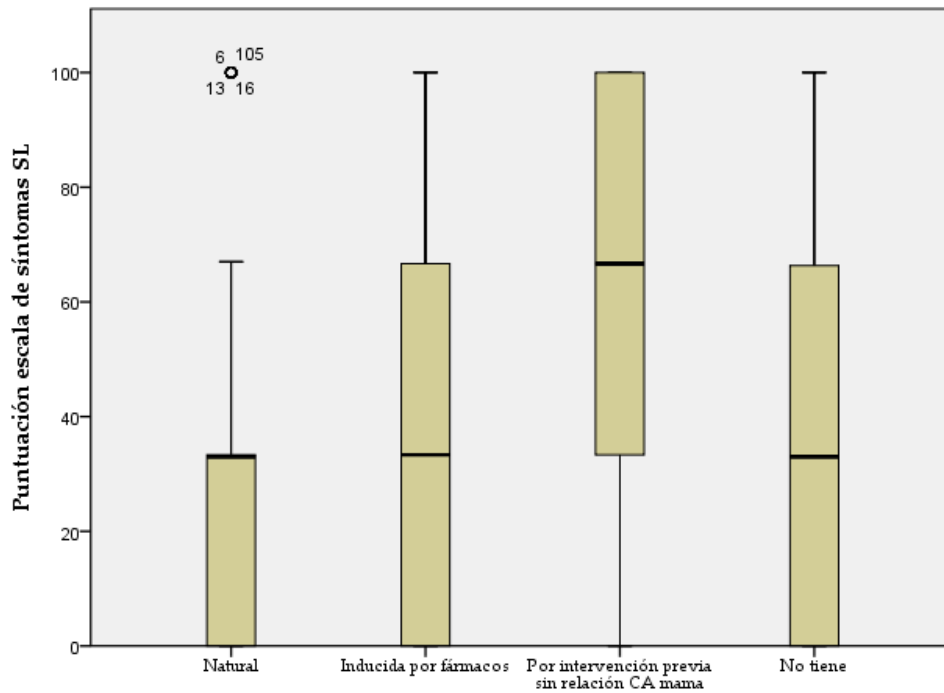


Figura 33. Relación entre causas de aparición de menopausia y puntuación escala de síntomas SL del QLQ-C30

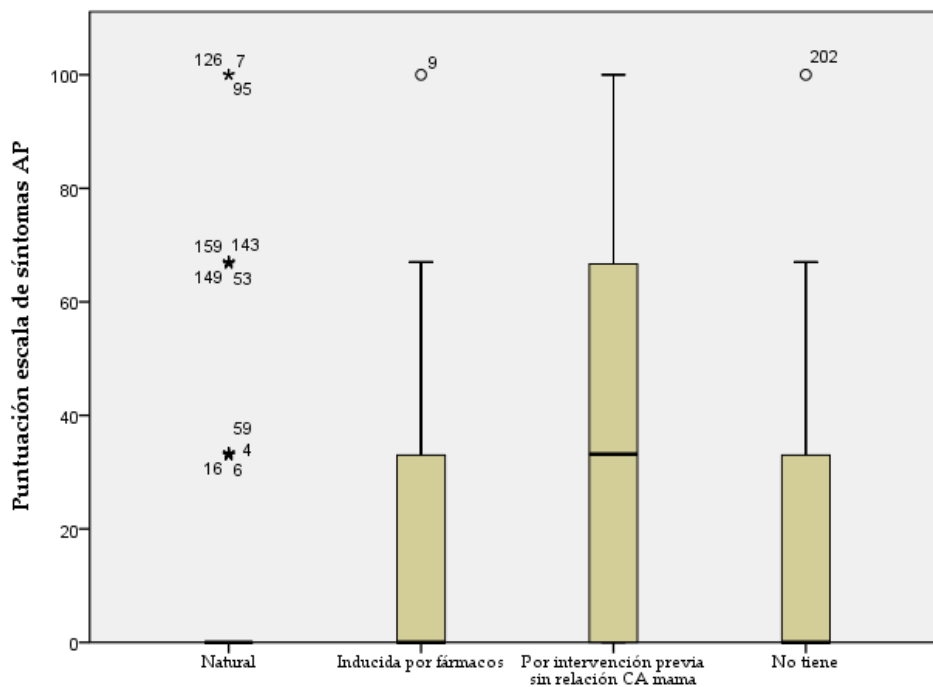


Figura 34. Relación entre causas de aparición de menopausia y puntuación escala de síntomas AP del QLQ-C30

Así mismo, encontramos peores puntuaciones en mujeres con menopausia inducida por fármacos frente a menopausia natural en la escala relativa a los efectos secundarios de la terapia sistémica BRST ($p=0,047$) (Figura 35).

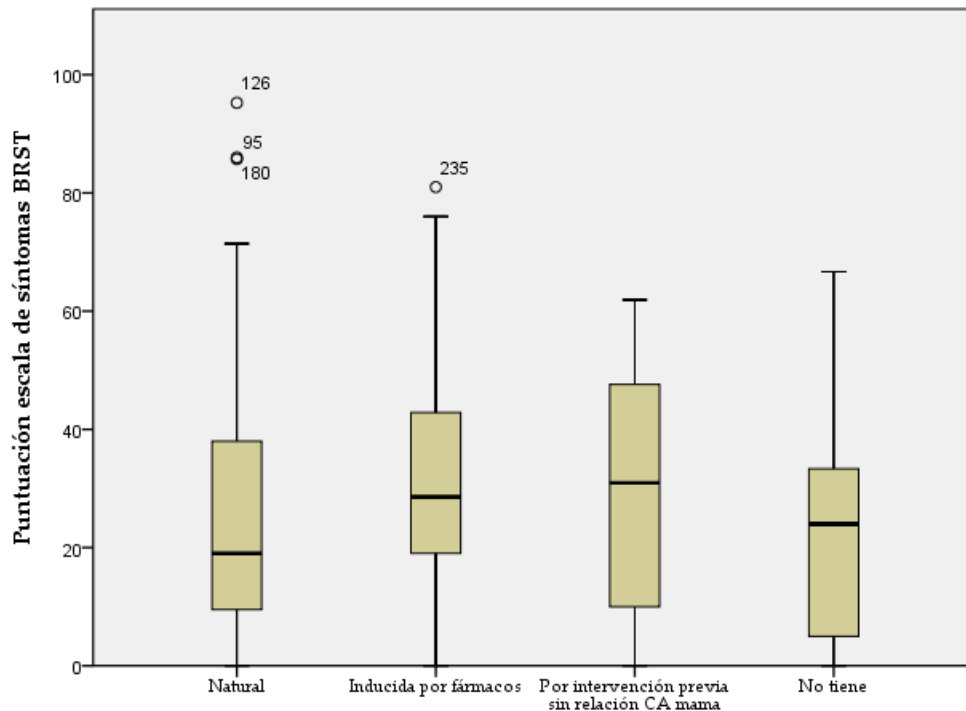


Figura 35. Relación entre causas de aparición de menopausia y puntuación escala de síntomas BRST del

5.6.3.- Localización del tumor, características anatomopatológicas y antecedentes familiares relacionado con calidad de vida.

Se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre la escala funcional SF y la BRBI con la variable estadiaje de la enfermedad. Con la escala SF ($p=0,018$) se muestra que las mujeres en el estadio III tenían una peor percepción de SF frente a las otras pacientes de estadios más tempranos. Y según la escala funcional BRBI ($p=0,012$), las mujeres en estadios I-II presentaban mejores valores en IC frente a las mujeres en estadios III. En cuanto a las relaciones con las escalas de síntomas, se ha encontrado una relación significativa con el síntoma de FA ($p=0,019$), con lo que podemos deducir que las pacientes con estadios más avanzados como el estadio III presentaban valores más significativos de FA.

5.6.4.- Manejo terapéutico y calidad de vida.

Explorando los resultados de los cuestionarios de calidad de vida y respecto al manejo terapéutico, se encontró una relación significativa con la variable tipo de tratamiento oncológico. Así, respecto a la quimioterapia hubo bastantes relaciones estadísticamente significativas, con las escalas funcionales PF y BRBI ($p=0,021$ y $p=0,003$) (Figuras 36 y 37).

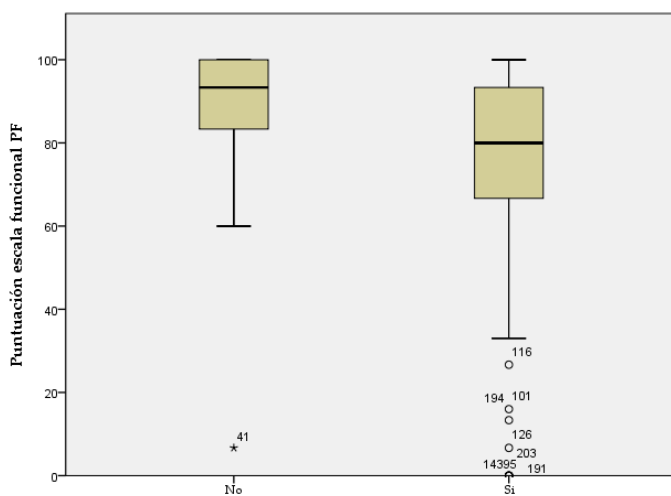


Figura 36. Relación entre tratamiento con QT y puntuación escala funcional PF del QLQ-C30

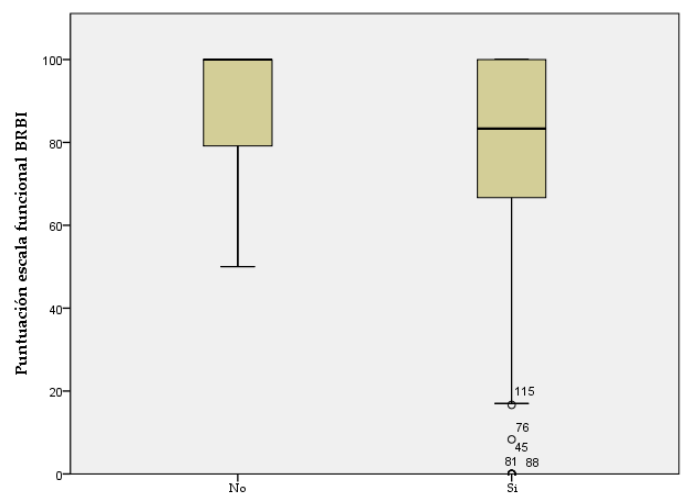


Figura 37. Relación entre tratamiento con QT y puntuación escala funcional BRBI del QLQ-BR23

Sintomatológicamente, recibir tratamiento con quimioterapia se relacionó con los síntomas de FA ($p=0,009$), NV ($p=0,004$), DY ($p<0,001$), SL ($p=0,040$), CO ($p=0,007$), DI ($p=0,013$), BRST ($p<0,001$) y BRHL ($p=0,006$).

En cuanto al tipo de tratamiento oncológico la radioterapia mostró una relación con la escala funcional PF ($p=0,004$) y BRFU ($p=0,009$). Sintomatológicamente lo hizo con las escalas BRAS ($p=0,010$). Y por último la hormonoterapia se relacionó de manera significativa con tres escalas funcionales de los cuestionarios, con PF ($p=0,020$), CF ($p=0,025$), BRBI ($p=0,011$) y BRBS ($p=0,036$).

Con la variable combinaciones de tratamiento, apareció que, con la combinación de tratamiento, grupo 4, correspondiente a la combinación IQ, QT y RT hay una relación con la escala de NV ($p=0,002$). Y con las combinaciones de tratamiento, grupo 5, que corresponde a IQ, QT, RT y HT una relación significativa con la escala funcional CF ($p=0,034$).

En cuanto a la variable nº de ciclos de quimioterapia se observa una correlación negativa con las escalas funcionales PF y BRBI ($p=0,003$ y $p=0,001$). Y una correlación positiva con los síntomas FA ($p=0,040$), NV ($p=0,003$), CO ($p=0,023$) y BRAS ($p=0,010$) (Tabla 19).

Tabla 19. Correlaciones número de ciclos de quimioterapia con escalas funcionales y sintomáticas del QLQ-C30 y QLQ-BR23		
Correlaciones		Número ciclos de QT
PF	Correlación de Pearson	-0,190**
	Sig. (bilateral)	0,003
FA	Correlación de Pearson	0,133*
	Sig. (bilateral)	0,040
NV	Correlación de Pearson	0,193**
	Sig. (bilateral)	0,003
CO	Correlación de Pearson	0,146*
	Sig. (bilateral)	0,023
BRBI	Correlación de Pearson	-0,222**
	Sig. (bilateral)	0,001
BRAS	Correlación de Pearson	0,167**
	Sig. (bilateral)	0,010

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05. **. La correlación es significativa en el nivel 0,01.

La variable nº de ciclos de quimioterapia (de 0 a 3 o ≥ 4 mostró relaciones significativas, en primer lugar, con las escalas funcionales GHS, PF y BRBI ($p=0,006$, $p=0,017$ y $p<0,001$ respectivamente) (Figuras 38, 39 y 40).

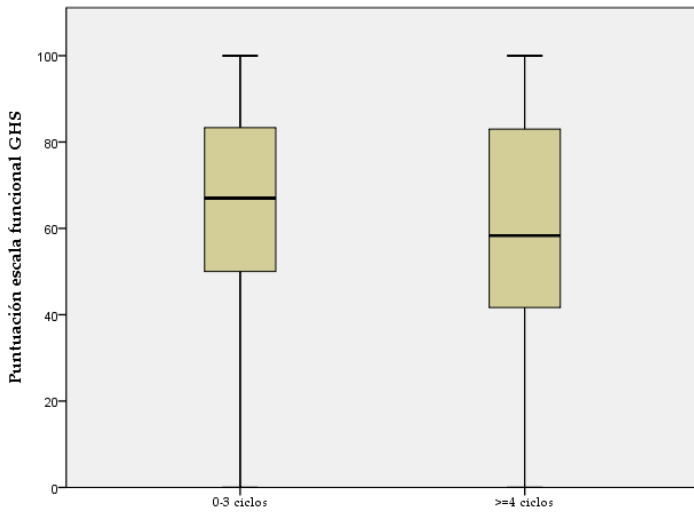


Figura 38. Relación entre el número de ciclos de QT y la escala funcional GHS del QLQ-C30

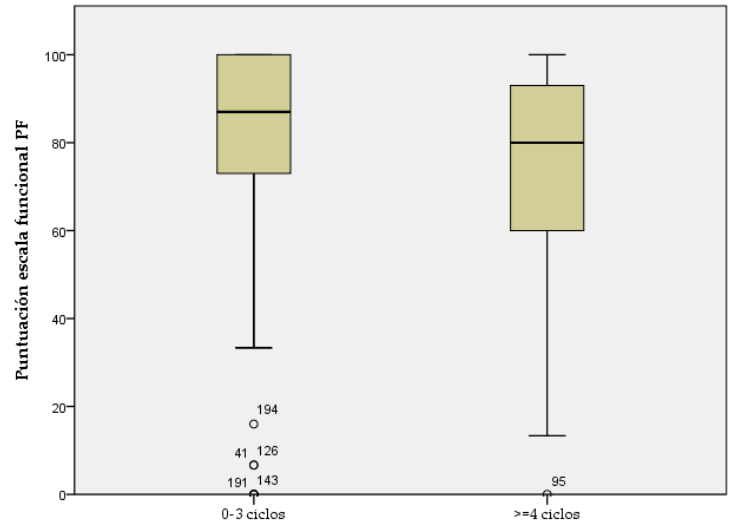


Figura 39. Relación entre el número de ciclos de QT y la escala funcional PF del QLQ-C30

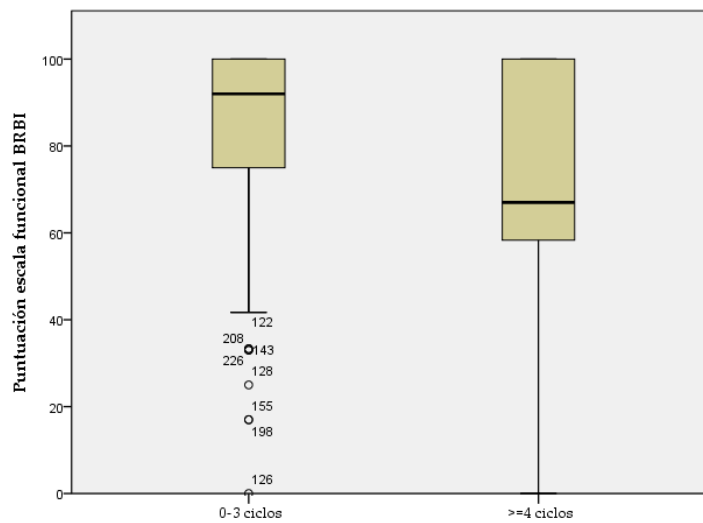


Figura 40. Relación entre el número de ciclos de QT y la escala funcional BRBI del QLQ-BR23

En segundo lugar, el nº de ciclos de quimioterapia se relacionó con las escalas de síntomas FA ($p=0,002$), PA ($p=0,012$), CO ($p=0,010$), BRST ($p<0,001$) y por último BRAS ($p=0,002$) (Figura 41), de tal forma, que las pacientes que reciben ≥ 4 ciclos de quimioterapia, tienen un claro empeoramiento de estos síntomas.

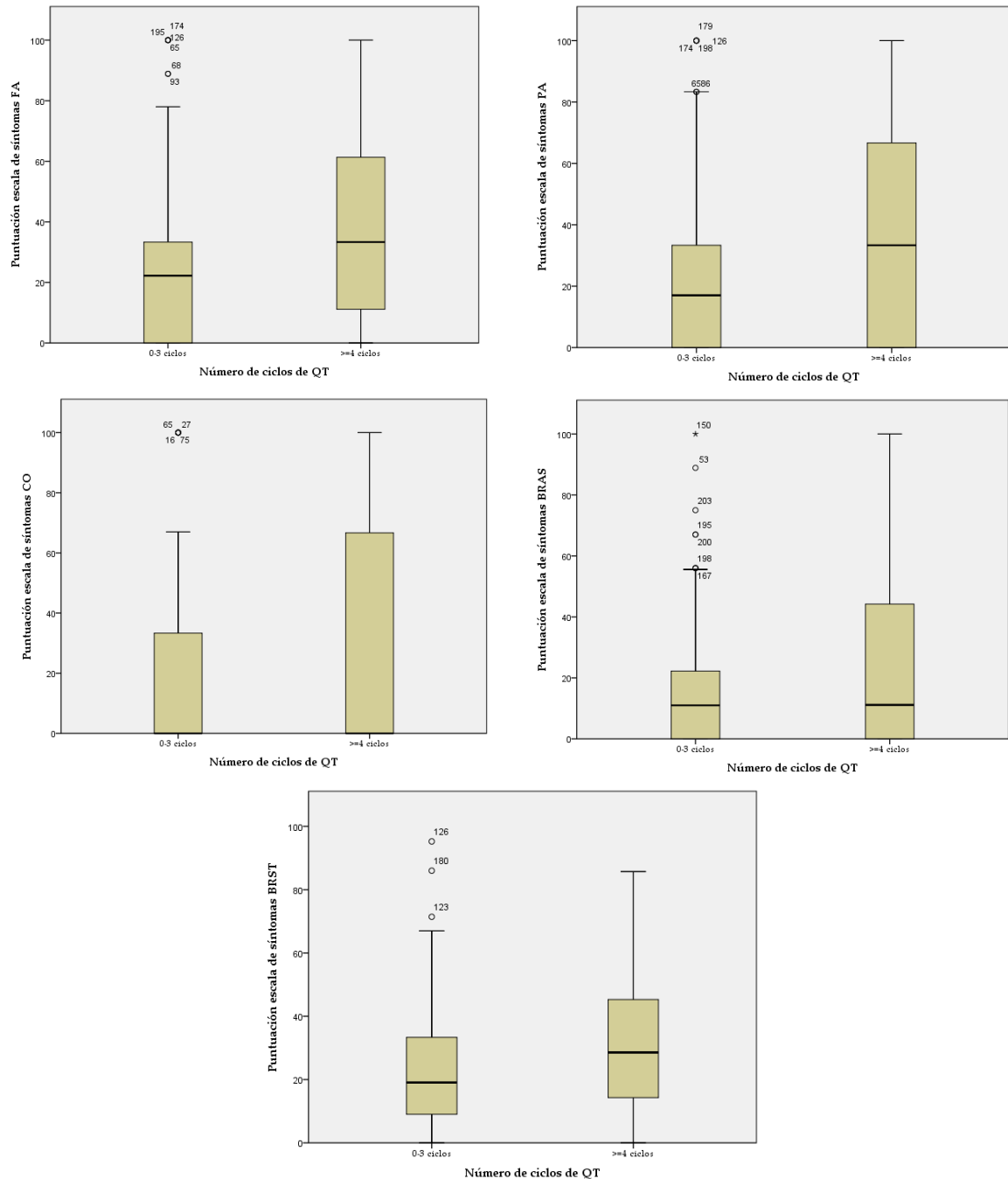


Figura 41. Relación entre el número de ciclos de QT y escalas sintomáticas del QLQ-C30 y BR23

Y por último, dentro del manejo terapéutico, encontramos una relación significativa entre la variable tratamiento de quimioterapia relativa al grupo 3, tratamiento con los agentes antineoplásicos pertuzumab y trastuzumab con el síntoma de DI ($p < 0,001$), encontrando un empeoramiento de este síntoma gastrointestinal en las pacientes con este tipo de agentes. Este síntoma también se vio afectado cuando el tratamiento quimioterápico era con paclitaxel ($p = 0,009$). Con la variable de tratamiento de quimioterapia relativa al grupo 5, tratamiento con carboplatino, encontramos una mayor percepción de la pérdida de apetito (AP, $p = 0,018$).

5.7.- Impacto de los trastornos del sueño en la calidad de vida.

Los resultados correspondientes al estudio del impacto de los trastornos del sueño en la calidad de vida se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Resultados del impacto de los trastornos del sueño en la calidad de vida											
			PSQI	ISI	ESS	PSQI>5	ISI>8	ESS>10	ISI Cat	ESS Cat	
	GHS	r	-0,293	-0,232	-0,382	---	---	---	---	---	
		p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Escalas funcionales QLQ-C30	PF	r	-0,329	-0,364	-0,141	---	---	---	---	---	
		p	<0,001*	<0,001*	0,027**	<0,001*	<0,001*	0,024**	<0,001*	0,011**	
	RF	r	-0,251	-0,239	-0,381	---	---	---	---	---	
		p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
	EF	r	-0,417	-0,450	-0,091	---	---	---	---	---	
		p	<0,001*	<0,001*	0,157	<0,001*	<0,001*	0,018**	<0,001*	0,023**	
	CF	r	-0,233	-0,295	-0,375	---	---	---	---	---	
		p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
	SF	r	-0,258	-0,204	-0,361	---	---	---	---	---	
		p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,016**	<0,001*	0,014**	
	Escalas funcionales QLQ-BR23	BRBI	r	-0,307	-0,394	-0,193	---	---	---	---	---
			p	<0,001*	<0,001*	0,002**	<0,001*	<0,001*	0,043**	<0,001*	0,008**
BRSEF		r	0,011	-0,120	-0,104	---	---	---	---	---	
		p	0,897	0,061	0,003**	0,609	0,260	0,105	0,210	0,320	
BRSEE		r	0,074	-0,010	-0,028	---	---	---	---	---	
		p	0,245	0,086	0,661	0,548	0,937	0,144	0,230	0,280	
BRFU		r	-0,260	-0,201	0,080	---	---	---	---	---	
		p	<0,001*	0,002**	0,211	<0,001*	<0,001*	0,907	<0,001*	0,425	
Escalas de síntomas QLQ-C30	FA	r	0,354	0,487	0,258	---	---	---	---	---	
		p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
	NV	r	0,002	0,045	0,222	---	---	---	---	---	
		p	0,974	0,449	<0,001*	0,317	0,482	<0,001*	0,106	0,306	

Tabla 20. Resultados del impacto de los trastornos del sueño en la calidad de vida

		PSQI	ISI	ESS	PSQI>5	ISI>8	ESS>10	ISI Cat	ESS Cat	
	PA	r	0,341	0,383	0,135	---	---	---	---	
		p	<0,001*	<0,001*	0,035**	<0,001*	<0,001*	0,007**	<0,001*	<0,001*
	DY	r	0,265	0,294	0,208	---	---	---	---	---
		p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,017**	<0,001*	0,008**	<0,001*	0,422
	SL	r	0,668	0,751	0,052	---	---	---	---	---
		p	<0,001*	<0,001*	0,418	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	AP	r	0,177	0,248	0,161	---	---	---	---	---
		p	0,005**	<0,001*	0,012**	0,021**	<0,001*	0,016**	<0,001*	0,530
	CO	r	0,291	0,313	0,099	---	---	---	---	---
		p	<0,001*	<0,001*	0,122	<0,001*	<0,001*	0,039**	<0,001*	0,456
	DI	r	0,159	0,276	0,113	---	---	---	---	---
		p	0,013**	<0,001*	0,077	0,010**	<0,001*	0,005**	<0,001*	0,125
	FI	r	0,326	0,348	0,111	---	---	---	---	---
		p	<0,001*	<0,001*	0,082	<0,001*	<0,001*	0,016**	<0,001*	0,009**
	Escalas de síntomas QLQ-BR23	BRST	r	0,430	0,523	0,179	---	---	---	---
			p	<0,001*	<0,001*	0,005**	<0,001*	<0,001*	0,032**	<0,001*
		BRBS	r	0,300	0,280	0,174	---	---	---	---
			p	<0,001*	<0,001*	0,006**	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
BRAS		r	0,260	0,344	0,246	---	---	---	---	
		p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
BRHL		r	0,171	0,237	0,135	---	---	---	---	
		p	0,007**	<0,001*	0,035**	0,039**	0,002**	0,006**	<0,001*	0,012**

*. La relación es significativa en el nivel 0,001. **. La relación es significativa en el nivel 0,05.

Las puntuaciones de calidad de sueño, insomnio y somnolencia correlacionaron inversamente con todas las escalas funcionales del QLQ-C30, corroborando el impacto de estos síntomas en la calidad de vida de nuestras pacientes. Esta situación se repitió con el módulo BR23, con algunas excepciones: no hubo correlación para las escalas funcionales BRSEF y BRSEE con la calidad de sueño y la somnolencia, pero BRSEF sí lo hizo para las puntuaciones de somnolencia ESS, aunque tampoco hubo correlación entre las puntuaciones en esta escala y BRFU.

Las puntuaciones tanto de PSQI como de ISI correlacionaron con todas las escalas sintomáticas, excepto para NV, que sí correlacionaron con las puntuaciones de ESS. Estos datos indican la relación tan estrecha que se establece entre los trastornos del sueño y el sueño deficiente con las percepciones sintomáticas que afectan a la calidad de vida. En cambio, las puntuaciones de somnolencia no correlacionaron con varios de los síntomas especificados en las escalas de calidad de vida: SL, CO, DI y FI.

Al estudiar la distribución de la muestra respecto a las variables categóricas de calidad de sueño, insomnio y somnolencia, en sus puntos de corte respectivos, la prueba t-test confirmó que la calidad del sueño, el insomnio y la somnolencia determinaron peores puntuaciones en las escalas funcionales tanto del QLQ-C30 como del BR23, no encontrándose esta relación para las escalas BRSEF y BRSEE. También se estableció esta misma relación para las escalas de síntomas a excepción de NV.

En un estudio más detenido para analizar las diferentes categorías del ISI y ESS, mediante un análisis ANOVA, encontramos los siguientes resultados para el insomnio y la somnolencia:

- La percepción del estado global de salud determinado mediante la escala GHS se relacionó con las categorías tanto de insomnio subclínico, como moderado y grave, es decir, a mayor puntuación en la escala ISI mayor repercusión sobre la situación general de salud. Lo mismo sucedió con la hipersomnia de las pacientes que se relacionó con peores puntuaciones de GHS principalmente en las categorías de somnolencia moderada y

severa.

- Respecto a las escalas funcionales PF, RF, EF, CF y SF, las puntuaciones se relacionaron también con las categorías del insomnio y somnolencia, determinando que a mayor puntuación en la escalas ISI y ESS mayor repercusión funcional desde el punto de vista físico, emocional, cognitivo y social.
- Con las escalas funcionales del módulo específico de cáncer de mama, encontramos relación entre las tres categorías del insomnio solo para dos de las cuatro escalas: BRBI y BRFU, lo que indica la perturbación de este síntoma sobre la propia imagen corporal y las preocupaciones futuras. Respecto a la somnolencia, las categorías de gravedad de somnolencia moderada y severa solo se relacionaron la escala BRBI.
- En relación con las escalas de síntomas, éstas se relacionan con las tres categorías del insomnio demostrando una peor percepción de estos síntomas, excepto en la escala NV. Respecto a la somnolencia hubo relación con los síntomas FA, PA, SL, FI, BRBI, BRST, BRAS y BRHL en las categorías de somnolencia moderada y severa.

5.8.- Clúster de síntomas psiconeurológicos.

Los resultados obtenidos nos permitieron hipotetizar la existencia de un clúster de síntomas persistente en nuestro grupo de pacientes los cuales se potenciarían entre sí. Estos síntomas mostrarían una fuerte evidencia de agrupamiento durante el tratamiento del cáncer de mama, correlacionando significativamente entre todos ellos y afectando de manera negativa al estado funcional y calidad de vida de las pacientes.

