



**TESINA**

presentada para acceder al título de grado de la carrera de

**LICENCIATURA EN KINESIOLOGÍA Y FISIATRÍA**

**Título**

**“Influencia de la terapia física en pacientes con caquexia secundaria al  
cáncer”**

**Autor:**

**María Laura Carpenco. N° de Libreta 1262**

**Director:**

**Lic. Maximiliano Venosta**

**Fecha y lugar de presentación:**

**Rosario, 26 de mayo de 2021**

---

**María Laura Carpenco**

## **Resumen**

El cáncer es una de las enfermedades con mayor incidencia en la actualidad y está acompañado de una amplia variedad de situaciones. Una de esas es la caquexia, un síndrome multifactorial que se produce en enfermedades crónicas como EPOC y HIV, y se acompaña, en grandes rasgos, de adelgazamiento, debilidad y pérdida de tejido. La importancia recae en que esta situación agrava el cuadro de la enfermedad de base en la que se desarrolla y tiene una tasa aún más alta de mortalidad cuando se produce.

Está muy documentado el tratamiento para el cáncer, pero no así el tratamiento para la caquexia por cáncer. La mayoría de los estudios que se han realizado hablan del tratamiento en base a antiinflamatorios y suplementos nutricionales. En los últimos años se empezó a investigar qué influencia puede llegar a tener el ejercicio físico en estos pacientes, teniendo en cuenta las capacidades que tiene en cuanto al desarrollo muscular, fuerza y resistencia.

En el siguiente trabajo se intentó buscar, mediante una revisión bibliográfica, información sobre si la terapia física es o no una opción válida para el tratamiento, y cuál sería el tipo de ejercicio con mayor capacidad de producir un beneficio en este tipo de pacientes.

Se concluye que hay un claro beneficio, sobre diferentes aspectos, al realizar ejercicio en este tipo de pacientes. Sin embargo, es necesario el desarrollo de nuevos trabajos de investigación que nos hablen más claramente sobre tipo de ejercicios, dosificación para realizar, a la vez, que establezcan en cuál estadio sería más adecuado comenzar esta terapia.

## Contenido

<b>1.</b>	Introducción .....	1
<b>2.</b>	Problema .....	2
<b>3.</b>	Objetivos .....	3
<b>4.</b>	Marco teórico.....	4
	a) Fisiopatología .....	4
	b) Diagnóstico.....	6
	c) Opciones de tratamientos.....	6
	d) Ejercicio Físico .....	8
<b>5.</b>	Justificación .....	13
<b>6.</b>	Materiales y Métodos .....	14
<b>7.</b>	Análisis de trabajos encontrados .....	15
<b>8.</b>	Resultados .....	49
<b>9.</b>	Discusión .....	52
<b>10.</b>	Conclusión .....	53
<b>11.</b>	Referencias bibliográficas .....	55
<b>12.</b>	Anexos .....	59

## Introducción:

La caquexia es un síndrome multifactorial, causado por una inflamación sistémica, comprendido por la pérdida de peso y debilidad que pueden acompañar y/o agravar una enfermedad crónica. Se define como una disminución en el peso mayor a 5% o una superior al 2% en personas con IMC menor a 20 kg/m<sup>2</sup>, durante seis meses. Asimismo, la aparición de sarcopenia junto con la pérdida de peso mayor al 2% también debe considerarse caquexia. Se pueden nombrar algunas afecciones donde podría desencadenarse, como lo son EPOC, SIDA o cáncer, este último será el tema destacado en el trabajo. Esta entidad va a caracterizarse por una amplia gama de síntomas, en donde se encuentran anorexia, pérdida de grasa subcutánea, masa muscular, fatiga y tiene la particularidad que no se puede revertir completamente con el aporte nutricional, conduciendo a una degradación proteica. Comprende tres estadios, pre caquexia, caquexia y caquexia refractaria. La última es considerada cuando el cáncer se encuentra muy avanzado o no responde a la terapéutica. La esperanza de vida para los pacientes que se ubican en ese estadio no es superior a los tres meses y el tratamiento se basa principalmente en medidas paliativas. Todo esto que se nombra anteriormente, estos cambios degenerativos, afectan en gran medida la capacidad física, rendimiento del paciente e influyen de manera directa en el tiempo de supervivencia.(1) (2) (3)

El cáncer, por su parte, engloba a un grupo de entidades que afectan ampliamente la capacidad física de la persona que lo padece. En los últimos años se ha aumentado en gran medida la tasa de supervivencia de los pacientes, desde un 49% a más del 70% en menos de medio siglo en los Estados Unidos gracias a los desarrollos en materia de salud que han surgido. Lo que hace empezar a considerar a esta enfermedad como crónica, donde pacientes refractarios a los tratamientos pueden prolongar su vida y es entendible el pretender que lo hagan de la mejor manera posible, con la menor cantidad de secuelas y padecimientos.(4)

La caquexia por cáncer afecta un 50% a 80% de los pacientes. Si se tiene en cuenta que pacientes ancianos con baja masa muscular, movilidad limitada y comorbilidades suman factores de riesgo para el desarrollo de caquexia, se llega fácilmente a la conclusión que esto va a ocasionar una mayor dependencia y necesidades de cuidados por parte de profesionales a cargo. El cuadro planteado no solo puede generar, sino prolongar la hospitalización, situación que expone a una persona con

debilidad a virus y bacterias hospitalarias, que solo suscitan aumentos de riesgos como así incrementos en costos hospitalarios.(5)

Ya se nombró que la caquexia por cáncer no se restablece con el aporte nutricional debido al catabolismo y aumento en el gasto metabólico que se instala en el organismo; a esto debemos añadirle que un importante porcentaje de las personas no consumen la porción de proteínas diarias aconsejadas. Por su parte, también, es ya conocido el efecto del ejercicio físico en el cuerpo (entendiéndose en este caso a ejercicios aeróbicos, fuerza y resistencia), el cual genera un aumento de la masa muscular y fuerza por promover el anabolismo celular. Pero para lograr este beneficio es totalmente necesario el aporte adecuado de proteínas, siendo imprescindible uno aún mayor al referirnos a este tipo de pacientes. También es conveniente destacar el resto de los efectos que la terapia física le genera al organismo, y no estamos hablando de efectos hipertróficos, sino a los efectos generados a un nivel biopsicosocial. Realizar ejercicio promueve un estado de bienestar y auto superación que en casos pueden ser beneficiosos ya que es muy esperable que la persona se encuentre deprimida o con alteraciones en su estado de ánimo. Si bien se sabe que no existe un tratamiento aceptado ni estandarizado para la caquexia, sino una combinación entre tratamiento farmacológico y nutricional, se ha propuesto sumar la realización de ejercicios como herramienta terapéutica para evitar o combatir la clínica. También es certero decir que el síndrome sí conlleva la pérdida de masa muscular, el deterioro funcional, aumento del riesgo de vida consecuente y que lo ideal sería un enfoque multimodal, al referirse a un posible tratamiento y no a la elección de uno sobre otro.(5)

## 1. Problema:

Debido al surgimiento de un posible beneficio sobre los pacientes con caquexia por cáncer, el de adicionar la terapia física como complemento de su tratamiento, junto al aporte nutricional y medicamentoso surge el siguiente interrogante: ¿Cómo influye la terapia física en la terapéutica del síndrome de la caquexia antes, durante y después del tratamiento de cáncer en los pacientes?

## 2. Objetivos:

Analizar, a través de una revisión bibliográfica, la influencia del ejercicio físico en pacientes con caquexia secundaria al cáncer, para evitar, contrarrestar o disminuir el deterioro de la función física, en adultos, entre los 18 y los 85 Años.

-Objetivo general:

- El objetivo general de este trabajo será analizar los efectos tanto físicos como biopsicosociales de la terapia física, en el tratamiento de la caquexia por cáncer, a través de una revisión bibliográfica.

-Objetivo específico:

- Describir los efectos funcionales de realizar terapia física en enfermos caquéticos.
- Describir los efectos biopsicosociales que genera realizar ejercicios en este síndrome.
- Identificar criterios terapéuticos, basados en la evidencia, sobre la ejecución de terapia física en pacientes con cáncer.

### 3. Marco teórico:

#### a) Fisiopatología:

El cáncer es una entidad patológica que desencadena variadas alteraciones en el organismo, causadas por el propio tumor, por el huésped en un intento de protegerse, y de la interacción entre ambos, que genera un trastorno en el metabolismo, lo que hace todo este cuadro es promover el deterioro del organismo. Se intentará explicar qué mecanismos fisiopatológicos intervienen y afectan tanto la respuesta al tratamiento como la supervivencia del ser.

El paciente caquéxico sufre una gran perturbación en su metabolismo. Esta es atribuible a la reacción inflamatoria sistémica que se cree que cumple un papel muy importante en el surgimiento de este síndrome. Procesos catabólicos van a repercutir en la composición corporal, alteraciones en el metabolismo de aminoácidos y proteínas, con la consecuente muerte de células musculares y el impedimento para regenerarlas. Ocasionalmente, se encuentran niveles elevados de citocinas; estas son proteínas y glicoproteínas, producidas por una variedad de células, que intervienen principalmente en procesos inflamatorios e inmunitarios, asimismo también pueden actuar como factores de crecimiento, influyendo en los receptores de membrana celulares y generando reacciones en cascada.(6) Algunas de las citocinas proinflamatorias que intervienen en el cuadro que se describe son interleucina (IL)-1, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , que promueven el proceso de desgaste y pérdida tanto del tejido muscular como del tejido adiposo. También podría encontrarse niveles de proteína C reactiva (PCR) aumentadas en la sangre de los pacientes, esta es producida por el hígado en respuesta a procesos inflamatorios y evaluarla mediante análisis en el laboratorio podría ayudar a detectar el inicio de la enfermedad. (7)

Existen datos que indican un cambio conformacional en la estructura muscular en el síndrome. El músculo esquelético está constituido por fibras que difieren en su velocidad de contracción y metabolismo energético, las tipo I, lentas, y tipo II, rápidas; las fibras tipo I y las tipo IIa son aeróbicas y las tipo IIx y tipo IIb son anaeróbicas. Dependiendo cual sea el grupo mayoritario de que se encuentre en el músculo determinará su capacidad funcional. Hay cierta evidencia que indica sobre la afección

selectiva de la fibra muscular respecto a las de su tipo. Las fibras tipo II van a perderse más rápido que las tipo I, y eso se debe a una pérdida de proteína muscular, con una reducción del grosor y encogimiento causando una pérdida de la capacidad aeróbica. Lo que se informa aquí puede generar alteraciones funcionales y síntomas clínicos en el enfermo. (8)

Se identifica una resistencia a la insulina en los pacientes con caquexia por cáncer, combinado con un alza en la producción de glucosa y en aumento de gluconeogénesis. El estado inflamatorio podría llegar a alterar la producción de insulina por parte de las células beta pancreáticas y esto repercute de forma negativa en el anabolismo proteico, sobre todo en pacientes con edad avanzada y con diabetes tipo 2. (3)

La ingesta de alimentos es un eje crucial cuando se piensa en este tipo de pacientes. Esta está a cargo de ejes hipotalámicos encargados de la captación de energía, quienes se encuentran desregulados lo que va a producir una situación de anorexia y fatiga agravando aún más el cuadro hipercatabólico. Ciertos tipos de hormonas son las responsables de la ingesta de alimentos, unas inhibiéndola y otras estimulándola. Hormonas como la insulina o la leptina la disminuyen y contribuyen al catabolismo celular, en cambio la grelina la aumenta, ya que posee un gran efecto sobre la inducción al apetito y se encarga también de estimular la hormona de crecimiento. El estado inflamatorio crónico genera una disfunción en las células beta pancreáticas, lo que ocasiona una inadecuada producción de insulina. Las células cancerosas dependen de la glucólisis para la producción de energía, y esta da como resultado la obtención final de glucosa. Por esta razón es que se menciona anteriormente que el cuadro de caquexia no revierte con el apoyo nutricional como única estrategia de resolución.(9) (3)

El tejido adiposo también va a sufrir cambios. Por un lado, el tejido adiposo blanco, el cual es el más abundante y está dispuesto por todo el organismo, quien se encarga de almacenar lípidos y de esta manera mantener las reservas energéticas, sufre atrofia, y va a perder su función de almacenamiento energético, tornándose fibroso. Y por otro, el tejido adiposo marrón, que se encuentra en regiones como el cuello o interescapular, cuya función es la regulación de la termogénesis mediante la oxidación lipídica, va a sufrir un aumento en su estimulación, con la consecuente ineficiencia energética. (3) (8) (9)

Aquí lo que se intenta explicar es el cuadro por el cual el paciente con cáncer avanzado va a sufrir un aumento en el gasto metabólico y anorexia, dos situaciones que van a causar reducción del tejido muscular y grasa por un hipercatabolismo, y

atrofia de tejido muscular, generando debilidad, lo que va a dificultar aún más el cuadro del enfermo en su lucha hacia la recuperación.

#### b) Diagnóstico:

Explicamos anteriormente que la caquexia se desarrolla en diferentes enfermedades crónicas, una de estas es el cáncer, observándose una mayor asiduidad en el de páncreas y pulmón. La pérdida de peso y de masa muscular puede ser difícil de evaluar y cuantificar, y para ello se hay usado diferentes criterios diagnósticos. Por lo tanto, para arribar a él, se ha establecido en 2011 un consenso internacional sobre ciertas condiciones clínicas que deben darse para que se llegue a reconocer un cuadro como caquexia. Se considera a la pérdida no intencionada de peso mayor al 5%, disminución mayor al 2% con un IMC (índice de masa corporal) menor a 20 kg/m<sup>2</sup> en los últimos 6 meses o la presencia de sarcopenia, entendida esta como la pérdida de masa muscular y fuerza. Esto acompañado de anorexia y fatiga, con marcadores de la inflamación, como la IL-6 y la PRC, altos en el análisis de sangre. (10) (11)

Afecta aproximadamente al 50% de los pacientes de cáncer y se le puede atribuir una responsabilidad de cerca del 20% de las muertes en esta enfermedad. Se debe a una reducción en la ingesta de alimentos, con un elevado gasto energético, hipercatabolismo e inflamación, lo que hace que sea diferente a la inanición, es que no es reversible con el aporte de alimentos. La sarcopenia, y calidad de masa corporal, se puede evaluar mediante antropometría, midiendo el tejido muscular de la parte medial del brazo (con un valor diferenciado entre sexos, <32 cm<sup>2</sup> para el hombre y <18 cm<sup>2</sup> para la mujer); por absorciometría de rayos X de energía dual, para calcular el índice de músculo esquelético apendicular (hombres <7,26 kg/m<sup>2</sup> y mujeres <5,45 kg/m<sup>2</sup>); con una tomografía computarizada oncológica, para el músculo esquelético lumbar (hombres <55 cm<sup>2</sup>/metro<sup>2</sup> y mujeres <39 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) y mediante impedancia bioeléctrica para medir el índice de masa libre de grasa. En última instancia una tomografía computarizada de las masas de tejido corporal, podrían ayudar a arribar al diagnóstico. La medición del área transversal, a nivel de la cuarta vértebra lumbar, del músculo psoas izquierdo y derecho pueden ser utilizadas, sabiendo que la pérdida de tejido magro se asocia con una supervivencia más corta en estas personas. La clínica, evaluación y estudios complementarios, ayudan a llegar al diagnóstico de este síndrome el cual produce un desgaste progresivo en estos pacientes.(3) (11)

