

Fatiga relativa al cáncer: factores desencadenantes y función del ejercicio físico

Aida Tórtola-Navarro¹, Alfredo Santalla²

¹Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Isabel I. ²Universidad Pablo de Olavide. Departamento de Deportes e Informática.

doi: 10.18176/archmeddeporte.00045

Recibido: 19/06/2020
Aceptado: 25/02/2021

Resumen

Introducción: Diversas publicaciones han teorizado sobre los desencadenantes de la fatiga relativa al cáncer, uno de los efectos secundarios de la enfermedad y sus tratamientos que más estresa a los supervivientes de esa enfermedad. Por otro lado, el ejercicio físico ha sido analizado como terapia para reducir el impacto de esta secuela, y diversas instituciones apoyan su inclusión dentro de los programas de cuidado para población oncológica. No obstante, la fatiga en cáncer y el papel que el entrenamiento tiene para su control, se ha expuesto sin realizar una valoración global que muestre su complejidad y por qué el ejercicio físico resulta de tanto valor para reducirla.

Objetivos: El objetivo de este trabajo fue revisar la evidencia existente sobre los desencadenantes de fatiga en cáncer, para exponer en qué modo el ejercicio físico actúa sobre cada uno de ellos para controlar su sintomatología y conseguir un efecto terapéutico integral.

Material y método: Se realizaron diversas búsquedas bibliográficas que permitieran conocer cuáles eran los desencadenantes de fatiga propuestos por la investigación, cómo se desarrollan y afectan al paciente oncológico y, por último, en qué grado el ejercicio físico sería una herramienta viable para controlar sus efectos.

Resultados: Expuestos más de una veintena de desencadenantes y agravantes de la fatiga relativa al cáncer, encontramos que la mayoría de ellos podrían ser prevenidos o al menos controlados a través del ejercicio físico.

Conclusiones: Resulta imposible aislar unos desencadenantes de otros, existiendo, además, algunos de ellos que son inevitables al ser parte del tratamiento médico de la enfermedad. Entender las relaciones que se producen entre desencadenantes y conocer los efectos positivos del ejercicio físico sobre cada uno de ellos, es claramente útil para controlar este efecto secundario.

Palabras clave:

Fatiga relativa al cáncer. Cansancio. Astenia. Ejercicio terapéutico.

Key words:

Cancer-related fatigue. Exhaustion. Tiredness. Therapeutic exercise.

Cancer-related fatigue: trigger factors and physical exercise role

Summary

Introduction: Several publications have theorized about the triggers of cancer-related fatigue, one of the side effects of the disease and its treatments that most stress cancer survivors. On the other hand, physical exercise has been analyzed as a therapy to reduce the impact of this sequel, and several institutions support its inclusion within care programs for the oncological population. However, cancer fatigue and the role that exercise plays in its control has been exposed without an overall assessment that shows its complexity and why physical exercise is so valuable to reducing it.

Objectives: The objective of this work was to review the existing evidence about triggers of fatigue in cancer, to expose how physical exercise acts on each of them to control their symptoms and achieve a comprehensive therapeutic effect.

Material and method: Several bibliographic searches were carried out to find out which were the triggers of fatigue proposed by the research, how they develop and affect the oncological patient and, finally, to what extent physical exercise would be a viable tool to control its effects.

Results: Exposed to more than twenty triggers and aggravating factors of cancer-related fatigue, we found that most of them could be prevented or at least controlled through physical exercise.

Conclusions: It is impossible to isolate some triggers from others, and some of them are inevitable as they are part of the medical treatment of the disease. Understanding the relationships between triggers and knowing the positive effects of physical exercise on each one of them is clearly useful to control this side effect.

Correspondencia: Aida Tórtola-Navarro
E-mail: aida.tortola@ui1.es

Introducción

Definida como una estresante, constante y subjetiva sensación de cansancio físico, emocional y/o cognitivo¹, la fatiga relativa al cáncer (FRC) es una de las consecuencias de la enfermedad y sus tratamientos que más estresa a los supervivientes¹⁻³. Su fisiopatología es multifactorial, encontrando, entre otros factores desencadenantes propuestos: alteraciones psicológicas, disfunciones endocrinas y del metabolismo energético, dolor, producción de citoquinas inflamatorias y complicaciones reumáticas²⁻⁵.

Los tratamientos para reducir la FRC incluyen intervenciones farmacológicas y no farmacológicas¹. Entre estas últimas, el ejercicio físico (EF) ha demostrado ser efectivo para la reducción de la FRC⁴⁻⁶, siendo, en comparación con las terapias psicosociales, el tipo de intervención no farmacológica que mayor mejora produce durante el tratamiento oncológico, que es, precisamente, cuando la FRC es más intensa⁷. Para algunos autores, el efecto del EF sobre la fatiga se debe a que mejora alguno de sus desencadenantes, reduciendo así la intensidad global de ésta⁸. De ese modo, muchos de los estudios realizados, han analizado el nivel de FRC en relación a variables como el nivel de fuerza muscular⁶, los marcadores de inflamación⁹, la anemia¹⁰ o la capacidad cardiovascular¹¹.

El objetivo de esta revisión narrativa, fue revisar la evidencia sobre reducción de FRC por medio del EF analizando cada desencadenante, su influencia individual sobre el resto de factores y el efecto terapéutico del EF sobre cada uno de ellos.

Material y método

Se realizaron tres búsquedas bibliográficas independientes en las bases de datos *PubMed*, *Google Scholar*, *Springer Link*, *SciELO* y *Dialnet*. En la primera se utilizaron el término *Cancer-Related Fatigue* y similares (*fatigue cancer, oncologic fatigue*) seleccionándose aquellas publicaciones que contenían información sobre su fisiopatología, síntomas y/o desencadenantes.

En segundo lugar, se buscaron y seleccionaron las publicaciones que describieran cada desencadenante de la FRC y su sintomatología en población oncológica. Adicionalmente, se analizaron investigaciones desarrolladas en población sana para profundizar en el estudio sobre algunos desencadenantes, poco estudiados en relación con el cáncer. Se excluyeron aquellas fuentes que no aportaban información respecto a desarrollo, procesos fisiológicos y síntomas de los desencadenantes propuestos.

Por último, se revisaron aquellas publicaciones en que el ejercicio físico había sido analizado como herramienta para atenuar la FRC o mejorar cualquiera de sus desencadenantes, seleccionándose aquellas investigaciones y artículos de revisión en los que se exponían resultados sobre el nivel de fatiga de los pacientes o supervivientes de cáncer.

Resultados

La Figura 1A, muestra los desencadenantes de FRC descritos en la literatura y las relaciones directas que se producen entre ellos. En el eje Y aparecen ordenados de más a menos influyentes sobre otros desen-

cadenantes; y en el eje X, de menos a más afectados por otros factores de FRC. Así, por ejemplo, la quimioterapia es el primer desencadenante del eje Y, por ser el que produce alteraciones en más factores, pero en el eje X se encuentra en octava posición, ya que sólo tres desencadenantes pueden influir sobre este tratamiento. Se puede observar que, de media, cada desencadenante se relaciona directamente con otros siete, ya sea porque influye sobre ellos o porque se ve influido. Aquellos desencadenantes cuyo nivel de relación es superior a esa media, se encuentran resaltados en la Figura 1A.

De igual modo, además de las relaciones directas entre desencadenantes, también puede haber efectos indirectos. Así, por ejemplo, tal y como muestra la Figura 1B, se observa la relación entre quimioterapia y problemas nutricionales (directa), pero también, cómo las complicaciones psicoemocionales podrían llegar a afectar al tratamiento, al empeorar el estado nutricional del paciente (indirecta).

Entre los desencadenantes con mayor nivel de impacto, encontramos algunos que son inevitables, como los tratamientos y otros, difíciles de atajar. De ese modo, conocer los efectos del EF sobre cada uno de los desencadenantes, aporta una visual respecto al potencial terapéutico del entrenamiento sobre la FRC.

Disminución de la actividad y desacondicionamiento físico

La disminución de la actividad, y la consecuente reducción de condición física, se han sugerido como precursores de FRC al ser también factores clave en el desarrollo de fatiga crónica⁸. Se ha observado, que la disminución de la actividad en supervivientes de cáncer de mama (SCM), contribuye al desarrollo de osteoporosis¹², pérdida de estado cardiovascular¹³ y pérdida de masa muscular y fuerza^{12,14}, agravando así la FRC³.

