



Jiménez-Morgan, S.; Hernández-Elizondo, J. (2017). Efecto del ejercicio sobre la fatiga asociada al cáncer de mama en mujeres: meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados. *Journal of Sport and Health Research*. 9(3):285-290.

Systematic review with meta-analysis

EFFECTO DEL EJERCICIO SOBRE LA FATIGA ASOCIADA AL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES: META-ANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS

EFFECT OF EXERCISE ON CANCER-RELATED FATIGUE IN WOMEN: META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

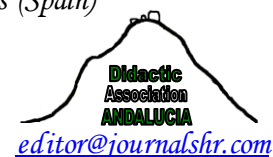
Jiménez-Morgan, S.¹; Hernández-Elizondo, J.²

¹*School of Medicine, University of Costa Rica*

²*School of Physical Education and Sports, University of Costa Rica*

Correspondence to:
Jiménez Morgan, Sergio
University of Costa Rica
San Pedro de Montes de Oca, Costa Rica
Tel. (506)25118277
Email: sergio.jimenezmorgan@ucr.ac.cr

*Edited by: D.A.A. Scientific Section
Martos (Spain)*



Received: 12/3/2016
Accepted: 21/11/2016



RESUMEN

Contexto: ensayos clínicos recientes muestran resultados contradictorios en cuanto a los efectos del ejercicio físico sobre la fatiga en mujeres con cáncer de mama. Se utilizó la técnica meta-analítica para determinar si el ejercicio reduce o no dicho síntoma.

Metodología: búsqueda en las bases de datos PEDRo, Cochrane Library, PROQUEST Academic Research Library, Sport Discus, Pubmed y Academic Search Complete, así como documentos físicos, referencias y búsqueda manual. La calidad metodológica fue evaluada con la escala PEDro. Se calcularon tamaños de efecto (TE) g e intervalos de confianza a 95%, bajo el modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad fue evaluada con Q e I^2 . El riesgo de sesgo fue evaluado mediante el test de regresión de Egger. Se estableció un valor alfa < 0.05 para considerar la significancia estadística.

Resultados: de los 583 registros evaluados, fueron incluidos 15 estudios para un total de 1358 participantes (633 en grupo control, 725 en grupo experimental) y 32 TE. En el grupo experimental se obtuvo un TE global de -0.269 (IC 95% -0.58 a 0.04, $p = 0.08$) con alta heterogeneidad ($Q = 106.31$, $p < 0.001$; $I^2 = 85.89\%$). La distribución de TE fue asimétrica (β_0 , -5.50, IC 95% -8.79 a -2.23, $t = 3.57$, $p = 0.001$). **Conclusiones:** el ejercicio físico no reduce en forma significativa la fatiga en mujeres con cáncer de mama. Se requieren ensayos clínicos controlados aleatorizados con muestras de mayor tamaño, que empleen instrumentos de medición de fatiga y protocolos de ejercicio más homogéneos.

Palabras clave: cáncer de mama, mujeres, ejercicio, fatiga asociada a cáncer, meta-análisis.

ABSTRACT

Background: recent clinical trials show contradictory results regarding the effects of physical exercise on cancer-related fatigue in women with breast cancer. A meta-analysis was performed in order to determine whether exercise reduces this symptom or not. **Methods:** the search was conducted on PEDro, Cochrane Library, PROQUEST Academic Research Library, Sport Discus, Pubmed and Academic Search Complete electronic databases, as well through cross-referencing and hand searching. Methodological quality was evaluated using the PEDro scale. g effect sizes (ES) with 95% confidence intervals (CI) were calculated using a random-effects model. Heterogeneity was estimated using Q and I^2 . Risk of bias was screened with Egger's test. An alpha value < 0.05 was considered statistically significant. **Results:** of the 583 records reviewed, 15 studies were included for analysis with a total of 1358 participants (633 in control group, 725 in experimental group) and 32 ES. In the experimental group it was found an ES of -0.269 (CI 95% -0.58 to 0.04, $p = 0.08$) with high heterogeneity ($Q = 106.31$, $p < 0.001$; $I^2 = 85.89\%$). ES distribution was asymmetrical (β_0 , -5.50, CI 95% -8.79 a -2.23, $t = 3.57$, $p = 0.001$). **Conclusions:** exercise does not reduce fatigue in women with breast cancer. There is a need for large randomized controlled trials with more homogeneous fatigue assessment instruments and exercise protocols.

Keywords: breast cancer, women, exercise, cancer-related fatigue, meta-analysis.



INTRODUCCIÓN

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) reportó en su más reciente informe que a nivel mundial se presentaron 1.7 millones de casos nuevos de cáncer de mama en el año 2012, lo cual representó el 11.9% de todos los tipos de cáncer diagnosticados en seres humanos ese año (IARC, 2014). Por otra parte, a nivel regional la *American Cancer Society* (ACS) estima que al 1 de enero 2014 un total de 3.1 millones de mujeres en los Estados Unidos con historial por cáncer de mama se encontraban vivas; adicionalmente, dicha organización estimó que a lo largo del año 2015 se detectarían 231 840 casos nuevos de cáncer de mama invasivo y 60 290 casos nuevos de cáncer de mama *in situ*, y que del total de estos casos se esperaba que fallecieran aproximadamente 40 290 mujeres estadounidenses durante ese año (ACS, 2015). A nivel local, en el caso de Costa Rica el cáncer de mama fue el segundo tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres para el año 2009 (43.34 casos nuevos por cada 100 000 mujeres) con la mayor mortalidad para todos los tipos de cáncer: 10.39 fallecimientos por cada 100 000 mujeres (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2012).

La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) define la fatiga relacionada con el cáncer (FRC) como una sensación de cansancio continuo y persistente que no disminuye a pesar de dormir o descansar, interfiere con las actividades cotidianas y disminuye la calidad de vida (NCCN, 2009) y es uno de los síntomas más comúnmente presentes entre aquellas personas diagnosticadas con cualquier tipo de cáncer, con frecuencias de hasta 90% o más entre quienes reciben quimioterapia, radioterapia o ambas (Hofman et al. 2007). De acuerdo con Berger et al. (2012) y Saligan et al. (2015), múltiples factores pueden contribuir con el desarrollo de FRC: el estado afectivo de la persona, niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, alteraciones en las vías metabólicas mitocondriales, resistencia a la insulina, función neuromuscular anormal, desregulación en el eje hipotalámico-hipofisario; asimismo, la actividad metabólica tumoral, los tratamientos farmacológicos empleados para combatir el cáncer y factores individuales de cada paciente (edad, género, comorbilidades) también contribuyen a explicar la FRC.

Debido a los avances tecnológicos y la detección cada vez más temprana del cáncer de mama, así como el desarrollo de nuevos fármacos, la tasa de supervivencia a 5 años en los Estados Unidos aumentó de 75.1% entre 1975 y 1977 a 90.0% entre 2001 y 2007 (Siegel et al., 2012). Estos mismos autores estiman que para el año 2022 habrá 3 786 610 mujeres estadounidenses sobrevivientes al cáncer de mama. Si se considera todo lo anterior, el desarrollo de mejores tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio físico, apoyo psicológico, fisioterapia, educación, entre otras) es fundamental para mejorar la calidad de vida de estas mujeres. En ese sentido, el ejercicio físico ha sido un tema controversial ya que ciertos sectores de la comunidad médica lo han considerado contraproducente en dicha población (Velthuis et al., 2010).

Algunas revisiones sistemáticas apoyan la realización de ejercicio físico en pacientes con distintos tipos de cáncer (Cramp & Daniel, 2008; Mishra, Scherer, Geigle et al., 2012; Mishra, Scherer, Snyder et al., 2012). Contrariamente, varios ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) han mostrado que el ejercicio físico no reduce la FRC en mujeres con cáncer de mama (Courneya et al., 2007; Cadmus et al., 2009; Husebø et al., 2014). El análisis de las tablas de resultados reportadas por varios autores permite determinar que realizar ejercicio en algunos casos aumentó la fatiga en mujeres con cáncer de mama entre el pre-test y el pos-test (Mock et al., 2005; Mutrie et al., 2007; van Waart et al., 2015).