#### c) Opciones de tratamientos:

Cuando se habla del tratamiento para la caquexia, se debe aclarar que no hay un solo método estandarizado, sino que se consideran una gama de opciones terapéuticas dependientes del tipo de cáncer, el estado del paciente y el cuadro que se plantee en cada caso. Por eso al hablar de tratamientos el enfoque es multimodal, mediante intervenciones farmacológicas y no farmacológicas se considera el más indicado. Y no es menos relevante el dirigir la terapia a trabajar qué mecanismos afectan individualmente al paciente, ya que no todos los enfermos, por ejemplo, tienen un gasto elevado en reposo o una disminución del apetito, se habla de ellos porque se desarrollan en la mayoría, pero no es norma universal. Si, lo que tienen en común son los objetivos de los tratamientos llevados a cabo, los cuales son el mantenimiento de la función física, la independencia, actividades de la vida diaria y de esta manera mantener un bienestar emocional estable, que es algo que influye en gran medida a los pacientes que sufren este síndrome.(12)

Se nombran una gran cantidad de alternativas para combatir el cuadro, pero las más nombradas son el ejercicio físico combinado con otras opciones, como son: la dieta y estimulantes del apetito. Se ha visto que los pacientes consumen menos de la cantidad necesaria para mantener su peso y que no se puede llegar a aún equilibrio entre ingesta y demanda energética sin favorecer el aporte nutricional, por sufrir pérdida del apetito o anorexia. Además, se debe tener en cuenta que algunos de los síntomas que surgen en el cáncer afectan directa o indirectamente el deseo de comer. Por eso una de las estrategias utilizadas es la educación de que se debe comer y en que cantidades, haciendo énfasis en el aumento del consumo de proteínas; otro factor muy citado en los estudios son los ácidos grasos omega 3, quienes se encuentran en los aceites de pescado, y si bien no se ha definido una dosis apropiada, podrían intervenir reduciendo la inflamación y produciendo efectos beneficiosos para mantener la masa muscular, reduciendo la sarcopenia, mejorando la fatiga y el apetito. Pueden ser administrados mediante cápsulas o como suplementos nutricionales, lo que genera un beneficio mayor, ya que pueden proporcionarse junto con proteínas, calorías y micronutrientes. Si bien los resultados son controvertidos en general estos ácidos grasos parecen tener efectos beneficiosos en el paciente caquético; la testosterona y los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), niveles bajos de testosterona podrían interferir en el desarrollo de sarcopenia, ya que afecta la hipertrofia muscular, viéndose beneficiados los pacientes, tanto hombres como mujeres, con el aporte de esta hormona para la función, salud muscular y calidad de vida. Mientras los SARM son ligandos de receptores de andrógenos, (quienes favorece la liberación de la hormona de crecimiento), y evitan los efectos secundarios

de los andrógenos pero favorecen la masa muscular e inflamación, evitando de esta manera los efectos adversos; la Grelina es un secretagogo de la hormona de crecimiento, cuyos estudios comprobaron que tiene efectos positivos para estimular el apetito y la ingesta de alimentos, no observándose efectos adversos destacables lo que le otorga un gran potencial para ser una terapia futura efectiva contra la caquexia; finalmente, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) son mencionados en algunos de los trabajos como medio eficaz para tratar la inflamación, componente clave en el síndrome, por ser económicos y fáciles de administrar, pero también debe aclararse que los resultados positivos son inconstantes y la eficacia es variable.(13) (14) (15)

#### d) Ejercicio Físico:

Así como durante muchos años se condenaba al paciente cardíaco a no poder realizar actividad física, y hoy en día es uno de los pilares principales en el tratamiento de las insuficiencias, se cree que en unos años pasará lo mismo con los pacientes con cáncer. Al referirnos al tratamiento del cáncer ya hemos hablado que existe una combinación de métodos dependiendo cual sea el cáncer a tratar y su estadio, pero siempre refiriéndonos a él como una terapia multimodal. En los últimos años, se ha intensificado la búsqueda de estrategias para intentar contrarrestar la caquexia, que se vio tiene un alto índice de mortalidad entre los pacientes que la desarrollan. Varios fueron las opciones con las que se intervino al enfermo, encontrándose que solo el aporte nutricional per se no podría revertirlo y buscando alternativas que no sean farmacológicas. Así fue cuando se pensó en la influencia que la actividad física puede generar en el organismo afectado; ya que está estudiado el beneficio de realizarla para disminuir la influencia en varios tipos de cáncer; ayudando a mantener o potenciar la masa muscular, para intentar prevenir o ralentizar el desgaste, teniendo en cuenta que la reducción de la cantidad como de la calidad del tejido contráctil influye de manera directa sobre la función física, la independencia y por consiguiente en la calidad de vida. (9) (16)

- Potenciales efectos beneficiosos del ejercicio físico.

Está documentado el potencial efecto antiinflamatorio del ejercicio. La relación de citoquinas inflamatorias con respecto a la actividad física es inversamente proporcional, lo que genera grandes expectativas ya que la inflamación sistémica es la

principal causante de los efectos catabólicos en el síndrome. Además, estas actúan sobre el hipotálamo y el sistema gastrointestinal reduciendo el consumo de alimentos, causando anorexia, saciedad, aversión a la comida y podrían llegar a producir resistencia a la insulina, potenciando la atrofia muscular por falta de proteínas y déficit energético para la síntesis.(13)(9)

Si bien la resistencia a la insulina es característica en condiciones catabólicas, luego del ejercicio hay una mejora en la acción de esta hormona en el tejido periférico, ayudando a contrarrestar la degradación de proteínas musculares. Otras hormonas que sufrirían modificaciones durante el ejercicio son la epinefrina, noradrenalina, hormona de crecimiento, testosterona y cortisol, todas estas aumentarían durante la actividad física, pero el particular el ejercicio de resistencia se dice que elevaría las hormonas anabólicas como son la testosterona y la de crecimiento. Esto parece tener relevancia en cuanto a la regulación del desarrollo muscular. Otro estudio plantea la combinación de ejercicio físico en combinación con testosterona, describiendo una acción anabólica mayor que el ejercicio solo en pacientes mayores, pero no desarrollaremos acá ese campo de tratamiento. (17) (12)

La regulación del recambio proteico en el ser humano está influida por ciertos aspectos como son señales hormonales, inflamatorias, niveles de entradas calóricas y de actividad. El no poder tomar estos estímulos anabólicos y reflejarlos como síntesis de proteínas es lo que llamamos resistencia anabólica, que puede observarse en condiciones como el envejecimiento. (18)

- Influencia de la fisiología muscular.

Anteriormente se mencionó la diferencia entre fibras tipo I, lentas, con metabolismo oxidativo, fibras tipo II X, rápidas, glucolíticas y tipo II B, rápidas también, con metabolismo oxidativo-glucolítico. Esto es relevante ya que se ha informado que las fibras tipo II B, son más sensibles al desgaste inducido por el cáncer que las tipo I y que la edad es un factor que también afecta mayoritariamente a las tipo II, coincidiendo con el aumento del sedentarismo de las personas mayores, cuadro que propicia aún más la atrofia; y aunque parezca una obviedad es reciente la relación entre el desuso y sedentarismo como generadores del desgaste muscular ocurrido en el cáncer. Si bien no se observaron cambios en la distribución de las fibras en el músculo, si la alteración en la contracción del tipo II. (15)

Si se quiere comparar entre hombres y mujeres, es acertado decir que hay evidencia sobre las diferencias sexuales en la distribución de cada tipo de fibra; habiendo mayor cantidad tanto de masa muscular como de fibras tipo II en hombres, evidenciando un

perfil más glucolítico, y teniendo las mujeres un porcentaje mayor de fibras tipo I. También se han informado discrepancias entre sexos con respecto a la fatiga muscular, siendo los músculos masculinos más fatigables, aunque no se sabe a ciencia cierta la causa de esta mayor resistencia en las mujeres. No obstante, coincide con una mayor cantidad de fibras tipo I. El estrógeno puede intervenir sobre la fatiga y respuesta contráctil en hombres y mujeres, la mengua en los receptores de esta hormona disminuye la resistencia en el sexo femenino; si bien el estado de los estrógenos no influye en la distribución fibrilar, sí afecta la contracción y la función. La fuerza se pierde más tempranamente en mujeres posmenopáusicas que en el sexo opuesto a la misma edad, aunque esto puede ser resuelto con reemplazo hormonal. Sin embargo, si comparamos entre ambos, los hombres caquéticos sufren reducción en la fuerza de prensión y fatiga muscular antes y de mayor manera que las mujeres con caquexia. Si bien estas diferencias en el recambio proteico entre sexos no son marcadas entre adultos jóvenes, si se diferencia en mujeres posmenopáusicas, ya con la edad los mediadores anabólicos disminuyen. Con la edad los mediadores del anabolismo muscular disminuyen, quienes son sensibles a los estrógenos, quienes también disminuyen. Esta hormona regula también la señalización de la inflamación y apoptosis, lo que produce que al momento de su merma altere la patología caquética impulsando el cuadro inflamatorio y atenuando el anabolismo. (15)

- Beneficios de cada tipo de ejercicio

Al hablar de ejercicios de fuerza o resistencia nos referimos a aquellos que hacen que el trabajo muscular sea más difícil, mediante la adición de peso o alguna resistencia al movimiento. Y cuando hablamos de ejercicios aeróbicos son los que generan una actividad con intensidad moderada, generalmente con una duración mayor, con el objetivo de mejorar la salud y la capacidad cardiovascular, con la característica de un aumento en la frecuencia respiratoria y cardíaca. (19) (20) (21)

Se describen diferentes efectos fisiológicos entre ambos tipos de entrenamientos, que se intentarán desarrollar. El trabajo de resistencia es planteado en varias ocasiones como el más importante ya que se pretende revertir la sarcopenia que es desarrollada en la caquexia, por ser un potente estimulador de la síntesis proteica muscular. Esta producción proteica está mediada por una serina, la mTORC1, quien involucra en este proceso a los nutrientes, hormonas y a la contracción muscular. El mTOR (Mammalian Target of rapamycin), quien se inhibe con la administración de rapamicina, (un medicamento que impide que ciertos glóbulos blancos rechacen tejidos ajenos y también la multiplicación celular) funciona por dos complejos, el mTORC1 y mTORC2,

el primero es quien responde a estímulos endógenos (un ejemplo son las concentraciones de ATP) y exógenos (ej. Estiramiento mecánico) para iniciar la síntesis de proteínas. Si hablamos a nivel de marcadores, los datos arrojan la posibilidad de que este tipo de actividad, disminuya los niveles de PCR, pero no así de los demás marcadores inflamatorios que surgen en este síndrome. También se encontraron resultados prometedores para aumentar el área de sección transversal del músculo y la masa muscular libre de grasa mediante la práctica de este tipo de cargas, lo que mejoraría la fuerza. Otro beneficio hallado es la atenuación en las comorbilidades causadas por el cáncer, llevando todo esto a una mejora en la calidad de vida. Una sesión de ejercicios de fuerza podría tener la capacidad de estimular la síntesis miofibrilar durante varias horas y de mejorar la resistencia anabólica. Un beneficio más encontrado en este tipo de cargas es la prevención de la pérdida de mitocondrias que es generada en el cáncer, y de esta manera estimula la biogénesis. Combinar esta estrategia con la alimentación programada rica en proteínas post ejercicio puede modificar la balanza a favor del desarrollo muscular. Sin embargo, un músculo no contraído no puede estimular ninguna vía, por lo tanto, una conducta sedentaria, que es lo que mayoritariamente sucede en pacientes con caquexia, contribuye a esta resistencia por parte del cuerpo a la síntesis proteica. Mientras que el ejercicio de fuerza resistencia podría generar todos los resultados que fueron planteados anteriormente, el ejercicio aeróbico, que es estudiado con una frecuencia mucho menor, alteraría la actividad de enzimas mitocondriales, citosólicas y se ha relacionado con una reducción de la inflamación sistémica. Según los datos recopilados, parece más adecuado realizarlo a una intensidad moderada, lo que no interferiría con el tratamiento para combatir el cáncer. Otro buen punto a tener en cuenta es que involucra una necesidad de mayor activación muscular, mayor cantidad de músculos activos, en un intervalo de tiempo también superior y con un costo económico muy bajo, lo que generaría una considerable adherencia. Efecto observado y muy bien recibido, es la posible disminución de la masa tumoral, esto posiblemente causado por la modulación de células inmunes que se infiltrarían en el tejido tumoral, aunque en la actualidad este resultado es controversial y difícil de explicar. Toda esta consecuencia que fue desarrollada, tanto sobre los ejercicios de fuerza resistencia como los aeróbicos, son los responsables de que, posiblemente, el tratamiento físico más adecuado en pacientes con caquexia por cáncer sea compuesto, combinado entre los dos tipos de actividades. (13) (15) (18) (22) (14) (23)

- En la actualidad

En países como Australia ya se escucha el término de pre rehabilitación o rehabilitación paliativa para pacientes con cáncer, donde incluye una gama de opciones de tratamiento multimodal para la prevención o disminución de diferentes padecimientos que puedan llegar a ocurrir, dependiendo, muchas veces, del tratamiento o tipo de cáncer al que se enfrente. Estudios también demostraron la eficacia de estos abordajes para reducir la estancia hospitalaria y complicaciones pre o post operatorias. Es ya conocido el beneficio de realizar ejercicio físico antes del acto quirúrgico con el objetivo de llegar en una mejor forma a la operación y potenciar capacidades que sirvan para el momento consecutivo, acortando tiempos y limitaciones funcionales que puedan causar inconvenientes en la vida diaria. A pesar de esto, el campo sigue sin ser apropiadamente explorado y explotado en nuestro ambiente, quizás por falta de información o por falta de recursos; aunque va alcanzando de a poco un reconocimiento mayor. Mantener o restaurar funciones se plantea como el objetivo principal para mejorar la calidad de vida, conservar la independencia de las personas, disminuir el estrés, ansiedad, promover un bienestar emocional, incluyendo una significativa mejora en la depresión son alguno de los objetivos planteados. Se ha demostrado como el ejercicio tiene una influencia positiva en la autoestima e imagen corporal, refiriendo la importancia de implementar encuentros de aceptación de los cambios que sufren muchas veces los enfermos. El trabajo buscado abarca, idealmente, un aspecto biopsicosocial, donde se consulte a la persona sobre sus preferencias y objetivos, comprendiendo aspectos como reinserción laboral o readaptaciones al puesto de trabajo. Algo a destacar, es que en la actualidad, pasando por una pandemia de coronavirus, el personal de salud se vio en la necesidad de adaptarse rápidamente a las necesidades del momento, y aumentó exponencialmente las consultas por teleconferencias, lo que ha provocado una combinación de resultados positivos, como son una mejor accesibilidad, disminución de la movilidad para la atención, lo que lleva a un menor riesgo de contagio, aspecto sumamente importante ya que muchos pacientes caquéticos se encuentran inmunodeprimidos por el tratamiento del cáncer; y negativos, como la no evaluación en el caso de pacientes nuevos, la falta de contacto físico, como también la carente relación entre kinesiólogo-paciente y entorno, esto es un gran obstáculo ya que la terapia física y el programa de ejercicios se realizaría de una manera más adecuada, otro obstáculo es en el caso de personas añosas que no se encuentran familiarizadas con la tecnología o personas que no tienen el alcance a ella. A pesar de esto la telerrehabilitación, en la actualidad, es una herramienta cada vez más útil para personas con cáncer. (4)

Lo descrito con anterioridad nos abriría una ventana de forma alentadora hacia la posibilidad de ofrecer, de forma temprana, la oportunidad de realizar actividad física como tratamiento preventivo o ralentizador para el desarrollo de la caquexia, la pérdida de funciones y capacidades físicas. Siempre teniendo en cuenta cuáles son las preferencias de la persona, que gustos tiene, que actividades le parecen más interesantes o cuáles él se siente capaz de realizar, al menos en las primeras sesiones, para generar confianza. Ya que se ha visto que, al plantearle un programa de actividades proactivas al paciente, este tiene una inclinación a pensar que va a resultarle dificultoso, a relacionar que el ejercicio empeorará los síntomas o los afectará de forma negativa el curso de la enfermedad. No es menos destacable reiterar la importancia de abordar al paciente desde el aspecto biopsicosocial, ya que este síndrome genera alteraciones en la imagen y la capacidad de disfrute, la pérdida del placer al momento de comer es tan sobresaliente como la pérdida de la independencia y el deterioro físico, que influyen tanto en el enfermo como en su entorno. Esto es causado muy posiblemente por la falta de información y asesoramiento por parte de los médicos y personal de salud. Por eso es muy importante explicar sobre los beneficios, la importancia, el sólido fundamento que tiene y sobre que bases se habla al aconsejar que la persona ejecute ejercicios tanto de fuerza como aeróbicos para proyectar aliviar las condiciones del desarrollo de la enfermedad e intentar mantener aptitudes físicas y así mejorar el camino que se transcurre durante el desarrollo del cáncer. (16) (9) (24) (12)

## 5. Justificación:

El Cáncer es una de las enfermedades con mayor incidencia en la actualidad, con una tasa muy alta de mortalidad. Esto genera no solo grandes costos en la salud pública y privada, sino también, en los propios enfermos que logran superarlo, debido a una amplia variedad de secuelas y limitaciones que se suman a las preocupaciones que de por sí acarrearán.