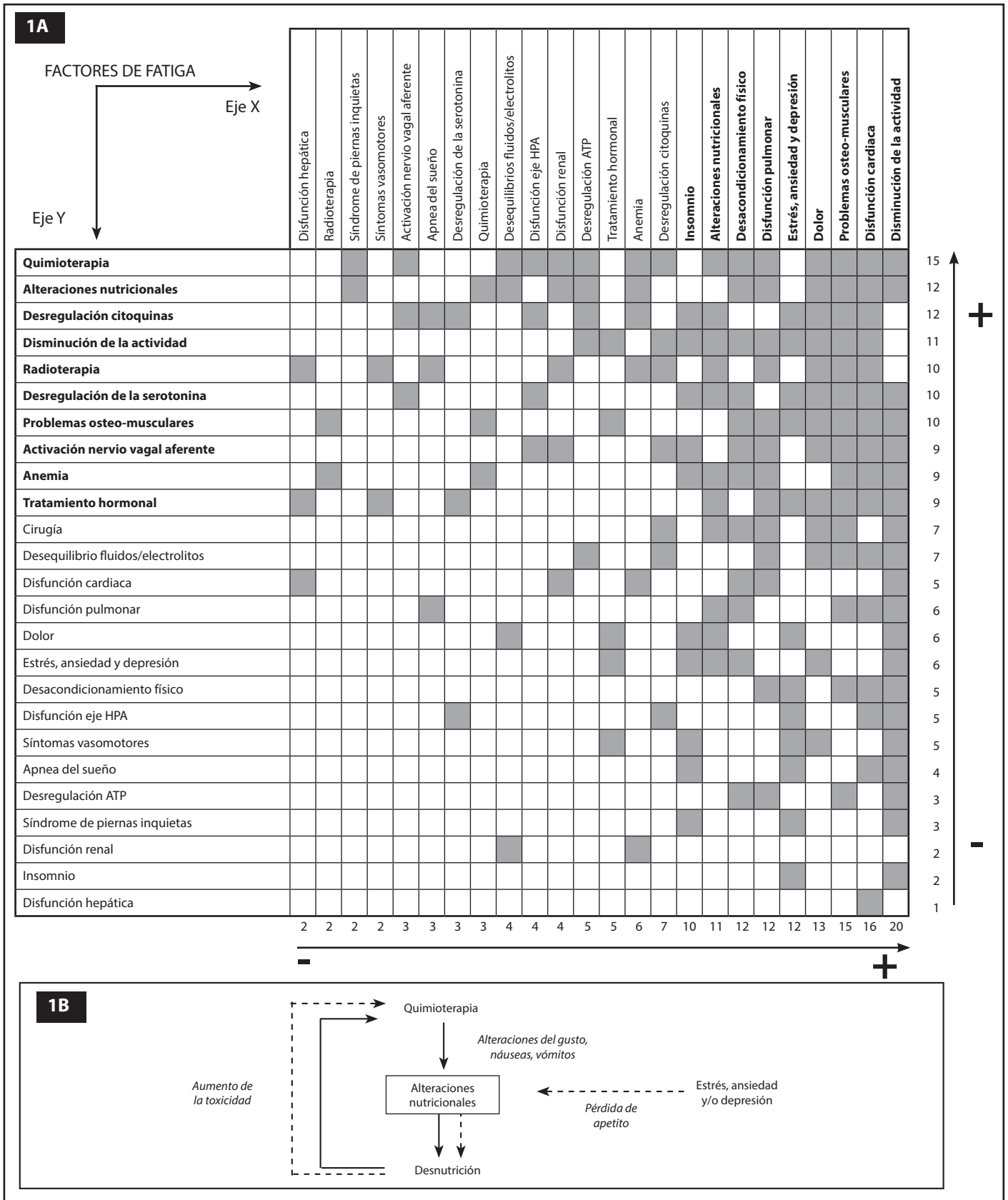
Las investigaciones realizadas sobre el efecto del ejercicio físico respecto a estos desencadenantes, han expuesto que el entrenamiento se asocia con un mayor nivel de actividad no deportiva, tanto durante como después de los tratamientos¹⁵, pudiendo inducir, además, mejoras adicionales hasta en una decena de desencadenantes de FRC. A pesar de esto, aún existen barreras que dificultan que los supervivientes de cáncer (SC) adquieran el hábito deportivo^{16,17}. Por un lado, encontramos limitaciones externas al paciente, como la falta de información y la falta de asesoramiento sobre qué ejercicio y a qué intensidad debe practicarse¹⁶. Por el otro, encontramos también limitaciones del propio paciente como el dolor muscular y articular, la propia fatiga, efectos secundarios específicos del tipo de cáncer¹⁶ y la falta de tiempo¹⁷.

Disfunciones orgánicas

Las principales disfunciones orgánicas que se presentan en relación al cáncer son cardíacas, pulmonares, renales y hepáticas, relacionadas en distinto grado con otros desencadenantes de FRC.

- *Afecciones cardíacas*: El sistema cardiovascular puede verse afectado por el desacondicionamiento físico¹⁸, la ganancia de peso¹⁹, las disfunciones en otros órganos²⁰ y los tratamientos^{18,19}. En SC, este tipo de afección es un importante riesgo y, de hecho, la principal causa de su fallecimiento a partir de los 65 años²¹.

Figura 1. Interacciones entre desencadenantes de fatiga relativa al cáncer.



- *Afecciones pulmonares*: La radioterapia en el tórax influye en el desarrollo de complicaciones a nivel pulmonar, con riesgo aumentado de padecer fibrosis pulmonar, neumonitis, o alteración de la función ventilatoria²². En el caso de la quimioterapia, las manifestaciones de toxicidad suelen ser tardías y se presentan con tos, fiebre y fatiga²³.
- *Afecciones renales y hepáticas*: El riñón, clave en la eliminación de medicamentos aplicados en la quimioterapia, tiene riesgo de sufrir fracaso renal, síndrome nefrótico o tubulopatías²³. De modo similar, la radioterapia puede producir efectos agudos de hipertensión hiperreninémica o de nefropatía²². A nivel hepático, la quimioterapia en este órgano no se considera problemática, a no ser que el paciente tuviera diagnosticada patologías previas²³. Sin embargo, la radioterapia sí puede alterar los valores de las transaminasas y marcadores de enfermedad hepática como la gamma-glutamil transpeptidasa²².

Aunque el EF forma parte de las terapias de rehabilitación en distintas patologías cardiopulmonares, en cáncer aún no se ha estandarizado su uso¹¹. No obstante, el consenso general es que la práctica de EF es segura y tolerable para SC^{11,19}, y de hecho, se ha observado que programas de EF en SCM producen mejoras en la eficiencia cardiovascular^{9,11} y la circulación sanguínea, reducción de los niveles de colesterol y tensión arterial²⁴, menor sintomatología de efectos secundarios (incluida FRC) y menor riesgo de mortalidad por todas las causas¹¹.

Del mismo modo, el EF se ha mostrado eficaz en el aumento del Consumo máximo de Oxígeno (VO_{2max}), tanto durante como tras el tratamiento de quimioterapia en pacientes de linfoma de Hodgkins²⁵, SCM²⁶ y en tumores sólidos, incluso bajo tratamiento por anemia²⁷. No obstante, aún no se ha constatado que el EF actúe sobre otros marcadores de salud cardiovascular^{11,19}, como el gasto cardíaco, las diferencias en concentración de oxígeno entre arterias y venas o defectos en las vías de oxígeno¹¹.

Problemas osteomusculares

- *Caquexia tumoral*: Aunque para algunos autores, en la caquexia tumoral no se produce necesariamente reducción del tejido adiposo, sí existe pérdida de tejido muscular, asociada a una menor tolerancia al tratamiento, menor efectividad de éste y pérdida de calidad de vida (CV)²⁸. El estado caquético es una situación especialmente grave teniendo en cuenta que es difícilmente reversible a través de un soporte nutricional convencional^{28,29}. La caquexia se acompaña normalmente de anemia, fatiga y malnutrición³⁰, afectando al metabolismo proteico^{30,31} y por tanto a la posibilidad de regeneración del ATP³¹. De igual modo, se relaciona con el desarrollo de osteoporosis³² y puede inducir atrofia y disfunción del corazón³³.
- *Pérdida de masa ósea*: Para SCM y supervivientes de cáncer de próstata (SCP), la salud ósea es especialmente importante³⁴, porque suelen necesitar tratamiento de privación androgénica. Éste, afecta indirectamente al proceso de formación y resorción de hueso y puede aumentar el riesgo de fractura hasta cinco veces en SCP en comparación con hombres sanos³⁴. Para SCM, además, las consecuencias de los tratamientos sobre la densidad mineral ósea (DMO) pueden aparecer desde el tratamiento quimioterapéutico³⁴.