Por otra parte, algunos meta-análisis concluyen a favor del ejercicio para reducir la fatiga asociada a cáncer (Velthuis et al., 2010; Brown et al., 2011; McMillan & Newhouse, 2011; Puetz & Herring, 2012; Tomlinson et al., 2014), pero en todos esos casos los análisis incluyeron poblaciones heterogéneas, tanto en el género de sus participantes como en el tipo de cáncer. Específicamente en cáncer de mama, fueron realizados dos meta-análisis recientemente (Zou et al., 2014; Meneses-Echávez et al., 2015) que se enfocaron en pacientes que recibían un solo tipo de tratamiento (quimioterapia) (Zou et al., 2014), o en pacientes que ya hubieran concluido sus tratamientos y que hubieran realizado el ejercicio físico en forma estrictamente supervisada (Meneses-Echávez et al., 2015). Los enfoques específicos de ambos estudios no permiten concluir acerca del



efecto general del ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama bajo otras modalidades de ejercicio (aeróbico, contra resistencia, combinaciones, tanto supervisado como no supervisado) u otros tratamientos médicos (pre-tratamiento, radioterapia, cirugía, post-tratamiento). El presente meta-análisis tiene como propósito principal determinar si el ejercicio físico permite reducir la FRC en mujeres con cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Procedimiento de búsqueda

Los estudios fueron buscados en las siguientes 6 bases de datos electrónicas: (1) PEDRo, (2) Cochrane Library, (3) PROQUEST Acad. Research Library, (4) Sport Discus, (5) Pubmed y (6) Academic Search Complete. Fueron aprovechados los distintos filtros que ofrece cada base de datos de manera que los resultados reflejaran los ECCA publicados en revistas científicas, utilizando las siguientes palabras claves y sus sinónimos (búsqueda booleana): "breast cancer", "cancer-related fatigue", "exercise", "randomized controlled trial". Un ejemplo de la estrategia de búsqueda es el siguiente (Pubmed): ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND cancer-related[All Fields] AND ("fatigue"[MeSH Terms] OR "fatigue"[All Fields]) AND ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]).

Aquellos artículos que no estuvieron disponibles en texto completo fueron adquiridos a través del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica, o bien se contactó directamente a los autores. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de las referencias encontradas en los estudios individuales, y una búsqueda en revistas impresas relevantes en el área de interés.

Esta revisión sistemática fue realizada y reportada en concordancia con lo establecido por Moher et al. (2009) en la declaración PRISMA (*Preferred*

Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Todos los archivos fueron almacenados en Mendeley Desktop versión 1.15.3. La búsqueda fue realizada entre agosto y noviembre 2015, sin restricciones en el rango de fecha de publicación.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad empleados fueron los siguientes: (1) Ensayos clínicos controlados aleatorizados (2) ejercicio como único tratamiento en el grupo experimental (GE) (aeróbico, contra resistencia, deportes acuáticos, o combinaciones) (3) presencia de grupo control (GC) comparativo, sin ejercicio físico (4) estudios publicados hasta noviembre 2015 (5) medición cuantitativa de la fatiga relacionada con el cáncer de mama, como variable dependiente principal o secundaria (6) estudios publicados en idiomas inglés, francés, portugués o español (7) estudios en mujeres con cáncer de mama (8) estadística descriptiva completa para un análisis intra-grupos (promedios y desviaciones estándar en pre-test y pos-test).

En concordancia con el procedimiento seguido y justificado por G. A. Kelley y K. S. Kelley (2015), el trabajo no publicado no fue incluido para análisis, siendo considerado éste como las tesis de maestría, disertaciones, resúmenes de actas de congresos, informes técnicos, y estudios cuyos autores optaran por no publicarlos. Además, en coincidencia con lo planteado por Meneses-Echávez et al. (2015), se excluyeron estudios en cuyos grupos de intervención se realizaran ejercicios de estiramiento, relajación y concentración similares a tai-chi, yoga o qigong, por la gran variabilidad de diseños metodológicos en los programas de movimientos corporales meditativos, cuyo componente de concentración mental suele estar ausente en los programas clásicos de ejercicio aeróbico o de contra resistencia (Kelley G. A. & Kelley K. S., 2015).

Selección de los estudios y codificación de las variables

El procedimiento de búsqueda y selección de los estudios fue realizado por SJM y verificado por JHE con el fin de realizar una comparación y llegar a un consenso en caso de discrepancias. En igual sentido se procedió con la codificación de las variables. Todos los estudios, tanto los incluidos como los



excluidos, fueron almacenados en Mendeley Desktop versión 1.15.3. De cada artículo incluido en el análisis fueron extraídos los siguientes datos: información de los autores, año de publicación, país de publicación, edad de las participantes, estadio clínico del cáncer, tipo de tratamiento contra el cáncer, duración de la enfermedad desde el diagnóstico, características de la intervención (tipo de ejercicio, duración de la intervención, frecuencia de ejercicio, intensidad de ejercicio, duración de cada sesión, supervisión o no supervisión del ejercicio, adherencia al programa), escala de fatiga utilizada para la cuantificación de la variable dependiente, tamaños de efecto (TE) reportados, medias y desviaciones estándar (DE) de las mediciones pre-test y post-test en cada grupo (control y experimental).

La codificación del estadio clínico del cáncer se realizó con base en lo indicado en la séptima edición del *American Joint Committee on Cancer Staging Manual (AJCC)* (Edge et al., 2010). El tipo de tratamiento anti-cáncer se agrupó en quimioterapia, quimioterapia más radioterapia, o fase post-tratamientos. La duración de la enfermedad desde el diagnóstico se cuantificó en años. El tipo de ejercicio se clasificó en aeróbico, aeróbico más ejercicio contra resistencia, contra resistencia, o deportes acuáticos. La frecuencia del ejercicio se ordenó en veces por semana. La intensidad del ejercicio se categorizó en concordancia con lo propuesto por Nieman, citado por G. A. Kelley y K. S. Kelley (2015), que corresponde a: ejercicio aeróbico leve (<55% de frecuencia cardíaca máxima [FCM]), moderado (entre 55% y 69% de FCM) e intenso (>69% de FCM); ejercicio contra resistencia leve (<50% de 1 repetición máxima [RM]), moderado (entre 50 y 69% de 1RM) e intenso (>69% de 1RM). Adicionalmente, se consultó la escala de esfuerzo percibido (Borg, 1998). Finalmente, la duración de cada sesión se anotó en minutos.

Evaluación de la calidad

Se utilizó la escala de calidad metodológica PEDro, la cual ha sido validada (Maher et al., 2003) y utilizada ampliamente en meta-análisis de diversas áreas de estudio para evaluar la calidad de ECCA. Dicha escala consiste de 11 ítems y un puntaje de 0 a 10. Los criterios utilizados corresponden a los siguientes: (1) especificación de los criterios de elegibilidad (este apartado no es tomado en cuenta en

el cálculo de la puntuación, acorde con el protocolo de la escala PEDro); (2) asignación aleatoria de los sujetos a los grupos; (3) asignación oculta de los sujetos a los grupos; (4) distribución similar de grupos al inicio, en relación con los indicadores de pronóstico más importantes; (5) todos los sujetos fueron cegados; (6) todos los administradores de las pruebas fueron cegados; (7) todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados (8) obtención de resultados de al menos el 85% de los sujetos asignados inicialmente a cada grupo; (9) presentación de resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o que fueron asignados al GC; (10) resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave; (11) el estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave.

En concordancia con lo planteado por Velthuis et al. (2010), se descartaron los criterios 5 y 6 por el tipo de intervención (ejercicio físico) y de sujetos, y la calificación de los estudios se basó en un total de 8 puntos. Aquellos estudios con puntaje inferior a 4 puntos fueron considerados como ensayos clínicos aleatorios de baja calidad metodológica (Van Peppen et al., 2004), sin que por tal motivo fueran descartados del análisis meta-analítico, ya que se incluyó la calidad metodológica como una variable moderadora.