Los datos además apuntaban a que los grupos de pacientes con más síntomas presentaban peor calidad de vida y estado funcional. En general el grupo de síntomas de índole emocional, cognitiva, física o funcional disminuyó significativamente el estado

de salud y la calidad de vida en todas sus dimensiones, excepto en las escalas BRSEF y BRSEE. En general, pensamos que el impacto total de un clúster podía ser mayor que la suma de los efectos de los síntomas individuales, por lo que decidimos estudiar los síntomas agrupados o en conjunto.

Se aplicó un análisis de componentes principales a los SPN evaluados con el objetivo de agruparlos en clusters asociados a factores o dimensiones subyacentes. El heat-map de la figura 42 muestra las correlaciones entre los SPN. Observamos una fuerte consistencia dentro los mismos, evidenciada porque todas las correlaciones son altas (de hecho, obtenemos $p < 0.001$ en todos los casos).

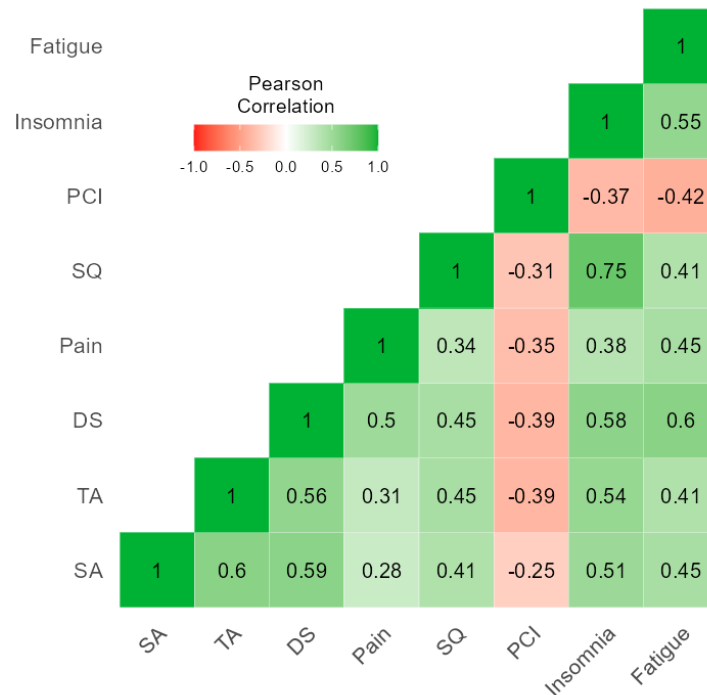


Figura 42. Correlaciones entre los SPN

No obstante, apreciamos que las puntuaciones de PCI correlacionaron negativamente con el resto de las escalas, es decir, puntuaban en sentido contrario. Si lo invertimos (PCI-invertido) obtenemos una correlación positiva. En ese caso, el valor α de Cronbach de las escalas de SPN es 0.768.

Según el análisis de componentes principales, podemos explicar el 73.4% de la

varianza total mediante tres dimensiones que componen tres subgrupos de síntomas (SPN-1, SPN-2 y SPN-3). La primera dimensión agrupa claramente las escalas SA y TA (A/E y A/R); la segunda, dolor, fatiga y PCI; la tercera, insomnio y calidad del sueño (SQ). La escala de síntomas depresivos (DS) queda explicada a partes iguales por SPN-1 y SPN-2. Esta agrupación tridimensional se ilustra en la figura 43, donde PCI aparece invertida. A la dimensión SPN-1 le corresponde un valor $\alpha=0.790$ (incluyendo DS); a SPN-2 (incluyendo también DS y con PCI invertida) le corresponde $\alpha=0.663$; a SPN-3, $\alpha=0.842$.

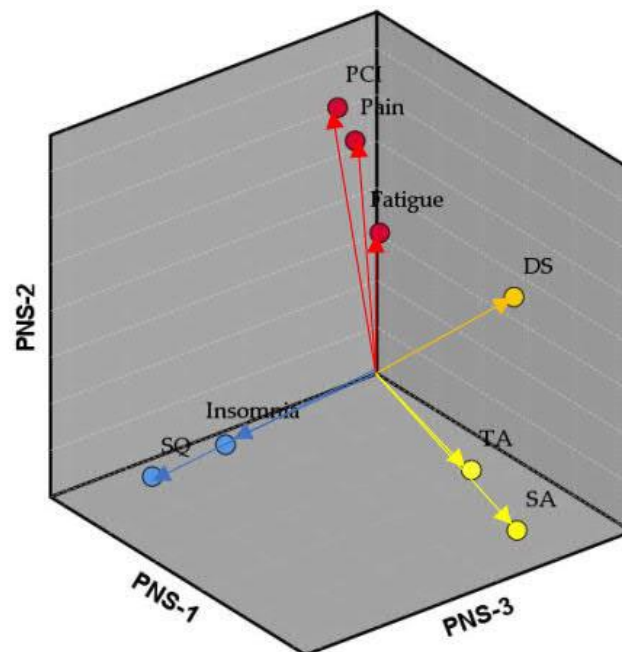


Figura 43. Clúster SPN tridimensional

Un procedimiento similar se siguió con las 6 escalas a nivel funcional del QLQ-C30. Nuevamente, el heat-map de la figura 44 muestra una fuerte consistencia, con $p<0.001$ en todos los casos y $\alpha=0.808$.

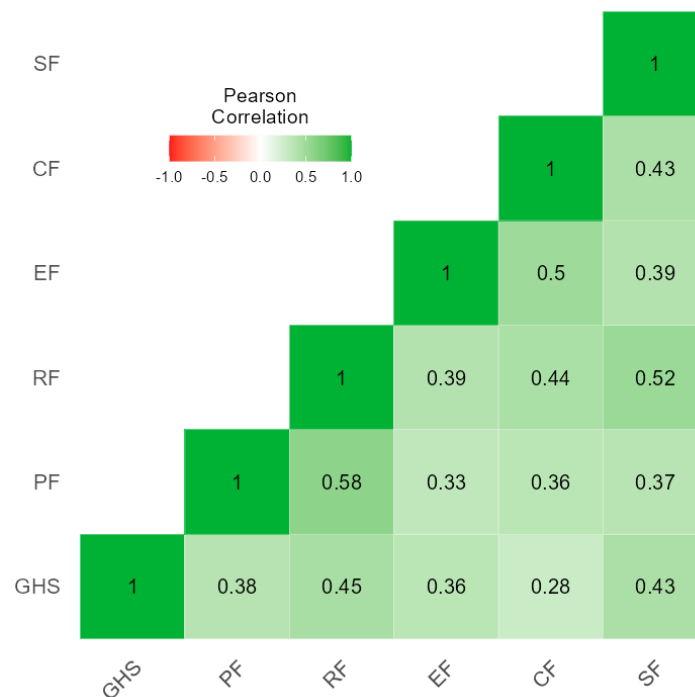


Figura 44. Correlaciones entre las escalas funcionales del QLQ-C30

El análisis de componentes principales distinguió dos dimensiones (QLQ-C30-1, QLQ-C30-2) que explicaban el 64.9% de la varianza. La dimensión o factor QLQ-C30-1 agrupa las escalas GHSS, PF y RF; la dimensión QL-C30-2 agrupa EF y CF; la escala SF se explica conjuntamente por ambos factores.

Esta agrupación bidimensional se ilustra en la figura 45. A la dimensión QLQ-C30-1 le corresponde un valor $\alpha=0.767$ (incluyendo SF), mientras que a QLQ-C30-2 le corresponde $\alpha=0.700$ (incluyendo SF).

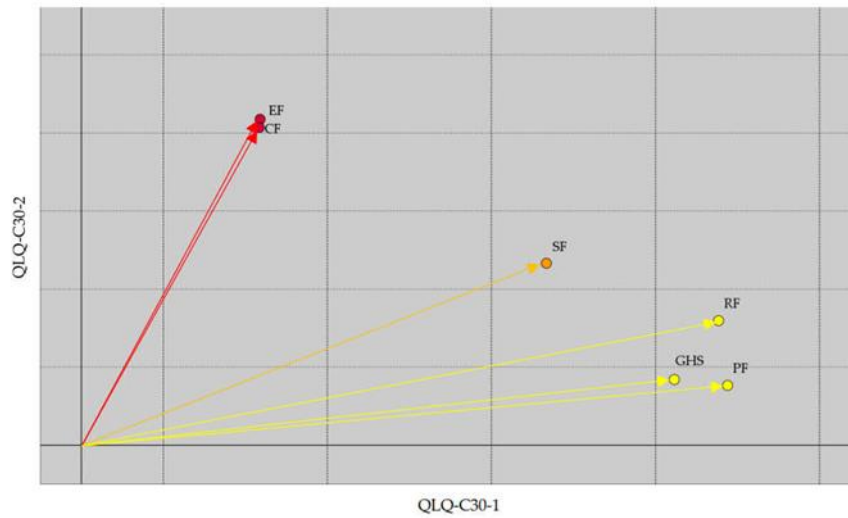


Figura 45. Agrupación bidimensional de las escalas funcionales del QLQ-C30.

5.8.1.- Correlaciones entre síntomas psiconeurológicos y las escalas funcionales QLQ-C30 y BR23.

Se analizaron las relaciones entre SPN, QLQ-C30 y QLQ-BR23. En la tabla 21 se muestran las correlaciones (r de Pearson) significativas entre dichos factores.

Tabla 21. Correlaciones entre los síntomas, las dimensiones del QLQ-C30 y la escala funcional BRBI del QLQ-BR23					
	SPN-1	SPN-2	SPN-3	QLQ-C30-1	QLQ-C30-2
QLQ-C30-1	-0.248***	-0.497***	-0.159*		
QLQ-C30-2	-0.492***	-0.306***	-0.136*		
BRBI	-0.367***	-0.282***	-0.200**	0.354***	0.307***

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, según la prueba de correlación de Pearson.

Podemos destacar la correlación entre SPN-2 y QLQ-C30-1 que es máxima, y que se ilustra como ejemplo en la figura 46 mediante un scatterplot. Se aprecia claramente que, cuanto mayor es la puntuación en SPN-2 (es decir, cuanto peor es la valoración en

PCI, fatiga y dolor), menor es la puntuación media en QLQ-C30-1 (es decir, peor la valoración de GHSS, PF y RF). Algo muy similar ocurre entre SPN-1 (TA y SA) y QLQ-C30-2 (EF y CF). Los factores SPN y QLQ-C30 correlacionan con BRBI en el sentido que cabría esperar.

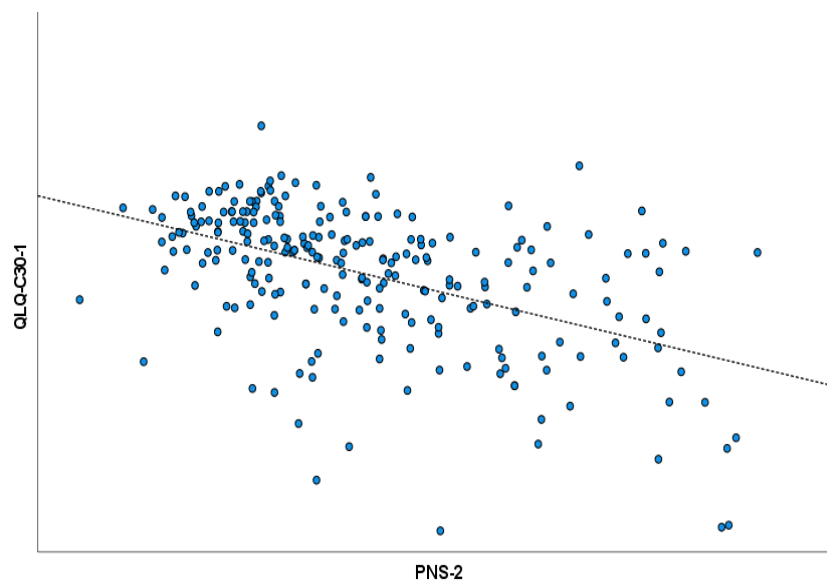


Figura 46. Correlación entre las dimensiones SPN-2 y QLQ-C30-1

5.8.2.- Correlaciones entre síntomas psiconeurológicos y variables clínicas.

Se consideraron conjuntamente las 6 variables que resumen los síntomas a nivel psiconeurológico, y la calidad de vida a nivel funcional en el cáncer de mama (SPN-1, SPN-2, SPN-3, QLQ-C30-1, QLQ-C30-2 y BRBI). Para cada una de las variables clínicas contempladas se ejecutó un MANOVA para detectar asociaciones significativas con los síntomas, resumidos en estas 6 dimensiones. Como resultado se obtuvo $p=0.552$ para el estadio de la enfermedad, $p=0.569$ para tratamiento adyuvante, $p=0.386$ para receptor de estrógenos, $p=0.195$ para receptor de progesterona, $p=0.005$ para tratamiento con CT, $p<0.001$ para el número de ciclos de quimioterapia (hasta 3 o ≥ 4), $p=0.091$ para situación actual, $p=0.602$ para tratamiento con cirugía y $p=0.105$ para Ki67.

En consecuencia, se detectó una influencia significativa tanto del tratamiento con CT como del número de ciclos recibidos sobre el clúster SPN. También se encontró un resultado próximo a la significación para la variable situación actual. A continuación, analizamos con más detalles estos tres resultados.

En lo que respecta al tratamiento con CT, el análisis por separado mediante un Anova de una vía de cada una de las dimensiones en que se resumen los síntomas arrojó los siguientes resultados: $p=0.558$ para SPN-1; $p=0.546$ para SPN-2; $p=0.003$ para SPN-3; $p=0.166$ para QLQ-C30-1; $p=0.498$ para QLQ-C30-2 y $p=0.004$ para BRBI. Estos datos manifiestan la relación significativa entre el tratamiento con quimioterapia y el clúster formado por los síntomas de calidad deficiente del sueño y trastornos del sueño (SQ e insomnio), así como, su impacto negativo en la calidad de vida sobre BRBI. Esta relación puede ilustrarse mediante el diagrama de cajas de la figura 47.

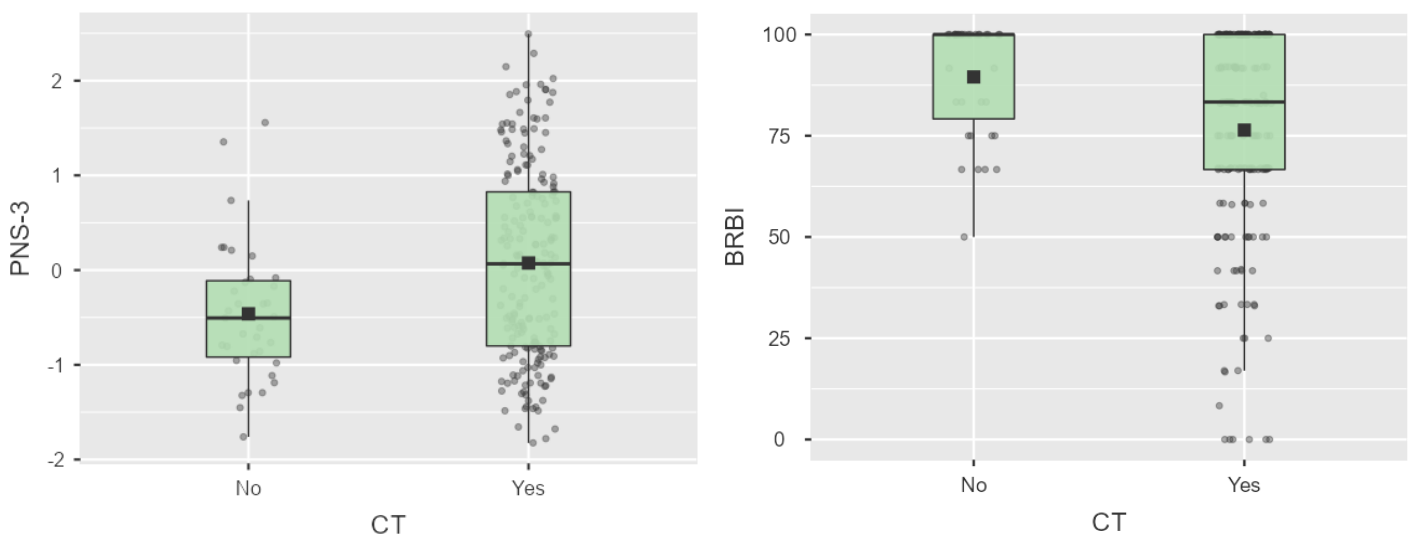


Figura 47. Relación entre SPN-3, BRBI y el tratamiento con QT

En la tabla 22 se recoge un análisis más detallado (media \pm D.E) de cada una de las variables involucradas en el factor SPN-3 junto con BRBI. Se incluyen los resultados de las comparaciones según pruebas T y Mann-Whitney.

Tabla 22. Relación entre SPN-3, BRBI y tratamiento con QT

	No CT (N=35)	CT (N=201)	t-test	MW test
Inmsonio	5.63±4.72	8.21±6.33	p=0.022	p=0.038
Calidad del sueño SQ	6.53±3.56	8.79±4.92	p=0.010	p=0.019
BRBI	89.42±14.20	76.40±26.22	p=0.004	p=0.006

Para la variable número de ciclos de quimioterapia, el análisis pormenorizado dio como resultado: p=0.463 para SPN-1; p=0.002 para SPN-2; p=0.183 para SPN-3; p=0.021 para QLQ-C30-1; p=0.112 para QLQ-C30-2 y p<0.001 para BRBI. Podemos evidenciar que cuanto mayor es el número de ciclos de quimioterapia recibidos mayor es la puntuación en SPN-2 (es decir, peor es la valoración en PCI, fatiga y dolor) y menor es la puntuación media en QLQ-C30-1 (es decir, peor la valoración de GHS, PF y RF) y en la escala funcional BRBI. La relación con SPN-2, QLQ-C30-1 y BRBI puede ilustrarse mediante el diagrama de cajas de la figura 48.

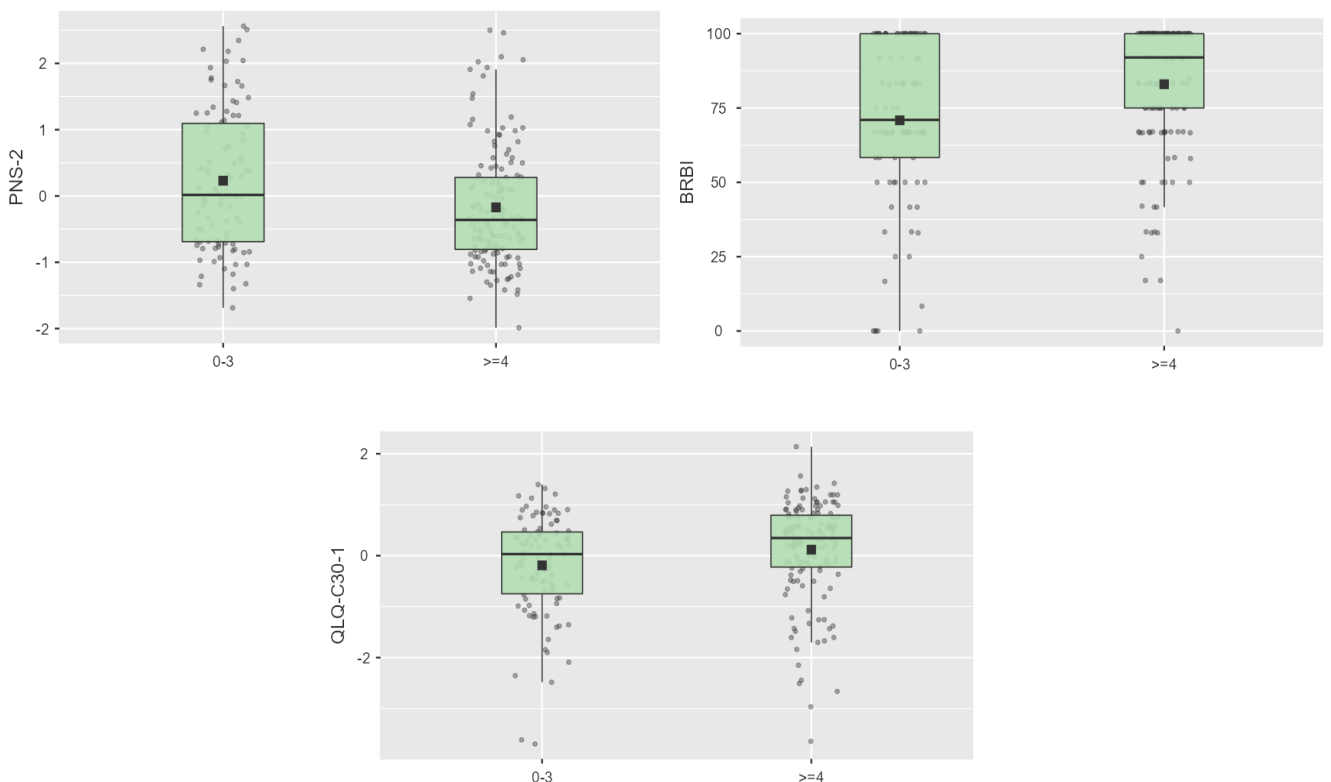


Figura 48. Relación entre SPN-2 , BRBI, QLQ-C30-1 y número de ciclos de QT

La tabla 23 recoge un análisis más detallado (media±D.E) de cada una de las variables involucradas en los factores SPN-2, QLQ-C30-1 junto con BRBI.

Tabla 23. Relación entre SPN-2, QLQ-C30-1, BRBI y número de ciclos de QT				
	0-3 ciclos QT (N=98)	≥4 ciclos QT (N=141)	t-test	Test de MW
Dolor	25.3±26.85	34.22±31.82	p=0.023	p=0.033
Fatiga	13.34±15.92	19.83±17.80	p=0.004	p=0.002
PCI	54.82±11.73	52.10±13.46	p=0.103	p=0.194
DS	10.06±7.45	12.01±8.36	p=0.063	p=0.078
GHSS	66.09±23.64	58.51±24.80	p=0.019	p=0.012
PF	80.98±22.85	75.29±19.73	p=0.050	p=0.003
RF	77.23±28.46	75.35±29.10	p=0.626	p=0.518
SF	75.90±26.64	76.77±25.18	p=0.802	p=0.984
BRBI	83.00±21.92	70.85±28.17	p<0.001	p<0.001

Por último, para la variable situación actual, el análisis pormenorizado dio como resultado: p=0.775 para SPN-1; p=0.432 para SPN-2; p=0.026 para SPN-3; p=0.340 para QLQ-C30-1; p=0.756 para QLQ-C30-2 y p=0.047 para BRBI. Estos resultados determinan una mayor puntuación en SPN-3 (es decir, peor valoración en calidad de sueño e insomnio), en las pacientes en situación de revisión y menor es la puntuación media en imagen corporal en las pacientes de este mismo grupo frente a las pacientes en situación de tratamiento inicial o recidiva. La relación con SPN-3 y BRBI puede ilustrarse mediante el diagrama de cajas de la figura 49.

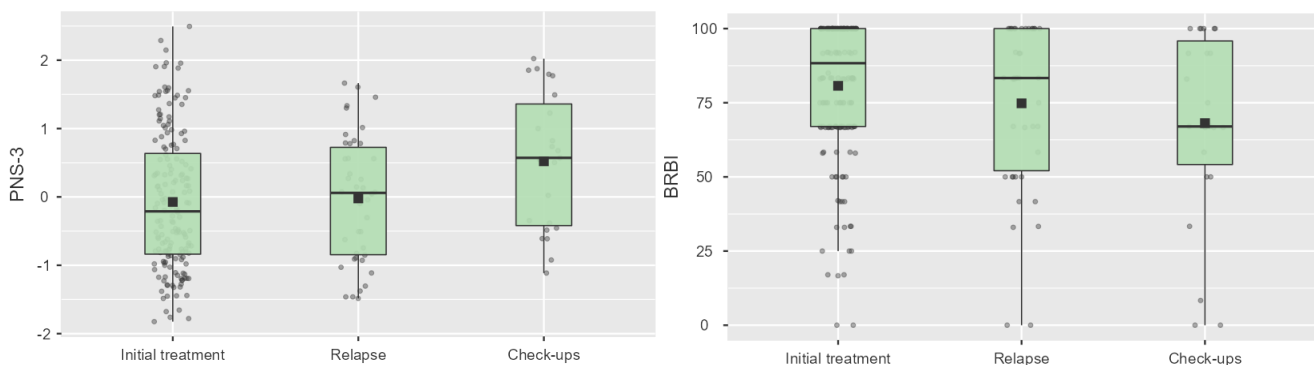


Figura 49. Relación entre PNS-3, BRBI y situación actual.

La tabla 24 recoge un análisis más detallado (media±D.E) de cada una de las variables involucradas en los factores SPN-3 junto con BRBI. En este caso se aplicaron el Anova de una vía y el test de Kruskal-Wallis.

Tabla 24. Relación entre SPN-3, BRBI y situación actual					
	Tratamiento inicial (N=179)	Recidiva (N=43)	Revisión (N=23)	Anova	Test KW
Inmsonio	7.442±6.07	8.19±6.66	9.96±5.63	p=0.169	p=0.118
Calidad del sueño SQ	7.99±4.59	8.69±5.10	11.26±4.99	p=0.008	p=0.015
BRBI	80.70±23.26	74.81±27.40	68.13±32.23	p=0.047	p=0.088

6. DISCUSIÓN

6.- DISCUSIÓN

Considerando los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos afirmar que es frecuente que las pacientes con cáncer de mama sufran más de un síntoma simultáneamente, es decir, un grupo de síntomas. Hemos podido determinar que las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama y en tratamiento oncológico activo, o recientemente recibido, presentan SPN: depresión y ansiedad, deterioro cognitivo, problemas de sueño, fatiga y dolor que afecta seriamente su calidad de vida. Estos SPN se agrupan formando un clúster que perturba de forma negativa la calidad de vida de las pacientes implicadas en nuestra investigación y que podemos asociar con determinadas variables clínicas y de tratamiento.

A día de hoy, los resultados sobre el clúster SPN son todavía bastante limitados y es nuestro objetivo incrementar este cuerpo de conocimientos tan necesario para aumentar la calidad de vida y el bienestar de nuestras pacientes.

6.1.- Relación entre las variables sociodemográficas y clínicas.

La distribución de la muestra, en cuanto a características sociodemográficas, no difiere prácticamente de los estudios previos que analizaron las variables edad, estado civil, nivel de estudios y situación laboral. La media de edad de la muestra es de 53,31 años, dato similar a los encontrados en estudios recientes (Akel et al., 2017; Al Qadire et al., 2021; Albusoul et al., 2017; Alquraan et al., 2020; Berger et al., 2020; H. Kim et al., 2009; K. Kim & Park, 2021; Liu et al., 2009; Whisenant et al., 2020).

Los porcentajes respecto al estado civil en los estudios consultados establecen que el estado más frecuente es el de casada, en un rango aproximado entre el 55% y el 93%, estando por tanto nuestros datos en consonancia con los mismos (72,7%) (Crane et al., 2019; J. H. Kim et al., 2019; Lee et al., 2020; Li et al., 2020; Tsaras et al., 2018; Yao et al., 2020).

El entorno sociocultural es determinante a la hora de analizar el nivel de formación y la situación laboral en función de zonas geográficas, lo que se manifiesta en la diversidad de los datos en función del país del que se trate y de la muestra objeto de estudio, aunque siempre es posible hacer comparaciones entre países mediterráneos similares al nuestro, que permiten limitar estas diferencias (Villar et al., 2017). La formación académica de la muestra está en línea con lo encontrado en investigaciones previas (Civilotti et al., 2021; Konieczny, Cipora, Sygit, et al., 2020; Whisenant et al., 2020) Desde el punto de vista laboral, más de la mitad de las mujeres están activas laboralmente, aunque en el momento de la recogida de datos estuvieran de baja temporal derivada de su patología, aspecto también coincidente con lo publicado hasta la fecha (Civilotti et al., 2021).

Si analizamos la localización, las características anatomopatológicas del tumor y los antecedentes familiares de la muestra, claramente observamos que hay una mayor afectación de la mama izquierda (54,3%), dato que ya ha sido apuntado previamente (Braña-Marcos et al., 2012; Petruseviciene et al., 2018). Este dato podemos unirlo a que este grupo de pacientes tiene mejores puntuaciones en el funcionamiento de rol frente a las afectadas de la mama derecha, lo que probablemente podemos explicar en función de las propias limitaciones diarias inducidas tanto por la propia enfermedad como por la intervención quirúrgica y los efectos derivados de la misma que implicaría menor dificultad para desarrollar las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria frente a las que están afectadas de la mama derecha. Por otro lado, el estadiaje de la enfermedad hallado refleja la similitud con los datos encontrados en la bibliografía, siendo el estadio II (37,7 %) el más frecuente, seguido del estadio I (28,6 %), (Alonso-Molero et al., 2020; Hou et al., 2020; Nakamura et al., 2021; Villar et al., 2017; Xu et al., 2018). En esta misma línea, el grado histológico más frecuente es el grado III (51,4%), seguido de un grado II (32,2%), datos del estudio inmunohistoquímico semejantes a los aportados con anterioridad (Villar et al., 2017). Además, son receptores positivos entre el 60-80% y el 36,4% son HER2 positivos, parámetros caracterizados de forma similar en

muestras previas (Heneghan et al., 2011; Ng et al., 2015). Respecto a los antecedentes familiares de cáncer de mama, en torno a un tercio de la muestra aporta estos antecedentes lo que puede influir en el mantenimiento de la sintomatología emocional derivada de los tratamientos y/o la propia enfermedad (Villar et al., 2017).