La presencia de osteoporosis, supone una pérdida de independencia para sujetos mayores, y por supuesto un incremento del riesgo de fractura y peor CV³².

Se ha confirmado que el ejercicio regular reduce el riesgo de problemas óseos en SCP³⁴. Se sabe también que el incremento de fuerza en los miembros inferiores, previene la pérdida de masa muscular, reduce el aumento de porcentaje de grasa durante los tratamientos²⁹, y disminuye el nivel de FRC en SCM³⁵. El entrenamiento de fuerza (EFz) puede ser, por tanto, una herramienta efectiva para SCP con privación androgénica, gracias a sus efectos sobre la función muscular, la masa magra y la DMO¹⁵. De igual modo, se ha demostrado la eficacia de programas que incluyen ejercicios de impacto y de fuerza para la salud ósea de SCM³⁶.

Dolor

El dolor en pacientes de cáncer puede ser basal³⁷, producirse de manera repentina, o estar provocado por problemas neuropáticos³⁷⁻⁴⁰ debidos a la compresión de los nervios por infiltración del tumor o por la toxicidad de los tratamientos³⁹. Se considera factor contributivo al desarrollo de FRC³ porque afecta al apetito, calidad del sueño, adherencia al tratamiento, estado de ánimo³⁸ y nivel de actividad del paciente, hasta el punto de que pueda llegar a desarrollarse *kinesofobia*⁴¹.

Aunque el dolor dificulta la adherencia al EF⁴², se sabe que la actividad física regular ayuda a aliviarlo en distintas enfermedades, incluidas aquellas que suponen dolor crónico^{42,43}. Aunque hay distintas vías de analgesia asociadas al ejercicio⁴³, se considera que los efectos conseguidos se relacionan proporcionalmente con la duración e intensidad de los entrenamientos, y con las contracciones isométricas⁴³, asociadas a la modulación del sistema nervioso con respecto al dolor⁴².

En SCM, se ha observado que protocolos de EF combinados (aeróbico, fuerza y flexibilidad)⁴⁴, la práctica de Pilates⁴⁵, Qigong⁴⁶, ejercicios específicos de movilización del brazo del lado afectado⁴⁷, o simplemente un mayor nivel de actividad física (aun estando bajo tratamiento)⁴⁸, reducen la intensidad del dolor y su impacto en la vida diaria. De modo similar, ejercicios de estabilización de la musculatura lumbo-espinal en supervivientes de cáncer de colon, puede inducir mejoras en la percepción de dolor, la FRC y el estado de ánimo⁴⁹.

Alteraciones nutricionales

- *Desnutrición*: La presencia de un tumor aumenta el catabolismo proteico, la lipólisis, la resistencia a la insulina y el gasto energético del SC²⁸. Se sabe, además, que cuando hay afectación del sistema digestivo o cuando los pacientes están bajo tratamiento, se reduce la ingesta calórica^{2,28}. Si se produce malnutrición, la competencia entre tumor y células sanas por los nutrientes, desencadena hipermetabolismo, perdiéndose eficiencia en la reposición de ATP y reduciéndose el nivel de proteínas completas en sangre³⁰. La desnutrición deriva en consecuencias relacionadas con la FRC: disfunción del patrón respiratorio por atrofia de la musculatura respiratoria, inactividad por reducción de la capacidad funcional, alteraciones del músculo cardíaco, reducción del filtrado glomerular, depresión, mayor toxicidad de los tratamientos²⁸ y daños en el sistema nervioso periférico⁵⁰. Adicionalmente pueden desarrollarse anemia^{31,51},

caquexia^{2,28,30,31} o desequilibrios electrolíticos²⁸. Por último, la deficiencia en vitamina D, influye en la intensidad del dolor muscular y las artralgias, propias del tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasa en SCM⁵², mientras que la deficiencia de hierro, se asocia al síndrome de piernas inquietas⁵³, relacionado con la FRC³.

- *Desequilibrios electrolíticos*: Las alteraciones más habituales en SC, son descensos de magnesio y sodio, y aumentos de potasio, fosfatos y calcio⁵⁴. No obstante, el tratamiento de quimioterapia, especialmente con cisplatino, podría reducir los niveles de todos los minerales citados⁵⁵. Algunas de las consecuencias derivadas de estos desequilibrios influyen sobre la FRC. Así, La hipomagnesemia tiene un efecto negativo sobre la fatiga, la excitabilidad neuromuscular⁵⁵, la salud cardiovascular, la producción de energía en la célula y el control de la inflamación⁵⁶. La hiponatremia provoca fatiga, deterioro cognitivo y, en casos graves, edema pulmonar y aumento del riesgo de fractura ósea⁵⁴. Finalmente, la hipercalcemia, incrementa la reabsorción de hueso y afecta a la salud ósea⁵⁵.

Sobre este aspecto, se ha constatado el efecto positivo de protocolos combinados de ejercicio y nutrición para la mejora de la FRC en SCP⁵⁷ y el mantenimiento de la masa muscular en SCM⁵⁸. Sin embargo, no se tiene evidencia respecto a que el EF pudiera influir en el apetito de SC⁵⁹.

Estrés, ansiedad y depresión

Algunos autores sugieren que la depresión, predispone a padecer fatiga crónica y que su etiología, tiene elementos comunes con la FCR². Siendo muy variable entre pacientes, el estado de ánimo influye en el nivel de fatiga^{1,60}, tanto, que existen estudios que afirman que las intervenciones dirigidas a tratar las alteraciones psico-emocionales, podrían reducir su intensidad⁶⁰. Adicionalmente, el estado depresivo afecta a la adherencia al tratamiento médico, sobre todo al hormonal en SCM, con las consecuencias que ello pudiera acarrear sobre el pronóstico de la persona⁶¹.

El valor del EF para la mejora del estado emocional de los SC está reconocido por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), por su efecto reductor de la ansiedad, la percepción del estrés y la liberación de cortisol⁶². Además, las mejoras sobre el estado de ánimo durante el tratamiento de quimioterapia en SCM, son mayores cuando se combinan intervenciones físicas y psicológicas, especialmente cuando las intervenciones físicas están supervisadas⁶³. Concretamente, intervenciones de ejercicio aeróbico (EA)¹² y yoga⁶⁴, reducen la sintomatología emocional en SCM, aunque a través del yoga no se observen mejoras significativas en parámetros fisiológicos⁶⁴.

Problemas de sueño

Comúnmente asociados a cuestiones emocionales⁴, el insomnio, la somnolencia diurna y los despertares durante la noche, se relacionan directamente con la fatiga en SC^{1,9}. Se producen en parte por la ruptura del ciclo circadiano natural, lo que conduce, precisamente, a mayor susceptibilidad de padecer desórdenes emocionales². También por la desregulación de la serotonina y la disfunción del eje HPA, por el aumento de cortisol que influye negativamente en las fases no-REM del sueño². Finalmente, el nivel incrementado de citoquinas por inflamación

crónica en SC⁶⁵, también influye en la FRC, dado el efecto de éstas sobre la somnolencia diurna, narcolepsia e insomnio idiopático². Así, en el caso de SC de cabeza o cuello, la radioterapia favorece la aparición de apnea del sueño, aunque la relación entre esta secuela y la FRC podría deberse a un nivel incrementado de citoquinas⁶⁵.

Los problemas de sueño, junto al dolor y la FRC, predicen significativamente la reducción funcional de los SC^{66,67}, y aunque no todas las investigaciones realizadas encuentran una correlación entre EF y mejora de la calidad del sueño, en SCM sí se han confirmado beneficios, sobre todo tras el tratamiento⁶⁸. De ese modo, aunque sea necesaria más investigación, los protocolos ensayados en SC de EA moderado^{69,70} o el EFz durante la radioterapia en SCM, han mostrado claros beneficios sobre este problema en comparación con protocolos de relajación⁷¹.

