



TEMA 11-2015: Síndrome de fatiga relacionado con cáncer



ISSN
2215-2741

Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

Recibido: 17/03/2015
Aceptado: 24/06/2015

Celina Vargas Arguedas¹
Vanessa Uclés Villalobos²
Ana Beatriz Argüelles Argüello³
José Pablo González Cerdas⁴

¹Médica General. Correo electrónico: celina.vargas@gmail.com

²Médica Fisiatra. Msc. en Cuidados Paliativos del servicio de Rehabilitación del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Profesora del postgrado de Medicina Paliativa de Adultos de la UCR-CENDEISS. San José, Costa Rica

³Médica General

⁴Médico General

RESUMEN

El número de pacientes con síndrome de fatiga relacionado con cáncer ha aumentado en la última década debido a la mayor supervivencia de pacientes oncológicos. La fatiga es un síntoma serio en pacientes con cáncer que puede afectar profundamente la calidad de vida y, como muchos factores pueden contribuir a este síntoma, su manejo es un desafío que requiere de una valoración integral y prioritaria. Sin embargo, este síndrome es subdiagnosticado y subtratado por la existencia de barreras importantes por parte del paciente así como del clínico tratante para identificarlo. El tratamiento incluye tanto medidas farmacológicas como no farmacológicas.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de fatiga, cáncer.

ABSTRACT

The number of patients with Cancer-related fatigue has increased in the last decade due to an increased survival in oncology patients. Fatigue is a serious symptom for patients with cancer and profoundly deteriorates their daily quality of life. As numerous factors have been implicated, its management is a challenge that requires an integral and prioritized assessment. The syndrome has been under-diagnosed and undertreated due to important barriers both by patients and physicians alike. Management of Cancer-related fatigue includes non-pharmacologic and pharmacologic treatment.

KEY WORDS

Cancer related fatigue, cancer.



INTRODUCCIÓN

El síndrome de fatiga relacionado con cáncer (SFRC) es una sensación subjetiva de cansancio, debilidad o de falta de energía que afecta las actividades diarias y la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Este síndrome ocurre durante o luego del tratamiento con quimioterapia citotóxica, radioterapia, trasplante de médula ósea o modificadores de la respuesta biológica⁽¹⁾.

En personas sanas, la fatiga es una respuesta funcional y protectora ante el estrés físico y emocional. En pacientes con cáncer, la fatiga pierde su función protectora y no mejora luego de descansar, por lo que se convierte en el síntoma más estresante para el paciente oncológico, incluso más que el dolor, las náuseas o el vómito. Afecta la calidad de vida de los pacientes y puede ser un síntoma predictor de depresión^(1,2).

Es un síndrome subreportado, subdiagnosticado y subtratado, debido a problemas de comunicación entre el médico y el paciente. Por un lado, el paciente oncológico piensa que al comunicar sus síntomas va a parecer quejumbroso, que la fatiga es normal en su patología, o teme que los síntomas indiquen la recurrencia o el empeoramiento de su enfermedad⁽³⁾. Por otro lado, el médico tratante en muchas ocasiones no tiene tiempo suficiente para hacer el diagnóstico o desconoce el diagnóstico y el manejo del síndrome⁽²⁾.

La prevalencia de fatiga en pacientes que han recibido quimioterapia y/o radioterapia ronda alrededor del 80% y en pacientes con enfermedad metastásica es de 75%⁽¹⁾. La prevalencia varía según el tipo de cuestionario utilizado para diagnosticar SFRC y según las características de los pacientes⁽⁴⁾.

DISCUSIÓN

Definición

El *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) define el síndrome de fatiga relacionado con cáncer como una sensación subjetiva de cansancio físico, emocional o cognitivo persistente y estresante relacionada al cáncer o a su tratamiento, que no es proporcional a la actividad realizada recientemente, que interfiere

con la funcionalidad usual y no alivia con el descanso⁽²⁾.