La caquexia es un síndrome que surge asiduamente en estos pacientes y que genera un exponencial incremento de riesgos, ya sea de fallecimientos como de adquisición de diferentes afecciones, por generar una modificación de capacidades y aumento de la debilidad. Esto hace que la persona no solo tenga que superar la enfermedad neoplásica, sino también, deba luchar contra la caquexia que no hace más que sumar obstáculos para llegar a la tan ansiada sanación. Hay que tener en cuenta, además,

que todo esto tiene una gran influencia en la calidad de vida, de los pacientes como de los cuidadores, quienes muchas veces deben luchar contra la depresión y malestares que van generarse, propios de la enfermedad o por los tratamientos.

Es común encontrar en los actores una actitud reacia al aconsejar la realización de ejercicio en pacientes con cáncer, ya que surgen muchas dudas y miedos por parte del enfermo y de su entorno, debido a la creencia de que esto acrecentaría la debilidad o que interferiría de manera negativa en el tratamiento. Por ello se torna muy necesaria la evaluación para interiorizarse sobre gustos, preferencias y con qué aspectos se ve familiarizada la persona, y así elegir el mejor entorno posible y, de esta manera, favorecer la adherencia a este tipo de programas. Durante mucho tiempo al enfermo de cáncer se lo confinó a pasar por la enfermedad postrado en una cama, y es hora de entender los grandes beneficios que podría acarrear la actividad. Si bien las ventajas se van conociendo lentamente, en la actualidad no es algo rutinaria la prescripción de ejercicio físico por parte del personal médico hacia los pacientes. No solo para intentar revertir cambios netamente metabólicos, físicos y pretender mantener las actividades de la vida diaria, sino para mejorar un aspecto que es crucial: la confianza del paciente en su lucha contra la enfermedad.

## 6. Materiales y Métodos:

Para la confección de este trabajo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica de diferentes trabajos sobre el tema de interés. La búsqueda se realizó en diversos portales de internet, quienes suministraron una variedad de artículos científicos. Mediante ellos se buscará exponer, con la mayor claridad posible, una considerable evidencia bibliográfica y artículos disponibles para poder cumplir los objetivos planteados y llegar a conclusiones acertadas.

Para desarrollar la búsqueda se elaboró una lista con palabras claves a utilizar y la forma de combinarlas con el objetivo de prescindir de información innecesaria.

- Palabras claves.
  - Cáncer
  - Caquexia
  - Ejercicio físico
  - Sarcopenia

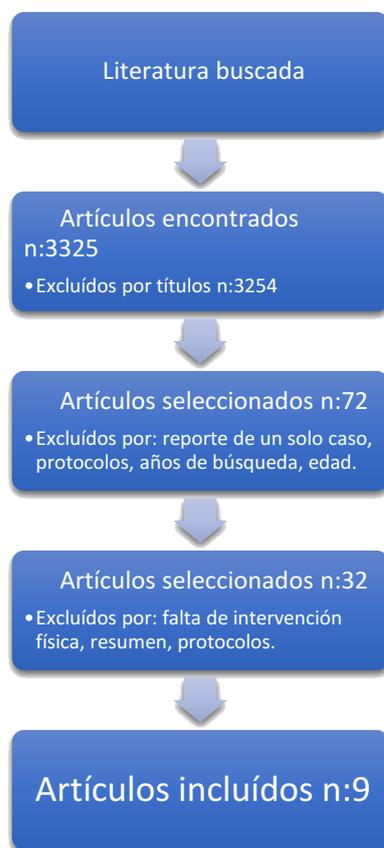
- Términos DeCs
  - Neoplasias
  - Caquexia
  - Ejercicio físico
  - Sarcopenia
- Términos MeSh
  - Neoplasms
  - Cachexia
  - Exercise
- Combinaciones de palabras claves.
  - Cancer and cachexia
  - Cancer and exercise
  - Cancer and cachexia and exercise
- Fuentes de consulta
  - PubMed
  - BVS (Biblioteca virtual en salud)
  - Bireme
  - SciELO
  - NIH (Instituto Nacional del Cáncer)
  - Medline Plus
  - Elsevier
  - BMC Medicine

Se incluyó material acotado al período comprendido entre los años 2010 al 2021.

## 7. Análisis de trabajos encontrados.

En la búsqueda realizada, con las palabras claves antes mencionadas, se encontraron 3326 artículos diferentes, realizados entre 2010 y 2021, con personas mayores de 18 años, que estaban relacionados a la temática de la caquexia por cáncer, de los cuales se seleccionaron 9 estudios, que cumplían con los criterios de búsqueda. En ese

grupo se encontraban 3 ensayos clínicos aleatorizados, 1 es un ensayo descriptivo y 5 representan revisiones.



En base a la búsqueda bibliográfica realizada sobre la temática mencionada, se expondrá a continuación la evidencia científica hallada, que serán la base sobre la cual se expondrán luego los resultados del presente trabajo.

En el año 2011, Matthew Maddocks y cols (16) realizó una revisión para reparar en la evidencia existente sobre la justificación del uso de ejercicio en pacientes con caquexia, qué desafíos clínicos y cuales desarrollos futuros existían.

En este artículo se planteó la justificación de realizar ejercicio para revertir algunos aspectos fisiopatológicos que surgen durante el síndrome, como la resistencia anabólica, planteada como una “reducción de la respuesta sintética de proteínas a la alimentación”, y el potente papel estimulante del ejercicio de la síntesis de proteínas musculares, destacando que aún en presencia de enfermedades avanzadas o caquexia el músculo tiene la capacidad de responder al ejercicio, ganar masa y función. Revirtiendo, o intentando revertir, no solo la resistencia anabólica sino la

atrofia por desuso o envejecimiento que se genera en estas enfermedades. Algo que se destaca también, es la importancia de elegir correctamente que intervención usar en cada paciente o grupo. Utilizar estrategias para hacerlo más accesible y favorecer la adherencia. Factores como miedos, estados de ánimo, factores ambientales pueden impedir que se lleven a cabo los programas, por lo que las tasas de abandono suelen ser altas.

Finalmente plantea diferentes estrategias que podrían llegar a mejorar la concurrencia, como son ofrecer con anterioridad las terapias de ejercicios, para, de esta manera, prevenir o ralentizar la pérdida funcional, con programas menos intensos. Ofrecer una variedad de opciones terapéuticas se establece como otra de las tácticas, planteando que de esta forma se genera familiaridad y mayor concurrencia. También se habla de proponer terapias novedosas como son la estimulación eléctrica neuromuscular (NEMS) como una alternativa, sola o como complemento de ejercicios.

Esta revisión arroja información que señala el fundamento sólido para realizar ejercicio terapéutico en pacientes con caquexia. Se destaca que al ser estudios tan pequeños el resultado es difícil de trasladar a poblaciones mayores por problemas de aplicación y que se requieren más investigaciones donde se ofrezca el ejercicio en etapas más tempranas, con menores intensidades y de formas más variables, lo que puede hacerlo más accesible.

Siguiendo con la corriente, nuevamente, Matthew Maddocks y cols, unos años después, en el 2013(17), realizó otra revisión bibliográfica. Aquí el objetivo fue resumir los hallazgos encontrados, en estudios recientes, sobre los efectos inmunológicos y hormonales del ejercicio en pacientes que cursan con cáncer y luego considerar posibles intervenciones para su uso en la terapéutica de la caquexia por cáncer.

Se accedió a las bases de datos de MEDLINE, CINAHL Y PsycINFO, desde sus inicios hasta el 2013. Además, se realizaron búsquedas manuales en listas de referencias, identificándose 11 estudios de pacientes con cáncer, principalmente en estadio temprano o posterior a tratamiento curativo primario.

Se destacan en el desarrollo del trabajo cierta información que indica el posible efecto del ejercicio sobre las citoquinas proinflamatorias, con énfasis en la PCR más que en el resto. Otro dato arrojado es la influencia de esta terapéutica sobre la Insulina, donde se redujeron los valores en ayuno en pacientes con sobrepeso. Debe destacarse que estos efectos fueron surgidos en enfermos con cáncer durante estadio temprano. Sobre las hormonas sexuales no se produjo ningún efecto.

Al momento de justificar la práctica de esta terapia en pacientes caquéticos, el autor destaca el importante efecto antiinflamatorio del ejercicio en poblaciones sanas, que puede extrapolarse a esta población produciendo grandes beneficios, sobre todo en etapas tempranas, teniendo en cuenta, además, que ésta es la mayor responsable de los daños ocasionados al organismo en el síndrome. Otro dato positivo es la regulación en alza que se observa, luego de realizar ejercicio, de hormonas como la de crecimiento, testosterona, en particular durante entrenamientos de resistencia, lo que parece tener un papel importante en la coordinación del crecimiento muscular. Algunas hormonas también intervendrían en la respuesta inmunológica del ejercicio, inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias. Otro efecto es el de aumentar la sensibilidad a la insulina, que junto con el apoyo nutricional limitarían la pérdida de musculo esquelético.

En conclusión, este trabajo nos sugiere que el ejercicio tiene un potencial efecto antiinflamatorio, y un efecto menos intenso sobre las hormonas, sobre todo en pacientes que cursan con cáncer en etapas tempranas.

Tabla 3 Efectos del entrenamiento de las dimensiones de la fatiga, la calidad de vida y la masa grasa y magra en los intervalos de prueba t1, t2 y t3

Variable	Intervención n = 10	Controlar n = 10	PAG Valor (t1-t3)
<b>Fatiga (4 - 20)</b>			
Pre fatiga general	11,3 ± 3,7	10,1 ± 2,9	0,879
Puesto de fatiga general	12,3 ± 5,3	14,1 ± 3,5	
Seguimiento general de la fatiga	11,8 ± 4,3	11,9 ± 4,6	
Fatiga física pre	12,0 ± 5,0	10,0 ± 2,9	0,478
Puesto de fatiga física	13,5 ± 4,5	13,8 ± 2,8	
Seguimiento de la fatiga física	13,3 ± 5,0	11,8 ± 5,1	
Pre fatiga mental	7,6 ± 4,9	8,3 ± 3,4	0,696
Publicación de fatiga mental	9,6 ± 4,4	9,7 ± 4,0	
Seguimiento de la fatiga mental	8,3 ± 2,3	9,2 ± 2,3	
Actividad reducida pre	11,5 ± 5,0	11,4 ± 2,7	0,700
Publicación de actividad reducida	13,1 ± 4,8	14,8 ± 2,8	
Seguimiento de actividad reducida	12,4 ± 4,4	12,6 ± 4,2	
Motivación reducida pre	8,6 ± 4,2	9,0 ± 3,9	0,437
Mensaje de motivación reducida	9,2 ± 4,1	9,9 ± 2,2	
Seguimiento de la motivación reducida	8,0 ± 2,5	10,3 ± 4,8	
<b>Calidad de vida en anorexia / caquexia (0 - 104) Calidad de</b>			
vida pre	80,1 ± 11,2	75,7 ± 18,8	0,891
Publicación de calidad de vida	56,5 ± 18,4	53,4 ± 19,8	
Seguimiento de la calidad de vida	64,4 ± 18,4	59,5 ± 26,5	
<b>Análisis de impedancia bioeléctrica (kg)</b>			
Masa grasa pre	14,7 ± 8,6	16,4 ± 7,0	0,545
Post masa grasa	12,1 ± 7,0	12,9 ± 6,2	
Seguimiento de masa grasa	10,2 ± 6,6	13,2 ± 5,3	
Masa magra pre	58,6 ± 4,9	54,4 ± 12,5	0,267
Puesto de masa magra	57,8 ± 8,9	53,5 ± 11,9	
Seguimiento de masa magra	59,1 ± 7,1	52,7 ± 12,1	

Variables: Fatiga Inventario de fatiga multidimensional (posible puntuación 4 - 20).

Calidad de vida en anorexia / caquexia Evaluación funcional de la terapia de anorexia / caquexia FAACT cuestionario (posible puntuación 0 - 104). Análisis de impedancia bioeléctrica Medida de la composición corporal (en kilogramos); pre (t1): antes de la radioterapia, post (t2): después de 7 semanas de radioterapia y seguimiento (t3):

8 semanas después de la radioterapia representan el momento en que se evaluó el resultado. Análisis de varianza para medidas repetidas con los dos factores Tiempo y Grupo,  $p < 0,05$

(17)

Más adelante, en el año 2014, Fabio Santos Lira y cols, en Brasil (23), realizó una revisión bibliográfica, con el fin de discutir la función del ejercicio físico, destacando el

papel del ejercicio de resistencia continua de intensidad submáxima, para combatir los síntomas originados por la caquexia. Al final del análisis, se encuentra el cuadro donde se exponen los trabajos que fueron utilizados, extraídos de PubMed.

Llevó a cabo una búsqueda en PubMed. Con las combinaciones de palabras caquexia por cáncer y ejercicio de fuerza/resistencia, encontró 25 artículos, de ellos 6 eran originales y solo 4 in vivo, (2 en animales y 2 en pacientes con cáncer). Cuando buscó sobre ejercicios de resistencia y caquexia por cáncer, solo se encontraron 13 artículos, 7 eran revisiones bibliográficas y 6 eran artículos originales. Se decidió no discutir sobre la rehabilitación y la fisioterapia, ya que el objetivo era examinar el efecto de los diferentes protocolos de entrenamiento con ejercicios.