Desregulación de citoquinas

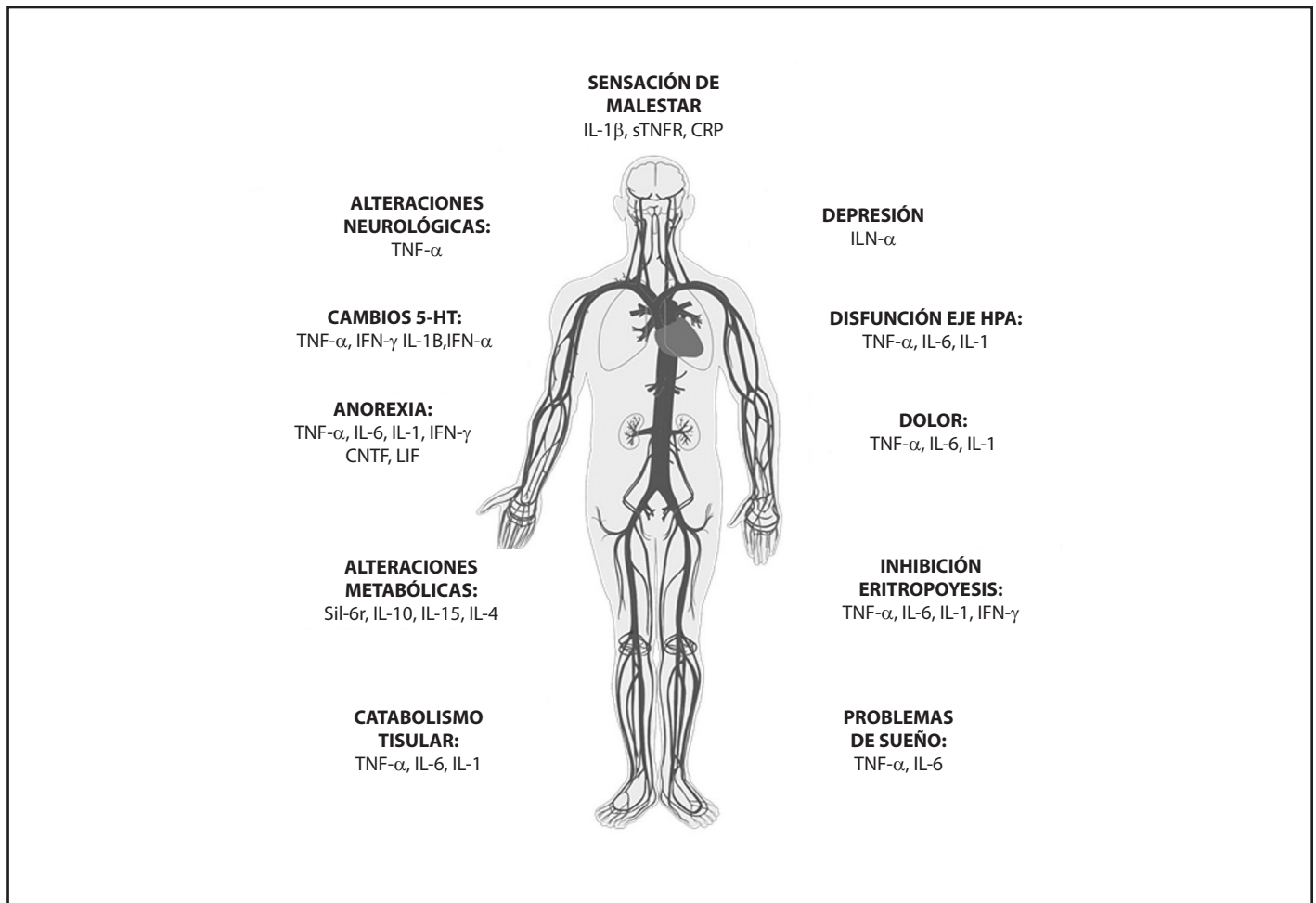
La inflamación crónica causa diferentes síntomas relacionados con la FRC^{2,72} como anemia, depresión o caquexia⁵¹. La relación más directa entre citoquinas y fatiga, se produce por las cantidades de receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNF) (sTNF-r1), proteína C reactiva (CRP) e interleukina IL-6, siendo esta última la que mayor importancia tiene en síntomas como los problemas de sueño y la depresión en SCM^{5,72}. La proteína AIS (*Anemia-Inducing Factor*), secretada por los tejidos cancerosos, deprime la producción de eritrocitos y la capacidad inmune de las células sanas, produce daño endotelial e incrementa la permeabilidad de los vasos y la fuga de factores de coagulación¹⁸, incentivando del desarrollo de anemia; adicionalmente, la AIS estimula la actividad lipolítica, participando en el desarrollo de anorexia y caquexia³⁰.

El desarrollo de caquexia, depende tanto de citoquinas catabólicas y proinflamatorias (IL-1, TNF- α , IL-6), como de citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10 e IL-12) y su capacidad de parar o revertir el proceso caquético³⁰. Durante el ejercicio, el tejido muscular es la mayor fuente de producción de citoquinas, sin embargo, la contracción regular de la musculatura produce mioquinas (antiinflamatorias), tanto en el tejido muscular como en ubicaciones más distantes, que podrían suprimir la actividad proinflamatoria, de manera que el entrenamiento habitual reduciría su nivel plasmático⁹. De hecho, las personas más activas, con o sin histórico de cáncer, tienen menores niveles de marcadores de inflamación (especialmente TNF- α , IL-6 y CPR)⁶⁹.

Se sabe que el EF continuado provoca cambios en la producción de mioquinas. Por un lado, la reducción de la miostatina permite una menor inhibición de la diana de rampamicina de mamífero (mTor), por lo que permite aumentar la síntesis tisular, una menor resistencia a la insulina y un descenso de la sarcopenia⁷³. Por otro lado, el aumento de secreción de IL-6 por el mayor reclutamiento de masa muscular, intensidad y duración del ejercicio, induce una mejor respuesta de citoquinas anti-inflamatorias como la IL-1Ra, IL-10, sTNF-R, e inhibe los efectos de la TNF- α ⁷³.

De esta manera, la liberación de citoquinas proinflamatorias durante el ejercicio se balancearía por la producción de citoquinas antiinflamatorias y sustancias inhibitoras de la respuesta inflamatoria⁹. Aunque se desconocen los mecanismos exactos por los que el ejercicio reduce la inflamación sistémica, se han considerado otros factores coadyuvantes como la reducción del peso corporal, el aumento de la sensibilidad a

Figura 2. Efectos de las citocinas en el organismo.



la insulina y la mejora de la función endotelial⁹, no sólo a nivel general, sino también en relación a la FRC^{72,74}.

Anemia

La anemia, según la NCCN, es uno de los factores de la FRC que podría ser tratable^{2,75,76}. Aunque depende del tipo de cáncer y su estadio, su prevalencia es muy alta, alcanzando al 30-80% de los pacientes⁷⁷. Puede producirse debido a problemas nutricionales, inhibición de la eritropoyesis², por el avance de la enfermedad o por los tratamientos aplicados⁷⁸. Aunque en algunos casos puede causar disnea del esfuerzo, dolor torácico, taquicardia, depresión, anorexia y alteraciones del sueño⁷⁸, la anemia se manifiesta, sobre todo, con fatiga^{76,78}. Adicionalmente, es importante considerar que, en algunos casos de SC, altera la CV y se asocia a un peor pronóstico y a una menor efectividad los tratamientos⁷⁸.

El tratamiento mediante transfusiones de agentes estimulantes de la eritropoyesis^{51,76,77} o de concentrados de hematíes⁷⁶, da resultados positivos respecto al nivel de energía de los pacientes⁷⁵, concentración de hemoglobina, CV y pronóstico⁷⁸, aunque por supuesto entraña ciertos

riesgos⁷⁶. Hay evidencia, por tanto, de que la CV mejora cuando lo hace el valor de hemoglobina⁷⁸.

De ese modo, el EF en caso de anemia sería efectivo, ya que estimula la producción de eritrocitos⁹. Concretamente el EA de intensidad moderada, como ocurre en población sana, aumenta el volumen sanguíneo por un aumento temprano del volumen plasmático, y uno posterior en el volumen eritrocitario, normalizando el hematocrito^{10,79}. Esto no solo mejora el transporte de oxígeno (al aumentar la masa total de hemoglobina), sino que también mejora el gasto cardíaco por aumento de la precarga en diástole¹⁰, ambos fundamentales en la reducción de la FRC. No obstante, si la anemia es severa (Hb <6 g/dL), se aconseja que la actividad deportiva se aplase hasta su mejora⁵⁰, aunque se mantengan las actividades de la vida diaria.

Alteraciones metabólicas en el músculo

Existen diversas teorías sobre la relación entre metabolismo muscular y FRC que podrían explicar, al menos en parte, la sensación de cansancio que describen los pacientes². Una de ellas es la desregula-

ción del ATP, provocada por el daño que el cáncer o sus tratamientos producen en el retículo sarcoplasmático celular, y que incrementa los niveles de calcio intracelular. Este fenómeno tiene distintas consecuencias posibles: una menor síntesis proteica; alteraciones en la liberación del calcio y una reducción de la sensibilidad al calcio de la actina y la miosina³¹. Unido a esto, la mayoría de los tumores degeneran el tejido muscular, desarrollándose una pérdida del mismo (caquexia) y distintas alteraciones en el metabolismo de sus nutrientes³⁰.