Considerando el manejo terapéutico, casi la mitad de las pacientes se sometieron a una cirugía conservadora, frente a en torno a un cuarto que recibieron una cirugía radical como mastectomía unilateral o bilateral, que podemos comparar con estudios bastante limitados en este sentido (Arraras et al., 2016), que se asemejen a nuestros datos. Este aspecto puede venir determinado por el tipo de protocolos manejados en los diferentes países que hace que encontremos estrategias más o menos conservadoras, dependiendo de los mismos. Respecto al tipo de terapia adyuvante o no, un 81,2% de la muestra recibe tratamiento adyuvante, frente a un 18,8% que tiene terapia no adyuvante, lo que está en consonancia con los resultados publicados sobre muestras de cáncer de mama (Criscitiello et al., 2021; Villar et al., 2017; Ward Sullivan et al., 2017).

Considerando la situación actual de la muestra, la mayor parte han sido recién diagnosticadas y se encuentran en fase de tratamiento oncológico inicial, principalmente basados en quimioterapia (85,3%), radioterapia (42,9%), hormonoterapia (34,3%) e inmunoterapia (21,6%), combinaciones y porcentajes habituales en el abordaje terapéutico de la enfermedad (Schleife et al., 2014).

Concretamente, respecto al tratamiento con poliquimioterapia, la combinación de tratamientos y/o agentes antineoplásicos más frecuente (59,2%), es la combinación de dosis estándar de doxorubicina-ciclofosfamida y docetaxel, estrategia antineoplásica con quimioterapia más común (Jung et al., 2017; Whisenant et al., 2020).

El 78% de las mujeres son menopáusicas, siendo la menopausia inducida por fármaco un 30%. Este grupo de mujeres muestra síntomas tanto a nivel físico como emocional que generan un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes (Howard-Anderson et al., 2012; Vincent, 2015).

6.2.- Trastornos del sueño, factores relacionados e impacto en la calidad de vida.

La prevalencia de insomnio se situó en torno al 45%, lo que supone una mayor prevalencia en nuestra muestra respecto a los estudios recientes que investigaron este síntoma, con los mismos instrumentos y sobre población diagnosticada de cáncer de mama (Haque et al., 2021). Aunque algunos estudios encuentran porcentajes incluso superiores de más de la mitad de la muestra (51,9%) (Liou et al., 2019).

En conjunto, los estudios que examinan los ritmos objetivos de sueño/vigilia, la calidad del sueño autoinformada o los síntomas del insomnio sugieren que la alteración del sueño es común en las personas con cáncer (Sanford et al., 2013). La omnipresencia de la mala calidad del sueño entre las personas con cáncer de mama es clínicamente preocupante, ya que se asocia con déficits en la calidad de vida, como un funcionamiento reducido, un mayor dolor, menos energía y más problemas de salud mental. Los factores que influyen en la calidad del sueño en el cáncer de mama son complejos y pueden variar en importancia relativa con el tiempo (Sanford et al., 2013).

6.2.1.- Relación entre los trastornos del sueño, variables sociodemográficas y clínicas.

En primer lugar encontramos una correlación significativa y negativa entre el insomnio y la edad, de tal forma que, la percepción sintomática del insomnio era mayor en las pacientes de menor edad. Estudios previos han identificado la edad como un predictor significativo de la intensidad de los síntomas en el grupo psiconeurológico, principalmente los trastornos del sueño. Aunque existe cierta controversia con respecto a la asociación entre la intensidad de los síntomas y la edad, el presente estudio indicó una asociación negativa relativamente consistente entre la edad y el insomnio, al igual que lo documentado en otros estudios que estudiaron estos síntomas incluso en

diferentes puntos temporales (H. Kim et al., 2009). El efecto de la edad sobre la intensidad del insomnio podría atribuirse a varias características relacionadas con la edad. En primer lugar, los pacientes más jóvenes, en general, tienen más probabilidades de tener mayor nivel educativo y pueden ser más activos en la autoevaluación de los síntomas. En segundo lugar, puede ser posible que las mujeres más jóvenes hayan tenido mayores cargas físicas y psicológicas de las responsabilidades domésticas, familiares y profesionales, así como de sus trabajos, y por lo tanto podrían no descansar lo suficiente.

En segundo lugar, al analizar la situación actual, se encontró una relación estadísticamente significativa con la calidad de sueño percibida PSQI. Las pacientes en situación de revisión obtuvieron puntuaciones más altas en PSQI, por lo que el grupo de pacientes en esta situación referían una peor calidad de sueño que las pacientes en tratamiento inicial. Algo semejante ocurrió con el insomnio, que reveló una asociación entre la situación actual de revisión e insomnio clínico. No encontramos muchas evidencias sobre este hallazgo, por lo que podemos suponer, que es posible su relación con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el tiempo transcurrido desde la recepción del tratamiento con quimioterapia y/o demás modalidades y la propia incertidumbre y el temor generado respecto a posible reaparición de la enfermedad en cada contacto sanitario para los sucesivos chequeos. En este sentido Desai et al., (Desai et al., 2013) encontraron mayor prevalencia del insomnio según el tiempo transcurrido. Así, las mujeres que habían sido diagnosticadas con cáncer de mama entre dos y cinco años atrás tenían significativamente más probabilidades de informar insomnio que las diagnosticadas dentro de los dos años posteriores al ingreso en su estudio.

6.2.2.- Relación entre los trastornos del sueño y manejo terapéutico.

La relación entre la modalidad de tratamiento y los trastornos del sueño fue significativa con las mujeres que recibieron quimioterapia ya que experimentaron síntomas más intensos relativos al insomnio y la calidad del sueño. Se encontró que el

tratamiento con quimioterapia se relacionó con mayores puntuaciones de insomnio y una deficiente calidad de sueño, lo que nos permite hipotetizar que las pacientes con cáncer de mama experimentan un aumento de los problemas del sueño en cuanto a calidad e insomnio durante la fase de tratamiento activo. Esos resultados están en concordancia con los informes de otros autores en los que se define que el insomnio es más común en los pacientes después de la quimioterapia que los pacientes que no reciben quimioterapia (A. R. Costa et al., 2014; Mansano-Schlosser & Ceolim, 2017) y que los pacientes que no reciben quimioterapia tienen muchas menos probabilidades de desarrollar insomnio en comparación con los que reciben quimioterapia (Fleming et al., 2019).

Así mismo, encontramos que el insomnio clínicamente significativo y una calidad de sueño deficiente se relacionaron con un mayor número de ciclos de quimioterapia recibidos y concretamente el insomnio con un punto de corte ≥ 4 ciclos. Hay evidencia de que la alteración del sueño empeora después del inicio de la quimioterapia y es acumulativa en el transcurso del tratamiento (Berger et al., 2007; Liu et al., 2009). En este línea, nuestros resultados son análogos a los encontrados por Kim et al., (H. Kim et al., 2009) que reportaron que la modalidad de tratamiento con quimioterapia fue un predictor significativo para el grupo psiconeurológico que padecía trastornos del sueño en diferentes momentos del tratamiento y los pacientes que recibieron quimioterapia experimentaron síntomas más intensos en este sentido.

En la investigación llevada a cabo por Ancoli-Israel et al., (Ancoli-Israel et al., 2014) sobre sueño, fatiga, depresión y ritmos de actividad circadiana en mujeres con cáncer de mama se encontró que los ritmos de actividad circadiana a menudo se interrumpen en pacientes con cáncer y que en comparación con los controles sanos, las pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia tuvieron mayor interrupción circadiana (mayor tiempo de siesta diurna), peor calidad del sueño, más fatiga, más síntomas depresivos, más ritmos de actividad circadiana interrumpidos y peor calidad de vida al inicio. Y que en el ciclo número 4 y a partir del mismo, todos los

síntomas empeoraron: las pacientes mostraron un peor sueño, más aumento de la fatiga, más síntomas depresivos y más ritmos de actividad circadiana interrumpidos en comparación con sus propios niveles basales y con los controles sanos. Nuestros resultados corroboran estos hallazgos, ya que encontramos que a mayor número de ciclos de quimioterapia recibidos existe una peor calidad de sueño e insomnio clínico. Así mismo, a partir del 4º ciclo de quimioterapia hallamos un claro empeoramiento de síntomas compatibles con insomnio clínico. Estos resultados confirman el efecto temporal significativo del propio tratamiento con quimioterapia.

En la evaluación de los trastornos del patrón de sueño en pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o radioterapia mediante polisomnografía realizado por Eldin et al., (Eldin et al., 2019) se determinó que la gravedad del insomnio para los pacientes que recibieron quimioterapia en comparación con los pacientes sin tratamiento y el grupo control correlacionaban estadísticamente: mayores puntuaciones de los síntomas de insomnio se asociaron al tratamiento con quimioterapia. La comparación de los pacientes que recibieron tratamiento con los que no lo hicieron y los grupos de control mostró un acortamiento significativo del tiempo total de sueño, disminución de la eficiencia del sueño y alargamiento de la latencia del sueño. La somnolencia diurna excesiva también fue significativa para los pacientes que recibieron quimioterapia, antes de recibir tratamiento, y los grupos control respectivamente.

Considerando el grupo farmacológico de quimioterapia, encontramos que los pacientes en tratamiento con el grupo 3 (pertuzumab_trastuzumab) presentaban mayores niveles de somnolencia. Este hecho, está claramente descrito en la ficha técnica de ambos fármacos, considerando este síntoma como muy frecuente (1/10) entre los pacientes que reciben este tratamiento (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2022).

6.2.3.- Relación entre los trastornos del sueño y otros síntomas.

Según los modelos actuales de insomnio (Desai et al., 2013), el sueño se altera inicialmente como resultado de uno o más factores precipitantes, incluido el estrés de la vida, el dolor, la depresión o los efectos de un medicamento o sustancia. Con el tiempo, se desarrollan factores perpetuadores que mantienen el insomnio incluso en ausencia de los precipitantes originales. Un ejemplo clásico es cuando los pacientes con insomnio agudo desarrollan preocupación relacionada con el sueño, de modo que mientras están en la cama por la noche su ansiedad les impide quedarse dormidos, creando un círculo vicioso. Taylor et al., (Taylor et al., 2003) proporcionaron una demostración elegante de la transición del insomnio agudo al crónico. Encontraron que los pacientes con cáncer en la fase de tratamiento agudo (dentro de las 12 semanas posteriores al diagnóstico) no mostraron evidencia de deterioro cognitivo percibido relacionado con el sueño, una tendencia cognitiva que se encuentra consistentemente en pacientes con insomnio primario. Sin embargo, aquellos que continuaron teniendo insomnio 12-18 meses después del diagnóstico habían desarrollado esta perturbación cognitiva con el tiempo. En el trabajo de Desai et al., (Desai et al., 2013), las mujeres que habían sido diagnosticadas con cáncer de mama hace más de dos a cinco años mostraron ser significativamente más propensas a reportar insomnio que las diagnosticadas hacía menos de dos años y encontraron que el dolor también actuó como factor precipitante.

Aunque trataremos detenidamente el grupo de síntomas más adelante queremos destacar en este apartado la relación de los trastornos del sueño con el resto de los síntomas analizados. Como hemos mostrado y discutiremos más adelante, todos los síntomas mostraron una fuerte consistencia entre sí. Debatiremos aquí los trastornos del sueño y las evidencias respecto a su relación con otros síntomas por separado.

Trastornos del sueño y deterioro cognitivo

Uno de los correlatos diurnos más comunes del insomnio es el deterioro de la capacidad cognitiva. La prevalencia de insomnio y deterioro cognitivo en nuestra

población de estudio fue comparable a otros estudios epidemiológicos. Encontramos que el 45% informó insomnio y el 36,3% de las pacientes estaban molestas por el deterioro cognitivo percibido. En estudios previos de pacientes con cáncer de mama, se estimó que la prevalencia de insomnio oscilaba entre el 19% y el 61% (Fortner et al., 2002; Savard et al., 2001), y las tasas de deterioro cognitivo autoinformado oscilaban entre el 37% y el 71% (Janelsins et al., 2017). La variación en las tasas de prevalencia observadas puede reflejar la heterogeneidad de la población de estudio de cáncer de mama, así como las diferencias en los instrumentos utilizados para evaluar el insomnio y el deterioro cognitivo. Investigaciones sustanciales sugieren que los trastornos del sueño contribuyen a una función cognitiva deficiente (Alhola & Polo-Kantola, 2007). Investigaciones previas recientes (Liou et al., 2019) sostienen en las sobrevivientes de cáncer de mama que reciben quimioterapia, que el insomnio y el deterioro cognitivo son prevalentes y se caracterizaron por una asociación gradual, en la que la gravedad del deterioro cognitivo percibido aumenta a medida que aumenta la gravedad del insomnio. Nuestros hallazgos justificarían esta relación y la necesidad de más investigación para determinar si abordar el sueño es una estrategia para mejorar el manejo del deterioro cognitivo relacionado con el cáncer ya que podemos confirmar en nuestra muestra, que las pacientes con mayor gravedad de los síntomas de insomnio informaban un mayor grado de deterioro cognitivo percibido.

Trastornos del sueño, fatiga, dolor y síntomas depresivos

La prevalencia de los síntomas depresivos en nuestra muestra fue de casi el 30% y la prevalencia de la fatiga fue del 68,6%. Estos resultados son consistentes con los estudios que determinaron que la prevalencia de síntomas depresivos se encuentran entre el 25 y el 66,6 % (Bower et al., 2011; Lee et al., 2020; Okati-Aliabad et al., 2022; Whisenant et al., 2020). La prevalencia de la fatiga en mujeres con cáncer de mama oscila entre el 20-30% (Ruiz-Casado et al., 2021), aunque hay estudios que han reportado cifras de un 66% de mujeres con algún grado de fatiga (S. H. Kim et al., 2008), estando estos últimos datos más en consonancia con nuestros resultados, aunque nuestra prevalencia

es ligeramente mayor.

Sobre poblaciones con cáncer de mama las investigaciones confirman que los síntomas de insomnio correlacionan fuertemente con los síntomas depresivos y la fatiga (Haque et al., 2021). En el trabajo de Haque et al., (Haque et al., 2021) en pacientes de cancer de mama, los resultados determinaron que la probabilidad de tener síntomas depresivos era seis veces mayor en aquellos que informaron síntomas de insomnio. Así mismo, las probabilidad de fatiga fue cinco veces más en las pacientes que informaron síntomas de insomnio en ese momento. En el mismo sentido, Hajj et al., (Hajj et al., 2021) en un estudio transversal para explorar la gravedad del insomnio, y la calidad del sueño en una muestra de mujeres con cáncer de mama sometidas a quimioterapia, mostraron que una puntuación más alta de depresión se asoció significativamente con puntuaciones PSQI más altas (peor calidad del sueño), y con puntuaciones ISI más altas.

Por otra parte, se conoce una relación recíproca entre el sueño y el dolor. La investigación ha demostrado que la alteración del sueño reduce los umbrales del dolor (Tiede et al., 2010), y que el sueño nocturno más corto se asocia con un aumento de las percepciones de dolor durante el día siguiente. A su vez, el dolor aumenta las posibilidades de tener un sueño interrumpido (Edwards et al., 2008). El dolor puede haber estado interfiriendo en las pacientes para poder conciliar el sueño o permanecer dormidas (Desai et al., 2013).

También se ha establecido un fuerte vínculo entre el insomnio, la fatiga, los síntomas depresivos y el aumento de la percepción del dolor relacionado con el cáncer (Amiel et al., 2016; J. Walker et al., 2013).

Aunque la mayoría de los estudios se han realizado considerando sólo el insomnio, algunos trabajos han considerado también la calidad del sueño medida por PSQI como en nuestra muestra, y han determinado que la mala calidad subjetiva del sueño puede predecirse por un estado de ánimo deprimido, en el grupo de pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia en el que coexisten estos síntomas (Enderlin et al., 2011)

Trastornos del sueño y ansiedad

La prevalencia de ansiedad de nuestra muestra se sitúa en torno al 37,5%, dentro del rango publicado previamente. Aunque existen diferencias en las metodologías utilizadas en los diferentes estudios, las tasas de ansiedad oscilan entre el 33% y el 60% (Civilotti et al., 2021; Hashemi et al., 2020; Okati-Aliabad et al., 2022; Zainal et al., 2021). Se ha demostrado un vínculo significativo entre los trastornos del sueño (insomnio) y los síntomas de ansiedad en mujeres con cáncer de mama. Desai et al., relacionaron el insomnio clínicamente con síntomas de ansiedad. Determinaron que las mujeres con ansiedad fueron más propensas a reportar insomnio que las mujeres sin la misma y que los síntomas psicológicos y el insomnio no son necesariamente independientes entre sí, siendo el insomnio un síntoma definitorio de ansiedad, por lo que no es sorprendente encontrar una asociación entre el insomnio y este síntoma. Estos hallazgos también sugieren que los tratamientos para la ansiedad pueden ayudar a mejorar el sueño (Desai et al., 2013).

Además, investigaciones recientes que han probado estrategias de intervención para la reducción del insomnio, se han mostrado menos eficaces en aquellos pacientes con niveles basales más altos de ansiedad que se encontraban en tratamiento con quimioterapia. Así, Palesh et al., (O. Palesh et al., 2020) en su estudio de terapia conductual para el manejo de los problemas asociados al sueño en pacientes con cáncer de mama determinaron que una menor ansiedad basal fue un moderador de un mejor resultado de la intervención y especularon que para aquellos con mayor ansiedad, la intervención conductual no proporcionó el contenido o la dosis correcta para tratar su insomnio de manera tan efectiva como para aquellos con baja ansiedad.

6.2.4.- Relación entre los trastornos del sueño y la calidad de vida.

Los problemas de sueño correlacionaron con una menor calidad de vida. Las puntuaciones de calidad de sueño, isomnio y somnolencia correlacionaron inversamente con todas las escalas funcionales del QLQ-C30, corroborando el impacto de estos síntomas en la calidad de vida de nuestras pacientes. Esta situación se repitió con el módulo BR23, con algunas excepciones: no hubo correlación para las escalas funcionales BRSEF y BRSEE con la calidad de sueño. Las puntuaciones tanto de PSQI como de ISI correlacionaron con todas las escalas sintomáticas. Estos datos indican la relación tan estrecha que se establece entre los trastornos del sueño y el sueño deficiente con las percepciones sintomáticas que afectan a la calidad de vida. Estos resultados se respaldan por estudios previos que determinaron que una peor calidad del sueño correlacionaba con una menor calidad de vida, siendo las subescalas de bienestar físico y funcional las más fuertemente asociadas y que, en general, a los durmientes con problemas les fue peor que a aquellos con sueño normal (Ancoli-Israel et al., 2014; Sanford et al., 2013). Incluso podemos afirmar las puntuaciones de los componentes de la calidad de vida mostraron un patrón similar al comportamiento de los problemas de sueño, es decir, las pacientes con cáncer de mama experimentaron una peor calidad de vida, siendo además ésta más baja durante el tratamiento con quimioterapia.

Concretamente, los resultados encontrados en las escalas de síntomas del módulo QLQ-C30-BR23 son respaldados por estudios recientes en los que se ha analizado la calidad de vida con este módulo (Fleming et al., 2019) y que sustentan nuestras puntuaciones: los pacientes con una puntuación alta de efectos secundarios de la terapia sistémica tenían una probabilidad mucho mayor de desarrollar isomnio, al igual que los pacientes con puntuaciones altas de los síntomas del brazo.

Todos los datos anteriores son útiles para identificar a los pacientes con más probabilidades de experimentar trastornos del sueño, al tiempo que minimizan los factores de confusión relacionados con los diversos regímenes de tratamiento.

En conclusión, la identificación temprana y el tratamiento de los trastornos del sueño y el deterioro diurno relacionado pueden minimizar la interrupción de la calidad de vida y disminuir la carga de síntomas asociada con la quimioterapia. La evaluación repetida y el tratamiento de los factores que contribuyen a la mala calidad del sueño son cruciales para el manejo óptimo de los trastornos del sueño. Los hallazgos actuales pueden ayudar a alertar a los médicos y pacientes sobre la alteración del sueño durante la atención del cáncer y la necesidad de una intervención temprana para minimizar la angustia de los síntomas y prevenir el insomnio crónico.

6.3.- Factores relacionados con la calidad de vida.

En el análisis de las puntuaciones de la calidad de vida medidas mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30, nuestras pacientes mostraron unas puntuaciones más bajas en la escala global de la salud (63,55) similar a las encontradas por otros autores (Kırca & Kutlutürkan, 2018; Montagnese et al., 2021; Villar et al., 2017), y en la escala de funcionamiento emocional (73,09), resultados semejantes a las de otros estudios recientes (Charalambous et al., 2017; Gavric & Vukovic-Kostic, 2016; Konieczny, Cipora, Sygit, et al., 2020; Mejía-Rojas et al., 2020) frente a los datos observados en la población no oncológica.

A nivel de las escalas de síntomas podemos confirmar que influyen en la calidad de vida tanto los efectos secundarios de la propia patología, como los de los tratamientos. Los peores resultados de las escalas de síntomas son el insomnio (35,35), la fatiga (31,28), el dolor (28,96), datos semejantes demostrados por estudios actuales (Charalambous et al., 2017; Chen et al., 2018; Gavric & Vukovic-Kostic, 2016; Konieczny et al., 2020b; Mejía-Rojas et al., 2020) y el estreñimiento (21,48), dato semejante a un estudio publicado recientemente (Montagnese et al., 2021). En las escalas funcionales se obtuvo que el funcionamiento emocional es una en las que existe una mayor repercusión negativa, datos concordantes con los resultados obtenidos en la sintomatología emocional de

nuestra muestra.

En el módulo específico QLQ-BR23 las pacientes obtienen una puntuación en la escala de perspectiva de futuro de 53,81, dato similar al mostrado en publicaciones recientes, siendo ésta la escala más afectada (Charalambous et al., 2017; Q. Chen et al., 2018; Giese-Davis et al., 2011; Konieczny, Cipora, Sygit, et al., 2020; Mejía-Rojas et al., 2020; Villar et al., 2017) frente a imagen corporal y funcionamiento-disfrute sexual. Esto puede estar relacionado con la preocupación por la que las mujeres viven su proceso de enfermedad relacionado con la propia sintomatología emocional y cognitiva que les induce a tener pensamientos más negativos sobre la situación futura de su patología.

Considerando las escalas de síntomas, los efectos secundarios de la terapia sistémica (26,83) y la preocupación por la caída del pelo (20,87) fueron las más afectadas, tal y como señalan informes recientes (Q. Chen et al., 2018; Gavric & Vukovic-Kostic, 2016; Kirca & Kutlutürkan, 2018; Mejía-Rojas et al., 2020; Montagnese et al., 2021). Cabe señalar que un 85,3% de la muestra estaba en tratamiento activo de quimioterapia, datos que correlacionan con los obtenidos en las escalas de síntomas del cuestionario de calidad de vida aplicados. Estos datos, no se alinean con otras investigaciones que obtuvieron mejores puntuaciones en la escala de perspectiva de futuro, lo que consideramos puede deberse a la presencia de fuertes creencias religiosas y una gran esperanza de curación si reciben el tratamiento adecuado, y por ello, como resultado, tienen menos preocupaciones por su futuro (Hou et al., 2020).

En relación con la situación actual, el manejo terapéutico y su relación con la calidad de vida, observamos niveles inferiores en general en el grupo de pacientes que han recibido quimioterapia, frente a las que recibieron otro tipo de tratamiento (Q. Chen et al., 2018). Este hallazgo nos permite afirmar que el tratamiento con quimioterapia tiene un impacto más negativo en la calidad de vida de nuestra muestra.

Hallamos que un mayor número de ciclos de quimioterapia determinaban peores puntuaciones en las escalas de funcionamiento físico, imagen corporal y escala global de la salud. Además, esta variable también se relaciona con síntomas como la fatiga, las

náuseas, el estreñimiento, el dolor, síntomas del brazo y síntomas mamarios, por lo que, podemos concluir que a mayor dosis de poliquimioterapia, en cuanto a número de ciclos, más presencia sintomática y peor calidad de vida. Estudios recientes, (Gadisa et al., 2021; Gutiérrez-Hermoso et al., 2021; Whisenant et al., 2020; Zhang et al., 2018), abordan únicamente la afectación del primer ciclo, segundo y tercer ciclo de quimioterapia con la calidad de vida, a diferencia de nuestro estudio, que observa la relación de las variables con todos los ciclos de quimioterapia recibidos.

No encontramos relación entre el tipo de tratamiento quirúrgico y un efecto determinante o predictor en la calidad de vida de las pacientes, resultados similares a los encontrados en otros estudios (Arndt et al., 2005; Salibasic & Delibegovic, 2018).

Las pacientes sobrevivientes en situación de revisión, obtuvieron peores puntuaciones en escalas de síntomas como el dolor o los síntomas del brazo, además de presentar mayores niveles de ansiedad, todo ello relacionado con una mayor carga de síntomas mantenidos en el tiempo, datos que se asemejan a los encontrados en la literatura (Berger et al., 2020). También, a más tiempo transcurrido desde el diagnóstico mayor prevalencia de síntomas y mayor porcentaje de síntomas emocionales, y por tanto mayor afectación de la calidad de vida relacionada con la salud (Konieczny, Cipora, Roczniak, et al., 2020). Esto confirma que las mujeres en revisión llevaban más tiempo diagnosticadas, lo que parece explicar que a más tiempo desde el diagnóstico peores valores en los cuestionarios de calidad de vida utilizados.

En resumen, los tratamientos oncológicos que reciben las pacientes de cáncer de mama generan un impacto negativo en la calidad de vida de las mismas, siendo la quimioterapia, el posible factor predictor de una mayor perturbación frente a los otros tratamientos recibidos.

6.4.- Clúster de síntomas psiconeurológicos y calidad de vida de las pacientes.

La prevalencia de los SPN varía en las diferentes investigaciones llevadas a cabo dependiendo de varios factores como son el tipo de instrumento utilizado, el tamaño y características de la muestra, así como, el momento en el que se realiza la recogida de datos. Aun así, los datos de prevalencia determinados en nuestra muestra están en consonancia con los publicados en aquellos trabajos que confirman la existencia de este conjunto sintomatológico en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama.

Podemos confirmar que las pacientes con cáncer de mama experimentan un clúster de síntomas neuropsicológicos: problemas del sueño, fatiga, ansiedad, dolor, sintomatología depresiva y deterioro cognitivo, concurrente durante el proceso activo de tratamiento oncológico, que conforman una unidad indisoluble con repercusiones perturbadoras en el funcionamiento emocional, físico, cognitivo y social (Fiorentino et al., 2011; Kissane et al., 2004).

Además, hemos podido demostrar que los síntomas que correlacionan y coexisten, se asocian y generan un mayor impacto negativo en el devenir de su propia enfermedad y directamente en la calidad de vida de las pacientes en las diferentes dimensiones y escalas que la componen, siendo esta afectación a nivel holístico e integral sobre las diferentes áreas de funcionamiento humano. Los síntomas de los pacientes con cáncer a menudo aparecen simultáneamente en lugar de como un solo síntoma, y estos síntomas en combinación también afectan la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Un grupo de síntomas se ha descrito como más de dos síntomas que aparecen simultáneamente y están relacionados entre sí (M. Dodd et al., 2001). Los síntomas dentro del grupo pueden o no tener la misma etiología, pero un grupo de síntomas puede tener un mayor impacto en la calidad de vida que un solo síntoma (Deshields et al., 2011; M. J. Dodd et al., 2010; G.-D. Kim & Kim, 2011). Cuando los síntomas se "agrupan", se acelerarán o potenciarán entre sí a través de factores fisiológicos, psicológicos, conductuales o socioculturales. Este impacto colectivo de un clúster puede

tener un efecto sinérgico negativo y afectar la vida diaria y la función del paciente (Bjerkeset et al., 2020).

Se han identificado varios grupos de síntomas de cáncer en la investigación utilizando análisis estadísticos para identificar las relaciones entre los síntomas. Algunos de estos mismos grupos de síntomas se observan comúnmente en la práctica clínica. El grupo de SPN que incluye dolor concurrente, fatiga, deterioro cognitivo y trastornos del sueño, coexiste a menudo con trastornos del estado de ánimo de ansiedad y/o depresión y se describe en la literatura como el grupo de síntomas de cáncer más común y evidente en la práctica clínica, ya que estos síntomas se encuentran entre los más frecuentemente reportados por los pacientes (H. J. Kim et al., 2012; Kwekkeboom, 2016; Thomas et al., 2014)

Nuestros resultados en este sentido son afines a las investigaciones en este campo que concluyen que entre los síntomas que afectan negativamente la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama se encuentran la depresión, ansiedad, la disfunción cognitiva, la fatiga, el dolor y los problemas del sueño. En algunos casos además de ha señalado la posibilidad de que este clúster pueda contribuir a un aumento de la mortalidad (Hansen et al., 2012). Por otro lado, los avances en la detección temprana y las terapias sistémicas han llevado a un aumento de la tasa de supervivencia a largo plazo. Sin embargo, para algunas de estas mujeres, la supervivencia se combina con la persistencia de síntomas angustiantes, como ansiedad, depresión, fatiga, dolor, trastornos del sueño y deterioro cognitivo (M. J. Dodd et al., 2010; H. J. Kim et al., 2012). Aproximadamente el 24-68% de las mujeres reportan niveles clínicamente significativos de estos síntomas, conocidos como SPN, a lo largo del tratamiento (Zhou et al., 2015)

Pero por otra parte, también hemos podido constatar que la forma de agrupar los síntomas varía en muchos casos entre los diferentes estudios. Analizando esta información, podemos sintetizar que este aspecto puede estar influido por el uso de diferentes herramientas de evaluación, porque se han realizado sobre diferentes poblaciones de cáncer y también, sobre distintas fases de la enfermedad. En una revisión

sistemática reciente se ha señalado la existencia de un grupo de SPN en mujeres con cáncer de mama y se ha evidenciado que los síntomas que lo componen varían entre los diferentes estudios (W. K. W. So et al., 2021). Esta gran variabilidad en los resultados de los diferentes estudios reside en que se realizan diferentes diseños (transversales, longitudinales), se utilizan diferentes instrumentos de medición de síntomas, los análisis estadísticos varían, se estudia la enfermedad en diferentes momentos, los pacientes están sometidos a distintos tipos de tratamiento, son de diferentes culturas etc., lo que hace difícil la comparación entre ellos (W. K. W. So et al., 2021). Sin embargo, sí está clara la existencia de un conjunto de síntomas SPN que afectan de manera importante a la calidad de vida. Aunque se utilizaron diferentes enfoques analíticos en investigaciones anteriores, nuestro hallazgo de un cúmulo somático es convergente con la literatura existente.