En la variedad de información que se obtiene de esta revisión se destacan la importancia del tejido adiposo blanco (WAT) en la posible contribución para el desarrollo del síndrome, ya que es capaz de liberar una variedad de factores pro inflamatorios. Su función secretora se encuentra controlada en sujetos sanos, pero en condiciones patológicas (como lo es la obesidad, por ejemplo) se produce un aumento en la secreción de citoquinas y quimiocinas. Entonces el ejercicio de resistencia, al reducir la producción de WAT, estaría contribuyendo a atenuar la caquexia.

Si bien el entrenamiento aeróbico moderado se ha relacionado con la disminución de la inflamación, se destaca aquí la importancia en revertir la atrofia muscular, que se genera en el cuadro, y es acá donde se realza la importancia de protocolos de entrenamientos de fuerza con el objetivo de prevenirlo. Aclarando que altos volúmenes también podrían ser inadecuados para esta población clínica y que intensidades moderadas no interfieren con el tratamiento de quimioterapia.

Algo no menos importante, pero sin una clara explicación de por qué sucede, es la reducción de la masa tumoral que se produce en modelos de caquexia en roedores. Explicando que posiblemente puede darse por la modulación de las células inmunes en la masa tumoral.

Los hallazgos nos indican un beneficio para prevenir o atenuar la caquexia mediante el entrenamiento con ejercicios. Y esta es una medida de bajo costo y segura, siempre que se realice en personas que se encuentren en condiciones de realizarlo. La combinación de ejercicios de fuerza/resistencia es una composición interesante dado su potencial beneficio al cuadro.

**Tabla 1.** Descripción de los artículos en PubMed con caquexia por cáncer y entrenamiento físico. Autor (y)

Título	
<b>Caquexia por cáncer vs ejercicio de resistencia</b>	
Lira y col. (2012)	El entrenamiento físico disminuye la inflamación del tejido adiposo en ratas caquéticas.
Lira y col. (2011)	La inflamación hipotalámica se revierte con el entrenamiento de resistencia en ratas anoréxico-caquéticas.
Penna y col. (2011)	Enfoque combinado para contrarrestar la caquexia por cáncer experimental: ácido eicosapentaenoico y entrenamiento físico.
Glare et al. (2011)	Establecer un programa de rehabilitación nutricional contra el cáncer (CNRP) para pacientes ambulatorios que asisten a un centro oncológico australiano.
Lira y col. (2008) Deuster et al. (1985)	Efecto del entrenamiento de resistencia sobre el metabolismo de los lípidos en el hígado de ratas portadoras de tumores caquéticos. El ejercicio de resistencia modifica la caquexia del crecimiento tumoral en ratas.
<b>Caquexia por cáncer versus ejercicio de fuerza / resistencia</b>	
Donatto y col. (2013)	El ejercicio de resistencia modula el perfil de lípidos plasmáticos y el contenido de citocinas en el tejido adiposo de ratas con tumores.
Rogers y col. (2011)	Un estudio de viabilidad aleatorizado de EPA e inhibidor de Cox-2 (Celebrex) versus EPA, inhibidor de Cox-2 (Celebrex), entrenamiento de resistencia seguido de ingestión de aminoácidos esenciales con alto contenido de leucina en pacientes con NSCLC caquéticos: estudio ACCeRT.
al-Majid y McCarthy (2001)	El entrenamiento con ejercicios de resistencia atenúa la atrofia del músculo extensor largo de los dedos en ratones con adenocarcinoma de colon-26.
Daneryd y col. (1995)	Sensibilidad a la insulina, niveles hormonales y metabolismo de las proteínas del músculo esquelético en ratas que hacen ejercicio con tumores.
<b>Inflamación por caquexia por cáncer versus ejercicio de resistencia</b>	
Coletti y col. (2013)	Las sustratos de los ratones consanguíneos difieren en el comportamiento de la actividad física.
Lira y col. (2012)	El entrenamiento físico disminuye la inflamación del tejido adiposo en ratas caquéticas.
Lira y col. (2011)	La inflamación hipotalámica se revierte con el entrenamiento de resistencia en ratas anoréxico-caquéticas.
<b>Inflamación por caquexia por cáncer versus ejercicio de fuerza / resistencia</b>	
Donatto y col. (2013)	El ejercicio de resistencia modula el perfil de lípidos plasmáticos y el contenido de citocinas en el tejido adiposo de ratas con tumor.

(23)

En el año 2014, Tara C. Mueller (11) realiza una revisión de las opciones actuales de tratamiento, para facilitar y estandarizar el tratamiento de la caquexia en pacientes con cáncer de páncreas. En esta estrategia combinará, factores nutricionales, farmacológicos, físicos y psicológicos.

Basado en la información recopilada el autor nos da un concepto de caquexia, diciéndonos que “la caquexia es un síndrome sistémico multifactorial que se caracteriza por la pérdida de peso debido a la pérdida excesiva de masa de músculo esquelético y tejido adiposo”. Y para dar los factores diagnósticos se basa en el consenso internacional que se realizó en el año 2011 con respecto a la caquexia (25). Si bien destaca que en la actualidad sigue siendo muy engorroso llegar al diagnóstico y que nuevas técnicas como la tomografía computarizada pueden llegar a facilitarlo, cuantificando la pérdida de tejido y da la opción de usar el área transversal del músculo psoas a nivel de la cuarta vértebra lumbar. Ya que la disminución de tejido muscular se asocia a una supervivencia menor en pacientes con cáncer.

Si hablamos un poco del tipo de cáncer en sí, es destacable que el adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC) se encuentra entre las cinco causas de muerte por cáncer y entre todas las neoplasias este es el que tiene mayor probabilidad de desarrollar caquexia, presentándose en un 70-80% de pacientes con PDAC y que la única esperanza de curación de esta neoplasia es el tratamiento quirúrgico completo del

tumor. El tratamiento paliativo consiste en quimioterapia, radioterapia (no rutinaria) y cuidados de apoyo. A causa de la caquexia, el tratamiento se va haciendo menos sostenible y tolerable, por lo tanto, tratar la caquexia e intentar estabilizar el peso son medidas cruciales en el tratamiento que pueden llegar a prolongar la vida. Para esto se reconoce que un enfoque multimodal, con nutrición, ejercicio, tratamiento farmacológico y tratamiento de los síntomas secundarios se tornaría necesario.

El soporte nutricional en este tipo de pacientes es preferible hacerlo de forma enteral, para evitar los efectos secundarios de la alimentación parenteral, con unas 1000-1500 kcal por día. Se marca la importancia del aporte de suplementos nutricionales en estos pacientes, destacando estudios que evidencian que se perdió menos tejido muscular en pacientes que lo recibieron a comparación de pacientes que no lo recibieron lo que mejora la calidad de vida. La alimentación parenteral debe ser administrada cuando la alimentación es inadecuada por más de 10 días. A continuación, se resumen en un cuadro los suplementos utilizados en el tratamiento de la caquexia por cáncer que realizó la autora.

<b>Ácidos grasos N3 (EPA) o ácido docosaheptaenoico (DHA)</b>	Modulan los niveles de citocinas proinflamatorias.
<b>L-carnitina</b>	Antioxidante, mejora la ingesta, el peso y CdV.
<b>Antioxidantes</b> (vitaminas A, C, E y los polifenoles)	Disminuyen las especies reactivas de oxígeno (ROS) y citocinas proinflamatorias.
<b>Aminoácidos de cadena Ramificada</b>	Mejoran el anabolismo proteico, el apetito y la ingesta de alimentos.
<b>Lactoferrina</b>	Mejora la anemia y disminuye los marcadores inflamatorios.

Al referirse al tratamiento farmacológico, Mueller y cols, destacaron fármacos que mejoran el apetito, contrarrestan los síntomas y fármacos que están implicados a tratar directamente la patogenia de la caquexia. Los medicamentos han sido probados en animales, y no hay un tratamiento estandarizado en la práctica clínica. A continuación, resumiremos fármacos y sus (posibles) principales beneficios para el uso en este tipo de pacientes realizado por la autora.

<b>Estimulación del apetito</b>	Tetrahidrocannabinol	Para combatir náuseas y anorexia
	Grelina	Estimula secreción de la hormona de crecimiento (GH) y aumenta apetito
	Mirtazapina y olanzapina	Tratar náuseas y aumentar apetito
<b>Progesteronas, corticoides y hormonas anabólicas</b>	Progesteronas	Estimula apetito, efectos catabólico y reduce citocinas proinflamatorias
	Corticosteroides	Inhibe prostaglandinas y suprime citocinas, mejora apetito y euforia
	Insulina, factor de crecimiento similar a la insulina- 1 (IGF-1) y GH	Estimulan síntesis de proteínas, crecimiento muscular, suprime degradación proteica
	Testosterona y sus derivados sintéticos	Regulación positiva de síntesis proteica, mejora el peso y parámetros funcionales
	Moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM)	Reaccionan como receptores de andrógenos solo en tejido muscular y minimizan los efectos secundarios. Potente anabólico.
<b>Medicamentos antiinflamatorios</b>	Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2(COX-2)	Reducen respuesta inflamatoria, mejoran el peso, rendimiento físico y calidad de vida. Evidencia de propiedades antineoplásicas.
<b>Estrategias anti-citoquinas</b>	Talidomida	Reduce producción de TNF- $\alpha$ , inhibe NF-Kb, COX-A y angiogénesis.
	Pentoxifilina	Inhibidor de TNF- $\alpha$

<b>Terapias farmacológicas emergentes</b>	Miostatina	Puede conducir a aumentos drásticos de masa muscular
	Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ECA)	Aumento de grasa y masa muscular, potencial mejora de la caquexia

Se debe tener en cuenta que, si bien varios de estos fármacos suenan prometedores, algunos cuentan con importantes efectos adversos, por lo que su uso debe ser estudiado en cada caso particular. Los protocolos que tuvieron mayor eficacia fueron los que combinaron varios agentes.

Se aclara que los efectos multimodales deben constar, además de lo redactado anteriormente, con ejercicios, intervenciones psicológicas y conductuales. Pero como detalle a destacar se debe aclarar la falta de contenido especificado sobre esos temas que desde nuestro punto de vista es fundamental.

Como apartado final se aclara, nuevamente, que no hay un tratamiento estandarizado si bien la caquexia tiene una alta incidencia en el cáncer de páncreas. La selección de pacientes para tratar el síndrome debe hacerse en forma temprana y realizar un seguimiento con regularidad, utilizando tomografía computarizada. Los fármacos AINE y antioxidantes, parecen ser los más prometedores para combinarlos. Pero se insiste en la necesidad de mayores investigaciones.

Siguiendo en orden cronológico, Alexander Uster y cols, en el año 1017 (26) redactó un ensayo controlado aleatorizado, con el fin de investigar los efectos de un programa donde se combine el ejercicio físico con el aporte nutricional, en pacientes con cáncer con tumores metastásicos o localmente avanzados del tracto gastrointestinal y pulmón. La hipótesis planteada era “que la intervención multimodal mejoraría el rendimiento físico y el estado nutricional y, por lo tanto, afectaría positivamente la calidad de vida”.

Todos los pacientes fueron reclutados del centro oncológico Kantonsspital Winterthur, proporcionando un consentimiento informado por escrito. Los criterios de inclusión fueron, cáncer con tumor metastásicos o localmente avanzado de tracto gastrointestinal o pulmón que tuvieran un estado funcional de 2 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (27) y una esperanza de vida mayor a 6 meses a juicio del médico responsable. Los pacientes que no eran elegibles eran los que se encontraban recibiendo alimentación por sonda enteral o nutrición parenteral, tenían metástasis cerebrales o metástasis óseas sintomáticas o hubiesen tenido íleo en el

último mes. Se seleccionaron 447 pacientes., de estos 116 cumplieron con los criterios de inclusión, pero 101 se negaron a participar. Un total de 60 personas firmaron el consentimiento, mientras que 58, finalmente, fueron aleatorizados. El investigador principal dividió al azar a los participantes en cada grupo mediante sobres cerrados y él mismo estuvo cegado a la asignación de cada paciente sobre a qué grupo pertenecía, hasta el final del tratamiento. Un fisioterapeuta cegado evaluó los datos sobre el rendimiento físico, mientras que la calidad de vida, el estado nutricional y la ingesta dietética fueron evaluados mediante cuestionarios. Los datos clínicos fueron sacados de las historias clínicas recientes. Los grupos fueron el de intervención, asignados a un programa de ejercicios físicos y nutrición especialmente diseñado, de tres meses de duración, y el grupo control, donde fueron tratados con la terapia convencional estándar del centro, donde se les pidió que mantengan su estilo de vida habitual, sin cambiar hábitos y el apoyo nutricional solo era proporcionado cuando un médico lo indicaba.

El programa de nutrición se basaba en 3 sesiones de asesoramiento, al inicio, en una fase intermedia (6 semanas) y en un final (3 meses). Donde el principal objetivo fue que el paciente cumpliera con los objetivos de ingesta proteica y se enfatizó en el consumo de suplementos nutricionales orales (ONS) después de realizar actividad física. Si el paciente llegaba a no lograr los objetivos o bajar de peso se organizaban mayor cantidad de encuentros. Todos los pacientes fueron asesorados por el mismo nutricionista.

La intervención física se realizaba dos veces por semana de 60 minutos de duración con un fisioterapeuta supervisando. El calentamiento era en cicloergómetro, 10 minutos, y luego 6 máquinas para los grupos musculares más grandes (brazos, pectorales, abdominales, espalda baja, muslos y región de los glúteos). Se realizaron al 80% de 1RM en 2 series de 10 repeticiones y se le indicó al participante que sumara resistencia cuando pudiera llevar a cabo más de 10 repeticiones. El entrenamiento de equilibrio se llevó a cabo sobre colchonetas e incluyó una variedad de posturas, que duraban 1 minuto por movimiento, y se aumentaban a 2 minutos tan pronto el paciente haya progresado.

Luego de cada sesión se le proporcionó el ONS rico en proteínas a todos los participantes.

Los criterios de evaluación fueron medidos al principio del estudio, luego de tres meses (final de la intervención) y a los seis meses (seguimiento). El criterio principal fue el estado de salud global/escala de calidad de vida (CdV), medido mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30(28). Y los de valoración secundarios fueron la ingesta dietética, para eso llevaban diarios de alimentación de tres días, rendimiento físico,

fuerza de agarre, caminata de 6 minutos y prueba cronometrada siéntate-párate, estado nutricional, mediante medición de impedancia y peso, datos clínicos y todas las demás escalas de la EORTC QLQ-C30.

Siete pacientes del grupo control y uno del grupo intervención se perdieron dentro de los tres primeros meses, por muerte o retiro. No se encontraron efectos adversos relacionados al programa. Los puntajes en el estado de salud global/CdV mostraron mejoras en el grupo intervención más que en el control, pero no fue estadísticamente significativo. En cambio, las náuseas y vómitos aumentaron menos en los pacientes del grupo intervención. El peso aumentó en ambos grupos. La ingesta de proteínas luego de los tres meses aumentó en el grupo intervención y disminuyó en el control, pero a los 6 meses ambos habían disminuido, siendo más marcada la del control. El componente físico también mejoró en el grupo donde se aplicó, pero no fue estadísticamente significativa la diferencia entre ambos.

Los pacientes del grupo intervención aumentaron la ingesta de proteínas e informaron una disminución en las náuseas y vómitos, pero el estado de salud global/CdV no mejoró. Sin embargo, los resultados arrojados y la buena tasa de adherencia, demuestran que el asesoramiento nutricional y la actividad física son prácticas prometedoras en este grupo de pacientes, si bien se destaca la necesidad de estudios con muestras más grandes.