En este caso, se ha observado que los SC tienen menos resistencia muscular que los sujetos sanos y, que aquellos que tienen mayores niveles de fuerza muscular, son los que tienen menor nivel de FRC⁶. Por esto, parece que el EFz, al mejorar la sincronización de las unidades motoras, la actividad del sistema nervioso central y la excitabilidad de las neuronas motoras⁴⁴, podría mejorar la fuerza y funcionalidad muscular en SC⁶. El EA, por otra parte, produce un incremento del volumen, densidad y actividad enzimática mitocondrial, lo que varía la morfología muscular hacia un fenotipo más oxidativo y, por tanto, con mayor capacidad para sintetizar ATP¹⁰.

Tratamientos

Cada tratamiento aplicado, puede influir en la aparición de síntomas relacionados con la FRC (Tabla 1). De hecho, se sabe que la prevalencia y duración de la FRC es superior en pacientes que han sido sometidos a quimioterapia, en comparación con los que no⁸⁰; están ampliamente descritos los efectos de la radioterapia sobre los órganos vitales, trastornos del sueño, así como sobre los sofocos; y, por último, las artralgias son propias de los tratamientos hormonales.

Se considera que uno de los factores más determinantes para que se presente la FRC a causa de los tratamientos, es el incremento de citoquinas²⁹. Adicionalmente, medicamentos analgésicos o dirigidos a comorbilidades, como los β-bloqueantes, antidepresivos o antieméticos, pueden contribuir a aumentar la percepción de fatiga¹.

Entre los efectos de los tratamientos, directamente relacionados con la FRC, encontramos que:

- La cirugía puede comprometer el estado nutricional del paciente²⁸ y dañar los nervios periféricos o musculares, favoreciendo la aparición de dolor^{23,81}.
- La quimioterapia, incrementa el riesgo de desarrollar cardiopatías^{12,19,82}, toxicidad pulmonar⁸³; fallo ovárico, que acelera la pérdida de hueso en SCM²⁴ y reduce el efecto protector de los estrógenos sobre las citoquinas⁵². También puede producir alteraciones nerviosas sobre la capacidad muscular para generar fuerza, iniciando su atrofia y pérdida de función¹². Por último, afectar al sistema digestivo, con consecuencias a nivel nutricional²³.
- La radioterapia se relaciona igualmente con cardiopatías^{13,18}, daño pulmonar²², daños nerviosos por sus efectos sobre los vasos sanguíneos y a la fibrosis de los tejidos⁸¹, anemia⁷⁸ y alteraciones a nivel nutricional²⁸.
- Por último, el tratamiento hormonal con tamoxifeno, aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares¹³, toxicidad pulmonar y sofocos^{84,85}. En caso de usarse inhibidores de la aromatasa, hay mayor incidencia de hipercolesterolemia¹³ (y por tanto riesgo incrementado de infarto de miocardio⁸⁶), dolor articular e incremento de pérdida ósea y del riesgo de fractura⁵².

Tomando ciertas consideraciones previas al planteamiento del programa de entrenamiento¹⁴, el EF durante la quimioterapia, incluso el que se realiza en alta intensidad^{35,87}, ha probado ser seguro y beneficioso para pacientes de cáncer^{14,24,88}. Se sabe igualmente que el ejercicio promueve la liberación de citoquinas antiinflamatorias⁹ y en distintos estudios se han observado mejoras en el nivel cardiorrespiratorio^{13,14}, funcionalidad^{14,89}, fuerza muscular, fatiga¹⁴, composición corporal y CV⁸⁹.

Durante la radioterapia, el efecto del ejercicio sobre la FRC tiene un valor igualmente significativo, así, intervenciones exclusivamente de fuerza en SCM⁹⁰ y SCP⁹¹, permitieron una reducción en el nivel de fatiga o evitaron el deterioro que sufrieron los sujetos de los grupos control^{90,91}.

Tabla 1. Efectos secundarios de los tratamientos relacionados con la fatiga relativa al cáncer.

	T. Oncológicos	T. Analgésicos	Otros
Afección cardíaca	QT, RT, TX e IA		Antidepresivos
Afección pulmonar	QT, RT y TX	Buprenorfina, morfina y oxycodona	
Alteraciones nutricionales	C, QT, RT	Oxycodona	
Anemia	QT, RT		
Cambios de humor		Tramadol	
Daño hepático	QT, RT		
Daño nervioso	C, QT, RT		
Daño renal	QT, RT		
Fatiga	QT	Oxycodona y tramadol	Anticonvulsivantes
Insomnio	QT	Corticoides y oxycodona	
Insuficiencia renal		Morfina y paracetamol	
Pérdida de contractilidad muscular	QT		
Pérdida ósea	QT, IA		
Síntomas vasomotores	TX		
Somnolencia		Codeína, oxycodona y tramadol	Anticonvulsivantes

C: cirugía; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TX: tamoxifeno (tratamiento hormonal); IA: inhibidores de la aromatasa (tratamiento hormonal).

Disfunción del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)

El cáncer y/o sus tratamientos ejercen un efecto directo sobre el eje HPA, alterando la liberación de cortisol² y de andrógenos⁵¹. Por ejemplo, se ha observado menor disminución de los niveles de cortisol durante el día, y concentraciones elevadas por la noche⁶ en SCM y SC de ovario, aquejadas de FRC; así como bajos niveles de testosterona, que se relacionan con la fatiga en SC varones⁷⁵. Adicionalmente, el cortisol, se libera en situaciones de estrés psicológico o físico², pero cuando el estrés se cronifica, aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias y se interrumpe el funcionamiento del eje HPA, reduciéndose la liberación de cortisol y apareciendo síntomas compatibles con la FRC³¹.

En base a las investigaciones realizadas, la liberación hormonal que se produce en sujetos sanos durante el EA, podría estar alterada en SCM⁹², observándose que el efecto reductor del EF sobre el cortisol tras una sola sesión de EA de intensidad moderada, es menos acentuado en SCM en comparación con mujeres sanas⁹². Además, se sabe que no existe diferencia significativa en los niveles de cortisol entre SCM activas y no activas⁹³. Sin embargo, las interferencias que medicación, alteración del sueño, estrés psicológico y otros factores tienen sobre el sistema endocrino, no han permitido describir claramente la relación entre EF y cortisol, haciendo necesaria aún más investigación al respecto⁹³.

Desregulación de la serotonina

La serotonina (5-HT) regula procesos como el ciclo circadiano, el humor, el dolor, el apetito, y las funciones cardiovascular y muscular², procesos que influyen en la intensidad de la FRC³. Se ha descrito que, en pacientes de cáncer el incremento de serotonina en el cerebro parece disminuir el impulso nervioso a las fibras musculares²³ e influye en la activación del nervio vago aferente, reduciendo la capacidad de desarrollar EF². Además, el eje HPA también se ve directamente afectado por la serotonina, al aumentarse la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona diurética (ADH) y hormona adeno-corticotropa (ACTH)².

Cuando sujetos sanos realizan EF, dos mecanismos influyen en el aumento de la concentración de serotonina en el cerebro y, como consecuencia, en el incremento agudo de la fatiga⁹⁴. Por un lado, por el agotamiento de las reservas de glucógeno (si llegara a producirse), y por otro, por el incremento en el cerebro de la concentración de triptófano, precursor de la síntesis de 5-HT⁹⁴. Sin embargo, se han descrito descensos de cortisol y serotonina en mujeres mayores SCM tras 12 semanas de EA (cuatro sesiones semanales de caminata), con una consecuente mejora de la calidad del sueño, aunque no del nivel de FRC⁹⁵. Aun así, se desconoce si a largo plazo, el ejercicio podría normalizar el metabolismo de la serotonina en SC⁶.

Activación del nervio vago aferente

Se ha estudiado que un nervio vago sano podría inhibir la inflamación producida por el cáncer, y que su actividad, reflejada en el ritmo cardíaco basal, se asocia al pronóstico de diferentes tipos de cáncer⁹⁶. Así, por ejemplo, un ritmo cardíaco basal y una frecuencia cardíaca de recuperación (FC_{rec}) elevados, se asocian a un peor pronóstico para personas operadas de cáncer de pulmón⁹⁷. Cuando existe inflamación,

por la enfermedad y sus tratamientos, se produce una liberación de citoquinas a nivel periférico que activan las señales aferentes del nervio vago. Esto causa, entre otras manifestaciones, supresión de la actividad somática muscular, malestar^{2,31} y cambios en el hipotálamo³¹.