Cálculo de tamaños de efecto y análisis estadístico

Acorde con lo señalado en los criterios de elegibilidad, únicamente fueron incluidos para análisis aquellos estudios que indicaron explícitamente los promedios y desviaciones estándar en las mediciones pre-test y post-test, tanto en los grupos controles como experimentales.

Conforme al análisis intra-grupo planteado, se partió del cálculo de TE individuales delta (Δ), según la fórmula propuesta por Glass (1977). En ambos grupos, experimental y control, para cada estudio se restó el promedio del pre-test al promedio del post-test, y el resultado se dividió entre la DE del pre-test. En aquellos estudios que incluyeran intervenciones con distintas modalidades de ejercicio, fueron promediados los resultados de pre-test y pos-test con el fin de obtener un único valor representativo del efecto general del ejercicio en la muestra de estudio



versus la condición control que no realizó ningún tipo de ejercicio. Posteriormente, con el fin de disminuir el sesgo del TE Δ , en cada grupo cada uno de ellos fue corregido utilizando el factor de corrección propuesto por Hedges (1981), para obtener TE individuales corregidos g . Las varianzas de cada TE g , calculadas según la fórmula propuesta por Hedges (1981), también fueron corregidas al multiplicarlas por el cuadrado del factor de corrección de Δ , con el fin de utilizar dichas varianzas corregidas en el cálculo de los intervalos de confianza (IC) a un 95%. Adicionalmente a los IC, fueron realizadas pruebas z para cada TE. Finalmente, se llevó a cabo un ajuste algebraico del signo de cada TE g , de manera que valores negativos fueran siempre indicativos de una disminución en la FRC.

En coincidencia con lo planteado por Velthuis y colaboradores (2010), debido a la diversidad de programas de ejercicio y diseños metodológicos de los ensayos clínicos sobre este tema, lo cual aumenta la variabilidad intra-estudio y entre-estudios, el cálculo del tamaño de efecto global (TEG) ponderado en cada grupo (control y experimental) se realizó bajo el modelo de efectos aleatorios basado en el método de los momentos (DerSimonian & Laird, 1986). Se consideró pequeño un TEG menor o igual a 0.2, mediano uno cercano a 0.5, y grande aquel mayor o igual a 0.8 (Cohen, 1988). Para determinar el nivel de homogeneidad de los TE g calculados, se realizaron las pruebas Q de Cochran e I^2 (Borenstein et al., 2009). Para el estadístico Q , se estableció $\alpha \leq 0.05$; en el caso de I^2 , acorde con Higgins et al. (2003) valores de 25%, 50% y 75% fueron considerados como baja, moderada y alta heterogeneidad, respectivamente. El sesgo de distintas fuentes se estudió a través de la regresión de Egger (Egger et al., 1997). Se consideró la ausencia de sesgo para una prueba de Egger con $p > 0.05$.

Para determinar la relación entre los TE g y las variables moderadoras continuas, se efectuaron correlaciones de Pearson; en el caso de las variables moderadoras discretas, las diferencias entre TE g fueron calculadas a partir de análisis de varianza de una vía para grupos independientes.

Los cálculos estadísticos fueron realizados utilizando la herramienta Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, 2010) y el programa estadístico SPSS versión 20 (IBM Corp., 2011).

RESULTADOS

Características de los estudios

La descripción del proceso de búsqueda y selección se detalla en la figura 1. Un total de 1358 participantes se distribuyeron en GC ($n = 633$ mujeres) y GE ($n = 725$ mujeres). De los 166 estudios a texto completo que fueron revisados, 15 fueron incluidos en el análisis (Cadmus et al., 2009; Cantarero-Villanueva, Fernández-Lao, Díaz-Rodríguez et al., 2011; Cantarero-Villanueva, Fernández-Lao, Cuesta-Vargas et al., 2013; Casla et al., 2015; Courneya et al., 2003; Courneya et al., 2007; Ergun et al., 2013; Gokal et al., 2016; Husebø et al., 2014; Mock et al., 2005; Mutrie et al., 2007; Pinto, Clark, et al., 2003; Pinto, Frierson et al., 2005; van Waart et al., 2015; Yuen & Sword, 2007). La lista de todos los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos consultadas se encuentra disponible en el Apéndice 1. Asimismo, la lista de los estudios y resultados que fueron excluidos se detalla en el Apéndice 2, e incluye para cada referencia el motivo de exclusión.

Se obtuvieron 16 TE g por cada grupo con 15 estudios ya que uno de ellos reportó los resultados de dos ECCA en un mismo documento (Cadmus et al., 2009), para un total de 32 TE g . La tabla 1 contiene características descriptivas de los estudios incluidos en el análisis. El 50% de los experimentos ($n = 8$) se llevó a cabo en dos países de Norteamérica (Estados Unidos $n = 6$, y Canadá $n = 2$) y la otra mitad en países de Europa: España ($n = 3$), Turquía ($n = 1$), Reino Unido ($n = 2$), Noruega ($n = 1$) y Holanda ($n = 1$). Tres de los ECCA no indicaron los porcentajes de adherencia a los programas de ejercicio (Ergun et al., 2013; Mutrie et al., 2007; Pinto et al., 2005), y los que sí lo hicieron ($n = 13$) presentaron un rango de adherencia de 67% a 98%, con un promedio de 79% ($DE = \pm 8.95\%$). En relación con la evaluación de la calidad metodológica de cada uno de los ECCA incluidos en el análisis a partir de la escala PEDro modificada a 8 puntos, se encontró que el 37.5% de los estudios ($n = 6$) obtuvieron un puntaje de 6 puntos, un 43.75% ($n = 7$) obtuvo 7 puntos y únicamente dos estudios alcanzaron el máximo puntaje.



Características de las participantes

Ninguno de los estudios incluyó niñas ni mujeres adolescentes. La edad promedio de las participantes fue de 52.07 (DE \pm 2.83) años. El 43.75% (n = 7) de los estudios incluyó pacientes en cualquier estadio clínico de cáncer de mama, un 43.75% (n = 7) pacientes en los primeros tres estadios y un 12.5% de los estudios (n = 2) no reportó dicha información. En la mayoría de los ECCA (56.25%, n = 9) las participantes ya habían completado los tratamientos anti-cáncer (fase post-tratamiento). En una cuarta parte (n = 4) recibían quimioterapia como único tratamiento, y en el 18.75% (n = 3) restante recibían quimioterapia más radioterapia. Solamente 7 de los 16 estudios (43.75%) reportaron la duración de la enfermedad desde el diagnóstico, con un promedio de 2.07 años (DE \pm 1.43) y un rango de 1 a 4.6 años.

Características de las intervenciones

La descripción de las intervenciones en los grupos experimentales está contenida en la tabla 1. En el 43.75% de los estudios (n = 7) las participantes realizaron únicamente ejercicio aeróbico, con igual proporción de estudios en cuyas intervenciones las participantes realizaron ejercicio aeróbico y, adicionalmente, ejercicio contra resistencia (n = 7). Solo en uno de los estudios el programa se enfocó en ejercicios en medio acuático (Cantarero-Villanueva et al., 2013), y solo en uno las participantes realizaron únicamente ejercicio contra resistencia (Cantarero-Villanueva et al., 2011). Dos de los estudios (Mock et al., 2005; van Waart et al., 2015) no especificaron la duración de la intervención. En el 57.14% de los estudios que sí indicaron la duración (n = 8), el programa de ejercicios se extendió por 12 semanas; en dos casos la duración fue de 17 semanas (Courneya et al., 2007; Husebø et al., 2014) y en los restantes dos estudios la intervención se prolongó por 6 meses (Cadmus et al., 2009). La duración de las sesiones de ejercicio varió de 10 a 90 minutos por sesión, con un promedio y DE de 35.83 \pm 18.47 minutos. La intensidad del ejercicio fue moderada en el 46.15% (n = 6) y alta en el 53.85% (n = 7) de los 13 estudios que reportaron la información. Las escalas con las cuales fue cuantificada la fatiga variaron entre cada estudio. Con mayor frecuencia fue utilizada la *Piper Fatigue Scale* (PFS), con 25% de los estudios (n = 4); en segundo lugar, la *Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey* (SF-36)

en el 18.75% (n = 3); en tercer lugar, tanto la *Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue* (FACT-F) como el *Profile of Mood States* (POMS) fueron utilizados en 2 estudios (12.5%) cada una; finalmente, *13-item Fatigue Scale* (FS), *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia scale* (FACTA), *Brief Fatigue Inventory* (BFI) y *Schwartz Cancer Fatigue Scale* (SCFS-6) fueron utilizadas en un único estudio (6.25%) cada una.