En este sentido, en nuestro estudio partimos de la premisa de que se hace necesaria la agrupación de síntomas teniendo en cuenta grupos homogéneos en cuanto a las fases de la enfermedad y tipo de patología oncológica. En nuestro caso la muestra es homogénea por el tipo de patología, cáncer de mama, y la gran mayoría de la muestra se encuentra en tratamiento activo principalmente de poliquimioterapia en regímenes estándar. Identificamos a su vez varios subgrupos de pacientes (dimensiones SPN) con experiencias de SPN mediante análisis factorial. En términos de identificación empírica de grupos de síntomas, el análisis factorial se ha utilizado con frecuencia en oncología (H. J. Kim et al., 2013).

Aunque todos los SPN se relacionan entre sí, el análisis factorial realizado mostró tres subgrupos de síntomas dentro del clúster, que se explicaron con el 73.4% de la varianza: ansiedad estado y ansiedad rasgo (SPN-1), deterioro cognitivo, dolor y fatiga (SPN-2) y problemas de sueño (SPN-3: calidad de sueño e insomnio). La depresión se encuentra explicada a partes iguales por SPN-1 y SPN-2. Estos resultados respaldan la siguiente hipótesis: los grupos de síntomas se componen de grupos estables, son relativamente independientes de otros grupos y pueden revelar dimensiones

subyacentes específicas de los síntomas. Las relaciones entre los síntomas dentro de un grupo debe ser más fuerte que las relaciones entre los síntomas a través de diferentes agrupaciones. Esta idea fue propuesta por Kim et al., (H.-J. Kim et al., 2005) aunque no fue comprobada estadísticamente, tal y como hemos hecho en este trabajo.

La agrupación sintomatológica del clúster en tres dimensiones de nuestro estudio, si bien, coincide con la consideración de la existencia de diferentes clúster y sus dimensiones en la literatura científica, difiere sin embargo en la propia agrupación. Así, algunos autores como Kim et al., engloban los síntomas depresivos, deterioro cognitivo, fatiga, insomnio y dolor (H. Kim et al., 2009; H. J. Kim et al., 2012). En otros estudios como los llevados a cabo por Nho et al., en 2018 describen un grupo compuesto por ansiedad y depresión y la fatiga y el dolor se encuentran en grupos separados (J. H. Nho et al., 2018). Evangelista y Santos (Evangelista & Santos, 2012), a través del análisis factorial de los datos, observaron tres agrupaciones distintas: el factor 1 correspondía a los síntomas psicoemocionales y se agrupa como depresión, confusión, ira, tensión, fatiga y síntomas mamarios; el factor 2 correspondía a los síntomas físicos, que incluyen dolor, disnea, síntomas del brazo e insomnio y finalmente, el factor 3 correspondía a síntomas gastrointestinales (inapetencia, diarrea, náuseas y vómitos). En el estudio de Bjerkeset et al., (Bjerkeset et al., 2020), se identificó un subgrupo de mujeres que experimentaron un clúster de síntomas preespecificado de dolor, fatiga y angustia psicológica, identificando el término angustia psicológica como un término genérico para la ansiedad y/o los síntomas depresivos. Thomas et al., encontraron un grupo de ansiedad y depresión, un segundo con dolor, fatiga y problemas de sueño, además de un tercero relacionado con la nutrición (Thomas et al., 2014). En este trabajo de naturaleza longitudinal, Thomas et al., sometieron a un análisis factorial para identificar los clústers de síntomas a lo largo del tiempo. Los resultados en cuanto a la varianza explicada (superior al 70%) y el agrupamiento en dos de las dimensiones es coincidente con nuestros resultados en parte: al menos ansiedad siempre comporta un grupo generalmente unido a depresión (en nuestro caso DS se explicaba conjuntamente, pero

con implicación del SPN-1), dolor y fatiga tienden también generalmente a agruparse (aunque en su estudio lo hizo también con los problemas del sueño y para nosotros los problemas del sueño factorialmente compusieron una sola dimensión). La varianza explicada en el estudio de Thomas et al., es ligeramente inferior a la nuestra (Thomas et al., 2014).

En la revisión sistemática comentada anteriormente realizada por So et al., (W. K. W. So et al., 2021) se encontró que entre los grupos de síntomas más comúnmente informados entre los pacientes en tratamiento oncológico activo, se encontraban dolor-fatiga-trastornos del sueño y el grupo (ansiedad-depresión-preocupación-tristeza-nerviosismo-irritabilidad), subgrupos encontrados en nuestro estudio aunque en diferentes dimensiones. No se destaca aquí el deterioro cognitivo, que como se explicará más adelante, es un síntoma muy significativo en las pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento con quimioterapia. En esta revisión (W. K. W. So et al., 2021) se proporcionó una visión general de una serie de grupos de síntomas comunes que se identificaron en estudios de pacientes con cáncer de mama, mostrando que la alteración del dolor-fatiga-sueño y el grupo psicológico se encuentran entre los grupos de síntomas más comunes identificados. Un hallazgo notable fue que la alteración de la fatiga-sueño y los grupos psicológicos a menudo se informaron entre los pacientes en las tres etapas a lo largo del proceso de tratamiento del cáncer, e incluso antes del inicio del tratamiento del cáncer. Estos hallazgos indican que es probable que estos grupos de síntomas sean el resultado tanto del cáncer en sí como de los efectos perjudiciales de su tratamiento. Específicamente, se encontró que el dolor, la fatiga y los trastornos del sueño comúnmente coexisten, tanto antes como durante el tratamiento del cáncer. Esta observación es consistente con hallazgos anteriores, y sugiere que estos síntomas se encuentran entre los más prevalentes en pacientes con cáncer que reciben tratamiento (Kwekkeboom et al., 2010). Curiosamente, varios de los estudios incluidos en la revisión de So et al., (W. K. W. So et al., 2021) informaron que la alteración de la fatiga-sueño continuó afectando a los pacientes con cáncer incluso después de haber completado el

tratamiento y dos de los estudios mostraron que además el dolor se asoció con este grupo (Albusoul et al., 2017; Starkweather et al., 2017). Se ha comprobado que el dolor es un factor significativo tanto en la fatiga como en el insomnio, motivo que puede explicar que en nuestro clúster se encuentre explicado factorialmente en la dimensión junto a fatiga y deterioro cognitivo en SPN-2, aunque bien podría estar en SPN-3 según la literatura (S. L. Beck & Schwartz, 2000). En la evolución del trabajo en el área de manejo de síntomas, Beck y Schwartz (S. L. Beck & Schwartz, 2000) realizaron un estudio transversal de 84 pacientes hospitalizados y ambulatorios. Ellos examinaron el efecto de la intensidad del dolor sobre la fatiga y la calidad del sueño. Existía una diferencia significativa en la calidad global del sueño y la fatiga según el grado de intensidad del dolor. La peor calidad de sueño y la fatiga se asociaron con dolor intenso. Los investigadores concluyeron que el dolor es un factor importante que contribuye a fatiga e insomnio. Además, los estudios que incluyeron evaluaciones longitudinales de los síntomas experimentados por las pacientes con cáncer de mama revelaron la persistencia de la agrupación de síntomas de dolor, alteración del sueño y fatiga, tanto durante el tratamiento del cáncer como después de su finalización (Albusoul et al., 2017; H.-J. Kim et al., 2008). Del mismo modo, los estudios que incluyeron evaluaciones longitudinales de los síntomas encontraron que los síntomas psicológicos, en particular la ansiedad y la depresión, estaban presentes antes, durante y/o después del tratamiento (Chow et al., 2019; Li et al., 2020; Mazor et al., 2018; Starkweather et al., 2017). Se ha sugerido previamente que estos dos síntomas psicológicos coexisten con la alteración del dolor, la fatiga y el sueño, y la gravedad de cada grupo de síntomas se vio exacerbada por la aparición de otro (Fiorentino et al., 2011). Esta coexistencia ha sido confirmada en nuestro estudio.

Investigaciones anteriores han intentado responder a la pregunta de por qué ciertos grupos de síntomas, como los trastornos del sueño, el del dolor-fatiga y el grupo psicológico, tienden a coexistir a lo largo de la trayectoria del cáncer. Tal co-ocurrencia de grupos o subgrupos de síntomas podría ser causada potencialmente por alteraciones

en ciertas vías moleculares asociadas con estos dos grupos mencionados, como la desregulación del funcionamiento del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, la neurotransmisión alterada de serotonina o el aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias (Clevenger et al., 2018; Kwekkeboom et al., 2018; Miaskowski & Aouizerat, 2012; Roerink et al., 2017; Schrepf et al., 2015). De hecho, una revisión anterior también demostró que las citoquinas proinflamatorias y los marcadores inmunitarios podrían estar relacionados con la agrupación de síntomas asociados con el tratamiento del cáncer (Lynch Kelly et al., 2016). Es probable que los síntomas en estos grupos sean causados por vías biológicas comunes mencionadas anteriormente, por lo que las alteraciones en estas vías pueden conducir a la expresión concurrente de ambos grupos de síntomas. Este patrón de vías compartidas podría explicar potencialmente por qué estos dos grupos de síntomas a menudo coexisten. Lo que si parece tener claridad es que, la fatiga, el dolor (para nosotros SPN-2) y el insomnio (SPN-3) pueden tener efectos directos e indirectos sobre los síntomas psicológicos (SPN-1) en consonancia con resultados recientes (J. H. Nho et al., 2018).

Sandford et al., (Sanford et al., 2014) realizaron un estudio longitudinal prospectivo del sueño, la fatiga, la depresión, la ansiedad y el deterioro cognitivo percibido en pacientes con cáncer de mama sometidos a quimioterapia, en el que podríamos encontrar una similitud dimensional (SPN-1,2 y 3). Encontraron que un peor estado funcional y calidad de vida se asoció con una puntuación más alta en la escala de síntomas.

En la investigación sobre el clúster de síntomas llevado a cabo por Dong et al., (Dong et al., 2016) encontraron tres subgrupos sintomáticos similares a nuestras dimensiones. El grupo SPN-1, que ellos denominaron grupo emocional fue un predictor más fuerte de la calidad de vida general que los otros grupos. El grupo fatiga-dolor fue un predictor más fuerte de la salud general (escala GHS) que los otros grupos. El SPN-2, que ellos denominaron grupo cognitivo y la fatiga-dolor predijeron el funcionamiento físico (escala PF), el funcionamiento del rol (escala RF) y el funcionamiento social (escala

SF). Estos resultados son coincidentes con los obtenidos en nuestro estudio ya que la correlación encontrada entre SPN-2 y QLQ-C30-1 fue máxima: cuanto mayor era la puntuación en SPN-2 (es decir, cuanto peor es la valoración en dolor, fatiga y deterioro cognitivo), menor es la puntuación media en QLQ-C30-1 (es decir, peor la valoración de PF y RF). Algo muy similar ocurrió entre SPN-1 (ST y SA) y QLQ-C30-2 (EF y CF) cuya correlación es máxima aunque también correlaciona con QLQ-C30-1. A diferencia de Dong et al., (Dong et al., 2016) aunque el subgrupo emocional SPN-1 es un importante predictor, es SPN-2 en nuestro caso el predictor más fuerte de la calidad de vida general que los otros subgrupos o dimensiones.

Cada síntoma aislado influye en el deterioro de la calidad de vida de las pacientes, pero si se contemplan los síntomas de manera conjunta su impacto es aún más significativo. Todos los síntomas que forman parte del grupo SPN y las escalas funcionales de calidad de vida correlacionan entre sí en nuestro estudio. El estudio actual indica un grupo de pacientes con un riesgo simultáneo de ocho SPN durante el tratamiento del cáncer y con serias repercusiones sobre la calidad de vida. Previamente se ha informado que los pacientes con trastornos psiconeurológicos de alta intensidad sintomática experimentaron las limitaciones más serias en su rendimiento funcional en todo tipo de actividades diarias (H. J. Kim et al., 2012). De manera similar, Miaskowski et al. (Miaskowski et al., 2006) informaron que los pacientes en el subgrupo de alta intensidad de síntomas tenían las puntuaciones más bajas de calidad de vida y que el subgrupo de todos los pacientes con baja intensidad tenía los mejores resultados en calidad de vida y estado funcional. Varios estudios han demostrado que el número de síntomas informados se asoció inversamente con los resultados de los pacientes, como estado funcional o calidad de vida (H. Kim et al., 2009; H. J. Kim et al., 2012). Tomado juntos, el efecto nocivo de la alta intensidad de SPN en los resultados del paciente es evidente, y manejar esos síntomas de manera efectiva puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama.

En algunos estudios se habla de que los síntomas se mantienen estables a lo largo del

tiempo (Browall et al., 2017; H.-J. Kim et al., 2008)(Browall et al., 2017; S. H. Kim et al., 2008), en otros se muestran como dinámicos. Pero, algunos estudios han demostrado que esta situación puede mejorar. Berger et al (Berger et al., 2020) han demostrado que la prevalencia y la gravedad de los síntomas disminuye con el tiempo y que la calidad de vida también mejora con el tiempo, pero a pesar de que la experiencia de los síntomas fue dinámica y a pesar de la gravedad leve, los síntomas centrales (fatiga, dolor, trastornos del sueño, deterioro cognitivo y ansiedad) y los grupos persistieron al menos durante 1 año, y la salud física estuvo por debajo de las normas generales de la población. A las sobrevivientes de cáncer de mama con síntomas persistentes únicos y concurrentes se les debe enseñar a manejar los patrones de síntomas a lo largo del tiempo porque es posible que no se resuelvan en menos de 1 año.

En nuestro estudio, mediante el análisis factorial, se encontraron dos dimensiones en calidad de vida: una dimensión funcional principalmente física (FF and RF) y otra cognitiva emocional (EF and CF). Estas dimensiones correlacionaron con los tres subgrupos de SPN encontrados, lo que corrobora que en nuestras pacientes existe afectación funcional tanto a nivel físico como cognitivo-emocional. Podemos afirmar que, la calidad de vida es menor en pacientes con cáncer de mama con mayores grados de síntomas que en aquellas con menores grados de síntomas, en línea con los resultados de la literatura científica y como estos síntomas concurrentes son la causa de la reducción de la calidad de vida y el estado funcional en pacientes con cáncer de mama (M. J. Dodd et al., 2010; G.-D. Kim & Kim, 2011; J. H. Nho et al., 2018).

La importancia de este hallazgo radica en que estos grupos de síntomas presentes durante los tratamientos deben ser evaluados y manejados de manera conjunta, si nuestro objetivo es mejorar el bienestar de nuestras pacientes y el abordaje terapéutico integral de la enfermedad. Este aspecto ya ha sido señalado como prioritario en investigaciones bastante recientes sobre poblaciones de cáncer de mama que fomentan esta estrategia de conjunto y que priorizan el análisis de estos síntomas de forma agrupada, dado que es de gran importancia y constituyen la fundamentación para el

desarrollo de estrategias de mejora y control de la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama (Al Qadire et al., 2021; M. J. Dodd et al., 2001). Lo que nos lleva a considerar que el impacto de este clúster de síntomas, o conjuntos de síntomas puede ser acumulativo y debilitante para el paciente y mucho más grave y persistente que los síntomas individuales.

La identificación de los grupos de síntomas y su relación con las características del paciente, puede conducir a una mejor interpretación de la clínica de los síntomas y proporcionar una mayor comprensión de la planificación de futuras intervenciones (J. Nho et al., 2018).

En la literatura científica, muchos estudios recomiendan a los profesionales sanitarios que tratan a estos pacientes con este tipo de patología, analizar los síntomas en su conjunto y, por tanto, proporcionar una mayor cantidad de información en referencia a lo que el paciente puede necesitar y afrontar. Entender los síntomas como grupo puede guiar a los profesionales sanitarios, a desarrollar intervenciones más específicas y efectivas para un grupo completo de síntomas, en lugar de enfocarse en uno solo (Aktas et al., 2010; Evangelista & Santos, 2012; H.-J. Kim et al., 2008; Kwekkeboom, 2016; Park, 2015; W. K. W. So et al., 2021; Sullivan, CW, Leutwyler, H., Dunn, LB, Cooper, BA, Paul, SM, Conley, YP, ... y Miaskowski, 2017).

Además, los profesionales sanitarios deben actualizar su enfoque de la educación del paciente y la familia para incluir la agrupación de síntomas. Los pacientes deben ser conscientes de que ciertos síntomas coexisten y están relacionados entre sí. Anticipar con precisión la co-ocurrencia de los síntomas ayudará a los pacientes a prepararse y tal vez estar menos angustiados por la aparición de grupos de síntomas (Kwekkeboom, 2016). Los pacientes que no son conscientes de los grupos de síntomas pueden asumir que no están tolerando el tratamiento tan bien como deberían o preocuparse de que no están respondiendo al tratamiento y que su enfermedad está progresando. Para hacer frente mejor a la carga general de síntomas, los pacientes deben comprender las etiologías de síntomas compartidos y cómo los síntomas individuales o sus estrategias de tratamiento

pueden contribuir a la aparición, el empeoramiento o la mejora de los síntomas relacionados. Este conocimiento puede ayudar a los pacientes a priorizar entre múltiples estrategias de autocuidado. Del mismo modo, los profesionales sanitarios deben esforzarse por organizar recomendaciones de autocuidado basadas en síntomas múltiples (agrupados) en lugar de únicos. Es decir, en lugar de enseñar varias estrategias de manejo de síntomas únicos, se deben coordinar las instrucciones de autocuidado centrándose en estrategias que pueden ser efectivas en múltiples síntomas agrupados (Kwekkeboom, 2016). Al seleccionar los tratamientos, se deben considerar el rango de síntomas reportados y buscar el menor número de estrategias que se puedan aplicar efectivamente al grupo de síntomas.

6.5.- Clúster de síntomas psiconeurológicos y variables de tipo clínico.

Finalmente nos propusimos determinar la relación entre diferentes variables clínicas y los subgrupos o dimensiones de síntomas con la intención de poder encontrar predictores de estos subgrupos de síntomas.

Los síntomas individuales y los grupos de síntomas son dinámicos y pueden cambiar a lo largo de la trayectoria del tratamiento. En particular, el dolor, la fatiga, la alteración del sueño, el deterioro cognitivo, la depresión y la ansiedad pueden ser más graves durante el tratamiento activo, como la quimioterapia (Berger et al., 2020). Por lo tanto, pensamos podía ser útil estudiar los síntomas en un momento particular del ciclo cuando se espera que los síntomas sean más graves. Se encontró relación entre la quimioterapia y el grupo SPN-3 (concretamente insomnio, y calidad del sueño), además de con imagen corporal. Además, se encontró una relación entre el número de ciclos de quimioterapia y el grupo de síntomas SPN-2 (es decir con dolor, fatiga y deterioro cognitivo).

De entre las diferentes opciones de tratamiento, la quimioterapia ha demostrado que presenta efectos adversos, pero además, de estos efectos relacionados con el

tratamiento, los pacientes experimentan múltiples síntomas físicos, emocionales y cognitivos concurrentes, relacionados con los tratamientos y/o con la propia enfermedad que afectan negativamente a la calidad de vida de nuestra muestra tal y como otros autores han referenciado (Jalali et al., 2007; Li et al., 2020; Sanford et al., 2014; Starkweather et al., 2017)

La quimioterapia como modalidad de tratamiento, se ha descrito como un predictor de la intensidad de los SPN (H. Kim et al., 2009; Lee et al., 2020). Incluso, la recepción de quimioterapia se ha establecido como predictor significativo del clúster SPN de naturaleza más somática (es decir, dolor, fatiga y problemas de sueño) a lo largo del tiempo y la aplicación de ciclos de quimioterapia en el mes anterior a la detección de los síntomas puede precedir síntomas somáticos más intensos, incluyendo dolor, fatiga y problemas de sueño (Thomas et al., 2014). En nuestro análisis, tanto cada grupo del clúster por separado, como el clúster en su conjunto permite determinar tanto el tratamiento con quimioterapia como el número de ciclos recibidos como predictores somáticos tanto en SPN-3 (calidad de sueño e insomnio) como en SPN-2 (dolor, fatiga y deterioro cognitivo, éste último en el análisis del clúster en su conjunto, al igual que SPN-1).

Respecto a SPN-3 y SPN-2, se ha demostrado que independientemente de los subgrupos de síntomas analizados, los trastornos del sueño, el dolor, el deterioro cognitivo y la fatiga están presentes en las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia. En la investigación de Trudel-Fitzgerald et al., (Trudel-Fitzgerald et al., 2013) sobre la evolución de síntomas en los 18 meses siguientes a la administración de quimioterapia, encontraron que las pacientes que no recibían quimioterapia mostraron puntuaciones de insomnio significativamente más bajas que los pacientes de los grupos de quimioterapia, niveles más bajos de fatiga, en comparación con todos los demás grupos de tratamiento, así como también, un menor nivel de dolor.

Así, Langford et al., (Langford et al., 2016) estudiaron una muestra de mujeres

con cáncer de mama que recibían quimioterapia para identificar subgrupos de mujeres con experiencias distintas con el grupo de síntomas de dolor, fatiga, alteración del sueño y síntomas depresivos y evaluar las diferencias en las características demográficas y clínicas. Se encontraron tres subgrupos que se denominaron clases latentes “baja”, “moderada” y “alta”. En promedio, y en relación con las otras clases latentes, las puntuaciones de gravedad para el dolor, la fatiga, la alteración del sueño y los síntomas depresivos reflejaron las etiquetas "bajo", "moderado" y "todo alto". Sin embargo, los tres subgrupos informaron niveles clínicamente significativos de calidad deficiente y alteración del sueño y puntuaciones de fatiga de moderada a alta. El hallazgo de niveles clínicamente significativos de trastornos del sueño en las tres clases es consistente con trabajos previos (M. J. Dodd et al., 2010) y destaca la importancia de la evaluación y el manejo continuos de este síntoma. En la dimensión SPN-2, la prevalencia de dolor en la muestra fue significativa. En el estudio de Langford et al., (Langford et al., 2016) mencionado anteriormente, en todas las clases, casi dos tercios de los pacientes informaron haber experimentado dolor en la semana posterior a la administración de quimioterapia. Al igual que en nuestro estudio, las pacientes informaron de dolor relacionado con el cáncer o con su tratamiento actual de quimioterapia. Pero si bien está determinada la relación dolor y fatiga, en nuestra dimensión SPN-2 estos correlacionan claramente con el deterioro cognitivo y ésta correlaciona con la dimensión SPN-3.

Este síntoma, el deterioro cognitivo, aunque por separado, ya ha sido relacionado en la literatura existente con tratamiento con quimioterapia, de tal forma que a más ciclos de quimioterapia mayores puntuaciones de deterioro cognitivo en todas las escalas del FACT-Cog (Ahles et al., 2012; Megari, 2021; Oh, 2017; Reece et al., 2013; Rodríguez Martín et al., 2020; W. K. W. So et al., 2010; Yang & Hendrix, 2018; Zhang et al., 2018). El tratamiento de quimioterapia, no el resto de los tratamientos recibidos por las pacientes, se asoció con un peor impacto en las deficiencias cognitivas percibidas, comúnmente conocida como quimiocerebro, que se manifiesta en la disminución de la memoria, concentración, atención y función ejecutiva (Boscher et al., 2020; Janelins et

al., 2011; Jim et al., 2012; Keetile et al., 2021; Klemp et al., 2018; Koppelmans et al., 2012; Shilling et al., 2005; Syarif et al., 2021; Wagner et al., 2020; Wefel et al., 2010). Nuestros resultados sobre la evaluación subjetiva de las quejas cognitivas demuestran que existe una relación entre el grupo de pacientes sometidas a quimioterapia que recibieron más de cuatro ciclos de quimioterapia con PCI, de acuerdo con los estudios que examinaron esta relación. Lange et al. (2016) (Lange et al., 2016) mostraron que el grupo que recibió quimioterapia tuvo un aumento significativamente mayor en las quejas cognitivas subjetivas después del tratamiento que el grupo sin quimioterapia, y que los grupos sanos en la subescala PCI. Además, se observó una disminución subjetiva clínicamente significativa en la puntuación de la subescala PCA principalmente en el grupo con quimioterapia usando FACT-Cog. En el estudio de Tong et al. (2020) (Tong et al., 2020), los pacientes con quimioterapia se desempeñaron significativamente peor después de la quimioterapia en FACT-Cog. En línea con lo publicado hasta la fecha nuestros resultados corroboran que PCI es uno de los síntomas más comunes que ocurren entre las mujeres con cáncer de mama durante los primeros 18 meses de terapia (Li et al., 2020) y que este síntoma es relativamente estable durante todo el tratamiento. Algunos estudios incluso han encontrado que el rendimiento cognitivo de los pacientes con cáncer de mama disminuyó significativamente un mes después de la quimioterapia (Tong et al., 2020).

Pero es más, como indicamos anteriormente, podemos correlacionar SPN-2 y SPN-3. Hay estudios de grupos de síntomas en pacientes con cáncer de mama que han incluido la función cognitiva, es decir, alteración cognitiva, insomnio, estado de ánimo deprimido, dolor y fatiga como parte del análisis. Estos estudios identificaron un subgrupo de pacientes que obtuvieron una puntuación relativamente alta en todos los síntomas evaluados y excedieron los puntos de corte establecidos para la gravedad clínicamente significativa de los síntomas durante el tratamiento con quimioterapia (H. J. Kim et al., 2012). Nuestros hallazgos sugieren que este subgrupo de pacientes es física y psicológicamente de alto riesgo. En el estudio de Kim et al., (H. J. Kim et al., 2012) se

identificaron cuatro subgrupos de pacientes con distintos patrones de experiencia según intensidad sintomática de SPN (estado de ánimo deprimido, trastornos cognitivos, fatiga, insomnio y dolor) que fueron consistentemente identificados a lo largo de la trayectoria del tratamiento con quimioterapia.

Respecto al SPN-1 (ansiedad estado y ansiedad rasgo) en el análisis por separado no mostraron relación con las variables clínicas, aunque si lo hicieron en el análisis conjunto, por lo que esta dimensión más de naturaleza psicológica emocional, cuando aparece agrupada con otros síntomas contribuye al conjunto empeorando los mismos. Es decir, hay un claro empeoramiento marcado de SPN-2 y SPN-3 al intervenir SPN-1 en el clúster. Los síntomas ansiosos en sus dos dimensiones, se vinculan también al tratamiento con quimioterapia, correlacionando además con el número de ciclos recibidos, aunque insistimos, en el análisis en conjunto del clúster. Respecto a la sintomatología depresiva, ya se indicó que factorialmente se explicaba tanto por SPN-1 como SPN-2.

La ansiedad, como uno de los síntomas emocionales más comunes en pacientes con cáncer de mama (Burgess et al., 2005; Dastan & Buzlu, 2012; Pitman et al., 2018a) se ha asociado al tratamiento con quimioterapia. La ansiedad y la depresión pueden estar presentes como una reacción al diagnóstico inicial de cáncer o recurrencia, en respuesta a la presencia de otros síntomas, como resultado de los efectos fisiológicos de algunos tratamientos. Trabajos previos encuentran resultados que indican que el cáncer de mama y el tratamiento relacionado con quimioterapia tuvieron mayores efectos negativos sobre el bienestar psicológico de los pacientes respecto a otros tratamientos (W. K. W. So et al., 2009). Incluso se ha demostrado que estos trastornos psicológicos pueden reducir la eficacia de la quimioterapia por alteración de la secreción neuronal y hormonal durante el estrés (Su et al., 2005). Los hallazgos de nuestro estudio muestran la importancia de evaluar el bienestar psicológico de la población.