Se sabe que el EA mejora la capacidad aeróbica de los pacientes de cáncer, su FC_{rec} y la regulación autónoma del músculo cardíaco tanto durante como después de los tratamientos, especialmente en aquellos pacientes con peor capacidad cardiovascular⁹⁸. Aunque dichos resultados no se reflejen en el nivel de FRC, la mejora del tono vagal también puede reducir el riesgo de sufrir arritmias cardíacas, lo que podría incidir positivamente en la supervivencia de los SC⁹⁸.

Síntomas vasomotores: sofocos

Propios de la menopausia, afectan principalmente a supervivientes tratados con terapia hormonal como SCM⁹⁹ y SCP¹⁰⁰. Se consideran desencadenantes de fatiga por ser un síntoma molesto que interfiere en las actividades diarias⁸⁴, la CV^{84,101}, la adherencia al tratamiento¹⁰¹ y el descanso^{84,101,102}, pudiendo aumentar la percepción de dolor y la fatiga⁸⁴.

A pesar de que en mujeres sanas el EF es beneficioso para controlar los sofocos¹⁰³, el consejo general para SCM sugiere evitar los aumentos de temperatura corporal⁹⁹. En estas mujeres, los ejercicios respiratorios y la relajación progresiva sí parecen ser formas efectivas para reducir la frecuencia de este evento^{100,104}.

Conclusiones

Revisados los desencadenantes de FRC, puede valorarse no sólo la complejidad de este efecto secundario, sino que presenta un número importante de alteraciones fisiológicas que, además, producen efectos en otros procesos y aumentan el riesgo de desarrollar comorbilidades. De igual modo, se observa que existen desencadenantes de fatiga inherentes a la enfermedad y a su continuo, desencadenantes inevitables, y otros factores que podrían atajarse. En este sentido, cabría valorar la conveniencia de aplicar terapias preventivas para la FRC, como es el ejercicio físico.

Una de las conclusiones de este trabajo es que la disminución de la actividad y el desacondicionamiento físico, no sólo son desencadenantes de FRC en sí mismos, sino que, además, se ven muy agravados por una gran parte de los factores relacionados con este efecto secundario (Figura 1A). La conclusión quizá más importante de este trabajo es que el ejercicio físico no sólo puede revertir estos dos factores (al estar directamente relacionados con ellos), sino que además tiene efectos positivos sobre otros muchos factores desencadenantes de la FRC.

Esta revisión también concluye qué factores desencadenantes de FRC podrían mejorarse a través del ejercicio físico, ya sea durante el tratamiento o tras éste. Así, de forma directa con la FRC como outcome principal, hay evidencia de que el ejercicio físico mejora la FRC por sus efectos positivos sobre las disfunciones orgánicas, los problemas osteomusculares, el dolor y los efectos del tratamiento (Tabla 2). Adicionalmente, también encontramos evidencia de que el ejercicio físico tiene efectos positivos sobre otros desencadenantes como las altera-

Tabla 2. Efectos del ejercicio físico sobre los desencadenantes de fatiga relativa al cáncer.

Disminución AF y desacondicionamiento físico.	SC: ↑ nivel de AF autónoma ¹⁵
Disfunciones orgánicas	SCM: ↓ tensión arterial y colesterol; → circulación sanguínea ²⁴ , ↓ sintomatología FRC y mortalidad ¹¹ ; ↑ eficiencia cardiovascular, $VO_{2máx}^{10}$ SLH: ↑ eficiencia cardiovascular, $VO_{2máx}^{10}$
Problemas osteomusculares	SCP: ↓ problemas óseos ³⁴ ; → masa muscular y DMO ¹⁵ SCM: EFz → masa muscular y ↓ porcentaje graso durante tratamientos ²⁹ ; ↓ FRC ³⁵ ; ↑ DMO lumbar ³⁶ .
Dolor	SCM: ↓ reducen la intensidad del dolor y su impacto ⁴⁴⁻⁴⁸ SCC: ↓ reducen la intensidad del dolor y FCR; ↑ estado de ánimo ⁴⁹
Alteraciones nutricionales	SC: SE sobre aumento del apetito ⁵⁹ SCP: EF + dieta ↓ FRC ⁵⁷ SCM: EF + dieta → masa muscular ⁵⁸
Estrés, ansiedad y depresión.	SC: ↓ ansiedad, estrés y liberación de cortisol ⁶² SCM: ↓ sintomatología emocional ^{12,64} ; ≈ parámetros fisiológicos ⁶⁴
Problemas de sueño	SC: EA ↑ calidad de sueño ^{59,70} SCM: EFz ↑ calidad de sueño ⁷¹
Desregulación citoquinas	SC: ↑ citoquinas antiinflamatorias y mioquinas ⁹
Anemia	SC: ↑ producción de eritrocitos ⁹ , → normalización del hematocrito ^{10,79}
Alteraciones metabólicas en el músculo	SC: EFz → sincronización de unidades motoras, actividad SNS ⁴⁴ , ↑ fuerza y funcionalidad ⁶ . EA ↑ capacidad de síntesis ATP mitocondrial ¹⁰
Tratamientos	SC: ↑ nivel cardiorrespiratorio ^{13,14} , funcionalidad ^{14,89} , fuerza muscular ¹⁴ y CV ⁸⁹ ; ↓ inflamación ⁹ , FRC ¹⁴ ; → composición corporal ⁸⁹ SCM y SCP: EFz ↓ FRC ^{90,91}
Disfunción eje HPA	SC: SE SCM: → cortisol ⁹²
Desregulación de la serotonina	SC: SE SCM: ↓ 5-HT, ↑ calidad de sueño, ≈ FRC ⁹⁵
Activación del nervio vago aferente	SC: ↑ capacidad aeróbica, → tono vagal, ↓ riesgo arritmias cardíacas, ≈ FRC ⁹⁸
Síntomas vasomotores	SC: SE

5-HT: serotonina; AF: actividad física; CV: calidad de vida; DMO: densidad mineral ósea; EA: entrenamiento aeróbico; EF: ejercicio físico; EFz: entrenamiento de fuerza; HPA: hipotálamo-pituitario-adrenal; SC: supervivientes de cáncer; SCC: supervivientes de cáncer de colon; SCM: supervivientes de cáncer de mama; SCP: supervivientes de cáncer de próstata; SLH: supervivientes Linfoma de Hodking; SNS: sistema nervioso central.

→: efecto sobre; ↑: aumenta; ↓: disminuye; ≈: no varía; SE: sin evidencia

ciones psico-emocionales, los problemas de sueño, la desregulación de citoquinas, las alteraciones metabólicas musculares, la desregulación del sueño y la activación del nervio vago afrente. De este modo, la acción del ejercicio físico sobre la FRC en estos casos, sería indirecta pero igualmente efectiva para reducir su intensidad global. Sólo en tres de los quince desencadenantes de FRC no hay evidencia de un efecto positivo del ejercicio físico.

En conjunto, las conclusiones de esta revisión describen claramente el valor terapéutico, al menos coadyuvante, del ejercicio físico sobre los diferentes tipos de efectos secundarios del cáncer, haciendo muy recomendable la inclusión de los programas de ejercicio físico como una de las terapias preventivas para la FRC.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

Bibliografía

1. Berger A, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart W, Carpenter K, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:1012-39.

2. Ryan J, Carroll J, Ryan E, Mustian K, Fiscella K, Morrow G. Mechanisms of Cancer-Related Fatigue. *Oncologist*. 2007;12:22-34.

3. Ebede C, Jang Y, Escalante C. Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship. *Med Clin North Am*. 2017;101:1085-97.

4. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer*. 2002;38:27-43.

5. Ji Y, Bo C, Xue X, Weng E, Gao G, Dai B, et al. Association of Inflammatory Cytokines With the Symptom Cluster of Pain, Fatigue, Depression, and Sleep Disturbance in Chinese Patients With Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54:843-52.

6. Serdà i Ferrer B, Van Roekel E, Lynch B. The Role of Physical Activity in Managing Fatigue in Cancer Survivors. *Curr Nutr Rep*. 2018;7:59-69.

7. Kangas M, Bovbjerg D, Montgomery G. Cancer-related fatigue: A systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull*. 2008;134:700-41.

8. Alexander S, Minton O, Andrews P, Stone P. A comparison of the characteristics of disease-free breast cancer survivors with or without cancer-related fatigue syndrome. *Eur J Cancer*. 2009;45:384-92.