Fisiopatología

Los mecanismos específicos del SFRC se desconocen. Se cree que es un proceso con múltiples causas y factores influyentes:

- Alteración de la regulación de citoquinas proinflamatorias y del cortisol⁽⁵⁾, lo cual resulta en un *feedback* positivo en el núcleo supraquiasmático y en una desincronización del ciclo circadiano⁽⁶⁾.
- Liberación disminuida de andrógenos y de serotonina, lo cual inhibe el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas adrenales^(1,5).
- Polimorfismos de genes de citoquinas proinflamatorias y del metabolismo de catecolaminas⁽⁵⁾.
- Activación de estímulos vagales aferentes por serotonina, citoquinas y prostaglandinas, lo cual causa inhibición de la actividad del músculo esquelético, disfunción del retículo sarcoplásmico y disminución de la generación de ATP a nivel muscular⁽⁷⁾.

Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes son:

- Fatiga atípica y persistente, que no alivia con el reposo.
- Disminución del vigor.
- Humor depresivo (falta de motivación, incapacidad de concentración, olvidos).
- Deterioro del desempeño mental y físico.

Estos últimos impiden las actividades regulares diarias, la interacción social, así como las tareas ocupacionales⁽⁸⁾. Suelen ser temporales pero pueden tornarse persistentes y, cuánto más severos sean los síntomas durante el tratamiento, es más probable que persistan o que recurran una vez que éste se termina^(2,9).

Los principales factores de riesgo incluyen⁽²⁾:

- Dolor
- Náusea
- Desórdenes depresivos pre-existentes
- Otras alteraciones emocionales y estresores



Diagnóstico

El SFRC es un diagnóstico de exclusión, por lo que deben descartarse inicialmente causas orgánicas de fatiga y el médico tratante debe asegurarse de no confundir el síntoma con otro, como cansancio por disnea por ejemplo. Según las guías de tratamiento de la NCCN, se debe hacer una evaluación completa por sistemas, que ayude a dirigir el examen físico y el diagnóstico. Además, una historia exhaustiva de los síntomas de fatiga en el paciente es primordial: inicio, patrón, duración, cambios con el tiempo, factores que los empeoran o los alivian e interferencia con la función. Como la fatiga es una combinación de síntomas subjetivos que cambian en cada paciente, es importante preguntarle al paciente cuáles factores cree, de forma personal, que contribuyen a este síndrome⁽²⁾.

La evaluación diagnóstica se dificulta por múltiples factores: los síntomas no son específicos, son completamente subjetivos, son distintos en cada persona y varían con el tiempo. Además, las personas con SFC usualmente no parecen enfermas y no hay pruebas de laboratorio o pruebas funcionales que determinen SFC. Por estas razones la historia clínica juega un papel central en la evaluación diagnóstica, y con ella se buscan causas y factores contribuyentes tratables⁽²⁾.

Factores contribuyentes tratables⁽¹⁰⁾:

- *Distress* emocional (ejemplo: ansiedad, depresión): evaluar con instrumentos de valoración o con una entrevista diagnóstica.
- Trastornos del sueño (insomnio, apnea del sueño, síntomas vasomotores, síndrome de piernas inquietas).
- Desórdenes nutricionales.
- Comorbilidades (infecciones, enfermedades cardíacas, respiratorias, renales, endocrinas, hepáticas, neurológicas): considerar la realización de un ecocardiograma, prueba de esfuerzo, radiografía de tórax, pruebas de función pulmonar, pruebas de función renal, serologías, velocidad de sedimentación, electromiografía u otro examen necesario para excluir otros diagnósticos.
- Disminución del rendimiento físico.
- Anemia.
- Dolor: valorar con evaluaciones e instrumentos estandarizados.
- Medicamentos.