Evaluación del riesgo de sesgo

La regresión de Egger mostró una distribución de TE g asimétrica (β_0 , -5.50, IC 95% -8.79 a -2.23, p = 0.001).

Efecto del ejercicio sobre la FRC

Se obtuvo un TEG = 0.089 (IC 95% -0.09 a 0.27, p = 0.33, $Q = 37.14$ con p = 0.005; $I^2 = 51.54\%$) en el caso del GC (n = 16), con 633 participantes. En el GE (n = 16), se halló un TEG = -0.269 (IC 95% -0.58 a 0.04, p = 0.08), con 725 participantes; el estadístico Q mostró un valor calculado de 106.31 (p < 0.001) con un índice $I^2 = 85.89\%$, lo cual traduce una alta heterogeneidad en la distribución de los TE g. La figura 2 (*forest plot*) muestra los valores obtenidos para cada TE g en los grupos experimentales de los estudios individuales, junto con el TEG correspondiente. La diferencia en el cambio de la variable dependiente entre el GC y GE fue estadísticamente significativa, a favor del GE (F = 4.272, p = 0.047).

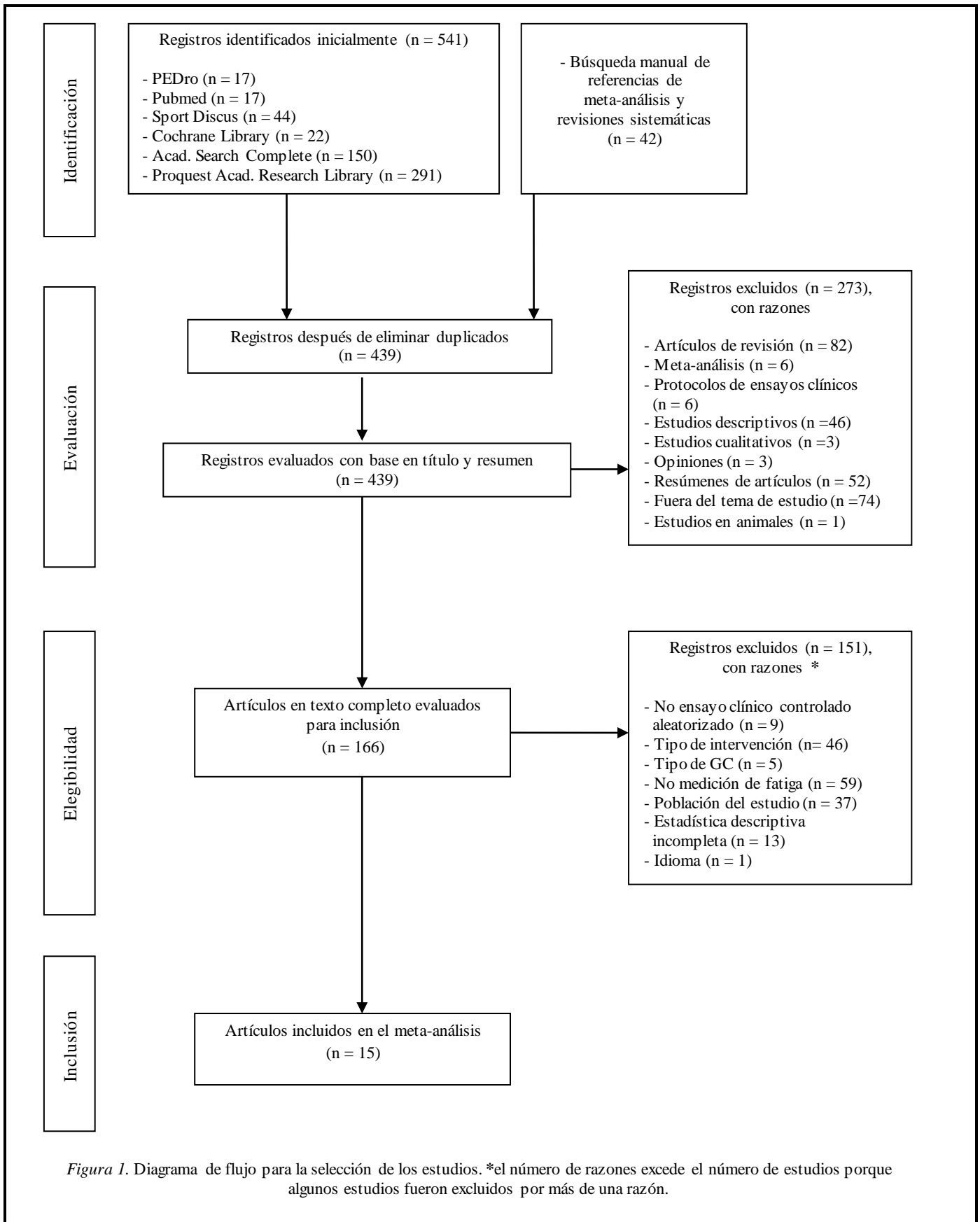




Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el análisis

Estudio	País	N	Edad promedio (años)	Tratamiento contra cáncer al momento de la intervención	Descripción de la intervención GE	Instrumento de medición de fatiga
Cadmus et al., 2009	Estados Unidos	50	54.25	Quimioterapia + radioterapia	Ejercicio aeróbico. Duración intervención = 6 meses. Duración cada sesión = 30 min. Frecuencia = 5 veces/semana. Intensidad = 60 – 80 % FCM. No supervisado. Adherencia 72 %	SF-36
Cadmus et al., 2009	Estados Unidos	75	55.8	Post-tratamientos	Ejercicio aeróbico. Duración intervención = 6 meses. Duración cada sesión = 30 min. Frecuencia = 5 veces/semana. Intensidad = 60 – 80 % FCM. 3 sesiones supervisadas y 2 sesiones no supervisadas. Adherencia 67 %	SF-36
Cantarero-Villanueva et al., 2011	España	67	48.5	Post-tratamientos	Ejercicio contra resistencia. Duración intervención = 8 semanas. Duración cada sesión = 90 min. Frecuencia = 3 veces/semana. Intensidad = 75 % de 1 RM. Supervisado. Adherencia 83 %	PFS
Cantarero-Villanueva et al., 2013	España	68	48	Post-tratamientos	Ejercicio en medio acuático. Duración intervención = 8 semanas. Duración cada sesión = 60 min. Frecuencia = 3 veces/semana. Intensidad = no específica. Supervisado. Adherencia 84 %	PFS
Casla et al., 2015	España	94	49.06	Post-tratamientos	Ejercicio aeróbico + ejercicio contra resistencia. Duración intervención = 12 semanas. Frecuencia = 2 veces/semana. Adherencia 88 %. Supervisado. Ejercicio aeróbico: duración cada sesión = 30 min primeras cuatro semanas, 25 min resto de intervención; intensidad = 55 – 70 % FCM primeras cuatro semanas, 70 – 80 % siguientes cuatro y 70 – 85 % resto de intervención. Ejercicio contra resistencia: duración cada sesión = 10 min primeras cuatro semanas, 15 min resto de intervención; intensidad = 10 – 12 escala Borg primeras cuatro semanas, 13 – 15 escala Borg siguientes cuatro y 17 – 20 escala Borg resto de intervención.	SF-36



Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el análisis (continuación)