9. Mills R. Breast Cancer Survivors, Common Markers of Inflammation, and Exercise: A Narrative Review. *Breast Cancer (Auckl)*. 2017;11:117822341774397.

10. Jones L, Eves N, Haykowsky M, Freedland S, Mackey J. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol*. 2009;10:598-605.

11. Scott J, Nilsen T, Gupta D, Jones L. Exercise Therapy and Cardiovascular Toxicity in Cancer. *Circulation*. 2018;137:1176-91.

12. Visovsky C. Muscle Strength, Body Composition, and Physical Activity in Women Receiving Chemotherapy for Breast Cancer. *Integr Cancer Ther*. 2006;5:183-91.

13. Mehta L, Watson K, Barac A, Beckie T, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137.
14. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Moller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b3410-b3410.
15. Galvão D, Newton R. Review of Exercise Intervention Studies in Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2005;23:899-909.
16. Clifford B, Mizrahi D, Sandler C, Barry B, Simar D, Wakefield C, et al. Barriers and facilitators of exercise experienced by cancer survivors: a mixed methods systematic review. *Support Care Cancer*. 2017;26:685-700.
17. Yang D, Hausien O, Aqeel M, Klonis A, Foster J, Renshaw D, et al. Physical activity levels and barriers to exercise referral among patients with cancer. *Patient Educ Couns*. 2017;100:1402-7.
18. Giza D, Iliescu G, Hassan S, Marmagkiolis K, Iliescu C. Cancer as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Oncol Rep*. 2017;19.
19. Yu A, Jones L. Breast cancer treatment-associated cardiovascular toxicity and effects of exercise countermeasures. *Cardiooncology*. 2016;2.
20. Ponikowski P, Jankowska E. Patogenia y presentación clínica de la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:331-7.
21. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017 (Internet). SEER. 2020. Disponible en https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/
22. Verdú Rotellar J, Algara López M, Foro Arnalot P, Domínguez Tarragona M, Blanch Mon A. Atención a los efectos secundarios de la radioterapia. *Medifam*. 2002;12.
23. Vega M, De Juan A, García A, López J, López C, López A, et al. Aspectos Psicológicos de la Toxicidad por Quimioterapia. *Psicooncología*. 2004;1:137-50.
24. Adraskela K, Veisaki E, Koutsilieris M, Philippou A. Physical Exercise Positively Influences Breast Cancer Evolution. *Clin Breast Cancer*. 2017;17:408-17.
25. Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, McNeely ML, Peddle CJ, Friedenreich CM, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol*. 2009;27:4605-12.
26. Jones LW, Fels DR, West M, Allen JD, Broadwater G, Barry WT, et al. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6:925-37.
27. Courneya KS, Jones LW, Peddle CJ, Sellar CM, Reiman T, Joy AA, et al. Effects of aerobic exercise training in anemic cancer patients receiving darbepoetin alfa: a randomized controlled trial. *Oncologist*. 2008; 13:1012-20.
28. García-Luna P, Parejo Campos J, Aliaga Verdugo A, Pachón Ibáñez J, Serrano Aguayo P, Pereira Cunill J. Nutrición y cáncer. *Nutr Hosp Suplementos*. 2012;5:17-32.
29. Padilha C, Marinello P, Galvão D, Newton R, Borges F, Frajacom F, et al. Evaluation of resistance training to improve muscular strength and body composition in cancer patients undergoing neoadjuvant and adjuvant therapy: a meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2017;11:339-49.
30. Argiles J, Busquets S, López-Soriano F. Cytokines as mediators and targets for cancer cachexia. *Cancer Treat Res*. 2006;130:199-217.
31. O'Higgins C, Brady B, O'Connor B, Walsh D, Reilly R. The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. *Support Care Cancer*. 2018;26:3353-64.
32. Miller C, Jones R, Piantadosi S, Aboloff M, Spivak J. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med*. 1990;322:1689-92.
33. Schmidt S, Rohm M, Herzig S, Berriel Diaz M. Cancer Cachexia: More Than Skeletal Muscle Wasting. *Trends Cancer*. 2018;4:849-60.
34. Handforth C, D'Oronzo S, Coleman R, Brown J. Cancer Treatment and Bone Health. *Calcif Tissue Int*. 2018;102:251-64.
35. Mijwel S, Backman M, Bolam K, Olofsson E, Norrbohm J, Bergh J, et al. Highly favorable physiological responses to concurrent resistance and high-intensity interval training during chemotherapy: the OptiTrain breast cancer trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169:93-103.
36. Winters-Stone K, Dobek J, Nail L, Bennett J, Leo M, Naik A, et al. Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127:447-56.
37. Araujo A, Gómez M, Pascual J, Castañeda M, Pezonaga L, Borque J. Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2004;27(3):63-75. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000600007&lng=es&nrm=iso%3E
38. Neufeld N, Elnahal S, Alvarez R. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol*. 2017;13:833-41.
39. Jara C, del Barco S, Grávalos C, Hoyos S, Hernández B, Muñoz M, et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). *Clin Trans Oncol*. 2017;20:97-107.
40. Nahman-Averbuch H, Granovsky Y, Sprecher E, Steiner M, Tzuk-Shina T, Pud D, et al. Associations between autonomic dysfunction and pain in chemotherapy-induced polyneuropathy. *Eur J Pain*. 2013;18:47-55.
41. Van der Gucht E, Dams L, Meeus M, Devoogdt N, Beintema A, Penen F, et al. Kinesophobia contributes to pain-related disability in breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2020 Jan.
42. Lima L, Abner T, Sluka K. Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena. *J Physiol*. 2017;595:4141-50.
43. Da Silva Santos R, Galdino G. Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69:3-13.
44. Reis A, Pereira P, Diniz R, de Castro Filha J, dos Santos A, Ramallo B, et al. Effect of exercise on pain and functional capacity in breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16.
45. Espíndula R, Nadas G, Rosa M, Foster C, Araújo F, Grande A. Pilates for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63:1006-12.
46. Osypiuk K, Ligibel J, Giobbie-Hurder A, Vergara-Díaz G, Bonato P, Quinn R, et al. Qigong Mind-Body Exercise as a Biopsychosocial Therapy for Persistent Post-Surgical Pain in Breast Cancer: A Pilot Study. *Integr Cancer Ther*. 2020;19:1534735419893766.
47. De Groef A, Penen F, Dams L, Van der Gucht E, Nijs J, Meeus M. Best-Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 2: Pain during and after Cancer Treatment. *J Clin Med*. 2019;8:E979
48. Maridaki M, Papadopetraki A, Karagianni H, Koutsilieris M, Philippou A. The assessment and relationship between quality of life and physical activity levels in Greek breast cancer female patients under chemotherapy. *Sports*. 2020;8:32.
49. Cantarero-Villanueva I, Cuesta-Vargas A, Lozano-Lozano M, Fernández-Lao C, Fernández-Pérez A, Galiano-Castillo N. Changes in Pain and Muscle Architecture in Colon Cancer Survivors After a Lumbopelvic Exercise Program: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Pain Med*. 2017;18:1366-76.
50. Rock C, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya K, Schwartz A, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:242-74.
51. Neeffjes E, van der Vorst M, Blauwhoff-Buskermolen S, Verheul H. Aiming for a Better Understanding and Management of Cancer-Related Fatigue. *Oncologist*. 2013;18:1135-43.
52. Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol*. 2013;24:1443-9.
53. Venkateshiah S, Ioachimescu O. Restless Legs Syndrome. *Crit Care Clin*. 2015;31:459-72.
54. Pérez Romano N, Poch E. Hiponatremia en oncología. *Nefrología Sup Ext*. 2011;2:61-6.
55. Oronsky B, Caroen S, Oronsky A, Dobalian V, Oronsky N, Lybeck M, et al. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80:895-907.
56. Severino P, Netti L, Mariani M, Maraone A, D'Amato A, Scarpati R, et al. Prevention of Cardiovascular Disease: Screening for Magnesium Deficiency. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:1-10.
57. Baguley B, Bolam K, Wright O, Skinner T. The Effect of Nutrition Therapy and Exercise on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Men with Prostate Cancer: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9:1003.
58. McDonald C, Bauer J, Capra S, Coll J. The muscle mass, omega-3, diet, exercise and lifestyle (MODEL) study – a randomised controlled trial for women who have completed breast cancer treatment. *BMC Cancer*. 2014;14.
59. Nakano J, Hashizume K, Fukushima T, Ueno K, Matsuura E, Ikio Y, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercises on Physical Symptoms in Cancer Patients: A Meta-analysis. *Integr Cancer Ther*. 2018;17:1048-58.
60. Hofman M, Ryan J, Figueroa-Moseley C, Jean-Pierre P, Morrow G. Cancer-Related Fatigue: The Scale of the Problem. *Oncologist*. 2007;12:4-10.
61. Souza B, Moraes J, Inocenti A, Santos M, Silva A, Miaso A. Women with breast cancer taking chemotherapy: depression symptoms and treatment adherence. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;22:866-73.
62. Cuevas B, Hughes D, Parma D, Treviño-Whitaker R, Ghosh S, Li R, et al. Motivation, exercise, and stress in breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2013;22:911-7.
63. Phillips K, Jim H, Small B, Tanvetyanon T, Roberts W, Jacobsen P. Effects of Self-directed Stress Management Training and Home-based Exercise on Stress Management Skills in Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Stress Health*. 2012;28:368-75.
64. Culos-Reed S, Carlson L, Daroux L, Hately-Aldous S. A pilot study of yoga for breast cancer survivors: physical and psychological benefits. *Psychooncology*. 2006;15:891-7.
65. Zhou J, Jolly S. Obstructive Sleep Apnea and Fatigue in Head and Neck Cancer Patients. *Am J Clin Oncol*. 2015;38:411-4.
66. Roscoe J, Kaufman M, Matteson-Rusby S, Palesh O, Ryan J, Kohli S, et al. Cancer-Related Fatigue and Sleep Disorders. *Oncologist*. 2007;12:35-42.