Si consideramos en conjunto SPN-1, SPN-2 y SPN-3 encontramos, como comentamos en la sección anterior una similitud con los resultados encontrados por

Sandford et al., (Sanford et al., 2014) que en su estudio longitudinal prospectivo del sueño, la fatiga, la depresión, la ansiedad y el deterioro cognitivo percibido en pacientes con cáncer de mama sometidos a quimioterapia, concluyeron que la mayoría de los síntomas empeoraron durante la quimioterapia, aunque no la ansiedad en este caso, a diferencia de nuestro estudio. Encontraron que, con la excepción de la ansiedad, la coherencia del grupo de síntomas fue apoyada por patrones similares de gravedad y cambio a lo largo del tiempo en estos síntomas (tendencia para la calidad del sueño). Los participantes con puntuaciones más altas en el índice de conglomerado de síntomas experimentaron una mayor carga de síntomas durante y después de la quimioterapia. Pero a diferencia de lo anterior, en el estudio de Berger et al., (Berger et al., 2020), la ansiedad persistió y fue un síntoma central hasta incluso un año después del tratamiento con quimioterapia. En este estudio (Berger et al., 2020) que realizaron sobre pacientes con cáncer de mama con diferentes tratamientos se encontró, en línea con nuestros resultados respecto al tratamiento con quimioterapia, un hallazgo significativo a 1 año, que fue la prevalencia y la gravedad de la fatiga, la alteración del sueño, el dolor, el deterioro cognitivo y la ansiedad en más del 20% de la muestra, habiéndose agravado estos mismos desde el primer mes tras la recepción de la quimioterapia. Estudios previos informaron que los síntomas volvieron al valor basal 1 año después de la quimioterapia, pero fueron más altos que en los controles libres de cáncer que no tuvieron este tratamiento (Ancoli-Israel et al., 2014). Los grupos de síntomas analizados por Berger et al., (Berger et al., 2020) tuvieron naturaleza dinámica y al mes de recibir el tratamiento con quimioterapia se unieron dolor, fatiga, deterioro cognitivo y alteraciones del sueño y un año después de la línea de base, la ansiedad se reincorporó a este grupo y, sorprendentemente, fue el síntoma central. Este grupo incluye probablemente los efectos secundarios conocidos de la quimioterapia (Berger et al., 2020).

A través de los datos analizados, pudimos observar que el tratamiento para el cáncer de mama, si bien es eficiente, genera una serie de efectos secundarios que pueden afectar negativamente la calidad de vida de las pacientes (Sanford et al., 2014), incluso

años después del final del tratamiento (Evangelista & Santos, 2012). Asociamos una calidad de vida más pobre entre las pacientes que reciben quimioterapia que puede ser el resultado de efectos secundarios más graves del tratamiento y una autoestima más pobre porque los efectos secundarios del tratamiento a menudo implican cambios en apariencia física. Los hallazgos fueron consistentes con estudios previos que afirman esta relación (So et al., 2009). Apoyamos con nuestros resultados, estudios que determinaron que la evaluación e intervención tempranas que abordan los grupo de síntomas (frente a los síntomas individuales) pueden tener un mayor impacto en el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes con puntuaciones en el índice de conglomerados de síntomas más altas (Sanford et al., 2014).

7. CONCLUSIONES

7.- CONCLUSIONES.

- La media de edad de las pacientes es de 53,31 años, la mayoría están casadas, con formación académica y más de la mitad en situación laboral activa. Existe una mayor afectación de la mama izquierda, la gran mayoría han recibido cirugía conservadora, el estadio más frecuente es el II seguido del I y mayoritariamente se encuentran recibiendo tratamiento adyuvante con quimioterapia fundamentalmente.
- Casi tres tercios de la muestra presentaron una deficiente calidad del sueño y casi la mitad sintomatología compatible con insomnio. Las pacientes con menor edad, que se encontraban en situación de revisión, que recibieron la modalidad de tratamiento de quimioterapia, y dentro del mismo, 4 ciclos o más, mostraron una peor calidad del sueño y mayor prevalencia de síntomas de insomnio.
- Además de los problemas de sueño, la fatiga fue el síntoma más perturbador estando presente en casi el 70% de las pacientes de la muestra. Estos síntomas coexistieron con altos niveles de ansiedad, síntomas depresivos y deterioro cognitivo percibido.
- Las pacientes sufrieron repercusiones negativas sobre las escalas funcionales y sintomáticas de la calidad de vida relacionada con la salud. La escala global de la salud, el funcionamiento emocional y la perspectiva de futuro fueron las escalas funcionales más afectadas. Sintomáticamente, las peores puntuaciones se obtuvieron para insomnio, fatiga, dolor, estreñimiento, preocupación por la caída del pelo y los efectos secundarios de la terapia sistémica, aspectos que pueden repercutir negativamente en el proceso de recuperación de su enfermedad e incluso en la eficacia de los tratamientos.

- Un peor estado de salud y menores puntuaciones de calidad de vida se asociaron con la situación clínica actual de revisión o recidiva, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, estadiaje más avanzado de la enfermedad, la modalidad de tratamiento de quimioterapia y el número de ciclos recibidos (4 o más). Las pacientes presentaban un menor nivel de calidad de vida en la escala global de salud y en esferas de funcionamiento físico, imagen corporal, además de peores puntuaciones, en síntomas como fatiga, náuseas, estreñimiento, dolor, síntomas mamarios y síntomas del brazo.
- El presente estudio identificó un patrón específico de grupos de síntomas psiconeurológicos (clúster de síntomas) agrupados en dimensiones que influyen negativamente en la calidad de vida de las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. A través del análisis factorial de los datos, se observaron tres dimensiones distintas del clúster. La dimensión 1 (SPN-1) corresponde a los síntomas psicoemocionales (ansiedad estado y ansiedad rasgo). La dimensión 2 (SPN-2) corresponde a los síntomas dolor, fatiga y deterioro cognitivo y finalmente, la dimensión 3 corresponde a síntomas relacionados con la perturbación del sueño (calidad subjetiva del sueño e insomnio). Este clúster y sus dimensiones de agrupamiento es concurrente durante el proceso activo de tratamiento oncológico, y conforma una unidad indisoluble con repercusiones perturbadoras en el funcionamiento emocional, físico, cognitivo y social.
- La quimioterapia como modalidad de tratamiento, se ha descrito como un predictor de la intensidad del clúster de síntomas psiconeurológicos.

- Podemos afirmar que, la calidad de vida es menor en pacientes con cáncer de mama con mayores grados de síntomas y que estos síntomas concurrentes son la causa de la reducción de la calidad de vida y el estado funcional en pacientes con cáncer de mama. Cada síntoma aislado influye en el deterioro de la calidad de vida de las pacientes, pero si se contemplan los síntomas de manera conjunta su impacto es aún más significativo. Todos los síntomas que forman parte del clúster de síntomas psiconeurológicos y las escalas funcionales de calidad de vida correlacionan entre sí en nuestro estudio.
- Los resultados del estudio han generado nuevos conocimientos sobre las interrelaciones entre los síntomas físicos y psicológicos que podrían incorporarse en la evaluación y el manejo de los síntomas. La identificación de los grupos de síntomas y su relación con las características del paciente, puede conducir a una mejor interpretación de la clínica de los síntomas y proporcionar una mayor comprensión de la planificación de futuras intervenciones. Explorar la naturaleza de las relaciones entre la gama de síntomas físicos y psicosociales experimentados a través de la trayectoria del cáncer es un paso importante para optimizar la atención del cáncer.

8.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

8.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

El presente trabajo consiste en un estudio transversal elaborado en pacientes con cáncer de mama en tratamiento. Entre las limitaciones relacionadas con el diseño se encuentra la imposibilidad de inferir mecanismos causales. Un estudio de seguimiento longitudinal podría habernos permitido determinar la influencia de diferentes factores sobre los síntomas PSN y la calidad de vida en diferentes momentos de la enfermedad (antes, durante y después de los tratamientos). Esto ayudaría a diseñar y optimizar las estrategias para el manejo de los síntomas que presentan las mujeres con cáncer de mama en cada momento de la enfermedad. Sin embargo, nuestros esfuerzos se centraron en reclutar el mayor número posible de pacientes con cáncer de mama en el periodo de estudio. No obstante, se necesitan futuras investigaciones que evalúen los cambios experimentados en estas pacientes en el número e intensidad de síntomas, así como su influencia en la calidad de vida.

Además, no se incluyó un grupo control de pacientes que no hubiesen recibido tratamiento con quimioterapia o con un diagnóstico diferente al del cáncer de mama. Esto podría haber ayudado a diferenciar mejor las puntuaciones de las pruebas utilizadas. También se podrían haber incluido pruebas objetivas para determinar por ejemplo el nivel de deterioro cognitivo de forma complementaria a las pruebas subjetivas. Se ha observado en la literatura científica el escaso uso de pruebas objetivas para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes con cáncer de mama.

Además de las limitaciones descritas, también hay que resaltar las fortalezas de nuestra investigación. En primer lugar, el tamaño de la muestra. El presente estudio contiene una muestra representativa de las mujeres con cáncer de mama en tratamiento activo. Esto ha permitido describir y analizar las características de diferentes grupos de síntomas generalizables. Asimismo, se ha encontrado una consistencia entre los grupos de síntomas identificados y los datos publicados en la literatura científica pudiendo identificar a su vez diferentes perfiles de síntomas en las mujeres con cáncer de mama en tratamiento.

9.- PROPUESTAS DE APLICABILIDAD Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

9.- PROPUESTAS DE APLICABILIDAD Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.

Como se ha comentado anteriormente, sería recomendable realizar futuros estudios de seguimiento longitudinal que permitan identificar grupos de síntomas por la intensidad en la que se presentan y comprobar su dinamismo a lo largo de los diferentes momentos de la enfermedad. Además, sería interesante determinar los factores que influyen en estos síntomas y en la calidad de vida en cada momento y con diferentes modalidades de tratamiento. La identificación de perfiles de mujeres predictores de síntomas y de la intensidad de éstos, permitiría diseñar estrategias de intervención adecuadas para tratarlos.

Por tanto, también son necesarios estudios de intervención que permitan probar su efectividad para tratar síntomas tanto si se presentan de forma individual como en grupos. De esa forma se podría optimizar la atención a estas pacientes de forma que sea más efectiva e integral.

Para facilitar la formulación de planes efectivos de atención oncológica, el trabajo futuro también debe dirigirse hacia la exploración de los mecanismos moleculares involucrados en la aparición de grupos de síntomas. Una comprensión más profunda de los aspectos mecanicistas de los grupos de síntomas proporcionaría información invaluable sobre cómo se pueden desarrollar intervenciones de manejo de síntomas más efectivas utilizando estrategias farmacológicas o no farmacológicas que se dirigen a los mecanismos y vías biológicas identificadas. Además, la identificación de las vías asociadas a los grupos de síntomas podría proporcionar pistas para identificar biomarcadores que podrían dirigirse para abordar esos grupos de síntomas. Tal enfoque podría facilitar el desarrollo de intervenciones mejoradas de manejo de los síntomas.

Aunque los estudios han proporcionado pistas sobre la etiología de los grupos de síntomas y han revelado posibles vías moleculares que pueden estar asociadas con

ciertos grupos de síntomas, se requieren más estudios para validar completamente estos hallazgos y explorar otros mecanismos que pueden estar asociados con los grupos de síntomas actualmente conocidos. Estos estudios revelarían cualquier vía biológica común que esté asociada con varios grupos de síntomas experimentados por los pacientes, lo que permitiría el desarrollo de intervenciones efectivas para el manejo de múltiples grupos de síntomas.

La investigación futura debería evaluar también las múltiples dimensiones del sueño, evaluarlos de acuerdo a clasificaciones diagnósticas como la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3) y no solo mediante escalas, así como incorporar medidas objetivas como la actigrafía o polisomnografía.

Además, es necesario trabajar para dar visibilidad entre los profesionales sanitarios, los pacientes y sus familias sobre el riesgo de déficit cognitivo que presentan las pacientes que están en tratamiento con quimioterapia (chemobrain). De esta forma se podría realizar una adecuada supervisión de los deterioros más sutiles, que de otro modo podrían pasar desapercibidos.

Finalmente resaltar que la optimización de la sensibilidad y validez de los diferentes instrumentos para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve, así como la utilización de técnicas de monitorización neurológica no invasivas, como el NIRS, facilitarían el diagnóstico del chemobrain y su tratamiento.

Los oncólogos clínicos deben estar familiarizados con los grupos de síntomas que probablemente ocurran en las poblaciones únicas de pacientes que tratan. Los factores clínicos a considerar al anticipar grupos de síntomas incluyen el diagnóstico de cáncer, la etapa de la enfermedad, el enfoque de tratamiento y los factores personales que pueden exacerbar la experiencia de los síntomas (por ejemplo, edad, comorbilidades comunes). Cuando se identifican los síntomas comúnmente reportados, el oncólogo clínico puede profundizar para identificar y evaluar más a fondo los síntomas que

coexisten y están relacionados. Esto puede conducir a la identificación de un síntoma "desencadenante" o "centinela". Además de las evaluaciones individuales de los síntomas basadas en la experiencia clínica, se debe utilizar una herramienta de evaluación multidimensional de los síntomas para detectar síntomas de forma rutinaria para facilitar una evaluación integral e identificar los síntomas concurrentes.

10.- DIFUSIÓN DE RESULTADOS

10.- DIFUSIÓN DE RESULTADOS.

- Cáceres MC, Pérez-Civantos D, Guerrero-Martín J, Nadal-Delgado M, López-Jurado C, Durán-Gómez N. Depressive Symptoms and Quality of Life Associated With the Use of Monoclonal Antibodies in Breast Cancer Treatment. *Oncol Nurs Forum*. 2021 Sep 1;48(5):535-545. doi: 10.1188/21.ONF.535-545.
- Cáceres MC, Nadal-Delgado M, López-Jurado C, Pérez-Civantos D, Guerrero-Martín J, Durán-Gómez N. Factors Related to Anxiety, Depressive Symptoms and Quality of Life in Breast Cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 16;19(6):3547. doi: 10.3390/ijerph19063547.
- Durán-Gómez N, López-Jurado C, Nadal-Delgado M, Pérez-Civantos D, Guerrero-Martín J, Cáceres MC. Chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer based on functional assessment and NIRS analysis. *J Clin Med* 2022 Feb 17;11(9): 2363. doi.org/10.3390/jcm11092363

11.-BIBLIOGRAFÍA

11.- BIBLIOGRAFÍA.

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., & de Haes, J. C. J. M. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365–376.
- Abraham, J., Haut, M. W., Moran, M. T., Filburn, S., Lemieux, S., & Kuwabara, H. (2008). Adjuvant chemotherapy for breast cancer: Effects on cerebral white matter seen in diffusion tensor imaging. *Clinical Breast Cancer*, 8(1), 88–91. <https://doi.org/10.3816/CBC.2008.n.007>
- Accortt, E. E., Bower, J. E., Stanton, A. L., & Ganz, P. A. (2015). Depression and vasomotor symptoms in young breast cancer survivors: the mediating role of sleep disturbance. *Archives of Women's Mental Health*, 18(3), 565–568.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2022). CIMA. 2022. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Ahles, T. A., Root, J. C., & Ryan, E. L. (2012). Cancer-and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *Journal of Clinical Oncology*, 30(30), 3675.
- Ahles, T. A., & Saykin, A. J. (2002). Breast cancer chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Clinical Breast Cancer*, 3 Suppl 3(December), S84–S90. <https://doi.org/10.3816/cbc.2002.s.018>
- Ahles, T. A., & Saykin, A. J. (2007). Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*, 7(3), 192–201. <https://doi.org/10.1038/nrc2073>
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Li, Y., Furstenberg, C. T., Hanscom, B. S., Mulrooney, T. J., Schwartz, G. N., & Kaufman, P. A. (2010). Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: Impact of age and cognitive reserve. *Journal of Clinical Oncology*, 28(29), 4434–4440. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0827>
- Akel, R., El Darsa, H., Anouti, B., Mukherji, D., Temraz, S., Raslan, R., Tfayli, A., & Assi, H. (2017). Anxiety, Depression and Quality of Life in Breast Cancer Patients in the Levante. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 18(10), 2809.
- Aktas, A., Walsh, D., & Rybicki, L. (2010). Symptom clusters: myth or reality? *Palliative Medicine*, 24(4), 373–385.
- Al Qadire, M., Alsarairh, M., Alomari, K., Aldiabat, K. M., Al-Sabei, S., Al-Rawajfah, O., & Aljezawi, M. (2021). Symptom Clusters Predictive of Quality of Life Among Jordanian Women with Breast Cancer. *Seminars in Oncology Nursing*.
- Albrektsen, G., Heuch, I., Hansen, S., & Kvåle, G. (2005). Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *British Journal of Cancer*, 92(1), 167–175.

- Albusoul, R. M., Berger, A. M., Gay, C. L., Janson, S. L., & Lee, K. A. (2017). Symptom clusters change over time in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 53(5), 880–886.
- Alhola, P., & Polo-Kantola, P. (2007). Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*.
- Alonso-Molero, J., Dierssen-Sotos, T., Gomez-Acebo, I., Fernandez de Larrea Baz, N., Guevara, M., Amiano, P., Castaño-Vinyals, G., Fernandez-Villa, T., Moreno, V., & Bayo, J. (2020). Quality of Life in a Cohort of 1078 Women Diagnosed with Breast Cancer in Spain: 7-Year Follow-Up Results in the MCC-Spain Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), 8411.
- Alquraan, L., Alzoubi, K. H., Rababa'h, S., Karasneh, R., Al-Azzam, S., & Al-Azayzih, A. (2020). Prevalence of Depression and the Quality-of-Life of Breast Cancer Patients in Jordan. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 13, 1455.
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International classification of sleep disorders*, (3rd edn).
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-V* (5th edn.).
- Amiel, C. R., Fisher, H. M., & Antoni, M. H. (2016). Concerns about breast cancer, pain, and fatigue in non-metastatic breast cancer patients undergoing primary treatment. *Healthcare*, 4(3), 62.
- Amin, M. B., & Edge, S. B. (2017). *AJCC cancer staging manual*. Springer.
- Ancoli-Israel, S., Liu, L., Marler, M. R., Parker, B. A., Jones, V., Sadler, G. R., Dimsdale, J., Cohen-Zion, M., & Fiorentino, L. (2006). Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 14(3), 201–209.
- Ancoli-Israel, S., Liu, L., Rissling, M., Natarajan, L., Neikrug, A. B., Palmer, B. W., Mills, P. J., Parker, B. A., Sadler, G. R., & Maglione, J. (2014). Sleep, fatigue, depression, and circadian activity rhythms in women with breast cancer before and after treatment: A 1-year longitudinal study. *Supportive Care in Cancer*, 22(9), 2535–2545. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2204-5>
- Ancoli-Israel, S., Moore, P. J., & Jones, V. (2001). The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: A review. *European Journal of Cancer Care*, 10(4), 245–255. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2001.00263.x>
- Arndt, V., Merx, H., Stegmaier, C., Ziegler, H., & Brenner, H. (2005). Persistence of restrictions in quality of life from the first to the third year after diagnosis in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(22), 4945–4953.
- Arndt, V., Stegmaier, C., Ziegler, H., & Brenner, H. (2006). A population-based study of the impact of specific symptoms on quality of life in women with breast cancer 1 year after diagnosis. *Cancer*, 107(10), 2496–2503.

- Arraras, J. I., Illarramendi, J. J., Salgado, E., de la Cruz, S., Asin, G., Manterola, A., Ibañez, B., Zarandona, U., Dominguez, M. A., & Vera, R. (2016). An evaluation study of the determinants of future perspective and global Quality of Life in Spanish long-term premenopausal early-stage breast cancer survivors. *Contemporary Oncology*, 20(2), 165.
- Assi, H. A., Khoury, K. E., Dbouk, H., Khalil, L. E., Mouhieddine, T. H., & El Saghir, N. S. (2013). Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *Journal of Thoracic Disease*, 5(Suppl 1), S2.
- Ayala de la Peña, F., Andrés, R., Garcia-Sáenz, J. A., Manso, L., Margelí, M., Dalmau, E., Pernas, S., Prat, A., Servitja, S., & Ciruelos, E. (2019). SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology*, 21(1), 18–30. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1973-6>
- Bardwell, W. A., Profant, J., Casden, D. R., Dimsdale, J. E., Ancoli-Israel, S., Natarajan, L., Rock, C. L., & Pierce, J. P. (2008). The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. *Psycho-Oncology*, 17(1), 9–18.
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2(4), 297–307.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996a). Beck depression inventory–II. *Psychological Assessment*.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996b). Manual for the beck depression inventory-II. *San Antonio, TX: Psychological Corporation*, 1, 82.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Brown, G. K., Sanz, J., & Valverde, C. V. (2011). *Inventario de depresión de Beck (BDI-II)*.
- Beck, S. L., Berger, A. M., Barsevick, A. M., Wong, B., Stewart, K. A., & Dudley, W. N. (2010). Sleep quality after initial chemotherapy for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 18(6), 679–689.
- Beck, S. L., & Schwartz, A. L. (2000). Unrelieved pain contributes to fatigue and insomnia. *Oncol Nurs Forum*, 27, 350.
- Benjamin Arnold, MA Jason Bredle, MFA Lauren Lent, DHA, M. (2021). *FACIT Group*. 2021.
- Berclaz, G., Li, S., Price, K. N., Coates, A. S., Castiglione-Gertsch, M., Rudenstam, C.-M., Holmberg, S. B., Lindtner, J., Erien, D., Collins, J., & others. (2004). Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Annals of Oncology*, 15(6), 875–884.
- Berger, A. M., Farr, L. A., Kuhn, B. R., Fischer, P., & Agrawal, S. (2007). Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 33(4), 398–409.
- Berger, A. M., Kumar, G., LeVan, T. D., & Meza, J. L. (2020). Symptom Clusters and Quality of Life over 1 Year in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 7(2), 134–140.

- Berger, A. M., Parker, K. P., Young-McCaughan, S., Mallory, G. A., Barsevick, A. M., Beck, S. L., Carpenter, J. S., Carter, P. A., Farr, L. A., & Hinds, P. S. (2005). Sleep/Wake Disturbances in People With Cancer and Their Caregivers: State of the Science. *Oncology Nursing Forum*, 32(6).
- Bjerkaas, E., Parajuli, R., Weiderpass, E., Engeland, A., Maskarinec, G., Selmer, R., & Gram, I. T. (2013). Smoking duration before first childbirth: an emerging risk factor for breast cancer? Results from 302,865 Norwegian women. *Cancer Causes & Control*, 24(7), 1347–1356.
- Bjerkset, E., Röhrli, K., & Schou-Bredal, I. (2020). Symptom cluster of pain, fatigue, and psychological distress in breast cancer survivors: prevalence and characteristics. *Breast Cancer Research and Treatment*, 180(1), 63–71. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05522-8>
- Borniger, J. C., Walker II, W. H., Emmer, K. M., Zhang, N., Zalenski, A. A., Muscarella, S. L., Fitzgerald, J. A., Smith, A. N., Braam, C. J., TinKai, T., & others. (2018). A role for hypocretin/orexin in metabolic and sleep abnormalities in a mouse model of non-metastatic breast cancer. *Cell Metabolism*, 28(1), 118–129.
- Boscher, C., Joly, F., Clarisse, B., Humbert, X., Grellard, J.-M., Binarelli, G., Tron, L., Licaj, L., & Lange, M. (2020). Perceived cognitive impairment in breast cancer survivors and its relationships with psychological factors. *Cancers*, 12(10), 3000.
- Bottomley, A., Reijneveld, J. C., Koller, M., Flechtner, H., Tomaszewski, K. A., Greimel, E., Ganz, P. A., Ringash, J., O'connor, D., Kluetz, P. G., & others. (2019). Current state of quality of life and patient-reported outcomes research. *European Journal of Cancer*, 121, 55–63.
- Bower, J. E. (2014). Cancer-related fatigue [mdash] mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11(10), 597–609.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Kwan, L., Breen, E. C., & Cole, S. W. (2011). Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *Journal of Clinical Oncology*, 29(26), 3517.
- Braña-Marcos, B., Carrera-Martínez, D., De La Villa-Santoveña, M., Vegas-Pardavilla, E., Fernández, S. A., & Corbato, M. T. G. (2012). Supervivientes de cáncer de mama: calidad de vida y diagnósticos prevalentes. *Enfermería Clínica*, 22(2), 65–75.
- Bray, V. J., Dhillon, H. M., Bell, M. L., Kabourakis, M., Fiero, M. H., Yip, D., Boyle, F., Price, M. A., & Vardy, J. L. (2017). Evaluation of a web-based cognitive rehabilitation program in cancer survivors reporting cognitive symptoms after chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 35(2), 217–225. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.8201>
- Broeckel, J. A., Jacobsen, P. B., Horton, J., Balducci, L., & Lyman, G. H. (1998). Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 16(5), 1689–1696. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.5.1689>

- Browall, M., Brandberg, Y., Nasic, S., Rydberg, P., Bergh, J., Rydén, A., Xie, H., Eriksson, I., & Wengström, Y. (2017). A prospective exploration of symptom burden clusters in women with breast cancer during chemotherapy treatment. *Supportive Care in Cancer*, 25(5), 1423–1429.
- Brunault, P., Suzanne, I., Trzepidur-Edom, M., Garaud, P., Calais, G., Toledano, A., & Camus, V. (2013). Depression is associated with some patient-perceived cosmetic changes, but not with radiotherapy-induced late toxicity, in long-term breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 22(3), 590–597.
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). *Buyse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989;28:193–213.*
- Cáceres, M. C., Nadal-Delgado, M., López-Jurado, C., Pérez-Civantos, D., Guerrero-Martín, J., & Durán-Gómez, N. (2022). Factors Related to Anxiety, Depressive Symptoms and Quality of Life in Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(6). <https://doi.org/10.3390/ijerph19063547>
- Cáceres, M., Pérez-Civantos, D., Guerrero-Martín, J., Delgado, M., Jurado, C., & Durán-Gómez, N. (2021). Depressive Symptoms and Quality of Life Associated With the Use of Monoclonal Antibodies in Breast Cancer Treatment. *Oncology Nursing Forum*, 48(5), 535–545.
- Cai, T., Huang, Y., Huang, Q., Xia, H., & Yuan, C. (2022). Symptom trajectories in patients with breast cancer: An integrative review. *International Journal of Nursing Sciences*, 9(1), 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2021.12.011>
- Cáncer, R. E. de R. de. (2021). *Estimaciones de la incidencia del cáncer en España para el año 2021.*
- Capell, H. C. (2000). Notas históricas sobre la ansiedad. *Ansiedad y Estrés*, 6(1), 1–19.
- Caplette-Gingras, A., Savard, J., Savard, M.-H., & Ivers, H. (2013). Is insomnia associated with cognitive impairments in breast cancer patients? *Behavioral Sleep Medicine*, 11(4), 239–257.
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194–1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- Chang, W. P., & Chang, Y. P. (2020). Meta-Analysis of Changes in Sleep Quality of Women with Breast Cancer before and after Therapy. *Breast Care*, 15(3), 227–235. <https://doi.org/10.1159/000502943>
- Charalambous, A., Kaite, C. P., Charalambous, M., Tistsi, T., & Kouta, C. (2017). The effects on anxiety and quality of life of breast cancer patients following completion of the first cycle of chemotherapy. *SAGE Open Medicine*, 5.

- Chen, D., Yin, Z., & Fang, B. (2018). Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Supportive Care in Cancer*, 26(2), 405–414. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3927-x>
- Chen, M. J., Wu, W. Y. Y., Yen, A. M. F., Fann, J. C. Y., Chen, S. L. S., Chiu, S. Y. H., Chen, H. H., & Chiou, S. T. (2016). Body mass index and breast cancer: analysis of a nationwide population-based prospective cohort study on 1 393 985 Taiwanese women. *International Journal of Obesity*, 40(3), 524–530.
- Chen, Q., Li, S., Wang, M., Liu, L., & Chen, G. (2018). Health-related quality of life among women breast cancer patients in eastern China. *BioMed Research International*, 2018.
- Cheng, H., Sit, J. W. H., & So, W. K. W. (2016). The Symptom Burden in Breast Cancer Survivors. *Current Breast Cancer Reports*, 8(1), 40–46. <https://doi.org/10.1007/s12609-016-0201-z>
- Cheng, K. K., & Lee, D. T. (2011). Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 78(2), 127–137. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.03.002> [doi]
- Chow, S., Wan, B. A., Pidduck, W., Zhang, L., DeAngelis, C., Chan, S., Yee, C., Drost, L., Leung, E., Sousa, P., Lewis, D., Lam, H., Chow, R., Lock, M., & Chow, E. (2019). Symptom clusters in patients with breast cancer receiving radiation therapy. *European Journal of Oncology Nursing*, 42(July), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.07.004>
- Christie, K. M., Meyerowitz, B. E., & Maly, R. C. (2010). Depression and sexual adjustment following breast cancer in low-income Hispanic and non-Hispanic White women. *Psycho-Oncology*, 19(10), 1069–1077.
- Civilotti, C., Botto, R., Maran, D. A., Leonardis, B. De, Bianciotto, B., & Stanizzo, M. R. (2021). Anxiety and Depression in Women Newly Diagnosed with Breast Cancer and Waiting for Surgery: Prevalence and Associations with Socio-Demographic Variables. *Medicina*, 57(5), 454.
- Clevenger, S. S., Malhotra, D., Dang, J., Vanle, B., & IsHak, W. W. (2018). The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(1), 49–58. <https://doi.org/10.1177/2045125317737264>
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*, 13(11), 1141–1151.
- Cooney, M. A., Culleton-Quinn, E., & Stokes, E. (2013). Current knowledge of pain after breast cancer treatment: a systematic review. *Pain Management Nursing*, 14(2), 110–123.