En el 2017 David Wasley y cols (24) quisieron comprender cómo las experiencias que tienen los pacientes con cáncer, se ligan a la participación en el ejercicio, para eso se investigó el historial del ejercicio, la confianza en sí mismos y las motivaciones.

Para esto, entre septiembre del 2011 y diciembre del 2013, se reclutaron 200 pacientes con cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal o cuidado paliativo, en Gales, con los criterios para la caquexia, sin importar la etapa del tratamiento en la que se encontraban. Todos debieron firmar un consentimiento informado y completaron un formulario sobre el historial del ejercicio físico y los constructos clave de la Teoría del Comportamiento Planificado (TPB) (29). Como objetivos se plantearon examinar el historial del ejercicio, la autoeficacia percibida y los factores actitudinales que influyen en el contexto en estos tipos de pacientes, también se deseó averiguar las normas subjetivas sobre preferencias y posibles obstáculos al ejercicio.

El cuestionario fue desarrollado por los coinvestigadores, y se utilizaron cuestionarios establecidos y validados, seleccionados según su relevancia para los componentes de TPB, el estado de salud y actividad física del paciente. Se evaluó: el deterioro funcional del paciente, el control percibido (actitudes relacionadas con la dificultad

anticipada), inadaptación psicológica, creencias irracionales, confianza actual para hacer ejercicio, comportamiento actual del ejercicio, consejos recibidos por parte del equipo médico, beneficio percibido del ejercicio en su condición, preferencias de con quién y dónde estarían dispuestos a realizarlo y las barreras del ejercicio. Se incluyeron otras sub escalas como la de necesidad de aprobación, necesidad de logro, demandas sobre otros, etc.

De los 200, 4 fueron eliminados por la cantidad de datos incompletos. El tamaño de la muestra varió según las respuestas en blanco que fueron dejadas, con un rango de 182 a 196 pacientes. La edad estándar fue de 67+-7.

Los datos indican que la mayoría de la población de estudio estaba inactiva, que por lo general el ejercicio realizado duraba 10 min y estaba relacionado más a las actividades de la vida diaria. Se indicaron niveles muy bajos de autoeficacia en términos de capacidad para realizar ejercicios y en cuanto a la dificultad anticipada, la mayoría solo se sintió capaz de hacer ejercicio ligero. Solo una minoría sintió que el ejercicio disminuiría los síntomas de su cáncer y los beneficios percibidos más comunes estaban relacionados al estado de ánimo, apetito y cognición. El 69% informó no haber recibido ningún consejo para realizar actividad física por parte del personal sanitario y a los que se les recomendó, se les pidió que lo realizaran a baja intensidad. En cuanto a barreras, las más comunes eran fatiga, disnea y otras malas condiciones de salud. Y en cuanto a preferencias las más elegidas fueron realizar ejercicio en casa y hacerlo solo.

Estos resultados demuestran información que se debe tener en cuenta al momento de planificar el ejercicio como parte de la atención clínica en estos pacientes en particular. Se puede pensar que la falta de confianza o falta de beneficio percibido es quizás formulada por la baja prescripción médica o asesoramiento por parte del personal médico, sumándose también, el temor porque sea contraproducente para la salud y favorezca el desarrollo de sintomatología. La autoeficacia es el predictor más fuerte en estos pacientes, por lo que quizás, es más probable que participen de actividades que ya conocen o que hayan realizado con anterioridad, con una menor intensidad, lo que tendría un impacto positivo en el control percibido.

Como fortalezas este trabajo tiene el número de participantes y el uso de cuestionarios validados. Si hablamos de limitaciones nombramos las diversas etapas de tratamiento en las que se encontraban los pacientes, el uso de respuestas basadas en recuerdo y el uso de cuestionario administrado por el investigador lo que podría llegar a influir en las respuestas.

Manuel Grote y cols en el año 2018 (30) mediante un ensayo piloto controlado aleatorizado, quiso saber si era posible realizar un entrenamiento de resistencia progresiva en pacientes con cáncer de cabeza y cuello con caquexia, mientras estos se sometían a tratamiento de radioterapia, y descubrir si esto generaba o no algún beneficio o riesgo.

Los participantes fueron reclutados entre junio del 2013 y enero del 2015, del hospital universitario de Munich. Se examinaron 100 pacientes que, luego de criterios de exclusión, como metástasis, segundo diagnóstico de cáncer, falta de interés y otras razones, fueron incluidos en el trabajo 20 de ellos. Se asignaron aleatoriamente entre dos grupos, uno grupo al que se le iban a realizar prácticas de entrenamientos de resistencia progresiva (PRT), ese era el grupo intervención; y un grupo donde se realizaba una atención habitual, el grupo de control. Ambos iban a producirse en el período durante el cual el paciente se realizaba la radioterapia (RT) para combatir el cáncer. Los criterios de inclusión para los integrantes del trabajo fueron: radioterapia planificada para los pacientes, tanto hospitalizados como ambulatorios, ser  $\geq$  de 18 años, diagnóstico de caquexia o de pre caquexia. Se excluyeron a los pacientes que cursaban con metástasis, problemas neurológicos graves u otra condición que impida realizar entrenamiento de resistencia progresivo. Luego los participantes se reunieron para una tomografía, se les explicó sobre el estudio y firmaron un consentimiento informado. Ahí mismo fueron asignados a cada grupo al azar, por medio de sobres cerrados.

Se llevaron a cabo varias evaluaciones y registros antes de comenzar con la intervención. Se evaluó el porcentaje de pérdida de peso corporal, el peso 6 meses antes y el peso corporal actual. Completaron dos cuestionarios, El Inventario de Fatiga Multidimensional (31) (MFI, que mide fatiga general, física y mental, también motivación reducida y actividad física), y el cuestionario de Evaluación Funcional de la Terapia de Anorexia/Caquexia (FAACT, registra el bienestar en aspectos físicos, social/familiar, emocional y funcional, calidad de vida y preocupaciones adicionales). El rendimiento físico se midió con la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT) y para documentar cambios en la fuerza muscular (flexores de codo y extensores de rodilla) se usó dinamometría manual. Se realizó un análisis de impedancia bioeléctrica para la composición corporal. Estas evaluaciones fueron realizadas al inicio del estudio (t1), después de 7 semanas de radioterapia (t2) y 8 semanas después de la radioterapia (t3). La tasa de finalización fue del 100%

Antes de cada sesión se le preguntó al paciente sobre su estado actual y si se sentía que iba a ser capaz de realizar la práctica, al finalizar se consultaba si sentían alguna molestia. Los ejercicios eran estandarizados pero individualizados. Se realizó

calentamiento de 5 minutos y posteriormente ejercicio de prensa de piernas, prensa de pecho y pull-down, 3 series de 8 - 12 repeticiones, con pausas entre series y ejercicios de no más de 60 segundos. Después de cada máquina el paciente calificó el esfuerzo percibido de 0 a 10. La carga se iba aumentando en cada entrenamiento cuando la calificación de esfuerzo percibido era  $<7$ , aumentándose 5 kg para miembros inferiores y 2.5kg para miembros superiores. Ninguno de los participantes informó sobre distensiones musculares ni otros eventos adversos sobresalientes post entrenamiento. El grupo control recibió atención habitual y la fisioterapia era realizada solo si el médico de sala lo prescribía.

El análisis de los resultados obtenidos refleja ciertas cosas a destacar. Se pudo mostrar aumentos de fuerzas en las primeras 5 sesiones, posiblemente por adaptaciones del SCN, y posteriormente la carga tendió a estabilizarse. Pero lo destacable es que un PRT parece ser seguro y bien tolerado en estos pacientes. El grupo control tuvo un aumento promedio más alto en las puntuaciones de fatiga durante los intervalos t1 y t2. La principal diferencia se dio en la dimensión de fatiga general, donde el grupo intervención empeoró un 9% mientras que el control lo hizo en un 40%. La calidad de vida también disminuyó un 18% en el grupo intervención, pero el control sufrió un descenso del 27%. Ambos perdieron una proporción notable de masa grasa, así también de masa muscular. En el mismo período el grupo intervención perdió 18% de masa grasa y el control 21%.

Se encuentran ciertas limitaciones en el estudio como lo son el pequeño tamaño de la muestra y el no cegamiento de evaluadores y terapeutas. Si bien no se encontraron significativos beneficios para la calidad de vida y fatiga, si se muestran resultados ligeramente favorables para la fatiga general y la calidad de vida en el grupo intervención.

En el año 2017, Tora S. Solheim y col llevó a cabo un III ensayo controlado aleatorio de una intervención para pacientes con caquexia denominado ensayo MENAC (multimodal: ejercicio, nutrición y medicación antiinflamatoria para la caquexia). Se basa en medicamento antiinflamatorio no esteroideo y ácido eicosapentaenoico para disminuir la inflamación característica, un programa de ejercicio físico donde se realicen ejercicios de resistencia y aeróbicos para aumentar el anabolismo, asesoramiento dietético y suplementación nutricional oral para favorecer el equilibrio energético y proteico.

Basados en que no existe un tratamiento autorizado para una atención estándar en los pacientes con caquexia por cáncer y en un ensayo realizado anteriormente, de fase II,

denominado preMENAC, donde compararon una atención multimodal (ejercicio, nutrición y medicación antiinflamatoria) junto a la atención estándar, versus, la atención estándar sola, para prevenir o atenuar el síndrome y consiguieron resultados alentadores, se decidió llevar a cabo este ensayo de fase III, donde el objetivo es “atenuar o prevenir la pérdida de peso y músculo y mejorar la función física en pacientes con cáncer de pulmón o páncreas que reciben tratamiento contra el cáncer.” La justificación para la elección de los distintos componentes que se toman como claves de la intervención son que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) serían convenientes ya que la inflamación parece ser uno de los principales responsables del síndrome y atenuar esta respuesta protectora sería un componente crucial ya que bloquean la ciclooxigenasa (COX) que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas y de esa manera se evita la inflamación y el dolor. Además, son económicos y fáciles de administrar. El AINE elegido en este trabajo es el ibuprofeno a bajas dosis ya que se considera que tiene menos efectos secundarios, se tomará tres veces por día y a dosis de 1200mg/24hs. Cuando toca hablar de ácidos grasos  $\Omega$ -3 ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) que se encuentran en los aceites de pescado, se destaca las propiedades antinflamatorias, y capacidad para mantener la masa muscular, ya sean solos o en combinación EPA Y DHA. No hay definido una dosis recomendada, pero se muestran resultados positivos sobre la masa muscular al utilizar suplementos nutricionales orales (ONS) que proporcionan la ingesta diaria de EPA y DHA, junto con calorías, proteínas y micronutrientes. En el ensayo MENAC se administraron a través de ONS que contenían tanto EPA como DHA. Si los pacientes no podían tomar ONS se les administraban cápsulas de EPA y DHA junto con otro ONS. La dosis era de 2 g de EPA y 1g de DHA al día. Se alentará a los pacientes a aumentar la frecuencia de las comidas y bebidas de alta carga energética, esto sumado con dos latas de ONS al día aportan un total de 542 kcal y 30 g de proteínas de alta calidad.

Fundamentado en que la práctica de ejercicio ha demostrado el claro beneficio en cuento a la calidad de vida y mejora de fuerza muscular, tanto durante el tratamiento como después y que también puede disminuir los niveles de proteína C reactiva es una de las propuestas en este ensayo. Actualmente no existen guías para determinar el tipo y dosis óptimas para que el paciente realice ejercicio y contrarreste el síndrome, por ende, para este ensayo se diseñó un modelo basado en evidencia existente en guías internacionales para sobrevivientes del cáncer y modificadas para que sean realizados con baja supervisión y sin equipo especializado, de esta manera facilitar la adherencia. El entrenamiento estaba basado en ejercicio de resistencia funcional tres

veces por semana y aeróbico dos veces por semana, realizado en el hogar, prescrito por un profesional y respaldado por un folleto con instrucciones estandarizado.

Apoyados en el reconocimiento cada vez mayor de que a la caquexia se la debe abordar desde las primeras etapas los participantes ingresan al ensayo MENAC cuando comienzan la terapia contra el cáncer, el objetivo es incluir a pacientes con alto riesgo para desarrollar caquexia o que se encuentren en una etapa temprana de ella. Este ensayo es un ensayo controlado aleatorio multicéntrico prospectivo de una terapia multimodal versus atención estándar. Los pacientes serán reclutados de múltiples sitios en Europa y Canadá y se busca ver tanto la efectividad como la viabilidad del tratamiento, aleatorizados a los grupos intervención o control y se evaluarán luego de 6 semanas. Posteriormente a los pacientes del grupo control se les ofrecerá realizar la intervención multimodal para reducir la contaminación del brazo de control.

El objetivo del trabajo es básicamente prevenir el desarrollo o atenuar la progresión de la caquexia. Si tenemos en cuenta al paciente otros objetivos buscados es mejorar la función física y psicológica, disminuir la sintomatología y mejorar la supervivencia. La falta de consenso para decidir los criterios de valoración, en este ensayo se decidió que sea la pérdida de peso, ya que es un factor clave en este cuadro. Como esto puede ser modificado por un aumento en el volumen tumoral o aumento del edema, por decir algunos ejemplos, se evaluará la masa muscular mediante tomografía computarizada ya que están disponibles en la mayoría de los centros clínicos. El nivel de actividad física se mide objetivamente con ActivPAL®, que es un medidor de actividad física utilizando un pequeño medidor en la parte anterior del muslo. Otros criterios de valoración son las informadas por el paciente (PROM: apetito, actividad física y fatiga) y el estado de salud. La hipótesis del equipo es que varias PROM mejorarán con la intervención multimodal.

La intervención en este ensayo está basada en una gran cantidad de revisiones bibliográficas, y el objetivo es proporcionar el primer método estandarizado basado en la evidencia para revertir el síndrome y que igualmente sea posible de realizar en otras enfermedades ya que la caquexia no es específica del cáncer.

Como limitación puede observarse que no delimita la población de estudio, no aclara número de integrantes por grupo, edades, sexo, comorbilidades y de igual forma tampoco detalla claramente la intervención que se va a realizar, sobre todo la terapia física ni planificación al que se van a someter a los participantes.

Por último, describiremos el trabajo de Ryan N. Montalvo y cols, en el año 2019 (18), donde mediante una revisión, plantea la siguiente hipótesis: “La resistencia anabólica inducida por el cáncer es un factor del desgaste muscular y puede estar asociada con un metabolismo oxidativo disfuncional”. Al mismo tiempo que nos plantea que el entrenamiento mediante ejercicios de resistencia puede mejorar la resistencia anabólica que se produce en la caquexia y su disfunción mitocondrial.

Intentaremos redactar brevemente lo que se plantea ya que mucho de lo que se describió tiene que ver con la fisiopatología que está explicada en el marco teórico. Montalvano y cols, hablan sobre la regulación positiva que el ejercicio de resistencia induce sobre la síntesis de proteínas del músculo esquelético y que esta podría estar mediada por la diana mamífera/mecanicista de la rapamicina (mTOR). El complejo mTORC1 inicia la síntesis proteica gracias a respuestas de estímulos como el estiramiento mecánico. Se habla de que una sola sesión de ejercicios puede producir una síntesis proteica durante varias horas en adultos y que la intensidad de la carga, el estado nutricional y el estado de entrenamiento pueden alterar tanto la duración de esta síntesis como la magnitud. También es destacable el papel que la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) suscita sobre la resistencia anabólica. Las alteraciones que involucran al mTORC1 y al AMPK tienen el potencial de exacerbar la resistencia anabólica, ya que ambos cooperan y contribuyen a la síntesis de mitocondrias. Otros procesos que se suceden son las producciones excesivas de especies reactivas de oxígeno (ROS) que se producen por la disfunción mitocondrial y que generan daños en el músculo esquelético.