67. Ostacoli L, Saini A, Ferini-Strambi L, Castronovo V, Sguazzotti E, Picci R, et al. Restless legs syndrome and its relationship with anxiety, depression and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Qual Life Res.* 2010;19:531-7.
68. Mercier J, Savard J, Bernard P. Exercise interventions to improve sleep in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;36:43-56.
69. Tang M, Liou T, Lin C. Improving sleep quality for cancer patients: benefits of a home-based exercise intervention. *Support Care Cancer.* 2009;18:1329-39.
70. Chiu H, Huang H, Chen P, Hou W, Tsai P. Walking Improves Sleep in Individuals With Cancer: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Oncol Nurs Forum.* 2015;42:E54-E62.
71. Steindorf K, Wiskemann J, Ulrich C, Schmidt M. Effects of exercise on sleep problems in breast cancer patients receiving radiotherapy: a randomized clinical trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;162:489-99.
72. LaVoy E, Fagundes C, Dantzer R. Exercise, inflammation, and fatigue in cancer survivors. *Exerc Immunol Rev.* 2016;22:82-93.
73. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda).* 2013;28:330-58.
74. Himbert C, Ose J, Lin T, Warby CA, Gigic B, Steindorf K, et al. Inflammation and angiogenesis related biomarkers are correlated with cancer-related fatigue in colorectal cancer patients: Results from the ColoCare Study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019;28:e13055.
75. Shafiqat A, Einhorn L, Hanna N, Sledge G, Hanna A, Juliar B, et al. Screening studies for fatigue and laboratory correlates in cancer patients undergoing treatment. *Ann Oncol.* 2005;16:1545-50.
76. Rodgers G, Becker P, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:628-53.
77. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116:11-26.
78. Otón Sánchez C, Peñate González G, Otón Sánchez L. Eritropoyetina en la anemia del paciente oncológico. Luces y sombras. *Med Clin.* 2005;124:186-95.
79. Mohamady H, Elsihi H, Aneis Y. Impact of moderate intensity aerobic exercise on chemotherapy-induced anemia in elderly women with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *J Adv Res.* 2017;8:7-12.
80. Jacobsen P, Hann D, Azzarello L, Horton J, Balducci L, Lyman G. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, cause and correlates. *J Pain Symptom Manage.* 1999;18.
81. Grisold W, Grisold A, Löscher W. Neuromuscular complications in cancer. *J Neurol.* 2016;367:184-202.
82. Navarrete Hurtado S, Castellanos García A, Chaparro Sanabria A. Cardiotoxicidad por quimioterapia Un enfoque práctico para el clínico. *Insuf Card.* 2011;6(3).
83. Carrión Valero F, Marín Pardo J. Toxicidad pulmonar por fármacos. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:550-9.
84. Chang H, Jotwani A, Lai Y, Jensen M, Syrjala K, Fann J, et al. Hot flashes in breast cancer survivors: Frequency, severity and impact. *Breast.* 2016;27:116-21.
85. Lee C, Fox P, Balakrishnar B, Balleine R, Gao B, Provan P, et al. Tamoxifen-induced severe hot flashes and endoxifen levels: is dose reduction a safe and effective strategy?. *Breast.* 2019;46:52-7.
86. Abdel-Qadir H, Amir E, Fischer H, Fu L, Austin P, Harvey P, et al. The risk of myocardial infarction with aromatase inhibitors relative to tamoxifen in post-menopausal women with early stage breast cancer. *Eur J Cancer.* 2016;68:11-21.
87. Mijwel S, Backman M, Bolam K, Jervaeus A, Sundberg C, Margolin S, et al. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;168:79-93.
88. Schmitz K, Courneya K, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão D, Pinto B, et al. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:1409-26.
89. Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N. A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9:56-63.
90. Wiskemann J, Schmidt M, Klassen O, Debus J, Ulrich C, Pothoff K, et al. Effects of 12-week resistance training during radiotherapy in breast cancer patients. *Scand J Med Sci Sports.* 2016;27:1500-10.
91. Hojan K, Kwiatkowska-Borowczyk E, Leporowska E, Göreck M, Ozga- Majchrzak O, Milecki T, et al. Physical exercise for functional capacity, blood immune function, fatigue, and quality of life in high-risk prostate cancer patients during radiotherapy: a prospective, randomized clinical study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52:489-501.
92. Evans E, Hackney A, Pebole M, McMurray R, Muss H, Deal A, et al. Adrenal Hormone and Metabolic Biomarker Responses to 30 min of Intermittent Cycling Exercise in Breast Cancer Survivors. *Int J Sports Med.* 2016;37:921-9.
93. Lambert M, Brunet J, Couture-Lalande M, Bielajew C. Aerobic physical activity and salivary cortisol levels among women with a history of breast cancer. *Complement Ther Med.* 2019;42:12-8.
94. Meeusen R, Watson P, Hasegawa H, Roelands B, Piacentini M. Central Fatigue. *Sports Med.* 2006;36:881-909.
95. Payne J, Held J, Thorpe J, Shaw H. Effect of Exercise on biomarkers, fatigue, sleep disturbances and depressive symptoms in older woman with breast cancer receiving hormonal therapy. *Oncol Nurs Forum.* 2008;35:635-42.
96. Reijmen E, Vannucci L, De Couck M, De Grève J, Gidron Y. Therapeutic potential of the vagus nerve in cancer. *Immunol Lett.* 2018;202:38-43.
97. Ha D, Choi H, Zell K, Raymond D, Stephans K, Wang X, et al. Association of impaired heart rate recovery with cardiopulmonary complications after lung cancer resection surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:1168-73.e3.
98. Niederer D, Vogt L, Gonzalez-Rivera J, Schmidt K, Banzer W. Heart rate recovery and aerobic endurance capacity in cancer survivors: interdependence and exercise-induced improvements. *Support Care Cancer.* 2015;23:3513-20.
99. Loprinzi C, Wolf S, Barton D, Laack N. Symptom management in premenopausal patients with breast cancer. *Lancet Oncol.* 2008;9:993-1001.
100. Challapalli A, Edwards S, Abel P, Mangar S. Evaluating the prevalence and predictive factors of vasomotor and psychological symptoms in prostate cancer patients receiving hormonal therapy: Results from a single institution experience. *Clin Trans Radiat Oncol.* 2018;10:29-35.
101. Hutton B, Yazdi F, Bordeleau L, Morgan S, Cameron C, Kanji S, et al. Comparison of physical interventions, behavioral interventions, natural health products, and pharmacologics to manage hot flashes in patients with breast or prostate cancer: protocol for a systematic review incorporating network meta-analyses. *Syst Rev.* 2015;4.
102. Leysen L, Lahousse A, Nijs J, Adriaenssens N, Mairesse O, Ivakhnov S, et al. Prevalence and risk factors of sleep disturbances in breast cancer survivors: systematic review and meta-analyses. *Support Care Cancer.* 2019;27:4401-33.
103. Gibson C, Matthews K, Thurston R. Daily physical activity and hot flashes in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Flashes Study. *Fertil Steril.* 2014;101:1110-6.
104. Kligman L, Younus J. Management of hot flashes in women with breast cancer. *Curr Oncol.* 2010;17.