- Costa, A. R., Fontes, F., Pereira, S., Gonçalves, M., Azevedo, A., & Lunet, N. (2014). Impact of breast cancer treatments on sleep disturbances - A systematic review. *Breast*, 23(6), 697–709. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.09.003>
- Costa, D. S. J., Loh, V., Birney, D. P., Dhillon, H. M., Fardell, J. E., Gessler, D., & Vardy, J. L. (2018). The structure of the FACT-Cog v3 in cancer patients, students, and older adults. *Journal of Pain and Symptom Management*, 55(4), 1173–1178.
- Crane, T. E., Badger, T. A., Sikorskii, A., Segrin, C., Hsu, C.-H., & Rosenfeld, A. G. (2019). Trajectories of Depression and Anxiety in Latina Breast Cancer Survivors. *Oncology Nursing Forum*, 46(2).
- Criscitiello, C., Spurden, D., Piercy, J., Rider, A., Williams, R., Mitra, D., Wild, R., Corsaro, M., Kurosky, S. K., & Law, E. H. (2021). Health-Related Quality of Life Among Patients With HR /HER2–Early Breast Cancer. *Clinical Therapeutics*.
- Da Mata Tiezzi, M. F. B., De Andrade, J. M., Romao, A. P. M. S., Tiezzi, D. G., Lerri, M. R., Carrara, H. A. H., & Lara, L. A. S. (2017). Quality of life in women with breast cancer treated with or without chemotherapy. *Cancer Nursing*, 40(2), 108–116. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000370>
- Dandamudi, A., Tommie, J., Nommsen-Rivers, L., & Couch, S. (2018). Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review. *Anticancer Research*, 38(6), 3209–3222.
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Davidson, J. R., Feldman-Stewart, D., Brennenstuhl, S., & Ram, S. (2007). How to provide insomnia interventions to people with cancer: insights from patients. *Psycho-Oncology*, 16(11), 1028–1038.
- Davidson, J. R., MacLean, A. W., Brundage, M. D., & Schulze, K. (2002). Sleep disturbance in cancer patients. *Social Science & Medicine*, 54(9), 1309–1321.
- Desai, K., Mao, J. J., Su, I., DeMichele, A., Li, Q., Xie, S. X., & Gehrman, P. R. (2013). Prevalence and risk factors for insomnia among breast cancer patients on aromatase inhibitors. *Supportive Care in Cancer*, 21(1), 43–51.
- DeSantis, C. E., Fedewa, S. A., Goding Sauer, A., Kramer, J. L., Smith, R. A., & Jemal, A. (2016). Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(1), 31–42.
- Deshields, T. L., Potter, P., Olsen, S., Liu, J., & Dye, L. (2011). Documenting the symptom experience of cancer patients. *The Journal of Supportive Oncology*, 9(6), 216–223.
- Die Goyanes, A., & Die Trill, J. (2003). El cáncer y sus tratamientos. *Die Trill M.(Comp.).Psico-Oncología.Madrid, España.Ades Ediciones*, 41–56.
- Dinapoli, L., Colloca, G., Di Capua, B., & Valentini, V. (2021). Psychological Aspects to Consider in Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Current Oncology Reports*, 23(3), 1–7.

- Dirksen, S. R., Belyea, M. J., & Epstein, D. R. (2009). Fatigue-based subgroups of breast cancer survivors with insomnia. *Cancer Nursing*, 32(5), 404–411. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e3181a5d05e> [doi]
- Dittner, A. J., Wessely, S. C., & Brown, R. G. (2004). The assessment of fatigue: A practical guide for clinicians and researchers. *Journal of Psychosomatic Research*, 56(2), 157–170. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00371-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00371-4)
- Dodd, M. J., Cho, M. H., Cooper, B. A., & Miaskowski, C. (2010). The effect of symptom clusters on functional status and quality of life in women with breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 14(2), 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2009.09.005>
- Dodd, M. J., Cho, M. H., Cooper, B. A., Petersen, J., Bank, K. A., Lee, K. A., & Miaskowski, C. (2011). Identification of latent classes in patients who are receiving biotherapy based on symptom experience and its effect on functional status and quality of life. *Oncology Nursing Forum*, 38(1).
- Dodd, M. J., Miaskowski, C., & Paul, S. M. (2001). Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncology Nursing Forum*, 28(3).
- Dodd, M., Janson, S., Facione, N., Faucett, J., Froelicher, E. S., Humphreys, J., Lee, K., Miaskowski, C., Puntillo, K., Rankin, S., & others. (2001). Advancing the science of symptom management. *Journal of Advanced Nursing*, 33(5), 668–676.
- Doghramji, K. (2010). The evaluation and management of insomnia. *Clinics in Chest Medicine*, 31(2), 327–339. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.03.001>
- Dong, S. T., Costa, D. S. J., Butow, P. N., Lovell, M. R., Agar, M., Velikova, G., Teckle, P., Tong, A., Tebbutt, N. C., Clarke, S. J., Van Der Hoek, K., King, M. T., & Fayers, P. M. (2016). Symptom clusters in advanced cancer patients: An empirical comparison of statistical methods and the impact on quality of life. *Journal of Pain and Symptom Management*, 51(1), 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.07.013>
- Donovan, K. A., & Jacobsen, P. B. (2011). The Fatigue Symptom Inventory: A systematic review of its psychometric properties. *Supportive Care in Cancer*, 19(2), 169–185. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0989-4>
- Donovan, K. A., Jacobsen, P. B., Andrykowski, M. A., Winters, E. M., Balducci, L., Malik, U., Kenady, D., & McGrath, P. (2004). Course of fatigue in women receiving chemotherapy and/or radiotherapy for early stage breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 28(4), 373–380. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.01.012>
- Donovan, K. A., Jacobsen, P. B., Small, B. J., Munster, P. N., & Andrykowski, M. A. (2008). Identifying Clinically Meaningful Fatigue with the Fatigue Symptom Inventory. *Journal of Pain and Symptom Management*, 36(5), 480–487. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.11.013>

- Durán-Gómez, N., López-Jurado, C. F., Nadal-Delgado, M., Pérez-Civantos, D., Guerrero-Martín, J., & Cáceres, M. C. (2022). Chemotherapy-Related Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer Based on Functional Assessment and NIRS Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2363.
- Eberhardt, B., Dilger, S., Musial, F., Wedding, U., Weiss, T., & Miltner, W. H. R. (2006a). Medium-term effects of chemotherapy in older cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 14(3), 216–222. <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0894-4>
- Eberhardt, B., Dilger, S., Musial, F., Wedding, U., Weiss, T., & Miltner, W. H. R. (2006b). Short-term monitoring of cognitive functions before and during the first course of treatment. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 132(4), 234–240. <https://doi.org/10.1007/s00432-005-0070-8>
- Edge, S. B., Edge, S. B., on Cancer, A. J. C., & others. (2017). *AJCC cancer staging manual 8th ed.* Springer New York, NY.
- Edwards, R. R., Almeida, D. M., Klick, B., Haythornthwaite, J. A., & Smith, M. T. (2008). Duration of sleep contributes to next-day pain report in the general population. *PAIN®*, 137(1), 202–207.
- EICIS. (2021). *European Cancer Information System. European Union; 2021.*
- Eldin, E. S. T., Younis, S. galal, El Aziz, L. M. A., Eldin, A. T., & Erfan, S. T. (2019). Evaluation of sleep pattern disorders in breast cancer patients receiving adjuvant treatment (chemotherapy and/ or radiotherapy) using polysomnography. *Journal of B.U.ON.*, 24(2), 529–534.
- Ellenberg, L., Liu, Q., Gioia, G., Yasui, Y., Packer, R. J., Mertens, A., ... & Zeltzer, L. K. (2009). Neurocognitive Status in Long-Term Survivors of Childhood CNS Malignancies: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Neuropsychology*, 23(6), 705–717. <https://doi.org/10.1037/a0016674>.
- Enderlin, C. A., Coleman, E. A., Cole, C., Richards, K. C., Kennedy, R. L., Goodwin, J. A., Hutchins, L. F., & Mack, K. (2011). Subjective sleep quality, objective sleep characteristics, insomnia symptom severity, and daytime sleepiness in women aged 50 and older with nonmetastatic breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 38(4). <https://doi.org/10.1188/11.ONF.E314-E325>
- Evangelista, A. L., & Santos, E. M. M. (2012). Cluster of symptoms in women with breast cancer treated with curative intent. *Supportive Care in Cancer*, 20(7), 1499–1506.
- Extremadura, G. de trabajo del S. de información sobre cáncer de base poblacional de. (2019). *Incidencia de cáncer en Extremadura. Año 2018. Informe anual del Sistema de información de cáncer de base poblacional (SICaP)*. JUNTA DE EXTREMADURA. Consejería de Sanidad y Políticas Sociales. Servicio Extremeño de Salud. Dirección General de Salud Pública.
- Fayers, P., Aaronson, N., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., & Bottomley, A. (2001). *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (ed 3)*. Brussels, Belgium.

- Fayers, P. M. (2001). Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer*, 37(11), 1331–1334.
- Feeney, L. R., Tormey, S. M., & Harmon, D. C. (2018). Breast cancer and chronic pain: a mixed methods review. *Irish Journal of Medical Science*, 187(4), 877–885. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1760-y>
- Ferrer, M., Vilagut, G., Monasterio, C., Montserrat, J. M., Mayos, M., & Alonso, J. (1999). Medida del impacto de los trastornos del sueño: las versiones españolas del cuestionario del impacto funcional del sueño y de la escala de somnolencia de epworth. *Medicina Clinica*, 113(7), 250–255.
- Fiorentino, L., & Ancoli-Israel, S. (2006). Insomnia and its treatment in women with breast cancer. *Sleep Medicine Reviews*, 10(6), 419–429.
- Fiorentino, L., Rissling, M., Liu, L., & Ancoli-Israel, S. (2011). The symptom cluster of sleep, fatigue and depressive symptoms in breast cancer patients: severity of the problem and treatment options. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 8(4), 167–173.
- Fleming, L., Randell, K., Stewart, E., Espie, C. A., Morrison, D. S., Lawless, C., & Paul, J. (2019). Insomnia in breast cancer: a prospective observational study. *Sleep*, 42(3), 1–10. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy245>
- Fontes, F., Severo, M., Gonçalves, M., Pereira, S., & Lunet, N. (2017). Trajectories of sleep quality during the first three years after breast cancer diagnosis. *Sleep Medicine*, 34, 193–199. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.03.022>
- Fortner, B. V., Stepanski, E. J., Wang, S. C., Kasprovicz, S., & Durrence, H. H. (2002). Sleep and quality of life in breast cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 24(5), 471–480. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00500-6](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00500-6)
- Gadisa, D. A., Wang, S.-H., & Yimer, G. (2021). The Impact of AC and AC-T Chemotherapy's Toxicities on Quality of Life Among Women with Breast Cancer in Ethiopia: A Prospective Patient-Reported Outcomes Study. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 13, 107.
- Galiano-Castillo, N., Arroyo-Morales, M., Ariza-Garcia, A., Fernández-Lao, C., Fernández-Fernández, A. J., & Cantarero-Villanueva, I. (2017). Factors that explain the cancer-related insomnia. *The Breast Journal*, 23(4), 387–394.
- Gavric, Z., & Vukovic-Kostic, Z. (2016). Assessment of quality of life of women with breast cancer. *Global Journal of Health Science*, 8(9), 1.
- GEICAM. (2021). GEICAM. *Investigación en cáncer de mama*. 10/02/2021.
- Giese-Davis, J., Collie, K., Rancourt, K. M. S., Neri, E., Kraemer, H. C., & Spiegel, D. (2011). Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 29(4), 413.
- Girschik, J., Heyworth, J., & Fritschi, L. (2013). Self-reported sleep duration, sleep quality, and breast cancer risk in a population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 177(4), 316–327.

- Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., Weaver, D. L., Winchester, D. J., & Hortobagyi, G. N. (2017). Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(4), 290–303.
- Gold, M., Dunn, L. B., Phoenix, B., Paul, S. M., Hamolsky, D., Levine, J. D., & Miaskowski, C. (2016). Co-occurrence of anxiety and depressive symptoms following breast cancer surgery and its impact on quality of life. *European Journal of Oncology Nursing*, 20, 97–105.
- Goldstein, D., Bennett, B. K., Webber, K., Boyle, F., de Souza, P. L., Wilcken, N. R. C., Scott, E. M., Toppler, R., Murie, P., & O'Malley, L. (2012). Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes of a 5-year prospective cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 30(15), 1805–1812.
- Goldvaser, H., Gal, O., Rizel, S., Hendler, D., Neiman, V., Shochat, T., Sulkes, A., Brenner, B., & Yerushalmi, R. (2017). The association between smoking and breast cancer characteristics and outcome. *BMC Cancer*, 17(1), 1–8.
- Gray, J. M., Rasanayagam, S., Engel, C., & Rizzo, J. (2017). State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environmental Health*, 16(1), 1–61.
- Grayson, S., Sereika, S., Harpel, C., Diego, E., Steiman, J. G., McAuliffe, P. F., & Wesmiller, S. (2022). Factors associated with sleep disturbances in women undergoing treatment for early-stage breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 30(1), 157–166. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06373-9>
- Group, E. B. C. T. C., & others. (2005). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 366(9503), 2087–2106.
- Guillén-Riquelme, A., & Buela-Casal, G. (2011). Actualización psicométrica y funcionamiento diferencial de los items en el State Trait Anxiety Inventory (STAI). *Psicothema*.
- Guillén-Riquelme, A., & Buela-Casal, G. (2014). Metaanálisis de comparación de grupos y metaanálisis de generalización de la fiabilidad del cuestionario State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Revista Española de Salud Pública*, 88(1), 101–112.
- Gutiérrez-Hermoso, L., Velasco-Furlong, L., Sánchez-Román, S., Berzal-Pérez, E., Alcocer-Castillejos, N., & Quiroz-Friedman, P. (2021). The effect of treatment and coping on the quality of life in breast cancer patients: a moderated mediation model. *Quality of Life Research*, 1–12.
- Hajj, A., Hachem, R., Khoury, R., Nehme, T., Hallit, S., Nasr, F., El Karak, F., Chahine, G., Kattan, J., & Khabbaz, L. R. (2021). Clinical and Genetic Factors Associated With the Breast Cancer-Related Sleep Disorders: The “CAGE-Sleep” Study--A Cross-Sectional Study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 62(3), e46--e55.

- Hakim, F., Wang, Y., Zhang, S. X. L., Zheng, J., Yolcu, E. S., Carreras, A., Khalyfa, A., Shirwan, H., Almendros, I., & Gozal, D. (2014). Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and tlr4 signaling. *Cancer Research*, 74(5), 1329–1337. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-3014>
- Hann, D. M., Denniston, M. M., & Baker, F. (2000). *Measurement of Fatigue in Cancer Patients : Further Validation of the Fatigue Symptom Inventory* Author (s): Danette M. Hann , Maxine M . Denniston and Frank Baker Published by : Springer Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/4038056> Measurement of f. 9(7), 847–854.
- Hann, D. M., Jacobsen, P. B., Azzarello, L. M., Martin, S. C., Curran, S. L., Fields, K. K., Greenberg, H., & Lyman, G. (1998). Measurement of fatigue in cancer patients: Development and validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Quality of Life Research*, 7(4), 301–310. <https://doi.org/10.1023/A:1008842517972>
- Hansen, M. V., Madsen, M. T., Hageman, I., Rasmussen, L. S., Bokmand, S., Rosenberg, J., & Gögenur, I. (2012). The effect of MELatOnin on depression, anxiety, cognitive function and sleep disturbances in patients with breast cancer. The MELODY trial: Protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded trial. *BMJ Open*, 2(1), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000647>
- Haque, R., Hsu, J. W., Avila, C., Olmstead, R., Carroll, J. E., & Irwin, M. R. (2021). Insomnia and Susceptibility to Depressive Symptoms and Fatigue in Diverse Breast Cancer Survivors. *Journal of Women's Health*, 30(11), 1604–1615. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.8135>
- Hashemi, S.-M., Rafiemanesh, H., Aghamohammadi, T., Badakhsh, M., Amirshahi, M., Sari, M., Behnamfar, N., & Roudini, K. (2020). Prevalence of anxiety among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*, 27(2), 166–178.
- Hayley, A. C., Williams, L. J., Kennedy, G. A., Berk, M., Brennan, S. L., & Pasco, J. A. (2014). Prevalence of excessive daytime sleepiness in a sample of the Australian adult population. *Sleep Medicine*, 15(3), 348–354.
- Heneghan, H. M., Prichard, R. S., Lyons, R., Regan, P. J., Kelly, J. L., Malone, C., McLaughlin, R., Sweeney, K. J., & Kerin, M. J. (2011). Quality of life after immediate breast reconstruction and skin-sparing mastectomy – A comparison with patients undergoing breast conserving surgery. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 37(11), 937–943.
- Hessari, P. M., & Montazeri, A. (2020). *Health - related quality of life in breast cancer patients : review of reviews from 2008 to 2018*. 1–25. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01591-x>
- Hill, D. A., Prossnitz, E. R., Royce, M., & Nibbe, A. (2019). Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. *PLoS One*, 14(10), e0224064.

- Hormones, E., Group, B. C. C., & others. (2013). Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *The Lancet Oncology*, *14*(10), 1009–1019.
- Horowitz, T. S., Suls, J., & Treviño, M. (2018). A call for a neuroscience approach to cancer-related cognitive impairment. *Trends in Neurosciences*, *41*(8), 493–496.
- Hou, I.-C., Lin, H.-Y., Shen, S.-H., Chang, K.-J., Tai, H.-C., Tsai, A.-J., & Dykes, P. C. (2020). Quality of Life of Women After a First Diagnosis of Breast Cancer Using a Self-Management Support mHealth App in Taiwan: Randomized Controlled Trial. *JMIR MHealth and UHealth*, *8*(3).
- Howard-Anderson, J., Ganz, P. A., Bower, J. E., & Stanton, A. L. (2012). Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*, *104*(5), 386–405.
- Hsu, H.-T., Lin, K.-C., Wu, L.-M., Juan, C.-H., Hou, M.-F., Hwang, S.-L., Liu, Y., & Dodd, M. J. (2017). Symptom cluster trajectories during chemotherapy in breast cancer outpatients. *Journal of Pain and Symptom Management*, *53*(6), 1017–1025.
- Huang, H. Y., Tsai, W. C., Chou, W. Y., Hung, Y. C., Liu, L. C., Huang, K. F., Wang, W. C., Leung, K. W., Hsieh, R. K., & Kung, P. T. (2017). Quality of life of breast and cervical cancer survivors. *BMC Women's Health*, *17*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0387-x>
- IASP, I. A. for the S. of P. (2014). *Pain, IASP Taxonomy*. 2014. <https://www.iasp-pain.org/>
- Illi, J., Miaskowski, C., Cooper, B., Levine, J. D., Dunn, L., West, C., Dodd, M., Dhruva, A., Paul, S. M., & Baggott, C. (2012). Association between pro-and anti-inflammatory cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression. *Cytokine*, *58*(3), 437–447.
- Instituto Nacional de Estadística. (2022). *INE*. 07/05/2022. https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=Page&cid=1254735910183&p=1254735910183&pagename=INE%2FINELayout
- Izquierdo-Vicario, Y., Ramos-Platon, M. J., Conesa-Peraleja, D., Lozano-Parra, A. B., & Espinar-Sierra, J. (1997). Letter to the editor. Epworth Sleepiness Scale in a Simple of the Spanish Population. *Sleep*, *20*(8), 676–677.
- Jacobsen, P. B., Garland, L. L., Booth-Jones, M., Donovan, K. A., Thors, C. L., Winters, E., & Grendys, E. (2004). Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, *28*(1), 7–18. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.11.002>
- Jacobsen, P. B., & Stein, K. (1999). Is fatigue a long-term side effect of breast cancer treatment? *Cancer Control*, *6*(3), 256–263. <https://doi.org/10.1177/107327489900600304>

- Jalali, R., Singh, S., & Budrukhar, A. (2007). Techniques of tumour bed boost irradiation in breast conserving therapy: current evidence and suggested guidelines. *Acta Oncologica*, 46(7), 879–892.
- Janelins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Kamen, C., Mustian, K. M., Mohile, S. G., Magnuson, A., Kleckner, I. R., Guido, J. J., Young, K. L., Conlin, A. K., Weiselberg, L. R., Mitchell, J. W., Ambrosone, C. A., Ahles, T. A., & Morrow, G. R. (2017). Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared With Age-Matched Controls: An analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 35(5), 506–514. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5826>
- Janelins, M. C., Kohli, S., Mohile, S. G., Usuki, K., Ahles, T. A., & Morrow, G. R. (2011). An update on cancer-and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Seminars in Oncology*, 38(3), 431–438.
- Jansen, C. E., Cooper, B. A., Dodd, M. J., & Miaskowski, C. A. (2011). A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 19(10), 1647–1656. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0997-4>
- Jim, H. S. L., Phillips, K. M., Chait, S., Faul, L. A., Popa, M. A., Lee, Y.-H., Hussin, M. G., Jacobsen, P. B., & Small, B. J. (2012). Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(29).
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- Johns, M. W. (1992). Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 15(4), 376–381. <https://doi.org/10.1093/sleep/15.4.376>
- Johns, M. W. (1993). Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea; The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*, 103(1), 30–36. <https://doi.org/10.1378/chest.103.1.30>
- Johns, M. W. (1994). Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 17(8), 703–710. <https://doi.org/10.1093/sleep/17.8.703>
- Joly, F., Lange, M., Dos Santos, M., Vaz-Luis, I., & Di Meglio, A. (2019). Long-term fatigue and cognitive disorders in breast cancer survivors. *Cancers*, 11(12), 1896.
- Jones, S. M. W., LaCroix, A. Z., Li, W., Zaslavsky, O., Wassertheil-Smoller, S., Weitlauf, J., Brenes, G. A., Nassir, R., Ockene, J. K., Caire-Juvera, G., & Danhauer, S. C. (2015). Depression and quality of life before and after breast cancer diagnosis in older women from the Women’s Health Initiative. *Journal of Cancer Survivorship*, 9(4), 620–629. <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0438-y>
- Jung, M. S., Zhang, M., Askren, M. K., Berman, M. G., Peltier, S., Hayes, D. F., Therrien, B., Reuter-Lorenz, P. A., & Cimprich, B. (2017). Cognitive dysfunction and symptom burden in women treated for breast cancer: a prospective behavioral and fMRI analysis. *Brain Imaging and Behavior*, 11(1), 86.

- Kashyap, D., Pal, D., Sharma, R., Garg, V. K., Goel, N., Koundal, D., Zaguia, A., & Koundal, S. (2022). *Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures*. 2022.
- Keetile, N. M., Osuch, E., & Lentoor, A. G. (2021). Chemotherapy-related subjective cognitive impairment in breast cancer patients in semi-rural South Africa. *Health SA Gesondheid*, 26.
- Kerenyi, N. A., Pandula, E., & Feuer, G. M. (1990). Oncostatic effects of the pineal gland. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 8(3–4), 313–319.
- Kerlikowske, K., Gard, C. C., Tice, J. A., Ziv, E., Cummings, S. R., & Miglioretti, D. L. (2017). Risk factors that increase risk of estrogen receptor--positive and--negative breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 109(5).
- Kim, G.-D., & Kim, K.-H. (2011). Symptom cluster and quality of life in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Korean Journal of Adult Nursing*, 23(5), 434–445.
- Kim, H.-J., Barsevick, A. M., Tulman, L., & McDermott, P. A. (2008). Treatment-related symptom clusters in breast cancer: a secondary analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 36(5), 468–479.
- Kim, H.-J., McGuire, D. B., Tulman, L., & Barsevick, A. M. (2005). Symptom clusters: concept analysis and clinical implications for cancer nursing. *Cancer Nursing*, 28(4), 270–282.
- Kim, H., Barsevick, A. M., & Tulman, L. (2009). Predictors of the intensity of symptoms in a cluster in patients with breast cancer. *Journal of Nursing Scholarship*, 41(2), 158–165.
- Kim, H. J., Abraham, I., & Malone, P. S. (2013). Analytical methods and issues for symptom cluster research in oncology. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 7(1), 45–53. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e32835bf28b>
- Kim, H. J., Barsevick, A. M., Beck, S. L., & Dudley, W. (2012). Clinical subgroups of a psychoneurologic symptom cluster in women receiving treatment for breast cancer: A secondary analysis. *Oncology Nursing Forum*, 39(1). <https://doi.org/10.1188/12.ONF.E20-E30>
- Kim, J. H., Paik, H.-J., Jung, Y. J., Kim, D., Jo, H. J., Lee, S., & Kim, H. Y. (2019). A prospective longitudinal study about change of sleep, anxiety, depression, and quality of life in each step of breast cancer patients. *Oncology*, 97(4), 245–253.
- Kim, K., & Park, H. (2021). Factors affecting anxiety and depression in young breast cancer survivors undergoing radiotherapy. *European Journal of Oncology Nursing*, 50.
- Kim, S. H., Son, B. H., Hwang, S. Y., Han, W., Yang, J. H., Lee, S., & Yun, Y. H. (2008). Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. *Journal of Pain and Symptom Management*, 35(6), 644–655. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.08.012> [doi]

- Kissane, D. W., Grabsch, B., Love, A., Clarke, D. M., Bloch, S., & Smith, G. C. (2004). Psychiatric disorder in women with early stage and advanced breast cancer: a comparative analysis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 38(5), 320–326.
- Kırca, K., & Kutlutürkan, S. (2018). Symptoms experience and quality of life in the patients with breast cancer receiving the taxane class of drugs. *European Journal of Breast Health*, 14(3), 148.
- Klemp, J. R., Myers, J. S., Fabian, C. J., Kimler, B. F., Khan, Q. J., Sereika, S. M., & Stanton, A. L. (2018). Cognitive functioning and quality of life following chemotherapy in pre-and peri-menopausal women with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 26(2), 575–583.
- Konieczny, M., Cipora, E., Roczniak, W., Babuńska-Roczniak, M., & Wojtaszek, M. (2020). Impact of Time to Initiation of Treatment on the Quality of Life of Women with Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), 8325.
- Konieczny, M., Cipora, E., Sygit, K., & Fal, A. (2020). Quality of life of women with breast cancer and socio-demographic factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 21(1), 185.
- Koppelmans, V., Breteler, M., Boogerd, W., Seynaeve, C., Gundy, C., & Schagen, S. (2012). Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(10), 1080–1086.
- Kowalczyk, L., Deutschmann, C., Crevenna, R., Konrad, S., Singer, C. F., & Farr, A. (2021). Radiotherapy-Induced Fatigue in Breast Cancer Patients. *Breast Care*, 16(3), 236–242. <https://doi.org/10.1159/000509410>
- Kwekkeboom, K. L. (2016). Cancer symptom cluster management. *Seminars in Oncology Nursing*, 32(4), 373–382.
- Kwekkeboom, K. L., Cherwin, C. H., Lee, J. W., & Wanta, B. (2010). Mind-Body Treatments for the Pain-Fatigue-Sleep Disturbance Symptom Cluster in Persons with Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(1), 126–138. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.05.022>
- Kwekkeboom, K. L., Tostrud, L., Costanzo, E., Coe, C. L., Serlin, R. C., Ward, S. E., & Zhang, Y. (2018). The Role of Inflammation in the Pain, Fatigue, and Sleep Disturbance Symptom Cluster in Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 55(5), 1286–1295. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.01.008>
- Lakhani, S. R., Ellis, I. O., Schnitt, S., Tan, P. H., & van de Vijver, M. (2012). *WHO Classification of Tumours of the Breast*.
- Lange, M., Heutte, N., Rigal, O., Noal, S., Kurtz, J.-E., Lévy, C., Allouache, D., Rieux, C., Lefel, J., & Clarisse, B. (2016). Decline in cognitive function in older adults with early-stage breast cancer after adjuvant treatment. *The Oncologist*, 21(11), 1337.

- Langford, D. J., Paul, S. M., Cooper, B., Kober, K. M., Mastick, J., Melisko, M., Levine, J. D., Wright, F., Hammer, M. J., Cartwright, F., Lee, K. A., Aouizerat, B. E., & Miaskowski, C. (2016). Comparison of subgroups of breast cancer patients on pain and co-occurring symptoms following chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 24(2), 605–614. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2819-1>
- Lee, L., Ross, A., Griffith, K., Jensen, R. E., & Wallen, G. R. (2020). Symptom Clusters in Breast Cancer Survivors: A Latent Class Profile Analysis. *Oncology Nursing Forum*, 47(1), 89–100.
- Leysen, L., Beckwée, D., Nijs, J., Pas, R., Bilterys, T., Vermeir, S., & Adriaenssens, N. (2017). Risk factors of pain in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, 25(12), 3607–3643. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3824-3>
- Li, H., Sereika, S. M., Marsland, A. L., Conley, Y. P., & Bender, C. M. (2020). Symptom clusters in women with breast cancer during the first 18 months of adjuvant therapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 59(2), 233–241.
- Lindner, O. C., Phillips, B., McCabe, M. G., Mayes, A., Wearden, A., Varese, F., & Talmi, D. (2014). A Meta-Analysis of Cognitive Impairment Following Adult Cancer Chemotherapy. 28(5), 726–740. <https://doi.org/10.1037/neu0000064>
- Liou, K. T., Ahles, T. A., Garland, S. N., Susan Li, Q., Bao, T., Li, Y., Root, J. C., & Mao, J. J. (2019). The relationship between insomnia and cognitive impairment in breast cancer survivors. *JNCI Cancer Spectrum*, 3(3), 1–8. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz041>
- Liu, L., Fiorentino, L., Natarajan, L., Parker, B. A., Mills, P. J., Sadler, G. R., Dimsdale, J. E., Rissling, M., He, F., & Ancoli-Israel, S. (2009). Pre-treatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*, 18(2), 187–194.
- Liu, L., Rissling, M., Natarajan, L., Fiorentino, L., Mills, P. J., Dimsdale, J. E., Sadler, G. R., Parker, B. A., & Ancoli-Israel, S. (2012). The longitudinal relationship between fatigue and sleep in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Sleep*, 35(2), 237–245. <https://doi.org/10.5665/sleep.1630>
- Lockefer, J. P. M., & De Vries, J. (2013). What is the relationship between trait anxiety and depressive symptoms, fatigue, and low sleep quality following breast cancer surgery? *Psycho-Oncology*, 22(5), 1127–1133.
- Louie, R. J., Tonneson, J. E., Gowarty, M., Goodney, P. P., Barth, R. J., & Rosenkranz, K. M. (2015). Complete blood counts, liver function tests, and chest x-rays as routine screening in early-stage breast cancer: value added or just cost? *Breast Cancer Research and Treatment*, 154(1), 99–103.
- Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*, 13(17), 4287.