The Fatigue Coalition propuso los siguientes criterios diagnósticos para el SFRC^(11,12):

1. Presencia de seis (o más) de los siguientes síntomas la mayor parte de los días o todos los días durante dos semanas en el último mes, y que uno de los síntomas sea fatiga significativa (a).
 - a. Fatiga significativa, disminución de la energía o aumento de la necesidad de descanso, desproporcionados a cualquier cambio reciente en la actividad.
 - b. Debilidad generalizada o sensación de pesadez en extremidades.
 - c. Disminución en la concentración o en la atención.
 - d. Motivación o interés en las actividades usuales disminuidos.
 - e. Insomnio o hipersomnía.
 - f. Sueño “no reparativo”.
 - g. Percepción de que debe luchar para sobreponerse a la inactividad.
 - h. Reacción emocional marcada (tristeza, frustración) ante la sensación de fatiga.
 - i. Problemas con memoria a corto plazo.
 - j. Malestar de varias horas de duración luego de algún esfuerzo.
2. Los síntomas causan estrés clínicamente significativo o alteración de la funcionalidad.
3. Debe haber evidencia de que los síntomas son consecuencia de cáncer o de terapia oncológica.
4. Los síntomas no deben ser causados por una comorbilidad psiquiátrica como depresión, trastorno de somatización o delirio.

Como método de tamizaje, se recomienda el uso de escalas visuales para documentar la intensidad de los síntomas en la semana anterior a la consulta. En una escala del 0 al 10, 0 es ausencia de fatiga y 10 es la peor fatiga que pueda imaginar. Si se obtiene 4 o más puntos en la escala se debe proceder a evaluar⁽¹⁰⁾.

Para continuar la evaluación diagnóstica una vez que se determina un probable SFC, se utilizan distintos cuestionarios. Los más utilizados y recomendados son el *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 fatigue subscale* (EORTC-QLQ-C30), el *Functional Assessment of Cancer Therapy for Fatigue* (FACT-F) y el *Fatigue Questionnaire* (FQ). El EORTCQLQ-C30 *fatigue subscale* es un cuestionario con tres ítems que se puede utilizar para medir rápidamente la fatiga. El FQ es un cuestionario



con dos subescalas (una de fatiga física y otra de fatiga mental) y se enfoca en lo que el paciente siente en un momento en particular, por lo que es la más recomendada para dar seguimiento diario. Para el seguimiento de pacientes tratados por SFC, se recomienda el FACT-F por su excelente calidad psicométrica: es un cuestionario con 13 ítems que contiene preguntas sobre el nivel de fatiga y las consecuencias de ésta durante la semana anterior. Otro cuestionario recomendado por sus cualidades psicométricas es el *Brief Fatigue Inventory*, que contiene nueve ítems y se ha validado en aproximadamente 1700 pacientes, la mayoría anglófonos⁽¹⁾.

Se debe tomar en cuenta que el SFRC puede ser una expresión de una depresión pre-existente, así como puede ser su causa, por lo que siempre se debe hacer diagnóstico diferencial con un trastorno depresivo⁽²⁾.

Tratamiento

El primer paso siempre debe ser educar al paciente y a su familia sobre lo que es el SFRC y aclararles que puede ser tratado y que el pronóstico es bueno. El manejo inicia con la identificación y el tratamiento de posibles factores contribuyentes. Cuando no hay factores identificables, se inicia el tratamiento sintomático. El tratamiento debe iniciarse de forma temprana para evitar que el SFC se torne un problema crónico⁽¹⁾.

Las causas de los síntomas del paciente pueden trabajarse de forma farmacológica y no farmacológica. El tratamiento farmacológico debe evitarse en la medida de lo posible por su baja tasa de éxito y por su potencial toxicidad⁽¹⁾.

Medidas no farmacológicas:

Intervenciones psicosociales:

Psicoeducación y terapias cognitivas de comportamiento: buscan mejorar la visión subjetiva que el paciente tiene de sus síntomas físicos y emocionales^(2,13).

Conservación de energía y manejo de actividades: ayudan al paciente a economizar sus recursos físicos haciendo sólo lo más importante y planeando su tiempo de forma que incluya actividades lúdicas e intervalos de descanso apropiados⁽²⁾.