Courneya et al., 2003	Canadá	53	59	Post-tratamientos	Ejercicio aeróbico. Duración intervención = 15 semanas. Duración cada sesión = 15 – 35 min. Frecuencia = 3 veces/semana. Intensidad = 70 – 75 % VO ₂ max. Supervisado. Adherencia 98 %	FS
Courneya et al., 2007	Canadá	242	49.2	Quimioterapia	Ejercicio aeróbico y ejercicio contra resistencia. Duración intervención = 17 semanas. Frecuencia = 3 veces/semana. Supervisado. Adherencia 70 % Ejercicio aeróbico: duración cada sesión = 15 min semanas 1 a 3, con incrementos de 5 min cada tres semanas hasta alcanzar 45 min; intensidad = progresiva, 60 % VO ₂ max semanas 1 a 6, 70 % semanas 7 a 12 y 80 % resto de intervención. Ejercicio contra resistencia: duración cada sesión = no específica; intensidad = 60 – 70 % de 1RM con incrementos de 10 % al alcanzar 12 repeticiones.	FACTA
Ergun et al., 2013	Turquía	60	51.66	Post-tratamientos	Ejercicio aeróbico y ejercicio contra resistencia. Duración intervención = 12 semanas. Frecuencia = 3 veces/semana. Adherencia no indica. Aeróbico + contra resistencia: duración cada sesión = 45 min; intensidad no específica; adicionalmente 30 min caminata rápida. Sesiones supervisadas. Aeróbico: duración cada sesión = 30 min caminata rápida; intensidad no específica. Sesiones no supervisadas.	BFI
Gokal et al., 2016	Reino Unido	50	52.22	Quimioterapia	Ejercicio aeróbico. Duración intervención = 12 semanas. Duración cada sesión = 10 – 30 min. Frecuencia = 5 veces/semana. Intensidad = no específica. No supervisado. Adherencia 80 %	FACT-F
Husebø et al., 2014	Noruega	67	52.2	Quimioterapia	Ejercicio aeróbico + ejercicio contra resistencia. Duración intervención = 17 semanas. Duración cada sesión = aeróbico 30 min; contra resistencia no específica. Frecuencia = 3 veces/semana Intensidad = aeróbico moderada (cuatro categorías: leve, moderada, vigorosa y muy vigorosa); contra resistencia no específica. No supervisado. Adherencia 78 %	SCFS-6



Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el análisis (continuación)

Mock et al., 2005	Estados Unidos	119	51.5	Quimioterapia + radioterapia	Ejercicio aeróbico. Duración intervención = no específica. Duración cada sesión = 15 – 30 min. Frecuencia = 5 veces/semana. Intensidad = 50 – 70 % FCM. No supervisado. Adherencia 72 %	PFS
Mutrie et al., 2007	Reino Unido	203	51.6	Quimioterapia + radioterapia	Ejercicio aeróbico + ejercicio contra resistencia. Duración intervención = 12 semanas. Duración cada sesión = 45 min. Frecuencia = 3 veces/semana. Intensidad = 50 – 75 % FCM. No supervisado. Adherencia no indica.	FACT-F
Pinto et al., 2003	Estados Unidos	24	52.5	Post-tratamientos	Ejercicio aeróbico. Duración intervención = 12 semanas. Duración cada sesión = 50 min. Frecuencia = 3 veces/semana. Intensidad = 60 – 70 % FCM. Supervisado. Adherencia 88 %	POMS
Pinto et al., 2005	Estados Unidos	86	53.14	Post-tratamientos	Ejercicio aeróbico. Duración intervención = 12 semanas. Duración cada sesión = 10 – 30 min. Frecuencia = 2 veces/semana. Intensidad = 55 – 65 % FCM. No supervisado. Adherencia no indica.	POMS
van Waart et al., 2015	Holanda	230	50.7	Quimioterapia	Ejercicio aeróbico y ejercicio contra resistencia. Duración intervención = no específica. Duración cada sesión = combinación aeróbico 20 min + contra resistencia 30 min; solo aeróbico 30 min. Frecuencia = 2 veces/semana combinación; 5 veces/semana solo aeróbico. Intensidad = combinación aeróbico 50 – 80 % FCM y 80 % de 1RM contra resistencia; solo aeróbico 12 – 14 escala Borg. Combinación supervisada; solo aeróbico no supervisado. Adherencia 71 %	MFI
Yuen & Sword, 2007	Estados Unidos	22	53.9	Post-tratamientos	Ejercicio aeróbico y ejercicio contra resistencia. Duración intervención = 12 semanas. Duración cada sesión = aeróbico 20 – 40 min; contra resistencia no específica. Frecuencia = 3 veces/semana. Intensidad = 10 – 13 escala Borg. No supervisado. Adherencia 76 %	PFS

Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey (SF-36); Piper Fatigue Scale (PFS); 13-item Fatigue Scale (FS); Functional Assessment of Cancer Therapy -Anemia scale (FACTA); Brief Fatigue Inventory (BFI); Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F); Schwartz Cancer Fatigue Scale (SCFS-6); Profile of Mood States (POMS); Multidimensional Fatigue Inventory (MFI); Frecuencia cardiaca máxima (FCM); Repetición máxima (RM), Grupo experimental (GE). Fuente: elaboración propia.



A pesar de no haber hallado una disminución estadísticamente significativa de la FRC en mujeres con cáncer de mama tras la realización de ejercicio, se realizó un análisis de variables moderadoras con el fin de determinar posibles tendencias en el comportamiento de la variable dependiente en esta población, que pudieran ser útiles para el planteamiento de recomendaciones para futuros ECCA en este campo de estudio.

Variables moderadoras

Se realizaron pruebas de correlación de Pearson en el caso de las variables moderadoras continuas, y pruebas de ANOVA de una vía para grupos independientes en el caso de las variables moderadoras categóricas. La tabla 2 muestra los resultados obtenidos, así como el TE específico para cada una de las variables moderadoras calculadas. A mayor duración de la intervención, se observó una menor disminución de la FRC ($r = 0.579$, $p = 0.030$). A mayor adherencia al programa de ejercicio, se observó una mayor disminución de la FRC ($r = -0.590$, $p = 0.034$). Aquellas pacientes en estadios clínicos más tempranos disminuyeron más sus niveles de fatiga tras realizar ejercicio ($F = 6.276$, $p = 0.028$), así como aquellas que se encontraban en una etapa post-tratamiento ($F = 7.377$, $p = 0.007$). Asimismo, el ejercicio aeróbico disminuye más la FRC que la combinación de ejercicio aeróbico y contra resistencia ($F = 3.752$, $p = 0.041$).

DISCUSIÓN

El propósito principal de este meta-análisis fue determinar si el ejercicio físico permite reducir la FRC en mujeres con cáncer de mama, considerando hallazgos paradójicos en ensayos clínicos controlados aleatorizados. No se encontró una disminución estadísticamente significativa de la FRC en mujeres con cáncer de mama tras la realización de diferentes programas de ejercicio.

Zou y colaboradores (2014) hallaron resultados contradictorios según la escala de fatiga con la cual hubiera sido cuantificada la FRC en los estudios que incluyeron en su análisis: con *Revised Piper Fatigue Scale* (RPFS), se determinó una diferencia de medias estandarizada (DME) = -0.82 (IC 95% -1.04 a -0.60 , $p < 0.001$), resultado a favor del ejercicio como tratamiento no farmacológico para disminuir la FRC; sin embargo, con *Functional Assessment of*

Chronic Illness Treatment-Fatigue scale (FACIT-F) se encontró una DME de 0.09 (IC 95% -0.07 a 0.25 , $p = 0.224$). Adicionalmente, dichos autores se enfocaron en mujeres con cáncer de mama que al momento de la intervención en cada estudio se encontraban en tratamiento activo con quimioterapia; además, los programas de ejercicio de los estudios incluidos únicamente fueron aeróbicos. Por su parte, Meneses-Echávez y colaboradores (2015) hallaron que el ejercicio físico aeróbico y contra resistencia supervisados tuvieron un efecto favorable sobre la FRC (DME = -0.51 , IC 95% -0.81 a -0.21 , $p = 0.001$; y DME = -0.41 , IC 95% -0.76 a -0.05 , $p = 0.02$, respectivamente). Es importante resaltar, por una parte, que Zou et al. (2014) obtuvieron sus resultados y conclusiones a partir de estudios comparativos, que son de menor rigurosidad metodológica en comparación con los ECCA; y por otra parte, también es importante destacar que Meneses-Echávez et al. (2015) se enfocaron en mujeres sobrevivientes al cáncer de mama. Ambos aspectos son relevantes para efectos del presente meta-análisis, por cuanto se intentó abarcar un mayor número de estudios al incorporar distintos tipos de programas de ejercicios, distintas etapas de la enfermedad y tipos de de tratamientos, para intentar obtener conclusiones a partir de estudios con alto rigor metodológico como lo constituyen los ECCA.