- Lynch Kelly, D., Dickinson, K., Hsiao, C. P., Lukkahatai, N., Gonzalez-Marrero, V., McCabe, M., & Saligan, L. N. (2016). Biological Basis for the Clustering of Symptoms. *Seminars in Oncology Nursing*, 32(4), 351–360. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2016.08.002>
- Lyon, D., Kelly, D., Walter, J., Bear, H., Thacker, L., & Elswick, R. K. (2015). Randomized sham controlled trial of cranial microcurrent stimulation for symptoms of depression, anxiety, pain, fatigue and sleep disturbances in women receiving chemotherapy for early-stage breast cancer. *SpringerPlus*, 4(1), 369.
- Maass, S. W. M. C., Roorda, C., Berendsen, A. J., Verhaak, P. F. M., & de Bock, G. H. (2015). The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: a systematic review. *Maturitas*, 82(1), 100–108.
- Mansano-Schlosser, T. C., & Ceolim, M. F. (2017). Association between poor clinical prognosis and sleep duration among breast cancer patients. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 25. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1826.2899>
- Mansano-Schlosser, T. C., Ceolim, M. F., & Valerio, T. D. (2017). Poor sleep quality, depression and hope before breast cancer surgery. *Applied Nursing Research*, 34, 7–11.
- Marin, M.-F., Lord, C., Andrews, J., Juster, R.-P., Sindi, S., Arsenault-Lapierre, G., Fiocco, A. J., & Lupien, S. J. (2011). Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(4), 583–595.
- Mausbach, B. T., Schwab, R. B., & Irwin, S. A. (2015). Depression as a predictor of adherence to adjuvant endocrine therapy (AET) in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 152(2), 239–246.
- Mazor, M., Cataldo, J. K., Lee, K., Dhruva, A., Cooper, B., Paul, S. M., Topp, K., Smoot, B. J., Dunn, L. B., Levine, J. D., Conley, Y. P., & Miaskowski, C. (2018). Differences in symptom clusters before and twelve months after breast cancer surgery. *European Journal of Oncology Nursing*, 32(June 2017), 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2017.12.003>
- McClung, R. C. (2007). A literature survey on the stability and significance of residual stresses during fatigue. *Fatigue and Fracture of Engineering Materials and Structures*, 30(3), 173–205. <https://doi.org/10.1111/j.1460-2695.2007.01102.x>
- McGuire, A., Brown, J. A. L., Malone, C., McLaughlin, R., & Kerin, M. J. (2015). Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers*, 7(2), 908–929. <https://doi.org/10.3390/cancers7020815>
- McTiernan, A., Kooperberg, C., White, E., Wilcox, S., Coates, R., Adams-Campbell, L. L., Woods, N., & Ockene, J. (2003). Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *Jama*, 290(10), 1331–1336.

- McVeigh, U. M., Tepper, J. W., & McVeigh, T. P. (2021). A review of breast cancer risk factors in adolescents and young adults. *Cancers*, 13(21), 1–30. <https://doi.org/10.3390/cancers13215552>
- Megari, K. (2021). Neuropsychological functioning among patients with different types of cancer. *Neuropsychiatrie*, 35(2), 92–97.
- Megdal, S. P., Kroenke, C. H., Laden, F., Pukkala, E., & Schernhammer, E. S. (2005). Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 41(13), 2023–2032.
- Mehnert, A., Scherwath, A., Schirmer, L., Schleimer, B., Petersen, C., Schulz-Kindermann, F., Zander, A. R., & Koch, U. (2007). The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Education and Counseling*, 66(1), 108–118.
- Mejía-Rojas, M. E., Contreras-Rengifo, A., & Hernández-Carrillo, M. (2020). Calidad de vida en mujeres con cáncer de mama sometidas a quimioterapia en Cali, Colombia. *Biomédica*, 40(2), 349.
- Mercier, J., Savard, J., & Bernard, P. (2016). Exercise interventions to improve sleep in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*.
- Miao, H., Li, J., Hu, S., He, X., Partridge, S. C., Ren, J., Bian, Y., Yu, Y., & Qiu, B. (2016). Long-term cognitive impairment of breast cancer patients after chemotherapy: a functional MRI study. *European Journal of Radiology*, 85(6), 1053–1057.
- Miaskowski, C., & Aouizerat, B. E. (2012). Biomarkers: Symptoms, Survivorship, and Quality of Life. *Seminars in Oncology Nursing*, 28(2), 129–138. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2012.03.008>
- Miaskowski, C., Barsevick, A., Berger, A., Casagrande, R., Grady, P. A., Jacobsen, P., Kutner, J., Patrick, D., Zimmerman, L., Xiao, C., Matocha, M., & Marden, S. (2017). Advancing symptom science through symptom cluster research: Expert panel proceedings and recommendations. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(4), 1–9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw253>
- Miaskowski, C., Cooper, B. A., Paul, S. M., Dodd, M., Lee, K., Aouizerat, B. E., West, C., Cho, M., & Bank, A. (2006). Subgroups of Patients With Cancer With Different Symptom Experiences and Quality-of-Life Outcomes: A Cluster Analysis. *Oncology Nursing Forum-Oncology Nursing Society*, 33(5), 887–890.
- Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., & Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology*, 12(2), 160–174.
- Mogavero, M. P., DelRosso, L. M., Fanfulla, F., Bruni, O., & Ferri, R. (2021). Sleep disorders and cancer: State of the art and future perspectives. *Sleep Medicine Reviews*, 56, 101409. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101409>

- Moloney, N., Man, J., Sung, W., Kilbreath, S., & Dylke, E. (2016). Prevalence and risk factors associated with pain 21 months following surgery for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 4533–4539. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3292-1>
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 11, 151–164. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
- Montagnese, C., Porciello, G., Vitale, S., Palumbo, E., Crispo, A., Grimaldi, M., Calabrese, I., Pica, R., Prete, M., & Falzone, L. (2021). Quality of life in women diagnosed with breast cancer after a 12-month treatment of lifestyle modifications. *Nutrients*, 13(1), 136.
- Montazeri, A., Vahdaninia, M., Harirchi, I., Ebrahimi, M., Khaleghi, F., & Jarvandi, S. (2008). Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. *BMC Cancer*, 8(1), 1–6.
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: psychological assessment and management*. Guilford press.
- Morin, C. M., Belleville, G., Bélanger, L., & Ivers, H. (2011). The insomnia severity index: Psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*, 34(5), 601–608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>
- Muñiz Fernández, J., & Fernández Hermida, J. R. (2010). La opinión de los psicólogos españoles sobre el uso de los tests. *Papeles Del Psicólogo: Revista Del Colegio Oficial de Psicólogos*.
- Muñiz, J., & Hermida, J. R. F. (2000). La utilización de los tests en España. *Papeles Del Psicólogo*, 76, 41–49.
- Nakamura, Z. M., Deal, A. M., Nyrop, K. A., Chen, Y. T., Quillen, L. J., Brenizer, T., & Muss, H. B. (2020). Serial evaluation of depression and anxiety by patients and providers in women receiving chemotherapy for early breast cancer. *El Oncólogo*, 26(2), 147–156.
- Navarro, A. G. (2004). Ayudando a los Pacientes con Cáncer. *Revista Interdisciplinar: Asociación de Psico-Oncología de Madrid*, 0 1, 151, 155.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (2019). *Cancer-related fatigue version 1.2019*. 2019. www.nccn.org.
- Ng, C. G., Mohamed, S., See, M. H., Harun, F., Dahlui, M., Sulaiman, A. H., Zainal, N. Z., & Taib, N. A. (2015). Anxiety, depression, perceived social support and quality of life in Malaysian breast cancer patients: a 1-year prospective study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 13(1), 1–9.
- Nguyen, J., Cramarossa, G., Bruner, D., Chen, E., Khan, L., Leung, A., Lutz, S., & Chow, E. (2011). A literature review of symptom clusters in patients with breast cancer. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 11(5), 533–539.
- Nho, J. H., Kim, S. R., Park, M. H., & Kweon, S. S. (2018). Symptom clusters and quality of life in breast cancer survivors after cancer treatment in a tertiary hospital in Korea. *European Journal of Cancer Care*, 27(6), 1–9.

- Nielsen, A. W. M., Lundorff, M., Nielsen, H. M., Alsner, J., Vrou Offersen, B., Kristensen, M. H., & Zachariae, R. (2021). Symptom trajectories in breast cancer survivors: growth mixture analysis of patient-reported pain, fatigue, insomnia, breast and arm symptoms. *Acta Oncologica*, *60*(12), 1659–1667.
- Nordin, K., Berglund, G., Glimelius, B., & Sjöden, P. O. (2001). Predicting anxiety and depression among cancer patients: A clinical model. *European Journal of Cancer*, *37*(3), 376–384. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00398-1](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00398-1)
- O'Donnell, J. F. (2004). Insomnia in cancer patients. *Clinical Cornerstone*, *6*(1), S6–S14.
- Oh, P.-J. (2017). Predictors of cognitive decline in people with cancer undergoing chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing*, *27*, 53–59.
- Okati-Aliabad, H., Ansari-Moghadam, A., Mohammadi, M., Kargar, S., & Shahraki-Sanavi, F. (2022). The prevalence of anxiety and depression and its association with coping strategies, supportive care needs, and social support among women with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, *30*(1), 703–710. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06477-2>
- Palesh, O. G., Roscoe, J. A., Mustian, K. M., Roth, T., Savard, J., Ancoli-Israel, S., Heckler, C., Purnell, J. Q., Janelins, M. C., & Morrow, G. R. (2009). Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center–Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(2), 292–298.
- Palesh, O., Scheiber, C., Kesler, S., Mustian, K., Koopman, C., & Schapira, L. (2018). Management of side effects during and post-treatment in breast cancer survivors. *Breast Journal*, *24*(2), 167–175. <https://doi.org/10.1111/tbj.12862>
- Palesh, O., Solomon, N., Hofmeister, E., Jo, B., Shen, H., Cassidy-Eagle, E., Innominato, P. F., Mustian, K., & Kesler, S. (2020). A novel approach to management of sleep-associated problems in patients with breast cancer (MOSAIC) during chemotherapy: A pilot study. *Sleep*, *43*(10), 1–11. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa070>
- Park, J. (2015). Exploración de grupos de síntomas en personas con insuficiencia cardíaca. *Investigación Clínica En Enfermería*.
- Perry, N., Broeders, M., de Wolf, C., Törnberg, S., Holland, R., & von Karsa, L. (2008). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. -summary document. *Oncology in Clinical Practice*, *4*(2), 74–86.
- Petruseviciene, D., Surmaitiene, D., Baltaduoniene, D., & Lendraitiene, E. (2018). Effect of community-based occupational therapy on health-related quality of life and engagement in meaningful activities of women with breast cancer. *Occupational Therapy International*, 2018.
- Picon-Ruiz, M., Morata-Tarifa, C., Valle-Goffin, J. J., Friedman, E. R., & Slingerland, J. M. (2017). Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *67*(5), 378–397.

- Pitman, A., Suleman, S., Hyde, N., & Hodgkiss, A. (2018). Depression and anxiety in patients with cancer. *Bmj*, 361.
- Polley, M.-Y. C., Leung, S. C. Y., McShane, L. M., Gao, D., Hugh, J. C., Mastropasqua, M. G., Viale, G., Zabaglo, L. A., Penault-Llorca, F., Bartlett, J. M. S., & others. (2013). An international Ki67 reproducibility study. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(24), 1897–1906.
- Quan, N. (2008). Immune-to-brain signaling: How important are the blood-brain barrier-independent pathways? *Molecular Neurobiology*, 37(2–3), 142–152. <https://doi.org/10.1007/s12035-008-8026-z>
- Rand, K. L., Otte, J. L., Flockhart, D., Hayes, D., Storniolo, A. M., Stearns, V., Henry, N. L., Nguyen, A., Lemler, S., & Hayden, J. (2011). Modeling hot flushes and quality of life in breast cancer survivors. *Climacteric*, 14(1), 171–180.
- Reece, J. C., Chan, Y.-F., Herbert, J., Gralow, J., & Fann, J. R. (2013). Course of depression, mental health service utilization and treatment preferences in women receiving chemotherapy for breast cancer. *General Hospital Psychiatry*, 35(4), 376–381.
- Rico, A., & Fernández, J. A. . (1997). Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño*, 9(2), 81–94.
- Rodríguez Martín B. (2017). *Deterioro cognitivo inducido por la quimioterapia en pacientes diagnosticadas de cancer de mama*. Doctoral dissertation, Universidad de Salamanca.
- Rodríguez Martín, B., Fernández Rodríguez, E. J., Rihuet Galve, M. I., & Cruz Hernández, J. J. (2020). Study of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment in Women with Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 8896.
- Roehrs, T., & Roth, T. (2008). Caffeine: Sleep and daytime sleepiness. *Sleep Medicine Reviews*, 12(2), 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.07.004>
- Roerink, M. E., van der Schaaf, M. E., Dinarello, C. A., Knoop, H., & van der Meer, J. W. M. (2017). Interleukin-1 as a mediator of fatigue in disease: A narrative review. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0796-7>
- Román, J. M. (2007). La cirugía en el cáncer de mama. *Psicooncología*, 4(2), 301–310.
- Romieu, I., Scoccianti, C., Chajes, V., De Batlle, J., & Rinaldi, S. (2014). *Alcohol intake and breast cancer in the European Prospective investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study*. AACR.
- Ruiz-Casado, A., Álvarez-Bustos, A., de Pedro, C. G., Méndez-Otero, M., & Romero-Elías, M. (2021). Cancer-related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Review. *Clinical Breast Cancer*, 21(1), 10–25. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.011>
- Ryan, J. L., Carroll, J. K., Ryan, E. P., Mustian, K. M., Fiscella, K., & Morrow, G. R. (2007). Mechanisms of Cancer-Related Fatigue. *The Oncologist*, 12(S1), 22–34. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-s1-22>
- Salibasic, M., & Delibegovic, S. (2018). The quality of life and degree of depression of patients suffering from breast cancer. *Medical Archives*, 72(3), 202.

- Sanford, S. D., Beaumont, J. L., Butt, Z., Sweet, J. J., Cella, D., & Wagner, L. I. (2014). Prospective longitudinal evaluation of a symptom cluster in breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 47(4), 721–730.
- Sanford, S. D., Wagner, L. I., Beaumont, J. L., Butt, Z., Sweet, J. J., & Cella, D. (2013). Longitudinal prospective assessment of sleep quality: Before, during, and after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 21(4), 959–967. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1612-7>
- Santaballa, A. (2020). *Sociedad Española de Oncología Médica*.
- Sanz, J., García-Vera, M. P., Espinosa, R., Fortún, M., & Vázquez, C. (2005). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 3. Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica y Salud*, 16(2), 121–142.
- Sanz, J., Perdigón, A. L., & Vázquez, C. (2003). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clínica y Salud*, 14(3), 249–280.
- Sardanelli, F., Boetes, C., Borisch, B., Decker, T., Federico, M., Gilbert, F. J., Helbich, T., Heywang-Köbrunner, S. H., Kaiser, W. A., Kerin, M. J., & others. (2010). Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *European Journal of Cancer*, 46(8), 1296–1316.
- Savard, Marie-Hélène, Josée Savard, Sébastien Simard, and H. I. (2005). Empirical Validation of the Insomnia. *Psycho-Oncology*, 14(July 2004), 429–441.
- Savard, J., Ivers, H., Villa, J., Caplette-Gingras, A., & Morin, C. M. (2011). Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(26), 3580–3586.
- Savard, J., & Morin, C. M. (2001). Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *Journal of Clinical Oncology*, 19(3), 895–908.
- Savard, J., & Savard, M.-H. (2013). Insomnia and cancer. *Sleep Medicine Clinics*, 8(3), 373–387.
- Savard, J., Simard, S., Blanchet, J., Ivers, H., & Morin, C. M. (2001). Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep*, 24(5), 583–590.
- Savard, J., Villa, J., Simard, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2011). Feasibility of a self-help treatment for insomnia comorbid with cancer. *Psycho-Oncology*, 20(9), 1013–1019.
- Schacht, D. V., Yamaguchi, K., Lai, J., Kulkarni, K., Sennett, C. A., & Abe, H. (2014). Importance of a personal history of breast cancer as a risk factor for the development of subsequent breast cancer: results from screening breast MRI. *American Journal of Roentgenology*, 202(2), 289–292.
- Schleife, H., Sachtleben, C., Barboza, C. F., Singer, S., & Hinz, A. (2014). Anxiety, depression, and quality of life in German ambulatory breast cancer patients. *Breast Cancer*, 21(2), 208–213.

- Schmidt, J. E., Beckjord, E., Bovbjerg, D. H., Low, C. A., Posluszny, D. M., Lowery, A. E., Dew, M. A., Nutt, S., Arvey, S. R., & Rechis, R. (2016). Prevalence of perceived cognitive dysfunction in survivors of a wide range of cancers: results from the 2010 LIVESTRONG survey. *Journal of Cancer Survivorship, 10*(2), 302–311. <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0476-5>
- Schrepf, A., Thaker, P. H., Goodheart, M. J., Bender, D., Slavich, G. M., Dahmouh, L., Penedo, F., DeGeest, K., Mendez, L., Lubaroff, D. M., Cole, S. W., Sood, A. K., & Lutgendorf, S. K. (2015). Diurnal cortisol and survival in epithelial ovarian cancer. *Psychoneuroendocrinology, 53*, 256–267. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.010>
- SELA, R. A., Watanabe, S., & NEKOLAICHUK, C. L. (2005). Sleep disturbances in palliative cancer patients attending a pain and symptom control clinic. *Palliative & Supportive Care, 3*(1), 23–31.
- Sen, A., Opdahl, S., Strand, L. B., Vatten, L. J., Laugsand, L. E., & Janszky, I. (2017). Insomnia and the Risk of Breast Cancer: The HUNT Study. *Psychosomatic Medicine, 79*(4), 461–468. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000417> [doi]
- Shilling, V., Jenkins, V., Morris, R., Deutsch, G., & Bloomfield, D. (2005). The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer—preliminary results of an observational longitudinal study. *The Breast, 14*(2), 142–150.
- Sierra, J. C., Guillén-Serrano, V., & Santos-Iglesias, P. (2008). Insomnia Severity Index: Some indicators about its reliability and validity on an older adults sample. *Revista de Neurologia, 47*(11), 566–570. <https://doi.org/10.33588/rn.4711.2008221>
- Smith, M. T., & Haythornthwaite, J. A. (2004). How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Medicine Reviews, 8*(2), 119–132. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00044-3)
- So, W. K. W., Law, B. M. H., Ng, M. S. N., He, X., Chan, D. N. S., Chan, C. W. H., & McCarthy, A. L. (2021). Symptom clusters experienced by breast cancer patients at various treatment stages: A systematic review. *Cancer Medicine, 10*(8), 2531–2565.
- So, W. K. W., Leung, D. Y. P., Ho, S. S. M., Lai, E. T. L., Sit, J. W. H., & Chan, C. W. H. (2013). Associations between social support, prevalent symptoms and health-related quality of life in Chinese women undergoing treatment for breast cancer: a cross-sectional study using structural equation modelling. *European Journal of Oncology Nursing, 17*(4), 442–448.
- So, W. K. W., Marsh, G., Ling, W. M., Leung, F. Y., Lo, J. C. K., Yeung, M., & Li, G. K. H. (2009). The symptom cluster of fatigue, pain, anxiety, and depression and the effect on the quality of life of women receiving treatment for breast cancer: a multicenter study. *Oncology Nursing Forum, 36*(4). <https://doi.org/10.1188/09.ONF.E205-E214>
- So, W. K. W., Marsh, G., Ling, W. M., Leung, F. Y., Lo, J. C. K., Yeung, M., & Li, G. K. H. (2010). Anxiety, depression and quality of life among Chinese breast cancer patients during adjuvant therapy. *European Journal of Oncology Nursing, 14*(1), 17–22.

- Sociedad Española de Oncología Médica, (SEOM). (2022). *Las cifras del cáncer en España. 2022*.
- Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. (2019). *Manual de práctica clínica en senología*. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria.
- Spielberger, C. D. (2013). *Anxiety: Current trends in theory and research*. Elsevier.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1968). *State-trait anxiety inventory (STAI): test manual for form X*. Consulting Psychologists Press.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1982). Cuestionario de ansiedad estado-rasgo. *Madrid: Tea*, 1.
- Sprangers, M. A. G., Cull, A., Bjordal, K., Groenvold, M., & Aaronson, N. K. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. *Quality of Life Research*, 2(4), 287–295.
- Sprangers, M. A., Groenvold, M., Arraras, J. I., Franklin, J., te Velde, A., Muller, M., Franzini, L., Williams, A., De Haes, H. C., & Hopwood, P. (1996). The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *Journal of Clinical Oncology*, 14(10), 2756–2768.
- Starkweather, A., Kelly, D. L., Thacker, L., Wright, M. L., Jackson-Cook, C. K., & Lyon, D. E. (2017). Relationships among psychoneurological symptoms and levels of C-reactive protein over 2 years in women with early-stage breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 25(1), 167–176.
- Su, F., Ouyang, N., Zhu, P., Ouyang, N., Jia, W., Gong, C., Ma, X., Xu, H., & Song, E. (2005). Psychological stress induces chemoresistance in breast cancer by upregulating mdrl. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 329(3), 888–897.
- Sullivan, CW, Leutwyler, H., Dunn, LB, Cooper, BA, Paul, SM, Conley, YP, ... y Miaskowski, C. (2017). Differences in symptom clusters identified using symptom occurrence rates versus severity ratings in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Revista Europea de Enfermería Oncológica*, 28, 122-132., 28, 122–132.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*.
- Syarif, H., Waluyo, A., & Afiyanti, Y. (2021). Cognitive Perception among Post-Chemotherapy, Non-Chemotherapy Breast Cancer Survivors and Non-Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 22(6), 1775.
- Taylor, L. M., Espie, C. A., & White, C. A. (2003). Attentional bias in people with acute versus persistent insomnia secondary to cancer. *Behavioral Sleep Medicine*, 1(4), 200–212.
- The Quality of Life Department. (2013). *EORTC- Quality of Life*. 2013.

- Theobald, D. E. (2004). Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clinical Cornerstone*, 6(1), S15–S21.
- Thomas, B. C., Waller, A., Malhi, R. L., Fung, T., Carlson, L. E., Groff, S. L., & Bultz, B. D. (2014). A longitudinal analysis of symptom clusters in cancer patients and their sociodemographic predictors. *Journal of Pain and Symptom Management*, 47(3), 566–578. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.04.007>
- Thong, M. S. Y., van Noorden, C. J. F., Steindorf, K., & Arndt, V. (2020). Cancer-Related Fatigue: Causes and Current Treatment Options. *Current Treatment Options in Oncology*, 21(2). <https://doi.org/10.1007/s11864-020-0707-5>
- Tiede, W., Magerl, W., Baumgärtner, U., Durrer, B., Ehlert, U., & Treede, R. D. (2010). Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain*, 148(1), 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.08.029>
- Titus-Ernstoff, L., Longnecker, M. P., Newcomb, P. A., Dain, B., Greenberg, E. R., Mittendorf, R., Stampfer, M., & Willett, W. (1998). Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 7(9), 783–789.
- Tong, T., Lu, H., Zong, J., Lv, Q., & Chu, X. (2020). Chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer based on MRS and DTI analysis. *Breast Cancer*, 27(5), 893–902.
- Torrente, N. cerulla. (2019). Quimioterapia para el cáncer de mama y deterioro cognitivo . Un estudio observacional y longitudinal Doctoranda : Noemí Cerulla Torrente Tesis Doctoral. *Quimioterapia Para El Cáncer de Mama y Deterioro Cognitivo. Un Estudio Observacional y Longitudinal*.
- Tran, T. X. M., Jung, S. Y., Lee, E. G., Cho, H., Cho, J., Lee, E., Chang, Y. J., & Cho, H. (2022). Long-term trajectory of postoperative health-related quality of life in young breast cancer patients: a 15-year follow-up study. *Journal of Cancer Survivorship*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s11764-022-01165-4>
- Trudel-Fitzgerald, C., Savard, J., & Ivers, H. (2013). Evolution of cancer-related symptoms over an 18-Month period. *Journal of Pain and Symptom Management*, 45(6), 1007–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.06.009>
- Tsaras, K., Papathanasiou, I. V., Mitsi, D., Veneti, A., Kelesi, M., Zyga, S., & Fradelos, E. C. (2018). Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients: prevalence and associated factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 19(6), 1661–1669.
- van Dyk, K., Crespi, C. M., Petersen, L., & Ganz, P. A. (2020). Identifying cancer-related cognitive impairment using the FACT-Cog perceived cognitive impairment. *JNCI Cancer Spectrum*, 4(1), 2019–2021. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz099>
- van Leeuwen, M., Husson, O., Alberti, P., Arraras, J. I., Chinot, O. L., Costantini, A., Darlington, A. S., Dirven, L., Eichler, M., Hammerlid, E. B., Holzner, B., Johnson, C. D., Kontogianni, M., Kjær, T. K., Morag, O., Nolte, S., Nordin, A., Pace, A., Pinto, M., ... van de Poll-Franse, L. V. (2018). Understanding the quality of life (QOL)

- issues in survivors of cancer: Towards the development of an EORTC QOL cancer survivorship questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes*, 16(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0920-0>
- van Maaren, M. C., de Munck, L., Jobsen, J. J., Poortmans, P., de Bock, G. H., Siesling, S., & Strobbe, L. J. A. (2016). Breast-conserving therapy versus mastectomy in T1-2N2 stage breast cancer: a population-based study on 10-year overall, relative, and distant metastasis-free survival in 3071 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 160(3), 511–521.
- Vera, R., Pruja, E., Arraras, J. I., Tejedor, M., Illaramendi, J. J., Marcos, M., Arias, F., & Valerdi, J. J. (2001). El cuestionario de calidad de vida para cáncer de mama de la EORTC, QLQ-BR23: Estudio psicométrico con una muestra española. *Psicol. Conduct.*, 81–97.
- Villar, R. R., Fernández, S. P., Garea, C. C., Pillado, M. a., Barreiro, V. B., & Martín, C. G. (2017). Quality of life and anxiety in women with breast cancer before and after treatment. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 25.
- Vincent, A. J. (2015). Management of menopause in women with breast cancer. *Climacteric*, 18(5), 690–701.
- Wagner, L. I., Gray, R. J., Sparano, J. A., Whelan, T. J., Garcia, S. F., Yanez, B., Tevaarwerk, A. J., Carlos, R. C., Albain, K. S., & Olson, J. A. (2020). Patient-reported cognitive impairment among women with early breast cancer randomly assigned to endocrine therapy alone versus chemoendocrine therapy: results from TAILORx. *Journal of Clinical Oncology*, 38(17), 1875–1886.
- Wagner, L. I., Lai, J. S., Cella, D., Sweet, J., & Forrestal, S. (2004). Chemotherapy-related cognitive deficits: development of the FACT-Cog instrument. *Ann Behav Med*, 27.
- Wagner, L. I., Sweet, J., Butt, Z., Lai, J., & Cella, D. (2009). Measuring patient self-reported cognitive function: development of the functional assessment of cancer therapy-cognitive function instrument. *J Support Oncol*, 7(6), W32–W39.
- Walker, J., Hansen, C. H., Martin, P., Sawhney, A., Thekkumpurath, P., Beale, C., Symeonides, S., Wall, L., Murray, G., & Sharpe, M. (2013). Prevalence of depression in adults with cancer: a systematic review. *Annals of Oncology*, 24(4), 895–900.
- Walker, W. H., & Borniger, J. C. (2019). Molecular mechanisms of cancer-induced sleep disruption. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11). <https://doi.org/10.3390/ijms20112780>
- Wang, L., Guyatt, G. H., Kennedy, S. A., Romerosa, B., Kwon, H. Y., Kaushal, A., ... & Busse, J. W. (2016). Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cmaj*, 188(14), E352–E361.
- Wang, M., Zhao, J., Zhang, L., Wei, F., Lian, Y., Wu, Y., Gong, Z., Zhang, S., Zhou, J., Cao, K., Li, X., Xiong, W., Li, G., Zeng, Z., & Guo, C. (2017). Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *Journal of Cancer*, 8(5), 761–773. <https://doi.org/10.7150/jca.17648>

- Wefel, J. S., Kesler, S. R., Noll, K. R., & Schagen, S. B. (2015). Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), 123–138.
- Wefel, J. S., Saleeba, A. K., Buzdar, A. U., & Meyers, C. A. (2010). Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*, 116(14), 3348–3356.
- Whisenant, M., Wong, B., Mitchell, S. A., Beck, S. L., & Mooney, K. (2020). Trajectories of Depressed Mood and Anxiety During Chemotherapy for Breast Cancer. *Cancer Nursing*, 43, 22–31.
- Williams, A. M., Shah, R., Shayne, M., Huston, A. J., Krebs, M., Murray, N., Thompson, B. D., Doyle, K., Korotkin, J., van Wijngaarden, E., Hyland, S., Moynihan, J. A., Cory-Slechta, D. A., & Janelins, M. C. (2018). Associations between inflammatory markers and cognitive function in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Neuroimmunology*, 314, 17–23. [https://doi.org/S0165-5728\(17\)30198-4](https://doi.org/S0165-5728(17)30198-4) [pii]
- Wuerstlein, R., & Harbeck, N. (2017). Neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 12(2), 81–92.
- Xu, M., Ren, Z., Wang, X., Comer, A., Frank, J. A., Ke, Z., Huang, Y., Zhang, Z., Shi, X., Wang, S., & others. (2016). ErbB2 and p38 γ MAPK mediate alcohol-induced increase in breast cancer stem cells and metastasis. *Molecular Cancer*, 15(1), 1–14.
- Xu, S., Thompson, W., Ancoli-Israel, S., Liu, L., Palmer, B., & Natarajan, L. (2018). Cognition, quality-of-life, and symptom clusters in breast cancer: Using Bayesian networks to elucidate complex relationships. *Psycho-Oncology*, 27(3), 802–809.
- Yang, Y., & Hendrix, C. C. (2018). Cancer-related cognitive impairment in breast cancer patients: influences of psychological variables. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 5(3), 296.
- Yao, L.-Q., Tan, J.-Y., Turner, C., & Wang, T. (2020). Development and validation of a Tai chi intervention protocol for managing the fatigue-sleep disturbance-depression symptom cluster in female breast cancer patients. *Complementary Therapies in Medicine*, 56, 102634.
- Zainal, N. Z., Ng, C. G., Wong, A., Andrew, B., Mohd Taib, N. A., & Low, S. Y. (2021). Prevalence of depression, trait anxiety, and social support during the diagnostic phases of breast cancer. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 16(4), 497–503. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.01.013>
- Zhang, J., Zhou, Y., Feng, Z., Xu, Y., & Zeng, G. (2018). Longitudinal trends in anxiety, depression and quality of life during different intermittent periods of adjuvant chemotherapy against breast cancer. *Oncology Nursing*, 41(1), 62–68.
- Zhou, Q., Jackson-Cook, C., Lyon, D., Perera, R., & Archer, K. J. (2015). Identifying molecular features associated with psychoneurological symptoms in women with breast cancer using multivariate mixed models. *Cancer Informatics*, 14.