La mTOR, o diana mamífera/mecanicista de la rapamicina, es una serina quinasa, quien funciona en dos complejos distintos, tanto funcionales como estructurales, el mTORC1 y el mTORC2, quienes responden a estímulos endógenos (ej. Concentraciones de ATP) y exógenos (ej. Estiramiento mecánico). En condiciones normales el TORC1 inicia la síntesis de proteínas, inhibe la autofagia; mientras que en cuadros de falta de nutrientes y energía (ATP), el AMPK censa esta situación e inhibe el TORC1, generando la autofagia. El complejo TORC2 no ha sido ampliamente estudiado, pero su cascada de señalización también finaliza en el TORC1. (18) (32)

Por su parte la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) es un complejo que se activa según la relación AMP/ATP, cuando esta relación aumenta, indica una disminución en la energía celular, iniciando vías metabólicas que reponen el ATP consumido, por lo que se considera un sensor energético quien contribuye al balance e ingesta de energía. Puede estar involucrada en el anabolismo, previniendo el consumo de ATP, o en el catabolismo para incrementar la producción de ATP. Ya que está ampliamente relacionada a procesos energéticos, como síntesis de ácidos grasos

y entrada de glucosa a la célula, es una encima que se tiene muy en cuenta para tratamiento de enfermedades como obesidad, diabetes y caquexia. (18) (33)

Además de los efectos sobre la capacidad oxidativa mitocondrial que tiene el ejercicio de fuerza, se habla de que este puede mejorar el metabolismo, a través de la inducción en el transporte de glucosa tipo 4 (GLUT-4) y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), la actividad mejorada de estas dos vías aumentaría el metabolismo glucolítico.

También analizan aquí los mecanismos de resistencia anabólica en el músculo caquético. Normalmente la respuesta anabólica dura varias horas luego de las comidas o de realizar ejercicios, esto se ve alterado en el síndrome produciéndose un descenso y eso es lo que puede contribuir al desgaste muscular. Lo que no quiere decir que los pacientes no puedan generar una síntesis proteica en respuesta a nutrientes ricos en proteínas, pero si que se ve gravemente alterado. Esto se ve acompañado de una clara disminución, por parte de los enfermos, para realizar actividad física. Debemos tener en cuenta un músculo no contraído no podría jamás producir una respuesta anabólica, entonces una conducta sedentaria sumado a los factores fisiopatológicos podría contribuir al desgaste y es algo que se tiene que tener en cuenta.

Claros beneficios del ejercicio son planteados. En respuesta él, las fibras posibilitan, no solo generar antioxidantes que pueden convertir ROS en especies menos reactivas, sino también reducir la producción de esta especie como respuesta al ejercicio de fuerza. El ejercicio de resistencia por su parte puede prevenir pérdida mitocondrial, aumentar el recambio, es capaz de atenuar la resistencia anabólica y minimizar así el desgaste muscular. Algo importante a destacar que se habla en este trabajo es el rol de complementariedad que se genera entre el ejercicio y la nutrición. Programación de alimentación con nutrientes ricos en proteína, posterior a ejercicios de fuerza, podría cambiar el equilibrio a favor de la síntesis muscular.

Como conclusión los autores plantean que la naturaleza multifactorial del síndrome ha ocasionado que se dificulte llegar a un tratamiento efectivo. Destacan nuevamente el papel central de mTORC1 sobre la función mitocondrial y señalización anabólica, donde la activación mediante ejercicios de resistencia tiene un gran potencial para mejorar el catabolismo muscular que se genera en este síndrome.

A modo de limitación podemos destacar la poca información que se da a cerca de la información recopilada y lo poco claros que son al no aclarar la población, edades, tipo de cánceres y demás información sobre la muestra analizada.



Los resultados de los artículos mencionados se resumen en las siguientes tablas, confeccionadas por la autora:

<b>Título, autor y año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Terapéutica analizada</b>	<b>Evaluación</b>	<b>Conclusión</b>
<p>“Mejora de la masa muscular y la función en la caquexia; enfoques no farmacológicos”</p> <p>Matthew Madocks, Andrew J. Murton, Andrew Wilcock.</p> <p>Año: 2011</p>	Revisión	Pacientes con caquexia	Uso de ejercicio terapéutico en pacientes con caquexia	Justificación para realizar ejercicio, desafíos para aplicarlo y desarrollos futuros.	El uso de ejercicio terapéutico tiene un fundamento sólido incluso en pacientes con enfermedad avanzada y caquexia. Sin embargo, los beneficios obtenidos en estudios pequeños pueden ser difíciles de trasladar a una población clínica más amplia debido a los problemas prácticos de su aplicación. Se requieren más estudios para examinar si ofrecer ejercicio en una etapa temprana del curso de la enfermedad, a intensidades más bajas y en una variedad de formas puede resultar en una terapia eficaz y ampliamente accesible

<b>Título, auto y año</b>	<b>Tipo de</b>	<b>Muestra</b>	<b>Terapéutica</b>	<b>Evaluación</b>	<b>Conclusión</b>
---------------------------	----------------	----------------	--------------------	-------------------	-------------------

	<b>estudio</b>		<b>analizada</b>		
<p>“Efectos inmunológicos y hormonales del ejercicio: implicaciones para la caquexia por cáncer” Matthew Maddocks, Lee W. Jones, Andrew Wilcock. Año: 2013</p>	Revisión	Pacientes con cáncer	Ejercicio en pacientes con cáncer	Efectos inmunológicos, hormonales y la relevancia del uso de ejercicio en la terapéutica de la caquexia por cáncer.	Datos recientes, en su mayoría de pacientes con cáncer en estadio temprano, sugieren que el ejercicio tiene un efecto más consistente sobre la inflamación y un efecto menos consistente sobre hormonas importantes en el metabolismo. Estos efectos son de posible relevancia para los pacientes con caquexia. Sin embargo, se requiere investigación específica en este grupo, particularmente porque es más probable que tengan una enfermedad avanzada, niveles más altos de inflamación sistémica y mayores grados de disfunción metabólica. No obstante, incluso en ausencia de tales efectos inmunológicos y hormonales, el ejercicio tiene el potencial de producir beneficios como una mejor capacidad de ejercicio

<b>Título, auto y año</b>	<b>Tipo de</b>	<b>Muestra</b>	<b>Terapéutica</b>	<b>Evaluación</b>	<b>Conclusión</b>
---------------------------	----------------	----------------	--------------------	-------------------	-------------------

	<b>estudio</b>		<b>analizada</b>		
	<p>“Entrenamiento físico como tratamiento en la caquexia por cáncer”</p> <p>Fábio Santos Lira, José Cesar Rosa Neyo y Marília Seelaender.</p> <p>Año: 2014</p>	<p>Pacientes con caquexia por cáncer</p>	<p>Protocolo de entrenamiento con ejercicios aeróbicos y de resistencia</p>	<p>Capacidad del ejercicio continuo submáximo para contrarrestar los síntomas de la caquexia</p>	<p>El ejercicio de resistencia crónica previene / atenúa los síntomas de la caquexia por cáncer en modelos animales. Por lo tanto, proponemos que el entrenamiento con ejercicios de resistencia puede presentar una alternativa segura y de bajo costo para la inflamación sostenida en pacientes con cáncer, siempre que el estado cardiovascular sea compatible con la carga de ejercicio prescrita. La adopción de ejercicios combinados de fuerza / resistencia a la formación también puede representar una posibilidad interesante. Dado este potencial, es evidente que queda mucho por hacer para ampliar el espectro de estudios tanto sobre los efectos del ejercicio crónico en los pacientes como sobre los mecanismos implicados. Para estos últimos, los modelos animales pueden ser una</p>

alternativa interesante.

Título, autor y año	Tipo de estudio	Muestra	Terapéutica analizada	Evaluación	Conclusión
<p>“Efectos de la intervención de nutrición y ejercicio físico en pacientes con cáncer paliativo: un ensayo controlado aleatorio”</p> <p>Alexandra Uster, Maya Ruehlin, Stefanie Mey, David Gisi, Ruud Knols, Reinhard Imoberdorf, Miklos Pless, Peter E. Ballmer.</p> <p>Año: 2017</p>	<p>Ensayo Controlado Aleatorio</p>	<p>Pacientes con cáncer de tumores metastásicos o localmente avanzados del tracto gastrointestinal o pulmonar.</p>	<p>Grupo intervención: programa de ejercicio físico y nutricional; grupo control: terapia médica estándar del centro oncológico.</p>	<p>Efecto del enfoque multimodal con un programa de nutrición y ejercicio físico.</p>	<p>El presente estudio no logró mostrar una mejora en la calidad de vida general mediante la implementación de un programa combinado de apoyo nutricional y ejercicio físico en pacientes con cáncer avanzado. Sin embargo, la buena tasa de adherencia, la mejora en la ingesta dietética y la reducción de náuseas y vómitos demuestran el potencial que tiene la terapia multimodal para la caquexia por cáncer. A la luz del pequeño tamaño de la</p>

					muestra, se necesitarán ensayos más grandes para aclarar si la nutrición y el ejercicio son formas efectivas de terapia para mejorar el estado nutricional y físico en pacientes con cáncer paliativo.
--	--	--	--	--	--

<b>Título, autor y año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Terapéutica analizada</b>	<b>Evaluación</b>	<b>Conclusión</b>
“Los pacientes con caquexia por cáncer establecida carecen de motivación y autoeficacia para realizar ejercicio estructurado regular” Favid Wasley, Nichola Gale, Shered Roberts, Karianne	Estudio descriptivo	196 pacientes ambulatorios de cáncer de pulmón y gastrointestinal con una pérdida de peso no intencional >5% o un IMC <20 y cualquier pérdida de peso en los últimos 6 meses.	Historial del ejercicio, autoeficacia percibida y factores actitudinales que interactúan en el contexto de la caquexia	Cuestionarios sobre el historial del ejercicio y los constructos clave de la Teoría del Comportamiento Planificado	En resumen, este estudio de 196 pacientes evaluables con caquexia por cáncer demuestra las preocupaciones importantes que tienen en relación con el impacto del ejercicio tanto en los síntomas como en su cáncer, y sus bajos niveles de confianza y autoeficacia en relación con el ejercicio

<p>Backx, Annamarie  Nelson, Robert van  Deursen, Anthony  Byrne.  Año: 2017</p>					<p>estructurado. A esto se suma la falta de asesoramiento y empoderamiento de sus proveedores de atención médica. Esto puede ayudar a explicar por qué los pacientes con caquexia por cáncer establecida están subrepresentados en los estudios de intervenciones con ejercicios, lo que frustra los intentos de abordar la situación clínica e incertidumbre en este grupo de pacientes. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para la práctica clínica y para los diseños de investigación futuros, lo que dificulta la realización de modelos comunes de ejercicio en entornos grupales en este grupo de población. Sugerimos</p>
--	--	--	--	--	---

					un enfoque más consistente para involucrar a los pacientes con caquexia establecida en los estudios de ejercicio, con un mayor énfasis para ese subgrupo en los modelos de actividad estructurados diseñados por el paciente que abordan las preocupaciones específicas de actitud y autoeficacia que se destacan aquí.
--	--	--	--	--	---

<b>Título, autor y año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Terapéutica analizada</b>	<b>Evaluación</b>	<b>Conclusión</b>
“Entrenamiento de resistencia progresivo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello	Ensayo piloto controlado aleatorio	20 pacientes del hospital universitario de Munich, fueron aleatorizados, 10 a un grupo intervención: entrenamiento de	Protocolos de entrenamiento estandarizados pero individualizados. De 3 series de 8-12 repeticiones	Cuestionarios MFI y FAACT, rendimiento físico, cambios de fuerza, impedancia bioeléctrica.	En este ECA piloto se ha establecido una nueva terapia centrada en el grupo de pacientes de alto riesgo de pacientes con HNC caquética durante la RT. El entrenamiento

<p>sometidos a radioterapia: un ensayo de viabilidad piloto controlado aleatorio".  Manuel Grote,  Cornelius Maihöfer, Martin Weigl, Patricia Davies-Knorr,  Claudia Belka  Año: 2018</p>		<p>resistencia progresivo, y 10 a un grupo control: atención habitual</p>			<p>de resistencia progresivo durante la RT para pacientes con HNC caquética es factible. En nuestra muestra de pacientes, fue bien tolerado y seguro, pero debido al pequeño tamaño de la muestra, es posible que hayamos pasado por alto eventos adversos menos frecuentes. En la fase inicial del entrenamiento, los pacientes pudieron manejar progresivamente más resistencia. Esto sugiere que los pacientes con HNC caquética podrían beneficiarse de la PRT en la fase inicial de la RT. No se encontraron beneficios significativos en la fatiga y la calidad de vida, pero los resultados ligeramente mejores para la fatiga general y la calidad de vida en el grupo de</p>
---	--	---	--	--	---

					intervención y los resultados de factibilidad se pueden utilizar para diseñar un ensayo clínico definitivo futuro.
--	--	--	--	--	--

<b>Título, autor y año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Terapéutica analizada</b>	<b>Evaluación</b>	<b>Conclusión</b>
“Caquexia por cáncer: fundamento del MENAC (multimodal: ejercicio, nutrición y medicación antiinflamatoria para la caquexia)” Tora S Solheim, Barri JA Laird, Trude R Balstad, Asta Bye, Guro Stene, Vickie	Ensayo controlado, aleatorio, multicéntrico, prospectivo	Pacientes reclutados de múltiples sitios de Europa y Canadá con alto riesgo de desarrollar caquexia o que se encuentren en una etapa temprano de desarrollo de ella.	Grupo intervención: ONS, ibuprofeno, más entrenamiento de resistencia tres veces por semana, aeróbico dos veces por semana. Grupo control: atención estándar.	Pérdida de peso, masa muscular, nivel de actividad física, medidas informadas por el paciente (PROM) y estado de salud.	Actualmente no existen tratamientos establecidos para la caquexia, y la condición a menudo se descuida. Además, existe una evidencia creciente de que los tratamientos oncológicos intensivos actuales están exacerbando la caquexia y están siendo restringidos por una mayor toxicidad debido a la caquexia. Existe consenso en que la caquexia es un problema multidimensional y que es necesario un enfoque multimodal de tratamiento. La intervención en el

<p>Baracos, Florian  Strasser, Gareth  Griffiths, Mathew  Maddocks, Marie  Fallon, Stein  Kaasa, Kenneth  Fearon.  Año: 2017</p>					<p>ensayo MENAC se basa en exhaustivas revisiones sistemáticas de la literatura. Su objetivo es establecer un programa práctico de rehabilitación que proporcionará el primer método basado en la evidencia para revertir este síndrome actualmente intratable, que afecta a &gt; 50% de los pacientes con cáncer avanzado y reduce su calidad y esperanza de vida. 64. El manejo exitoso de la caquexia podría tener un impacto importante en la oncología de apoyo, pero además también podría mejorar la tolerancia y la probabilidad de completar el tratamiento de quimioterapia y radioterapia. Se espera que este ensayo, que incluirá pacientes de varios países, ayudará a mejorar la estandarización de la atención</p>
--	--	--	--	--	---