La alta heterogeneidad en la distribución de los TE calculados, así como el resultado de la regresión de Egger, evidencian que existen factores que pudieron haber influenciado los resultados obtenidos al evaluar el efecto del ejercicio físico sobre la FRC en mujeres con cáncer de mama, entre los cuales se pueden citar los siguientes (Sterne et al., 2011): (a) sesgos de reporte (por ejemplo, sesgos de publicación, sesgos en el reporte de variables seleccionadas y sus métodos de análisis), (b) baja calidad metodológica que conlleva a resultados de tamaños de efecto inflados, (c) verdadera heterogeneidad, (d) variación en el muestreo que puede conducir a una asociación entre el efecto de la intervención y su error estándar, y (e) azar.

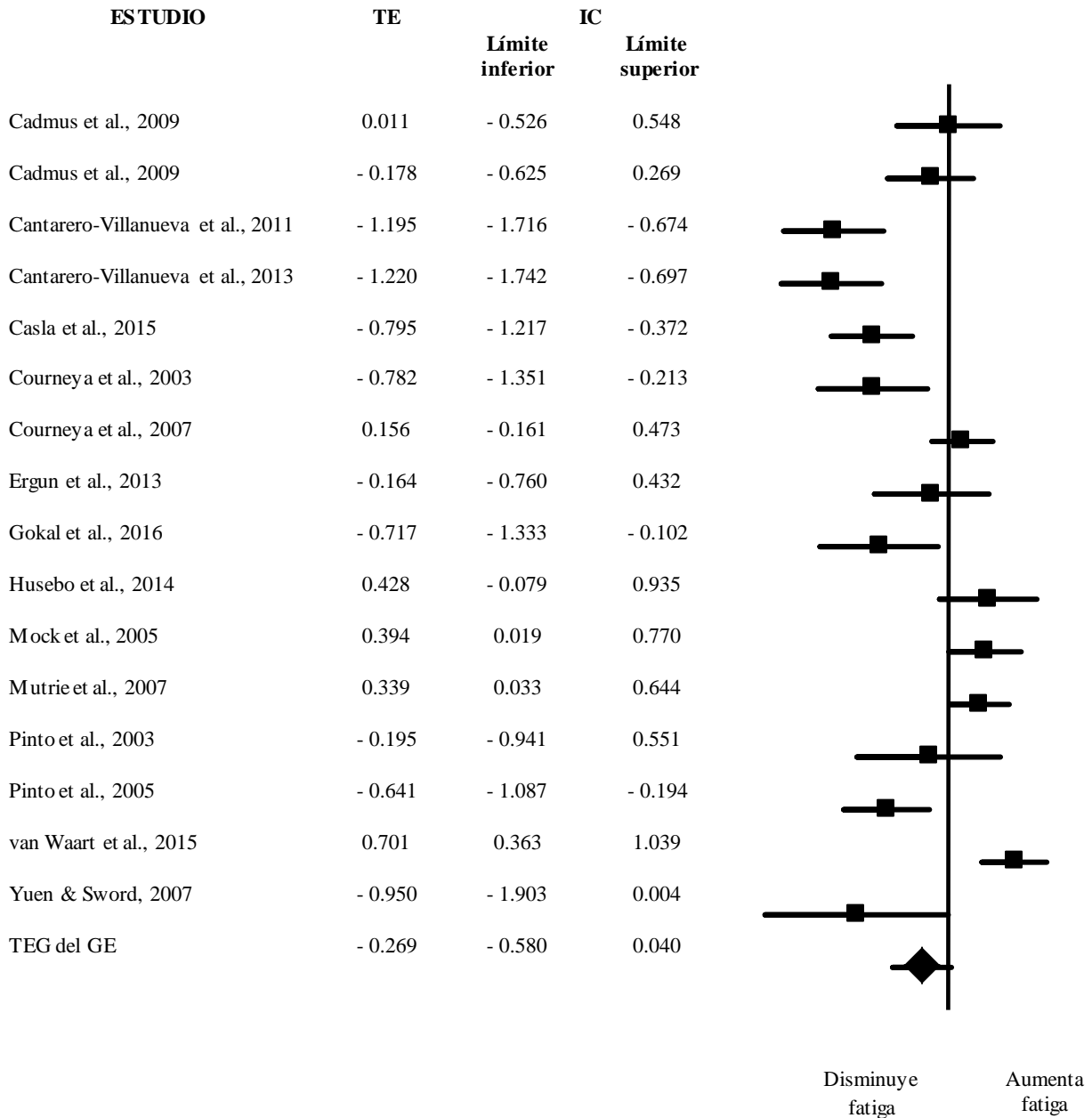


Figura 2. Forest plot de los cambios en fatiga en el GE. Los cuadrados negros representan los TEg, mientras que los extremos izquierdo y derecho representan los límites inferior y superior del IC al 95%, respectivamente. El rombo negro representa el TEG del GE, sus extremos izquierdo y derecho representan los límites inferior y superior del correspondiente IC al 95%.



Tabla 2. Cálculo de variables moderadoras en el grupo experimental

Variable moderadora	N	TE (IC 95%)	F	r	p
Edad	16	-0.269 (-0.580 a 0.040)		0.056	0.836
Año de publicación	16	-0.269 (-0.580 a 0.040)		-0.020	0.942
Duración enfermedad	7	-0.523 (-0.834 a -0.212)		0.705	0.077
Duración intervención	14	-0.397 (-0.704 a -0.089)		0.579	0.030*
Adherencia al ejercicio	13	-0.304 (-0.675 a 0.065)		-0.590	0.034*
Calidad (PEDRo)	16	-0.269 (-0.580 a 0.040)		0.051	0.851
País	16	-0.269 (-0.580 a 0.040)	0.030		0.865
Estados Unidos y Canadá	8	-0.234 (-0.678 a 0.209)			
Europa	8	-0.264 (-0.669 a 0.140)			
Estadio del cáncer	14	-0.244 (-0.578 a 0.090)	6.276		0.028*
Todos los estadios incluidos	7	0.111 (-0.352 a 0.575)			
Estadios 0, 1 y 2	7	-0.534 (-0.979 a -0.089)			
Tratamiento del cáncer	16	-0.269 (-0.580 a 0.040)	7.377		0.007*
Quimioterapia	4	0.133 (-0.401 a 0.667)			
Quimioterapia + radioterapia	3	0.256 (-0.436 a 0.949)			
Post-tratamientos	9	-0.596 (-0.992 a -0.200)			
Tipo de ejercicio	16	-0.269 (-0.580 a 0.040)	3.752		0.041*
Aeróbico	8	-0.351 (-0.800 a 0.098)			
Contra resistencia	1	-0.539 (-1.374 a 0.294)			
Acuático	1	-0.550 (-1.385 a 0.284)			
Aeróbico + contra resistencia	6	0.101 (-0.349 a 0.551)			
Intensidad del ejercicio	13	-0.169 (-0.490 a 0.151)	0.306		0.591
Alta	7	-0.273 (-0.702 a 0.157)			
Moderada	6	-0.031 (-0.470 a 0.406)			
Supervisión ejercicio	14	-0.352 (-0.670 a -0.034)	0.542		0.476
Sí	8	-0.402 (-0.790 a -0.015)			
No	6	-0.193 (-0.688 a 0.301)			

Fuente: elaboración propia



Jones et al. (2013) señalan que en el año 2009 el 29% de los ensayos clínicos que habían sido registrados en Estados Unidos, muchos de ellos de gran tamaño, nunca fueron publicados. De ellos, en el 78% de los casos los resultados no estaban disponibles en la literatura ni en la base de datos de ensayos clínicos gubernamental estadounidense. Es importante considerar dichos hallazgos como parte de las posibles explicaciones a la heterogeneidad encontrada, ya que el sesgo de publicación corresponde a uno de los factores señalados por Sterne et al. (2011).