Masajes, yoga y acupuntura

Han reportado efectos positivos en pacientes con cáncer durante el tratamiento activo en pequeñas muestras de pacientes, por lo que debe ser confirmado en ensayos aleatorios controlados. Estas medidas son menos indicadas en pacientes que ya finalizaron el tratamiento⁽²⁾.

Ejercicio

El ejercicio físico es conocido como la intervención no farmacológica más efectiva para SFRC. La disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias y el aumento de la actividad de linfocitos NK inducidos por la actividad física pueden ser mecanismos que expliquen este fenómeno⁽¹⁴⁾.

El ejercicio físico ayuda a que el paciente salga del círculo vicioso de inactividad física, desacondicionamiento y cansancio rápido. Un tamizaje y una evaluación individual para la prescripción del ejercicio son necesarios debido a la heterogeneidad de la tolerancia al ejercicio de los pacientes con cáncer y porque debe tomar en cuenta factores como sexo, tipo de cáncer, edad, limitaciones físicas, voluntad y falta de recursos a la hora de planear las rutinas^(10,15). En nuestro medio, la prescripción debe ser realizada por un médico fisiatra que incluya pruebas de flexibilidad, detección de defectos posturales, entre otros y que valore comorbilidades como enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirugía mayor reciente, déficit anatómicos y funcionales específicos, des acondicionamiento significativo⁽²⁾. Hay evidencia de que los adultos mayores se benefician del ejercicio de la misma forma que los adultos jóvenes⁽¹⁶⁾.

Si bien no existe una cantidad específica de ejercicio recomendada, varios estudios sugieren que los pacientes practiquen de tres a cinco horas por semana de actividad moderada⁽¹⁵⁾. Una forma segura de iniciar es la prescripción de una actividad aeróbica que el paciente disfrute (usualmente caminar) y que progrese lentamente en intensidad, duración y frecuencia, según la tolerancia, con una monitorización cuidadosa de los síntomas de fatiga. Se inicia a una intensidad moderada (55-70% de la frecuencia cardíaca máxima o calificación de 11-13 de la Escala de Borg del 6 al 20), por 15-30 minutos, 3-5 días a la semana⁽¹⁰⁾.



El ejercicio puede ser inseguro en pacientes con cáncer de hueso y, antes de indicar el ejercicio, el médico debe asegurarse de que no exista alguna contraindicación para la realización de este (enfermedad aguda o descompensación aguda de alguna enfermedad crónica, fiebre, dolor, enfermedad cardíaca inestable)⁽¹⁰⁾.

Otros

El manejo de trastornos del sueño con higiene del sueño, de las deficiencias nutricionales y de las comorbilidades debe optimizarse siempre según las necesidades de cada paciente⁽²⁾.

Medidas farmacológicas:

Se emplean medicamentos con múltiples mecanismos de acción, incluyendo psicoestimuladores, fitoterapia, factores de crecimiento, corticoesteroides y antidepresivos. Estos últimos no han demostrado aún mejorar el SFRC en pacientes que no asocien un desorden depresivo. La paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) que parece mejorar el estado de ánimo pero no reduce el problema de fatiga en las personas que reciben quimioterapia. Esto sugiere que las causas subyacentes de la fatiga y la depresión son diferentes⁽¹⁷⁾.

Psicoestimulantes

El metilfenidato ha tenido resultados distintos en pacientes bajo tratamiento oncológico. En un estudio piloto demostró beneficios en 12 pacientes con melanoma bajo tratamiento con Interferón, sin embargo no ha mostrado beneficio alguno comparado con el placebo en los últimos ensayos aleatorios⁽²⁾. Gong *et al.* realizaron un meta análisis donde se incluyeron cinco ensayos aleatorios controlados donde se comparó el efecto del metilfenidato en los síntomas de fatiga sobre el del placebo. Los autores llegaron a la conclusión de que el Metilfenidato si es efectivo para el manejo del SFRC, sin embargo, como la muestra de todos los ensayos es limitada, se necesitan estudios más grandes y significativos para poder dar recomendaciones respecto a su uso y seguridad⁽¹⁸⁾.