					<p>nutricional y metabólica de los pacientes que se someten a una terapia contra el cáncer.</p> <p>Los nuevos tratamientos desarrollados en este proyecto pueden beneficiar posteriormente a otras enfermedades, ya que la caquexia no es específica del cáncer avanzado. Condiciones comunes como insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, artritis reumatoide y enfermedad pulmonar obstructiva crónica también pueden beneficiarse potencialmente de esta investigación.</p>
--	--	--	--	--	--

<b>Título, autor y año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Terapéutica analizada</b>	<b>Evaluación</b>	<b>Conclusión</b>
"la capacidad del ejercicio de	Revisión	Pacientes con cáncer	Entrenamiento con ejercicios	Resistencia anabólica en músculo caquéxico,	La naturaleza multifactorial de la atrofia muscular inducida por el cáncer ha obstaculizado el

<p>resistencia para revertir la resistencia anabólica inducida por el cáncer”</p> <p>Ryan N. Montalvo, Justin P. Hardee, Brandon N. VanderVeen, James A. Carson</p> <p>Año: 2019</p>			<p>de resistencia.</p>	<p>síntesis de proteína muscular, resistencia anabólica inducida por el cáncer.</p>	<p>desarrollo de tratamientos efectivos que servirían para mejorar la masa muscular y la función (1-3). Si bien el recambio de proteínas basales interrumpido en el músculo esquelético es un factor reconocido de la atrofia muscular mediada por la caquexia, dilucidar los mecanismos relacionados con la supresión de la sensibilidad anabólica puede tener más relevancia fisiológica. Por lo tanto, exploramos la hipótesis de que la resistencia anabólica es fundamental para el desgaste muscular inducido por el cáncer, y que el ejercicio de resistencia tiene el potencial de atenuar o tratar la resistencia anabólica inducida por el cáncer a través de un metabolismo oxidativo muscular mejorado. En esta revisión, examinamos la relación entre la función mitocondrial del músculo esquelético y el control de calidad y el desarrollo de resistencia anabólica inducida por cáncer. La atrofia muscular inducida por cáncer se asocia con disfunción mitocondrial, disminución del control de la calidad mitocondrial y reducción de la capacidad del metabolismo oxidativo (8, 27, 28).</p>
--	--	--	------------------------	---	---

					<p>De hecho, los procesos de biogénesis, dinámica y mitofagia mitocondriales tienen la capacidad de contribuir a la resistencia anabólica del músculo esquelético (9). Además, hemos intentado destacar el papel central de mTORC1 en la integración de la función mitocondrial y la señalización anabólica dentro del músculo esquelético (19). La activación de mTORC1 con ejercicios de resistencia tiene el potencial de mejorar el metabolismo oxidativo del músculo caquético y mejorar la resistencia anabólica (25, 29), lo que debería tener un impacto positivo en la pérdida de masa y función muscular inducida por el cáncer</p>
--	--	--	--	--	---



## 8. Resultados:

**Maddocks y cols (16):** los resultados indican que el ejercicio de resistencia es un potente estimulante de la síntesis proteica y que ha mejorado la función en pacientes caquéticos. Otro efecto observado es la posibilidad de que se mejore la acción de la insulina en tejido periférico post-ejercicio.

**Maddocks y cols (17):** el ejercicio, sobre todo en etapa temprana, podría reducir niveles de PCR, pero tiene un efecto menos consistente en el resto de los marcadores inflamatorios. El entrenamiento de resistencia, produce un marcado aumento de algunas hormonas como la noradrenalina, hormona de crecimiento, testosterona y cortisol. Si bien tiene un efecto más marcado en la inflamación que en lo hormonal.

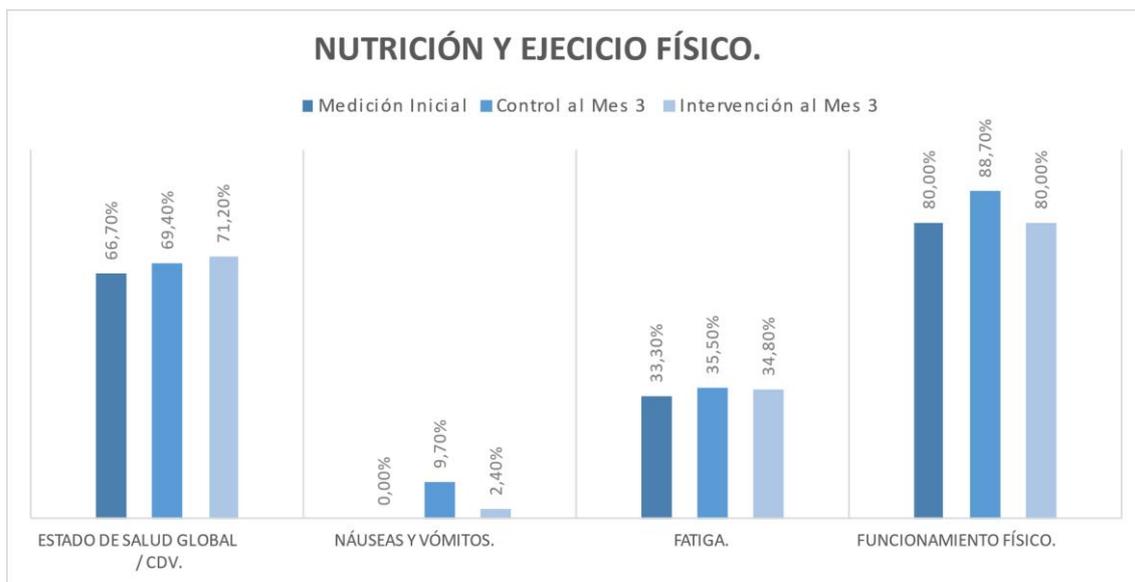
**Lira y cols (23):** el entrenamiento con ejercicios da como resultado una mejor calidad de vida. La práctica de entrenamiento aeróbico moderado se relacionó con la disminución de la inflamación, mientras que el entrenamiento de fuerza previene el desgaste de la masa muscular, pero ante el riesgo de que esto sea extenuante para este grupo de pacientes, se recomiendan ejercicios al 80% de 1RM realizado cada 48hs, ya que la intensidad moderada no interfiere con la eficacia de la quimioterapia. Hay evidencia que muestra una posible reducción de la masa tumoral, aunque no se sabe el motivo de porqué sucede eso.

**Mueller y cols (11):** el tratamiento para el síndrome no está dilucidado en su totalidad, pero si se sabe que es necesario un enfoque multimodal y su detección y seguimiento debe realizarse mediante tomografía computarizada. Junto con el apoyo nutricional, el tratamiento, con uso de antiinflamatorios junto con antioxidantes parece ser más adecuado.

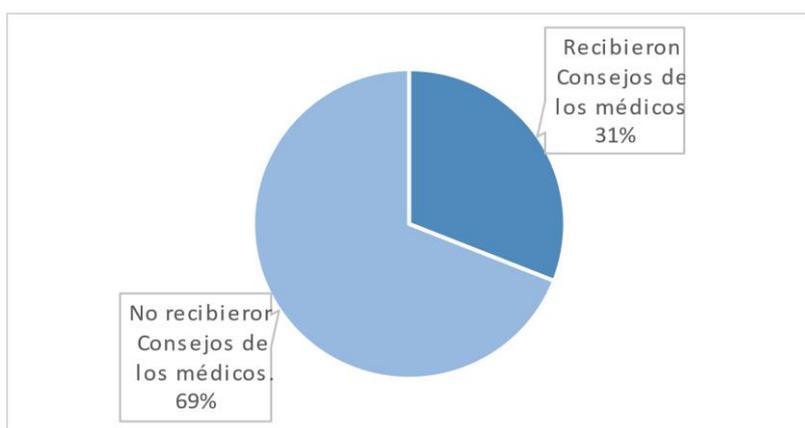
**Uster y cols (26):** Si bien el estado de salud global/CdV mejoraron 4,5 en el grupo intervención y 2,7 en el control, esto no fue estadísticamente significativo, como sí lo fue la disminución de náuseas y vómitos, que aumentó menos en el grupo intervención.

Durante los primeros tres meses la ingesta diaria de proteínas aumento  $6 \pm 4$  en el GI y disminuyó  $2 \pm 5$  en el GC, a los 6 meses ambos habían disminuido por debajo del valor de referencia, aunque fue más marcada en el último grupo, estos datos tampoco fueron estadísticamente significativos. Si bien todos los parámetros físicos resultaron

mejores en el grupo intervención, estas diferencias no alcanzaron el nivel de significación estadística.



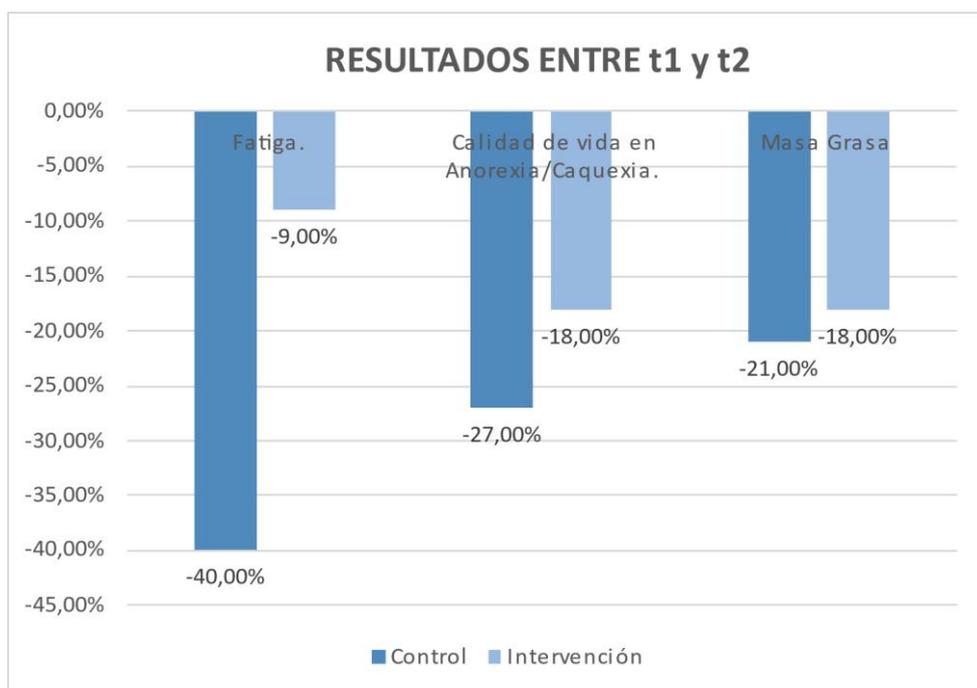
**Wasley y cols(24):** de la evaluación de las respuestas de los 196 pacientes, se informa que las preocupaciones más grandes son acerca del impacto que el ejercicio va a tener en los síntomas del cáncer y sus bajos niveles de confianza y autoeficacia en relación a la capacidad de realizarlo. La mayoría prefería realizar ejercicio en casa y hacerlo solo. Los beneficios percibidos más comunes fueron mejoras en el estado de ánimo, apetito y cognición.



**Grote y cols (30):** si bien el pequeño tamaño de la muestra es una limitación, se supo que el entrenamiento físico fue bien tolerado en estos pacientes, ninguno informó lesiones musculares o otros eventos adversos. Fue posible aumentar la carga de entrenamiento dentro de las primeras 5 sesiones y mantenerlas luego. El grupo control (GC) mostró un aumento porcentual promedio más alto en la dimensión fatiga general

en comparación al grupo intervención (GI) y este último tuvo menos pérdida de calidad de vida durante el período de la terapia. Ambos perdieron mas grasa y masa muscular, pero el GI perdió menos porcentaje.

No se encontraron beneficios significativos en la fatiga y calidad de vida, aunque los resultados de estas dos variables fueron mejores en el GI.



**Solheim y cols (14):** se describen los objetivos y la implicancia clínica que tiene el desarrollo de esta intervención. El objetivo es establecer un programa práctico para rehabilitar a un paciente realizando en un método basado en evidencia y de esta manera revertir el síndrome.

Los beneficios obtenidos con este ensayo MENAC podrán ser usados en otras enfermedades, como el EPOC por ejemplo, ya que la caquexia no es específica del cáncer

**Montalvo y cols (18):** se destaca la relación entre la atrofia muscular inducida por el cáncer y su asociación con la disfunción mitocondrial, con reducción del metabolismo oxidativo.

Otra cosa a resaltar es el papel del mTORC1 en la función mitocondrial, quien se activa al realizar ejercicios de resistencia y tiene el potencial de mejorar el metabolismo oxidativo del músculo caquético y mejorar la resistencia anabólica, quienes influyen de manera fundamental en el desgaste muscular y deterioro en el síndrome.

## 9. Discusión:

Esta revisión bibliográfica nos deja en claro que gran porcentaje de los pacientes con cáncer sufren o sufrirán caquexia, y que este síndrome trae aparejado gran cantidad de sintomatología, condiciones que van a desmejorar ampliamente el estado del paciente y aumentar el riesgo de vida, por esto es fundamental intentar combatirlo, siendo la terapia multimodal la elegida en la mayoría de los estudios, donde uno de los pilares principales de esta es tratar al enfermo con terapia física como nos explica Lira y cols(23)

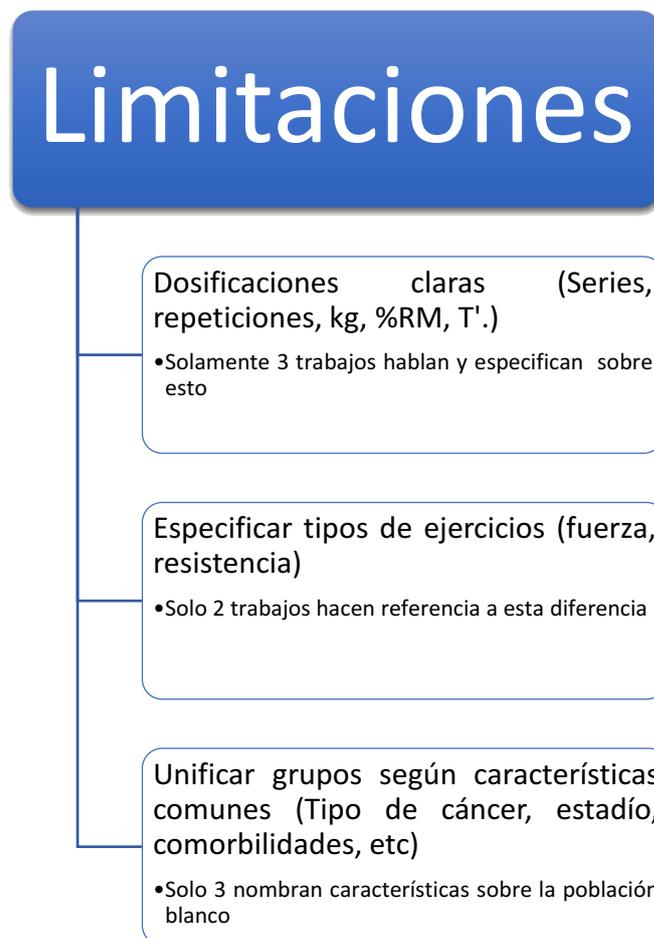
De la realización de esta revisión, surge el interrogante de cuan efectivo es el ejercicio en el tratamiento de la caquexia. Con el fin de afrontar esta problemática, se investiga a cerca de intervenciones que sean beneficiosas para tratar y/o atenuar este síndrome que tantas complicaciones trae aparejadas.