Otro aspecto de gran importancia en este estudio consiste en destacar que, de los ECCA incluidos para análisis, aquellos con un mayor tamaño de muestra (Courneya et al., 2007; Mock et al., 2005; Mutrie et al., 2003; van Waart et al., 2015) consistentemente muestran un TE indicativo de aumento de la FRC tras las intervenciones, en comparación con los ECCA de menor tamaño muestral. En ese sentido, es importante tomar en cuenta que únicamente entre el 25% y el 50% de las mujeres con cáncer que se encuentran en tratamiento con quimioterapia aceptan participar en ensayos clínicos que impliquen la realización de ejercicio físico (van Waart et al., 2015); adicionalmente, entre otros factores que en forma estadísticamente significativa influyeron para la no participación, dichos autores mencionan la presencia de mayores niveles basales de fatiga. Esto puede conducir a suponer que sería más probable que aquellas mujeres con cáncer de mama que decidieran participar en ensayos clínicos y realizar ejercicio tuvieran niveles basales de fatiga leves o moderados, y ello podría traducirse a su vez en reportes sesgados de las participantes en cuanto al cambio percibido en la fatiga entre el pre-test y el post-test.

La relación significativa encontrada entre la duración de la intervención y los tamaños de efecto (ver tabla 2) concuerda con los hallazgos de Huang et al. (2014), quienes concluyeron que a mayor duración del programa de ejercicio físico, menor es la adherencia de las mujeres con cáncer de mama a los programas de ejercicio y, por consiguiente, menor el efecto sobre la FRC. Paralelamente, la relación encontrada entre una mayor adherencia y una mayor disminución de la FRC (ver tabla 2) debe ser interpretada con cautela, ya que las personas que se encuentran durante la fase activa de los tratamientos

farmacológicos suelen abandonar con mayor facilidad un programa de ejercicio físico por los fuertes efectos secundarios y psicológicos de dichos tratamientos farmacológicos (Mock et al., 2005).

Debido a que el ejercicio físico tiene efectos positivos en parámetros biológicos que podrían explicar la fisiopatología de la FRC (McMillan & Newhouse, 2011), es importante que futuros ECCA en mujeres con cáncer de mama que evalúen la efectividad del ejercicio para disminuir dicha sintomatología, no solamente midan la variable a través de escalas de fatiga, sino que realicen pruebas de laboratorio en forma paralela antes y después de las intervenciones, para determinar si existe un efecto metabólico sobre marcadores inflamatorios, tumorales y otros mecanismos que podrían explicar la FRC. De los estudios incluidos en este meta-análisis, únicamente Ergun et al. (2013) y Cantarero-Villanueva et al. (2011) contemplaron realizar análisis inmunocitoquímicos u hormonales como parte de su diseño metodológico.

Es necesario destacar la enorme importancia de que futuras investigaciones clínicas en este campo intenten aplicar de una forma más sistemática un protocolo de ejercicio físico que se adapte mejor a pacientes con cáncer de mama. Para tal efecto, se podrían seguir las recomendaciones de Scharhag-Rosemberg et al. (2015). Por el momento, no se dispone de evidencia consistente que establezca la relación óptima dosis-respuesta entre ejercicio y FRC en mujeres con cáncer de mama, por lo cual se requieren más ECCA en este campo que permitan obtener conclusiones que se traduzcan a la práctica clínica y a la prescripción personalizada de ejercicio en esta población.

Finalmente, se debe considerar que la inclusión en este meta-análisis de mujeres con cáncer de mama en diferentes etapas de tratamientos (ya fuera quimioterapia, quimioterapia + radioterapia, o fase post tratamientos) y los resultados de TE en cada uno de esos casos (ver tabla 2) es un factor importante a considerar al interpretar el resultado global obtenido, ya que dichos tratamientos farmacológicos causan fatiga por sí mismos y esto podría influir los resultados de ECCA que evalúen si el ejercicio físico reduce la fatiga en pacientes sometidas a dichos tratamientos en su fase activa.



Entre las limitaciones de este estudio, se puede citar que los ECCA incluidos presentaban tamaños de muestra pequeños, lo cual dificulta generalizar los hallazgos a partir de los cálculos realizados. Adicionalmente, en forma similar a lo reportado por G. A. Kelley y K. S. Kelley (2015), los estudios incluidos no especificaban los niveles basales de fatiga que presentaban las participantes, lo cual dificulta determinar si las mayores disminuciones reportadas (o bien los mayores aumentos) fueron logradas por aquellas mujeres con mayores niveles basales de fatiga. También, sería recomendable que los futuros ensayos clínicos en este campo reportaran en forma diferenciada los componentes de fatiga general, física y mental, en forma similar a van Waart et al. (2015), ya que esto permitiría realizar análisis más específicos. Finalmente, sería importante que se intente incluir en los ECCA a mujeres más jóvenes, dada la detección cada vez más temprana de este tipo de cáncer.

CONCLUSIONES

A partir de los estudios incluidos en esta revisión sistemática y meta-análisis, el ejercicio físico impresiona no disminuir los niveles de fatiga en mujeres con cáncer de mama que presentan dicho síntoma, resultado que debe ser interpretado con cautela a raíz de que es necesario realizar más ensayos clínicos controlados aleatorizados en este campo, que 1) cuenten con tamaños de muestra más grandes, 2) empleen protocolos de ejercicio físico más homogéneos, y 3) que incluyan mujeres de más etnias y grupos etarios.

FINANCIAMIENTO

No se recibió financiamiento para la realización de esta revisión sistemática y meta-análisis.

AGRADECIMIENTOS

A los profesores George A. Kelley, Ph.D. y Kristi S. Kelley, Ph. D., quienes cuentan con más de 20 años de experiencia en la realización de meta-análisis, por sus invaluable aportes en la capacitación que brindaron en la Escuela de Educación Física y Deportes de la Universidad de Costa Rica durante su visita en el me

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society (ACS). (2015). Breast Cancer Facts & Figures 2015 – 2016. Recuperado de <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-046381.pdf>
2. Berger, A. M., Gerber, L. H., Mayer, D. K. (2012). Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. *Cancer*, 15: 2261–2269. doi:10.1002/cncr.27475
3. Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T. and Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to Meta-Analysis*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.
4. Borg, G. (1998). *Borg's Perceived Exertion and Pain Scales*. Champaign, IL: Human Kinetics.
5. Brown, J. C., Huedo-Medina, T. B., Pescatello, L. S., Pescatello, S. M., Ferrer, R. A., & Johnson, B. T. (2011). Efficacy of Exercise Interventions in Modulating Cancer-Related Fatigue among Adult Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 20(1):123 – 33. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0988
6. Cadmus, L. A., Salovey, P., Yu, H., Chung, G., Kasl, S., & Irwin, M. L. (2009). Exercise and quality of life during and after treatment for breast cancer: results of two randomized controlled trials. *Psycho-Oncology*, 18(4), 343-352. doi: 10.1002/pon.1525
7. Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., Cuesta-Vargas, A. I., Del Moral-Avila, R., Fernández-de-Las-Peñas, C., & Arroyo-Morales, M. (2013). The effectiveness of a deep water aquatic exercise program in cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(2), 221-230. doi: 10.1016/j.apmr.2012.09.008
8. Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., Díaz-Rodríguez, L., Fernández-de-las-Peñas, C., Moral-Avila, R., & Arroyo-Morales, M. (2011). A multimodal exercise program and