Por su parte el modafinil es el único medicamento que ha mostrado verdaderamente un beneficio sobre el placebo en un subgrupo de pacientes con fatiga severa antes de iniciar la

quimioterapia, pero no en aquellos con fatiga leve o moderada⁽¹⁾.

Factores de crecimiento hematopoyéticos

Útiles en pacientes con anemia inducida por quimioterapia, que son la minoría de pacientes con SFRC. La administración de estos agentes durante la quimioterapia se ha asociado a mayor mortalidad y eleva la frecuencia de eventos trombóticos y tromboembólicos, por lo que se debe hacer una evaluación riesgo-beneficio^(17,19).

Corticoesteroides

En pacientes paliativos pueden mejorar los síntomas de SFRC, pero su uso debe ser temporal, para evitar una miopatía inducida por esteroides en el paciente y empeorar así el síndrome⁽²⁾.

Somníferos

Se usan frecuentemente para tratar pacientes con fatiga e insomnio. Tienen efectos adversos, e inclusive, efectos paradójicos en el sueño, especialmente en adultos mayores, por lo que no se recomiendan como tratamiento para el SFRC⁽²⁾.

Fitoterapia

Ginseng: Varios estudios han demostrado que el *Panax ginseng*⁽²⁰⁾ puede aliviar el SFRC al mejorar algunos aspectos de la función mental y física luego de 12 semanas de tratamiento en pacientes con cáncer. El ginseng tradicionalmente se usa para tratar todo tipo de fatiga⁽²¹⁾.

Guaraná: existe evidencia de que sirve para mejorar los síntomas de SFRC en mujeres con quimioterapia por cáncer de mama⁽²²⁾. El ingrediente activo de la guaraná es la cafeína, pero ésta se libera más lentamente que la que hay en el café.

Manejo del SFC en pacientes paliativos

Es similar al descrito anteriormente, pero deben tomarse en cuenta ciertas características particulares de esta población. Al final de la vida, los pacientes experimentan fatiga junto con



múltiples otros síntomas como dolor, debilidad, disnea, falta de apetito. Se debe hacer especial énfasis en el manejo sintomático de los síntomas en estos pacientes, y, a la hora de prescribir la actividad física, hay que tomar precauciones con respecto a metástasis óseas, alteración en la función cardiopulmonar, etcétera⁽²⁾.

Existe evidencia de que los corticoesteroides (prednisona y dexametasona) brindan alivio a la fatiga a corto plazo y mejoran la calidad de vida en los pacientes, pero como se explicó anteriormente, por su toxicidad, se restringe el uso únicamente a pacientes con enfermedad terminal que asocian anorexia o dolor por metástasis óseas o cerebrales⁽²⁾.

CONCLUSIONES

En los pacientes oncológicos, la fatiga frecuentemente se convierte en el síntoma más estresante, incluso más que el dolor, las náuseas o el vómito. Es una experiencia subjetiva que debe ser detectada y valorada de forma sistemática con cuestionarios y autoevaluaciones en todos los pacientes con cáncer, ya sea durante o luego de la terapia oncológica.

El Síndrome de fatiga relacionada con cáncer es un diagnóstico de exclusión que debe, sin embargo, tratarse tempranamente, informándole al paciente y a sus familiares que su manejo es parte integral de todo el cuidado en salud y que el síntoma puede persistir aún luego de finalizado el tratamiento de la patología subyacente.

Existen múltiples terapias farmacológicas y no farmacológicas que han demostrado ser efectivas respecto al placebo en el manejo de la fatiga, y deben prescribirse según la patología de fondo, la edad, el estadio de la enfermedad, entre otros factores.