12.- ANEXOS

12.- ANEXOS.

12.1.- Dictamen favorable Comité Ético de Investigación Clínica.



JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Políticas Sociales

**D. JULIO BENITEZ RODRIGUEZ, SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE BADAJOZ"**

CERTIFICA:

Que este Comité ha analizado la solicitud del Proyecto de Investigación: "*ESTUDIO Y EVALUACIÓN DEL CONJUNTO DE SÍNTOMAS MÁS PREVALENTES EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN LAS DIFERENTES FASES DEL TRATAMIENTO. FACTORES ASOCIADOS Y RUTAS BIOLÓGICAS SUBYACENTES.- Proyecto ONCO-QL Cáncer de Mama*", para su realización en la Unidad de Oncología Médica del Hospital Infanta Cristina de Badajoz. Investigadora Principal: D^a. Noelia Durán Gómez.

Y mediante este documento expresa que este proyecto se ajusta a las normas éticas esenciales utilizadas como referencia en este ámbito y ha decidido por unanimidad expresar la idoneidad científica del proyecto así como su apoyo al mismo.

Lo que Certifico para su conocimiento y efectos en Badajoz a 5 de julio de 2018.



12.2.- Consentimiento Informado.

Nombre y Apellidos.....
DNI.....
Teléfono.....

Objetivos: Acepto participar voluntariamente en el estudio del Proyecto de Investigación “ESTUDIO Y EVALUACIÓN DEL CONJUNTO DE SÍNTOMAS MÁS PREVALENTES EN MUJERES CON TRATAMIENTO OCOLÓGICO: TRASTORNOS DEL SUEÑO, FATIGA, ANSIEDAD, DEPRESIÓN Y DETERIORO COGNITIVO. FACTORES ASOCIADOS Y SUS EFECTOS SOBRE LA CALIDAD DE VIDA. Este trabajo tiene como objetivo analizar los síntomas más prevalentes en mujeres en tratamiento, principalmente los trastornos del sueño, la ansiedad, la fatiga y la depresión y sus efectos negativos sobre la calidad de vida del paciente, siendo responsables del mismo Noelia Durán Gómez, Macarena Celina Cáceres León, Casimiro F. López Jurado, Jorge Guerrero Martín, Demetrio Víctor Pérez Civantos, Raquel Macías Montero y Marta Nadal Delgado. Tel:924289466 Ext.86915.

Procedimiento: Se realizan preguntas recogidas en los siguientes cuestionarios:

- 1º Cuestionario de datos sociodemográficos.
- 2º Cuestionario STAI: ansiedad estado-rasgo.
- 3º Índice de Calidad del Sueño.
- 4º Índice de severidad del insomnio.
- 5º Escala de somnolencia de Epworth.
- 6º Inventario de síntomas de fatiga.
- 7º Índice de depresión de Beck.
- 8º Cuestionario de calidad de vida EORCT QLQ-C30 y BR-23
- 9º Cuestionario función cognitiva FACT 3V.
- 10º Determinación oximetría cerebral mediante NIRS. Este procedimiento permite medir la saturación de hemoglobina de manera no invasiva y mediante dos sensores adhesivos en la piel del paciente durante tres minutos.

Uso confidencial: Todos los datos obtenidos son totalmente confidenciales, serán analizados anónimamente, siendo asignada a cada paciente una clave numérica de tal modo que no pueda relacionarse la información obtenida con la identidad del sujeto. Los datos serán utilizados con los fines a los que presto el consentimiento informado, no serán utilizados ni cedidos para otro proyecto.

Solo los responsables del proyecto tendremos acceso a los mismos, estarán protegidos de cualquier uso indebido y su nombre será escrito aparte de los cuestionarios a cumplimentar.

Consentimiento libre con conocimiento de causa: La naturaleza y propósito de este estudio me han sido explicadas y si quisiera una vez terminado el estudio podré preguntar más acerca del mismo.

Tengo la libertad de poder retirar mi consentimiento en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones.

Participo en la realización del estudio, reconociendo que lo hago bajo mi propia responsabilidad.

Soy consciente de la información incluida en este formulario, comprendo los procedimientos y consiento libremente contestar a los cuestionarios y el acceso a mi historia clínica para el estudio aquí expuesto.

..... a..... de.....de.....

Firma

12.3.- Cuestionario sociodemográfico y de recursos para la reducción de síntomas emocionales.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS SÍNTOMAS MAS PREVALENTES EN MUJERES EN TRATAMIENTO CON QT. FACTORES ASOCIADOS Y SUS EFECTOS ADVERSOS.					
EDAD					
ESTADO CIVIL	SOLTERO	CASADO	DIVORCIADO	SEPARADO	
	VIUDO				
Nº DE HIJOS	0	1	2	3	>3
NIVEL DE ESTUDIOS	SIN ESTUDIOS	PRIMARIOS	SECUNDARIOS	BACHILLER/FP	
	ESTUDIOS UNIVERSITARIOS				
RESPONSABILIDAD EN EL CUIDADO DE NIÑOS			SI	NO	
RESPONSABILIDAD EN EL CUIDADO DE ANCIANOS			SI	NO	
EMPLEABILIDAD	SI	EN QUE _____ NºH _____			
	NO				
SITUACIÓN LABORAL	ACTIVO	BAJA TEMPORAL	BAJA PERMANENTE		
REIKI	SI	Nº SESIONES _____			
	NO				
YOGA	SI	Nº SESIONES _____			
	NO				
OTRAS TÉCN. RELAJACIÓN					
C. GENÉTICO			SI	NO	

<p>TTO. SUEÑO FARMACOLÓGIC O Y NO FARMACOLÓGIC O</p>									
<p>AYUDA PSICÓL.</p>			<p>SI</p>	<p>NO</p>					
<p>MENOPAUSIA</p>			<p>SI</p>	<p>NO</p>	<p>Desde cuando (¿1º ciclo QT, desde el tto. hormonal o cuándo?)</p>				
<p>TIPO TRATAMIENTO</p>	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 25%;">A</td> <td style="width: 25%;">B</td> <td style="width: 25%;">C</td> <td style="width: 25%;">D</td> </tr> </table>		A	B	C	D	<p>IV</p>	<p>VO</p>	<p>Recoger el tratamiento y preguntarle nº de sesiones</p>
A	B	C	D						

12.4.- Datos a recoger en la historia clínica.

Variables de estudio a recoger de la Historia Clínica	
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico (meses)	
Estadaje TNM	
Grado histológico	
HER2 (marcar)	Positivo Negativo
Ki67	
Mama afectada (marcar)	Izquierda Derecha Ambas
Terapia (marcar)	Adyuvante Neoadyuvante
Tratamiento (marcar)	Sin tratamiento previo Cirugía QT RT HT IT
Recoger el orden de los tratamientos	
Nº de ciclos de QT	
Situación actual (marcar)	Tratamiento inicial Recidiva Revisión
Historia de pérdidas	Por cáncer: Por otras causas:

Estado receptor estrógenos (marcar)	Positivo Negativo
Estado receptor progesterona (marcar)	Positivo Negativo
Tipo de cirugía	
Comorbilidades	
Menopausia (marcar)	SI NO
Inicio menopausia (marcar)	Natural Inducida por fármacos Intervención previa no relacionada con el cáncer de mama
Antecedentes familiares de cáncer	SI NO Indicar cual en su caso:
Antecedentes familiares de cáncer de mama	SI NO Indicar cual en su caso:

12.5.- Cuestionario PSQI. Pittsburgh Sleep Quality Index. Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh.

INSTRUCCIONES: Las siguientes cuestiones hacen referencia a tus **hábitos de sueño sólo durante el último mes**. Tus respuestas deben **reflejar fielmente lo ocurrido la mayoría de días y noches del último mes**. Por favor contesta a todas las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿a qué hora solías acostarte por la noche?

HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: _____

2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo (en minutos) te ha costado quedarte dormido después de acostarte por las noches?

NUMERO DE MINUTOS PARA CONCILIAR EL SUEÑO: _____

3. Durante el último mes, ¿a qué hora te has levantado habitualmente por la mañana?

HORA HABITUAL DE LEVANTARSE: _____

4. Durante el último mes, ¿cuántas horas de sueño real has mantenido por las noches? (puede ser diferente del número de horas que estuviste acostado)

HORAS DE SUEÑO POR NOCHE: _____

Para cada una de las cuestiones siguientes, selecciona la respuesta más adecuada a tu situación. Por favor contesta todas las preguntas de detrás de la página.

5. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia has tenido un sueño alterado a consecuencia de...?

(a) no poder conciliar el sueño después de 30 minutos de intentarlo:

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(b) despertarse en mitad de la noche o de madrugada:

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(c) tener que ir al baño:

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(d) no poder respirar adecuadamente:

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(e) tos o ronquidos:

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(f) sensación de frío:

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(g) sensación de calor:

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(h) pesadillas

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(i) sentir dolor

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(j) otra causa(s), describir: _____

¿Con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de este problema?

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

6. Durante el último mes, ¿cómo calificarías, en general, la calidad de tu sueño?

- Muy buena
 Bastante buena
 Bastante mala
 Muy mala

7. Durante el último mes, ¿con que frecuencia tuviste que tomar medicinas (prescritas o automedicadas) para poder dormir?

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

8. Durante el último mes, ¿con que frecuencia tuviste dificultad para mantenerte despierto mientras conducías, comías o desarrollabas alguna actividad social?

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

9. Durante el último mes, ¿cómo de problemático ha resultado para ti el mantener el entusiasmo por hacer las cosas?

- No ha resultado problemático en absoluto
 Sólo ligeramente problemático
 Moderadamente problemático
 Muy problemático

10. ¿Tienes pareja o compañero/a de habitación?

- No tengo pareja ni compañero/a de habitación
 Si tengo pero duerme en otra habitación
 Si tengo, pero duerme en la misma habitación y distinta cama
 Si tengo y duerme en la misma cama

Si tienes pareja o compañero/a de habitación con el que duermes, con qué frecuencia, durante el último mes, te ha dicho que has tenido...

(a) ronquido fuertes

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(b) largas pausas entre las respiraciones mientras dormía

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(c) temblor o sacudidas de las piernas mientras dormía

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(d) episodios de desorientación o confusión durante el sueño

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(e) otro tipo de trastorno mientras dormía, por favor describelo: _____

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

12.6.- Cuestionario ISI: Insomnia Severity Index. Índice de Severidad del Insomnio.

1. Indica la gravedad de tu actual problema(s) de sueño:					
	Nada	Leve	Moderado	Grave	Muy grave
Dificultad para quedarse dormido/a:	0	1	2	3	4
Dificultad para permanecer dormido/a:	0	1	2	3	4
Despertarse muy temprano:	0	1	2	3	4
2. ¿Cómo estás de satisfecho/a en la actualidad con tu sueño?					
Muy satisfecho	Moderadamente satisfecho			Muy insatisfecho	
0	1	2	3	4	
3. ¿En qué medida consideras que tu problema de sueño interfiere con tu funcionamiento diario (Ej.: fatiga durante el día, capacidad para las tareas cotidianas/trabajo, concentración, memoria, estado de ánimo etc.)?					
Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo	
0	1	2	3	4	
4. ¿En qué medida crees que los demás se dan cuenta de tu problema de sueño por lo que afecta a tu calidad de vida?					
Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo	
0	1	2	3	4	
5. ¿Cómo estás de preocupado/a por tu actual problema de sueño?					
Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo	
0	1	2	3	4	

12.7.- Cuestionario ESS: Epworth Sleepiness Scale. Escala de somnolencia de Epworth.

Escala de Somnolencia Epworth				
¿Con qué frecuencia esta somnoliento o se queda dormido en cada una de las siguientes situaciones?				
Aplique la siguiente escala: 0: nunca, 1: baja frecuencia, 2: moderada frecuencia, 3: alta frecuencia.				
Situación	Puntaje			
1. Sentado y leyendo.	0	1	2	3
2. Viendo televisión.	0	1	2	3
3. Sentado en un lugar público (ej. cine, reunión).	0	1	2	3
4. Viajando como pasajero en un auto durante 1 hora.	0	1	2	3
5. Descansando en la tarde cuando las circunstancias lo permiten.	0	1	2	3
6. Sentado y conversando con alguien.	0	1	2	3
7. Sentado en un ambiente tranquilo después del almuerzo (sin alcohol).	0	1	2	3
8. En un auto, mientras se encuentra detenido por algunos minutos en el tráfico.	0	1	2	3

12.8.- Inventario de síntomas de fatiga (Fatigue Symptom Inventory, FSI).

Para cada uno de los siguientes, trace un círculo alrededor del número que mejor indica la forma en que tal asunto se aplica a usted.

1. Asígnele una puntuación a su nivel de fatiga el día que se sintió **más** fatigado durante la semana pasada:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sin fatiga Lo más fatigado posible

2. Asígnele una puntuación a su nivel de fatiga el día que se sintió **menos** fatigado durante la semana pasada:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sin fatiga Lo más fatigado posible

3. Asígnele una puntuación a su nivel de fatiga **promedio** durante la semana pasada:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sin fatiga Lo más fatigado posible

4. Asígnele puntuación a su nivel de fatiga **en este momento**:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sin fatiga Lo más fatigado posible

5. Asígnele una puntuación a qué tanto interfirió la fatiga con su nivel **general de actividad** durante la semana pasada:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No hubo interferencia Interferencia en extremo

6. Asígnele una puntuación a qué tanto interfirió la fatiga con su **habilidad de bañarse y vestirse durante la semana pasada**:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No hubo interferencia Interferencia en extremo

7. Asígnele una puntuación a qué tanto interfirió la fatiga con su **actividad normal de trabajo durante la semana pasada (inclusive el trabajo fuera y dentro de casa)**:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No hubo interferencia Interferencia en extremo

Para cada uno de lo siguiente, trace un círculo alrededor del número que mejor indica la forma en que tal asunto se aplica a usted.

8. Asíguele una puntuación a qué tanto interfirió la fatiga con su **habilidad para concentrarse** durante la semana pasada:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No hubo **Interferencia**
interferencia **en extremo**

9. Asíguele una puntuación a qué tanto interfirió la fatiga con sus **relaciones con otras personas** durante la semana pasada:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No hubo **Interferencia**
interferencia **en extremo**

10. Asíguele una puntuación a qué tanto interfirió la fatiga con su **habilidad para disfrutar la vida** durante la semana pasada:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No hubo **Interferencia**
interferencia **en extremo**

11. Asíguele una puntuación a qué tanto interfirió la fatiga con su **estado de ánimo** durante la semana pasada:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No hubo **Interferencia**
interferencia **en extremo**

12. Indique **cuántos días** se sintió fatigado **cualquier parte del día** durante la semana pasada:

0 1 2 3 4 5 6 7
Días **Días**

13. Asíguele una puntuación a **cuánta parte del día, en promedio**, se sintió fatigado durante la semana pasada:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ninguna parte **Todo**
del día **el día**

14. Indique cuál de las siguientes frases describe mejor el **patrón diario** de su fatiga durante la semana pasada:

0 1 2 3 4
Sin fatiga **Peor en** **Peor en** **Peor en** **No hay patrón**
la mañana **la tarde** **la tarde** **antes del anochecer** **consistente diario de fatiga**

12.9.- Cuestionario de ansiedad estado-rasgo (State Trait Anxiety Inventory, STAI).

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se siente usted ahora mismo, EN ESTE MOMENTO. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

	NADA	ALGO	BASTANTE	MUCHO
1.- Me siento calmado.	0	1	2	3
2.- Me siento seguro.	0	1	2	3
3.- Estoy tenso.	0	1	2	3
4.- Estoy contrariado.	0	1	2	3
5.- Me siento cómodo (estoy a gusto).	0	1	2	3
6.- Me siento alterado.	0	1	2	3
7.- Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras.	0	1	2	3
8.- Me siento descansado.	0	1	2	3
9.- Me siento angustiado.	0	1	2	3
10.- Me siento confortable.	0	1	2	3
11.- Tengo confianza en mí mismo.	0	1	2	3
12.- Me siento nervioso.	0	1	2	3
13.- Estoy desasosegado.	0	1	2	3
14.- Me siento muy "atado" (como oprimido).	0	1	2	3
15.- Estoy relajado.	0	1	2	3
16.- Me siento satisfecho.	0	1	2	3
17.- Estoy preocupado.	0	1	2	3
18.- Me siento aturdido y sobreexcitado.	0	1	2	3
19.- Me siento alegre.	0	1	2	3
20.- En este momento me siento bien.	0	1	2	3

Compruebe si ha contestado a todas las frases con una sola respuesta. Ahora, vuelva la hoja y lea las instrucciones antes de comenzar a contestar. A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique cómo se siente usted en general en la mayoría de las ocasiones. Conteste lo que mejor describa cómo se siente generalmente

	CASI NUNCA	A VECES	A MENUDO	SIEMPRE
21.- Me siento bien.	0	1	2	3
22.- Me canso rápidamente.	0	1	2	3
23.- Siento ganas de llorar.	0	1	2	3
24.- Me gustaría ser tan feliz como otros.	0	1	2	3
25.- Pierdo oportunidades por no decidirme pronto.	0	1	2	3
26.- Me siento descansado.	0	1	2	3
27.- Soy una persona tranquila, serena y sosegada.	0	1	2	3
28.- Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas.	0	1	2	3
29.- Me preocupo demasiado por cosas, sin importancia.	0	1	2	3
30.- Soy feliz.	0	1	2	3
31.- Suelo tomar las cosas demasiado seriamente.	0	1	2	3
32.- Me falta confianza en mí mismo.	0	1	2	3
33.- Me siento seguro.	0	1	2	3
34.- No suelo afrontar las crisis o dificultades.	0	1	2	3
35.- Me siento triste (melancólico).	0	1	2	3
36.- Estoy satisfecho.	0	1	2	3
37.- Me rondan y molestan pensamientos sin importancia.	0	1	2	3
38.- Me afectan tanto los desengaños, que no puedo olvidarlos.	0	1	2	3
39.- Soy una persona estable.	0	1	2	3
40.- Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales, me pongo tenso y agitado.	0	1	2	3

12.10.- Índice de depresión de Beck (BDI).

Instrucciones: A continuación. ¿cuál de las afirmaciones de cada, grupo, describe mejor cómo te has sentido durante esta última semana, incluido hoy?. Rodea, con un círculo, el número que está a la izquierda de la afirmación que hayas elegido. Si dentro de un mismo tipo hay más de una afirmación que consideres aplicable a tu caso, márcala también. Asegúrate de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección

1. 0 No me siento triste
 1 Me siento triste
 2 Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo
 3 Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo

2. 0 No me siento especialmente desanimado respecto al futuro
 1 Me siento desanimado respecto al futuro
 2 Siento que no tengo que esperar nada
 3 Siento que el futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán

3. 0 No me siento fracasado
 1 Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas
 2 Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso
 3 Me siento una persona totalmente fracasada

4. 0 Las cosas me satisfacen tanto como antes
 1 No disfruto de las cosas tanto como antes
 2 Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas
 3 Estoy insatisfecho o aburrido de todo

5. 0 No me siento especialmente culpable
 1 Me siento culpable en bastantes ocasiones
 2 Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones
 3 Me siento culpable constantemente

6. 0 No creo que esté siendo castigado
 1 Me siento como si fuese a ser castigado
 2 Espero ser castigado
 3 Siento que estoy siendo castigado

7. 0 No estoy decepcionado de mí mismo
1 Estoy decepcionado de mí mismo
2 Me da vergüenza de mí mismo
3 Me detesto
8. 0 No me considero peor que cualquier otro
1 Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores
2 Continuamente me culpo por mis faltas
3 Me culpo por todo lo malo que sucede
9. 0 No tengo ningún pensamiento de suicidio
1 A veces pienso en suicidarme, pero no lo cometería
2 Desearía suicidarme
3 Me suicidaría si tuviese la oportunidad
10. 0 No lloro más de lo que solía
1 Ahora lloro más que antes
2 Lloro continuamente
3 Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo incluso aunque quiera
11. 0 No estoy más irritado de lo normal en mí.
1 Me molesto o irrito más fácilmente que antes
2 Me siento irritado continuamente
3 No me irrito absolutamente nada por las cosas que antes solían irritarme
12. 0 No he perdido el interés por los demás
1 Estoy menos interesado en los demás que antes
2 He perdido la mayor parte de mi interés por los demás
3 He perdido todo interés por los demás
13. 0 Tomo decisiones más o menos como siempre he hecho
1 Evito tomar decisiones más que antes
2 Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes
3 Ya me es imposible tomar decisiones
14. 0 No creo tener peor aspecto que antes
1 Me temo que ahora parezco más viejo o poco atractivo
2 Creo que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo
3 Creo que tengo un aspecto horrible

15. 0 Trabajo igual que antes
1 Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo
2 Tengo que obligarme mucho para hacer todo
3 No puedo hacer nada en absoluto

16. 0 Duermo tan bien como siempre
1 No duermo tan bien como antes
2 Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir
3 Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir

17. 0 No me siento más cansado de lo normal
1 Me canso más que antes
2 Me canso en cuanto hago cualquier cosa
3 Estoy demasiado cansado para hacer nada.

18. 0 Mi apetito no ha disminuido
1 No tengo tan buen apetito como antes
2 Ahora tengo mucho menos apetito
3 He perdido completamente el apetito

19. 0 Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada
1 He perdido más de 2 kilos
2 He perdido más de 4 kilos
3 He perdido más de 7 kilos
Estoy a dieta para adelgazar Sí No

20. 0 No estoy más preocupado por mi salud que lo normal
1 Estoy preocupado por problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago o estreñimiento
2 Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en algo más.
3 Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier otra cosa

21. 0 No he observado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo
1 Estoy menos interesado por el sexo que antes
2 Estoy mucho menos interesado por el sexo
3 He perdido totalmente mi interés por el sexo

12.12.- Cuestionario de calidad de vida EORCT QLQ-BR23

Las pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada.

Durante la semana pasada:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Tuvo la boca seca?	1	2	3	4
32. ¿Tenían la comida y la bebida un sabor diferente al habitual?	1	2	3	4
33. ¿Le dolieron los ojos, se le irritaron o le lloraron?	1	2	3	4
34. ¿Se le cayó algo de pelo?	1	2	3	4
35. Conteste a esta pregunta sólo si le cayó algo de pelo: ¿Se sintió preocupada por la caída del pelo?	1	2	3	4
36. ¿Se sintió enferma o mal?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido subidas repentinas de calor en la cara o en otras partes del cuerpo?	1	2	3	4
38. ¿Tuvo dolores de cabeza?	1	2	3	4
39. ¿Se sintió menos atractiva físicamente a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
40. ¿Se sintió menos femenina a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
41. ¿Le resultó difícil verse desnuda?	1	2	3	4
42. ¿Se sintió desilusionada con su cuerpo?	1	2	3	4
43. ¿Estuvo preocupada por su salud en el futuro?	1	2	3	4
Durante las últimas <u>cuatro</u> semanas:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
44. ¿Hasta qué punto estuvo interesada en el sexo?	1	2	3	4
45. ¿Hasta qué punto tuvo una vida sexual activa? (con o sin coito)	1	2	3	4
46. Conteste a esta pregunta sólo si tuvo actividad sexual: ¿Hasta qué punto disfrutó del sexo?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

Durante la semana pasada:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
47. ¿Sintió algún dolor en el brazo o en el hombro?	1	2	3	4
48. ¿Se le hinchó el brazo o la mano?	1	2	3	4
49. ¿Tuvo dificultad para levantar el brazo o moverlo a los lados?	1	2	3	4
50. ¿Ha tenido algún dolor en la zona de su pecho afectado?	1	2	3	4
51. ¿Se le hinchó la zona de su pecho afectado?	1	2	3	4
52. ¿Sintió que la zona de su pecho afectado estaba más sensible de lo normal?	1	2	3	4
53. ¿Ha tenido problemas de piel en la zona de su pecho afectado (p.e. picor, sequedad, descamación)?	1	2	3	4

12.13.- Cuestionario función cognitiva FACT-Cog_v3.

A continuación encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su estado de salud específico consideran importantes. Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

		Nunca	Más o menos una vez por semana	Dos o tres veces por semana	Casi todos los días	Varias veces al día
<u>DETERIORO COGNITIVO PERCIBIDO</u>						
CogA1	He tenido dificultad para formar mis pensamientos ...	0	1	2	3	4
CogA3	He pensado con lentitud.....	0	1	2	3	4
CogC7	He tenido dificultad para concentrarme.....	0	1	2	3	4
CogM9	He tenido dificultad para encontrar un lugar con el que estoy familiarizado(a).....	0	1	2	3	4
CogM10	He tenido dificultad para recordar dónde pongo las cosas, como mis llaves o mi billetera.....	0	1	2	3	4
CogM12	He tenido dificultad para recordar información nueva, como números de teléfono o instrucciones sencillas.....	0	1	2	3	4
CogV13	He tenido dificultad para recordar el nombre de un objeto cuando estoy hablando con alguien.....	0	1	2	3	4
CogV15	He tenido dificultad para encontrar las palabras adecuadas para expresarme.....	0	1	2	3	4
CogV16	He usado la palabra equivocada al referirme a un objeto.....	0	1	2	3	4
CogV17b	He tenido dificultad para expresar lo que quiero decir en mis conversaciones con los demás.....	0	1	2	3	4
CogF19	He entrado en una habitación y se me ha olvidado lo que quería buscar o hacer allí.....	0	1	2	3	4
CogF23	He tenido que esforzarme mucho para prestar atención o de lo contrario cometo un error.....	0	1	2	3	4
CogF24	Se me han olvidado los nombres de las personas al poco tiempo de haberse mencionado en la presentación.....	0	1	2	3	4

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

	Nunca	Más o menos una vez por semana	Dos o tres veces por semana	Casi todos los días	Varias veces al día
CogP25					
CogC31					
CogC32					
CogC33a					
CogC33c					
CogMT1					
CogMT2					

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

	Nunca	Más o menos una vez por semana	Dos o tres veces por semana	Casi todos los días	Varias veces al día
<u>COMENTARIOS DE OTROS</u>					
CogO1					
CogO2					
CogO3					
CogO4					

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
<u>CAPACIDADES COGNITIVAS PERCIBIDAS</u>						
Cog PCI	He podido concentrarme.....	0	1	2	3	4
Cog PVI	He podido encontrar las palabras que quería usar al conversar con los demás.....	0	1	2	3	4
Cog PMI	He podido recordar cosas, como dónde dejé mis llaves o mi billetera.....	0	1	2	3	4
Cog PM2	He podido acordarme de hacer cosas, como tomar un medicamento o comprar algo que necesitaba.....	0	1	2	3	4
Cog PFI	Puedo prestar atención y seguir el hilo de lo que estoy haciendo sin esforzarme demasiado.....	0	1	2	3	4
Cog PCH 1	Mi agudeza mental ha sido la misma de siempre.....	0	1	2	3	4
Cog PCH 2	Mi memoria ha sido tan buena como siempre.....	0	1	2	3	4
Cog PMT 1	Puedo alternar entre dos actividades que requieren pensar.....	0	1	2	3	4
Cog PMT 2	Puedo seguir el hilo de lo que estoy haciendo, aunque me interrumpan.....	0	1	2	3	4

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
<u>EFFECTOS SOBRE LA CALIDAD DE VIDA</u>						
CogQ35	Estos problemas me han angustiado.....	0	1	2	3	4
CogQ37	Estos problemas han afectado mi capacidad para trabajar.....	0	1	2	3	4
CogQ38	Estos problemas han afectado mi capacidad para hacer las cosas que disfruto.....	0	1	2	3	4
CogQ41	Estos problemas han afectado mi calidad de vida.....	0	1	2	3	4