- multimedia support reduce cancer-related fatigue in breast cancer survivors: A randomised controlled clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*, 3(3), e189-e200. doi:10.1016/j.eujim.2011.08.001
9. Casla, S., López-Tarruella, S., Jerez, Y., Marquez-Rodas, I., Galvão, D. A., Newton, R. U., . . . Martín, M. (2015). Supervised physical exercise improves VO_{2max} , quality of life, and health in early stage breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 153(2), 371-382. doi: 10.1007/s10549-015-3541-x
 10. Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
 11. Courneya, K. S., Mackey, J. R., Bell, G. J., Jones, L. W., Field, C. J., & Fairey, A. S. (2003). Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 21(9), 1660-1668. doi: 10.1200/JCO.2003.04.093
 12. Courneya, K. S., Segal, R. J., Mackey, J. R., Gelmon, K., Reid, R. D., Friedenreich, C. M., . . . McKenzie, D. C. (2007). Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 25(28), 4396-4404. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2024
 13. Cramp, F. & Daniel, J. (2008). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2: CD006145. doi 10.1002/14651858
 14. Dersimonian, R. & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7: 177-88.
 15. Edge, S., Byrd, D. R., Compton, C. C., Fritz, A. G., Greene, F. L., & Trotti, A. (Eds.). (2010). *AJCC Cancer Staging Manual* (7th ed.). New York: Springer-Verlag.
 16. Egger, M., Davey, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test. *BMJ*, 315, 629-34.
 17. Ergun, M., Eyigor, S., Karaca, B., Kisim, A., & Uslu, R. (2013). Effects of exercise on angiogenesis and apoptosis-related molecules, quality of life, fatigue and depression in breast cancer patients. *European Journal of Cancer Care*, 22(5), 626-637. doi:10.1111/ecc.12068
 18. Glass, G. V. (1977). Integrating findings: The meta-analysis of research. *Review of Research in Education*, 5, 351-379.
 19. Gokal, K., Wallis, D., Ahmed, S., Boiangiu, I., Kancherla, K., Munir, F., & Wallis, D. (2016). Effects of a self-managed home-based walking intervention on psychosocial health outcomes for breast cancer patients receiving chemotherapy: a randomised controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, 24(3), 1139 – 1166. doi.org/10.1007/s00520-015-2884-5
 20. Hedges, L. V. (1981). Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *Journal of Educational Statistics*, 6, 107-128.
 21. Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557
 22. Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P. & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: The scale of the problem. *Oncologist*, 12(suppl 1): 4 – 10.
 23. Huang, H.-P., Wen, F.-H., Tsai, J.-C., Lin, Y.-C., Shun, S.-C., Chang, H.-K., . . . Chen, M.-L. (2014). Adherence to prescribed exercise time and intensity declines as the exercise program proceeds: findings from women under treatment for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 23(7), 2061-2071. doi: 10.1007/s00520-014-2567-7
 24. Husebø, A. M., Dyrstad, S. M., Mjaaland, I., Soreide, J. A., & Bru, E. (2014). Effects of



- scheduled exercise on cancer-related fatigue in women with early breast cancer. *Scientific World Journal*, 2014: 271828. doi:10.1155/2014/271828
25. IBM Corp. (2011). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
 26. Jones, C. W., Handler, L., Crowell, K. E., Keil, L. G., Weaver, M. A., & Platts-Mills, T. F. (2013). Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ*, 347:f6104. doi <http://dx.doi.org/10.1136/bmj>
 27. Kelley, G. A., Kelley, K. S., & Hootman, J. M. (2015). Effects of exercise on depression in adults with arthritis : a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Research & Therapy*, 17, 21. doi.org/10.1186/s13075-015-0533-5
 28. Maher, C. G., Sherrington, C., Herbert, R. D., Moseley, A. M., & Elkins, M. (2003). Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical Therapy*, 83(8), 713–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12882612>
 29. McMillan, E. M., & Newhouse, I. J. (2011). Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors : a meta-analysis. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 903, 892–903. <http://doi.org/10.1139/H11-082>
 30. Meneses-Echávez, J. F., González-Jiménez, E., & Ramírez-Vélez, R. (2015). Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 15, 77. doi:10.1186/s12885-015-1069-4
 31. Microsoft Corporation. (2010). Microsoft Excel. Redmond, WA: Microsoft Corporation.
 32. Ministerio de Salud de Costa Rica. (2012). Registro Nacional de Tumores. Recuperado de <http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>
 33. Mishra, S. I., Scherer, R. W., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., Topaloglu, O., Gotay, C. C. & Snyder, C. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8: CD007566. doi 10.1002/14651858
 34. Mishra, S. I., Scherer, R. W., Snyder, C., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R. & Topaloglu, O. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8: CD008465. doi 10.1002/14651858
 35. Mock, V., Frangakis, C., Davidson, N. E., Ropka, M. E., Pickett, M., Poniatowski, B., . . . McCorkle, R. (2005). Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: A randomized controlled trial. *Psycho-Oncology*, 14(6), 464-477. doi:10.1002/pon.863
 36. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA statement. *PLOS Medicine*, 6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
 37. Mutrie, N., Campbell, A. M., Whyte, F., McConnachie, A., Emslie, C., Lee, L., . . . Ritchie, D. (2007). Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*, 334(7592), 517. doi:10.1136/bmj.39094.648553.AE
 38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2009). *NCCN clinical practice guidelines in oncology: Cancer-related fatigue*. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network.
 39. Pinto, B. M., Clark, M. M., Maruyama, N. C., &



- Feder, S. I. (2003). Psychological and fitness changes associated with exercise participation among women with breast cancer. *Psycho-Oncology*, 12(2), 118-126. doi:10.1002/pon.618
40. Pinto, B. M., Frierson, G. M., Rabin, C., Trunzo, J. J., & Marcus, B. H. (2005). Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 23(15), 3577-3587. doi:10.1200/JCO.2005.03.080
41. Puetz, T. W., & Herring, M. P. (2012). Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 43(2), e1-24. doi:10.1016/j.amepre.2012.04.027
42. Saligan, L. N., Olson, K., Filler, K., Larkin, D., Cramp, F., Sriram, Y., . . . Mustian, K. (2015). The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Supportive Care in Cancer*, 23(8), 2461-2478. doi:10.1007/s00520-015-2763-0
43. Scharhag-Rosenberger, F., Kuehl, R., Klassen, O., Schommer, K., Schmidt, M. E., Ulrich, C. M., . . . Steindorf, K. (2015). Exercise training intensity prescription in breast cancer survivors: validity of current practice and specific recommendations. *Journal of Cancer Survivorship*. doi: 10.1007/s11764-015-0437-z
44. Siegel, R., DeSantis, C., Virgo, K., Stein, K., Mariotto, A., Smith, T., . . . Ward, E. (2012). Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 62: 220 – 241. doi: 10.3322/caac.21149
45. Sterne, J. A., Sutton, A. J., Ioannidis, J. P., Terrin, N., Jones, D. R., Lau, J., . . . Higgins, J. P. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*, 343:d4002. doi: 10.1136/bmj.d4002
46. International Agency for Research on Cancer. (2014). *World Cancer Report 2014*. World Health Organization (WHO). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
47. Tomlinson, D., Diorio, C., Beyene, J., & Sung, L. (2014). Effect of exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *American Journal of Physical Medicine Rehabilitation*, 93(8), 675-686. doi:10.1097/PHM.0000000000000083
48. Van Peppen, R. P., Kwakkel, G., Wood-Dauphinee, S., Hendriks, H. J., Van der Wees, P. J., & Dekker, J. (2004). The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clinical Rehabilitation*, 18: 833 – 862.
49. van Waart, H., Stuiver, M. M., van Harten, W. H., Geleijn, E., Kieffer, J. M., Buffart, L. M., . . . Aaronson, N. K. (2015). Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33(17), 1918-1927. doi:10.1200/JCO.2014.59.1081
50. van Waart, H., van Harten, W. H., Buffart, L. M., Sonke, G. S., Stuiver, M. M., & Aaronson, N. K. (2015). Why do patients choose (not) to participate in an exercise trial during adjuvant chemotherapy for breast cancer? *Psycho-Oncology*. doi:10.1002/pon.3936
51. Velthuis, M. J., Agasi-Idenburg, S. C., Aufdemkampe, G., & Wittink, H. M. (2010). The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Oncology (The Royal College of Radiologists)*, 22(3), 208-221. doi:10.1016/j.clon.2009.12.005
52. Yuen, H. K., & Sword, D. (2007). Home-based exercise to alleviate fatigue and improve functional capacity among breast cancer survivors. *Journal of Allied Health*, 36(4), e257-275.
53. Zou, L. Y., Yang, L., He, X. L., Sun, M., & Xu, J. J. (2014). Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue in breast cancer patients



receiving chemotherapy: a meta-analysis.
Tumor Biology, 35(6), 5659-5667.
doi:10.1007/s13277-014-1749-8