El ejercicio físico es conocido como la intervención no farmacológica más efectiva para SFRC, y su prescripción debe de ser indicada por un médico fisiatra, de ahí la importancia de saber identificar a los pacientes con SFRC y referirlos a un Servicio de Rehabilitación con un programa dirigido a esta población específica. En nuestro medio existe, por ejemplo, el Programa de Rehabilitación en Cáncer y Cuidados Paliativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neefejes E van der Vorst M Blauwhoff-Buskermoles S Verheul H. *Aiming for a Better Understanding and Management of Cancer-Related Fatigue*. The Oncologist. 2013; 18:1135-1143.
2. Berger A Mooney K Alvarez-Pérez A *et al*. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- Related Fatigue versión 2.2015*. 2015. Disponible en: <http://www.nccn.org>.
3. Shun S Lai Y Hsiao F. *Patient-related barriers to fatigue communication in cancer patients receiving active treatment*. The Oncologist. 2009;14:936-943.
4. Donovan K McGinty H Jacobsen P. *A systematic review of research using the diagnostic criteria for cancer-related fatigue*. Psychooncology. 2013;22:737-744.
5. Bower J Lamkin D. *Inflammation and cancer-related fatigue: Mechanisms, contributing factors, and treatment implications*. Brain Behav Immun. 2013;30(0):1-20.
6. Barsevick A Frost M Zwiderman A Hall P Halyard M. *I'm so tired: biological and genetic mechanisms of cancer-related fatigue*. Qual life Res. 2010;19:1419-1427.
7. Khamoui A Kim J. *Candidate mechanisms underlying effects of contractile activity on muscle morphology and energetics in cancer cachexia*. Eur J Cancer Care. 2012;21:143-157.
8. Hofman M Ryan J Figueroa-Moseley C Jean-Pierre P Morrow G. *Cancer-Related Fatigue: the scale of the problema*. The Oncologist. 2007;12(suppl 1):4-10.
9. Servaes P Gielissen M Verhagen S Bleijenberg G. *The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: A longitudinal study*. Psychooncology. 2006;16:787-795.
10. Bower E. *Screening, assessment and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. American Society of Clinical oncology. 2014.
11. Murphy H Alexander S Stone P. *Investigation of diagnostic criteria for cancer-related fatigue syndrome in patients with advanced cancer: a feasibility study*. Palliat Med. 2006;20:413-418.
12. Cella D Davis K Breitbart W Curt G. *Cancer-Related Fatigue: Prevalence of Pro-*



- posed Diagnostic Criteria in a United States Sample of Cancer Survivors.* J Clin Oncol. 2001;19:3385-3395.
13. 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; 134:700-741.
14. Seruga B Zhang H Bernstein L Tannock I. *Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer.* Nat Rev Cancer. 2008
15. Wyrick K Davis A. Cochrane for Clinicians. *Exercise for the Management of Cancer-Related Fatigue.* Am Fam Physician. 2009; 80:689-690.
16. Luctkar-Flude M Groll D Woodend K Tranmer J. *Fatigue and Physical Activity in Older Patients With Cancer: A Six-Month Follow-Up Study.* Oncol Nurs Forum. 2009;36:194-202.
17. Minton O Richardson A Sharpe M Hotopf M Stone P. *Drug therapy for the management of cancer-related fatigue (Review).* The Cochrane Library. 2013.
18. Gong S Sheng P Jin H *et al.* *Effect of Methylphenidate in Patients with Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Plos one. 2014;9:1-8.
19. Aapro M Jekmann W Constantinescu S Leyland-Jones. *Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer.* Br J Cancer. 2012; 106:1249-1258.
20. Kim J Yong Park C Lee S. *Effects of Sun Ginseng on subjective quality of life in cancer patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial.* J Clin Pharm Ther. 2006; 31:331-334.
21. Jia L Zhao Y. *Current Evaluation of the Millennium Phytomedicine- Ginseng (I): Etymology, Pharmacognosy, Phytochemistry, Market and Regulations.* Curr Med Chem. 2009;16:2475-2484.
22. Paschoi M Riechelmann R Conceicao L Hassan B Branco F Del Giglio A. *Guarana (Paullinia cupana) Improves Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Systemic Chemotherapy.* Altern Complement Med. 2011;6:505-512.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.