El tratamiento multimodal que se plantea en la mayoría de los trabajos, consta de intervención física, farmacológica, nutricional y psicológica en alguno de los casos, ya que la falta de motivación y depresión afectan a estos pacientes e interviene de forma negativa al momento de proponer terapéuticas nuevas como son el ejercicio, esto es de lo que nos habla Wasley y cols (24), donde propone un enfoque para disminuir los miedos y dudas que pueda llegar a tener el paciente al momento de comenzar un tratamiento con ejercicio físico. El tratamiento multimodal fue en general comparado con la atención estándar que se realiza en este tipo de pacientes, de esta forma lo hicieron Uster y cols (26), que comparó un grupo con intervención nutricional y ejercicio físico 2 veces por semana con la atención habitual al que no se le ofrecían ningún tipo de intervención física, o Grote y cols (30) que comparó un grupo que realizó entrenamiento de resistencia progresivo con un grupo que recibió atención habitual, donde la fisioterapia se realizaba solo si el médico la prescribía.

La edad de la mayoría de los estudios fue muy amplia, pero también equitativa, todos los trabajos constaron de muestras con pacientes mayores de 18 años. Aunque a modo de debilidad se puede destacar la falta de información acerca de los pacientes en los trabajos, sobre todo en las revisiones bibliográficas, como la de Montalvo y cols (18), donde solo nos aclara que la revisión fue hecha sobre pacientes con cáncer, pero no especifica rango de edades, sexo, tipo de cánceres ni otro dato relevante para hacer aplicable.

En todos los estudios revisados realizar ejercicio tuvo resultados positivos, ya sea en mejorar la independencia física, la calidad de vida, disminuye síntomas como el vómito

y náuseas, ánimo, apetito y cognición, como también en aspectos fisiopatológicos, como disminución del PCR, estímulo de síntesis proteica, mejora masa muscular y función, remarcando que al ser un síndrome multidimensional, la terapia debe ser multifactorial, como nos dicen los trabajos de Maddocks y cols en 2011 y en 2013 (16,17) y Solheim y cols (14). Pero también debemos tener en cuenta lo poco claros que son al demarcar población blanco, o al describir que tipos de ejercicios, series, repeticiones y % de 1RM se realizan, por lo que es necesario que se realicen más estudios que confirmen el beneficio de esta terapia.



## 10. Conclusión:

Con respecto a los primeros dos objetivos planteados se puede concluir que hay gran evidencia que apoya el beneficio de realizar actividad física tanto para las comorbilidades como para aspectos biopsicosociales, que se observan casi en la

totalidad de los estudios encontrados y que fueron desarrollados tanto en el marco teórico como en el análisis de los estudios.

Sobre el tercer objetivo, "Identificar los criterios terapéuticos basados en la evidencia, sobre la ejecución de terapia física en paciente con cáncer", se justifica la necesidad de realizar más ensayos clínicos controlados aleatorizados para delimitar, si es que es posible, estrategias terapéuticas más claras, con indicaciones de series, repeticiones, tiempos de las sesiones, teniendo en cuenta que los trabajos encontrados tienen ciertas limitaciones metodológicas, expuestas anteriormente, que dificultan transpolar los datos a la población y pocos trabajos especifican estos parámetros. Asimismo, se necesitan trabajos que realicen un seguimiento a largo plazo para observar el comportamiento de los pacientes a esta terapia, comprobar la efectividad y si la reversión del paciente a su estado pre-cáncer se produce con mejor condición física y mayor rapidez.

Para concluir, se puede afirmar que la aplicación de terapia física en pacientes con caquexia por cáncer, resulta beneficiosa para mejorar el estado físico y mental del enfermo.

## 11. Referencias bibliográficas:

1. Se busca resolver el enigma de la caquexia en el cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2011 [citado 29 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/investigacion/caquexia>
2. Hall CC, Cook J, Maddocks M, Skipworth RJE, Fallon M, Laird BJ. Combined exercise and nutritional rehabilitation in outpatients with incurable cancer: a systematic review. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. julio de 2019;27(7):2371-84.
3. Poulia KA, Sarantis P, Antoniadou D, Koustas E, Papadimitropoulou A, Papavassiliou AG, et al. Pancreatic Cancer and Cachexia—Metabolic Mechanisms and Novel Insights. *Nutrients*. junio de 2020;12(6):1543.
4. Chowdhury RA, Brennan FP, Gardiner MD. Cancer Rehabilitation and Palliative Care-Exploring the Synergies. *J Pain Symptom Manage*. 2020;1239-52.
5. Miura S, Naito T, Mitsunaga S, Omae K, Mori K, Inano T, et al. A randomized phase II study of nutritional and exercise treatment for elderly patients with advanced non-small cell lung or pancreatic cancer: the NEXTAC-TWO study protocol. *BMC Cancer*. 2019;528-528.
6. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Estructura y función de las citocinas. *Med Integral*. 15 de enero de 2002;39(2):63-71.
7. Prueba de proteína C reactiva (PCR): Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado 16 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-proteina-c-reactiva-pcr/>
8. Miján de la Torre A. El músculo, elemento clave para la supervivencia en el enfermo neoplásico. *Nutr Hosp*. 2016;33:11-6.
9. Delgadez Reversible [Internet]. [citado 31 de enero de 2021]. Disponible en: [https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2018/08/032-037\\_Magreza\\_258-ESP.pdf](https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2018/08/032-037_Magreza_258-ESP.pdf)
10. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options. *Gerontology*. 2014;60(4):294-305.

11. Mueller TC, Burmeister MA, Bachmann J, Martignoni ME. Cachexia and pancreatic cancer: Are there treatment options? *World J Gastroenterol WJG*. 28 de julio de 2014;20(28):9361-73.
12. Fabbro ED. Combination therapy in cachexia. *Ann Palliat Med*. enero de 2019;8(1):596-566.
13. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med*. enero de 2019;8(1):8601-8101.
14. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, Bye A, Stene G, Baracos V, et al. Cancer cachexia: rationale for the MENAC (Multimodal-Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial. *BMJ Support Palliat Care*. septiembre de 2018;8(3):258-65.
15. Montalvo RN, Counts BR, Carson JA. Understanding Sex Differences in the Regulation of Cancer-Induced Muscle Wasting. *Curr Opin Support Palliat Care*. diciembre de 2018;12(4):394-403.
16. Maddocks M, Murton AJ, Wilcock A. Improving muscle mass and function in cachexia: non-drug approaches. *Curr Opin Support Palliat Care*. diciembre de 2011;5(4):361-4.
17. Maddocks M, Jones LW, Wilcock A. Immunological and hormonal effects of exercise: implications for cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. diciembre de 2013;7(4):376-82.
18. Montalvo RN, Hardee JP, VanderVeen BN, Carson JA. Resistance Exercise's Ability to Reverse Cancer-Induced Anabolic Resistance. *Exerc Sport Sci Rev*. octubre de 2018;46(4):247-53.
19. Ejercicios de fuerza o resistencia [Internet]. *Breastcancer.org*. 2015 [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/consejos/ejercicio/tipos/fuerza>
20. Qué es el ejercicio aeróbico ? [Internet]. *Geosalud.com*. [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.geosalud.com/ejerciciosalud/que-es-ejercicio-aerobico.html>
21. Aerobic Exercise List, Benefits, At Home, and Calories Burned Chart [Internet]. *eMedicineHealth*. [citado 19 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.emedicinehealth.com/aerobic\\_exercise/article\\_em.htm](https://www.emedicinehealth.com/aerobic_exercise/article_em.htm)

22. Definición de rapamicina - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2011 [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/rapamicina>
23. Lira FS, Neto JCR, Seelaender M. Exercise training as treatment in cancer cachexia. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. junio de 2014;39(6):679-86.
24. Wasley D, Gale N, Roberts S, Backx K, Nelson A, van Deursen R, et al. Patients with established cancer cachexia lack the motivation and self-efficacy to undertake regular structured exercise. *Psychooncology*. febrero de 2018;27(2):458-64.
25. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. mayo de 2011;12(5):489-95.
26. Uster A, Ruehlin M, Mey S, Gisi D, Knols R, Imoberdorf R, et al. Effects of nutrition and physical exercise intervention in palliative cancer patients: A randomized controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl*. agosto de 2018;37(4):1202-9.
27. ECOG Performance Status [Internet]. ECOG-ACRIN. [citado 13 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
28. Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. EORTC QLQ-C30 scoring manual: this manual is intended to assist users with scoring procedures for the QLQ-C30 version 3 and earlier, and the QLQ supplementary modules. Brussels: EORTC; 2001.
29. Armitage CJ, Conner M. Efficacy of the Theory of Planned Behaviour: A meta-analytic review. *Br J Soc Psychol*. 2001;40(4):471-99.
30. Grote M, Maihöfer C, Weigl M, Davies-Knorr P, Belka C. Progressive resistance training in cachectic head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a randomized controlled pilot feasibility trial. *Radiat Oncol*. 2018;215-215.
31. Escala de Percepción del Esfuerzo ó Escala de Borg [Internet]. ResearchGate. [citado 21 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/figure/Escala-de-Percepcion-del-Esfuerzo-o-Escala-de-Borg\\_fig6\\_273093568](https://www.researchgate.net/figure/Escala-de-Percepcion-del-Esfuerzo-o-Escala-de-Borg_fig6_273093568)
32. Arancibia J, Labbé TP, Ríos JA. mTOR, autofagia y cáncer: ad portas del nuevo decreto de la Ley Ricarte Soto. *Rev Médica Chile*. mayo de 2019;147(5):674-6.

33. Miranda N, Tovar AR, Palacios B, Torres N. La AMPK como un sensor de energía celular y su función en el organismo. :12.

## 12. Anexos:

Inventario breve de fatiga (IBF) El IBF fue desarrollado y validado en Estados Unidos de Norteamérica en relación a validez de constructo, concurrente y discriminante<sup>3</sup> . Además, demostró ser unidimensional y presentó buena consistencia interna con alfa de Cronbach de 0,963 . Presentó buena confiabilidad test-retest en Alemania<sup>8</sup> y en Taiwan<sup>9</sup> . Los autores de la versión original dispusieron la versión validada en español del instrumento y dieron el permiso para su uso en este estudio<sup>10</sup>. El instrumento consta de 9 ítems en escala de 0 a 10. Tres ítems evalúan la severidad de la fatiga (peor fatiga, fatiga usual y fatiga en el momento actual), donde el 0 se refiere a ninguna fatiga y el 10 a la peor fatiga que se puede imaginar. Los otros seis ítems evalúan la forma en que la fatiga ha interferido en distintos aspectos de la vida (actividad en general, estado de ánimo, capacidad para caminar, trabajo normal, relaciones con otras personas y capacidad de diversión). Para esos últimos 0 equivale a no interfiere y 10 interfiere por completo. El punto de corte está dada por el ítem 3 (Por favor, califique su fatiga (cansancio) haciendo un círculo alrededor del número que describe la PEOR fatiga durante las últimas 24 h) y categoriza a los pacientes según puntuación en donde el 0 significa: “sin fatiga”; 1-3: “leve”; 4-6: “moderada” y 7-10: “severa”<sup>3</sup> . Es posible llegar a un puntaje de fatiga haciendo un promedio aritmético de todos los ítems, mientras mayor el valor peor la fatiga.

### Ítems del inventario breve de fatiga

1. Fatiga en este momento
  2. Fatiga usual durante las últimas 24 h
  3. Peor fatiga durante las últimas 24 h
  4. Cuánto su fatiga interfiere en su actividad en general durante las últimas 24 h
  5. Cuánto su fatiga interfiere en su estado de ánimo durante las últimas 24 h
  6. Cuánto su fatiga interfiere en su capacidad para caminar durante las últimas 24 h
  7. Cuánto su fatiga interfiere en su trabajo normal (ya sea en su casa o afuera del hogar) durante las últimas 24 h
  8. Cuánto su fatiga interfiere en sus relaciones con otras personas durante las últimas 24 h
  9. Cuánto su fatiga interfiere en su capacidad de diversión (disfrutar la vida) durante las últimas 24 h
- Puntaje de fatiga

**Table 5.2A The original Borg Scale Rating Perception of Effort (RPE)**

Rating	Perception of effort
6	
7	Very, very light
8	
9	Very light
10	
11	Fairly light
12	
13	Somewhat hard
14	
15	Hard
16	
17	Very hard
18	
19	Very, very hard
20	

**Table 5.2B The category-ratio scale of perceived exertion—the new Borg Scale**

Rating	Perception of effort
0	Nothing at all
0.5	Very, very weak (just noticeable)
1	Very weak
2	Weak
3	Moderate
4	Somewhat strong
5	Strong (heavy)
6	
7	Very strong
8	
9	
10	Very, very strong (almost maximal)
>10 (any number)	

From B.J. Noble et al. (1983, p. 523). © by Lippincott, Williams & Wilkins. Adapted by permission.

La escala de relación de categoría del esfuerzo percibido – La nueva escala de Borg.

Escala original		Escala modificada	
6	Sin esfuerzo	0	Nulo
7	Extremadamente ligero	0,5	Apenas perceptible
8		1	Muy ligero
9	Muy ligero	2	Ligero
10		3	Moderado
11	Ligero	4	Algo pesado
12		5	Pesado (duro)
13	Algo duro	6	
14		7	Muy duro
15	Duro (pesado)	8	
16		9	
17	Muy pesado	10	Extremadamente duro
18			*máximo
19	Extremadamente duro		
20	Máximo ejercicio		

Versión en español de la escala de percepción del esfuerzo o Escala de Borg

- Perceived Exertion (Borg Rating of Perceived Exertion Scale). Center for Disease Control and Prevention.  
<http://www.cdc.gov>
- Escala de Percepción del Esfuerzo ó Escala de Borg. Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/figure/Escala-de-Percepcion-del-Esfuerzo-o-Escala-de-Borg\\_fig6\\_273093568](https://www.researchgate.net/figure/Escala-de-Percepcion-del-Esfuerzo-o-Escala-de-Borg_fig6_273093568)

### EORTC QLQ-C30

Estamos interesados en conocer algunas cosas de usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones "acertadas" o "desacertadas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor ponga sus iniciales: \_\_\_\_\_

Su fecha de nacimiento (día, mes, año): \_\_\_\_\_

Fecha de hoy (día, mes, año): \_\_\_\_\_

	No	Si
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado en una silla la mayor parte del día?	1	2
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2
6. ¿Tiene algún impedimento para hacer su trabajo o las tareas y arreglos del hogar?	1	2
7. ¿Es usted totalmente incapaz de realizar un trabajo profesional o las tareas y arreglos del hogar?	1	2

**DURANTE LA SEMANA PASADA:**

	En abso- luto	Un poco	Bastante	Mucho
8. ¿Tuvo asfixia?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñido?	1	2	3	4

**DURANTE LA SEMANA PASADA:**

	En abso- luto	Un poco	Bastante	Mucho
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha influido su estado físico o el tratamiento médico en su vida familiar?	1	2	3	4
27. ¿Ha influido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades sociales?	1	2	3	4
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4

**Por favor en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted**

29. ¿Cómo valoraría su condición física general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima						Excelente

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima						Excelente