



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FISIOTERAPIA

“Eficacia de un programa de ejercicio terapéutico en pacientes con cáncer hematológico pre y post trasplante de células madre”

“Efficacy of a therapeutic exercise program in patients with hematologic cancer pre and post stem cell transplant”

“Eficacia dun programa de exercicio terapéutico en pacientes con cancro hematolóxico pre e post trasplante de células nai”



Facultad de Fisioterapia

Alumno: María del Carmen Rodríguez Barros

DNI: 44664632N

Director: D. Gustavo Paseiro Ares

Convocatoria: junio 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
1. ABSTRACT.....	6
1. RESUMO.....	7
2. INTRODUCCIÓN.....	9
2.1 Tipo de trabajo.....	9
2.2 Motivación personal	9
3. CONTEXTUALIZACIÓN.....	10
3.1 Antecedentes.....	10
3.2 Justificación del proyecto.....	17
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	19
4.1 Hipótesis nula y alternativa.....	19
4.2 Preguntas de investigación.....	20
4.3 Objetivos: general y específicos.....	20
5. METODOLOGÍA.....	21
5.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	21
5.2 Ámbito de estudio.....	25
5.3 Período de estudio.....	25
5.4 Tipo de estudio.....	25
5.5 Criterios de inclusión	25
5.6 Criterios de exclusión.....	26
5.7 Criterios de no inclusión.....	26
5.8 Justificación de la muestra.....	26
5.9 Selección de la muestra.....	27

5.10 Descripción de las variables a estudiar	28
5.11 Mediciones	29
5.12 Grupo control/ Grupo intervención.....	30
5.13 Intervención.....	30
6.CRONOGRAMA Y PLAN DE TRABAJO.....	40
7. ASPECTOS ÉTICO LEGALES.....	41
8. APLICABILIDAD DEL ESTUDIO.....	41
9. PLAN DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	42
10. MEMORIA ECONÓMICA.....	43
10.1 Recursos necesarios.....	43
10.2 Distribución del presupuesto.....	44
10.3 Posibles fuentes de financiación.....	44
ANEXOS.....	45
ANEXO I.....	45
ANEXO II.....	46
ANEXO III.....	47
ANEXO IV.....	49
ANEXO V.....	50
ANEXO VI.....	51
ANEXO VII.....	52
ANEXO VIII.....	54
BIBLIOGRAFÍA.....	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I: Escala SIGN	22
Tabla II: Variables del estudio.....	28
Tabla IV: Cronograma del estudio.....	40
Tablas V, VI, VII: Memoria económica.....	43, 44
Figura I: Diagrama de flujo de la revisión bibliográfica.....	25

1. RESUMEN

El cáncer hematológico es una de las neoplasias más frecuentes y que más número de muertes causa al año. Se trata de una patología para la que existe tratamiento hasta en fases muy avanzadas y para la que, de forma general cada vez existe más esperanza de vida. El trasplante de células madre es uno de los tratamientos estrella en este tipo de cáncer, junto con la quimioterapia y la inmunoterapia, pero todas ellas conllevan gran número de efectos secundarios a corto y largo plazo que dificultan en gran medida la recuperación del paciente.

OBJETIVO

Determinar los beneficios de un programa combinado de fuerza y resistencia con técnicas de relajación asistida para la mejora de la capacidad aeróbica, la fuerza, la fatiga, el estrés y, en general, la calidad de vida en los pacientes con cáncer hematológico y determinar si existen beneficios adicionales en un programa de ejercicio cuando este comienza antes del trasplante de células madre.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para ello se realiza un ensayo clínico controlado aleatorizado y a doble ciego. En un total de 42 pacientes, asignados de forma aleatoria a un grupo intervención y un control se les proporciona información básica sobre los beneficios del ejercicio. Al grupo intervención se le aplica además un programa combinado de ejercicio aeróbico (3días/semana) y un programa de fuerza (2días/semana) que terminarán con técnicas de relajación muscular progresiva.

Palabras clave: Cáncer hematológico, Ejercicio terapéutico, Calidad de vida, Fatiga.

1. ABSTRACT

Hematological cancer is one of the most frequent neoplasms and that causes the highest number of deaths per year. It is a pathology for which there is treatment even in very advanced stages and for which, in general, there is increasingly more life expectancy. The transplantation of stem cells is one of the star treatments in this type of cancer, along with chemotherapy and immunotherapy, but all of them have a large number of short and long-term side effects that make it difficult measure the recovery of the patient.

OBJECTIVE

To determine the benefits of a combined strength and endurance program with assisted relaxation techniques for the improvement of aerobic capacity, strength, fatigue, stress and, in general, the quality of life in patients with hematologic cancer and to determine if There are additional benefits in an exercise program when it begins before the stem cell transplant.

MATERIAL AND METHODS

For this, a randomized, double-blind controlled clinical trial is carried out. In a total of 42 patients, randomly assigned to an intervention group and a control are provided with basic information about the benefits of exercise. The intervention group is also given a combined program of aerobic exercise (3dias / week) and a strength program (2 days / week) that will end with progressive muscle relaxation techniques.

Key words: Hematological cancer, Therapeutic exercise, Quality of life, Fatigue.

1. RESUMO

O cancro hematolóxico é unha das neoplasias máis frecuentes que causa maior mortalidade ó ano. É unha patoloxía para a que hai tratamento incluso en fases moi avanzadas e para a que, en xeral, hai unha esperanza de vida cada vez maior. O trasplante de células nai é un dos tratamentos estelares neste tipo de cancro, xunto coa quimioterapia e a inmunoterapia, pero todos teñen un gran número de efectos secundarios a curto e longo prazo que fan moi difícil a recuperación do paciente.

OBXECTIVO

Para determinar os beneficios dun programa combinado de resistencia e resistencia con técnicas de relaxación asistida para a mellora da capacidade aeróbica, a forza, a fatiga, o estrés e, en xeral, a calidade de vida en pacientes con cancro hematolóxico e para determinar se Hai beneficios adicionais nun programa de exercicios cando comeza antes do trasplante de células nai.

MATERIAL E MÉTODOS

Para iso, realízase un ensaio clínico aleatorizado e controlado de dobre cego. Nun total de 42 pacientes, asignados aleatoriamente a un grupo de intervención e un control ós que se dispoñe información básica sobre os beneficios do exercicio. O grupo de intervención tamén recibe un programa combinado de exercicio aeróbico (3 días por semana) e un programa de forza (2 días / semana) que terminará con técnicas de relaxación muscular progresiva.

Palabras chave: cancro hematolóxico, exercicio terapéutico, calidade de vida, fatiga.

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

OMS: Organización Mundial de la Salud.

HTC: (Hematopoietic cell transplantation) trasplante de células madre.

GVHD: (Graft-Versus-Host-Disease) enfermedad de injerto contra huésped.

CRF: (Cancer-related fatigue) fatiga relacionada con el cáncer.

ACSM: Colegio Estadounidense de Medicina Deportiva

CdV: Calidad de vida

TFM: Trabajo de fin de máster

2. INTRODUCCIÓN

2.1 TIPO DE TRABAJO

Se presenta un proyecto de investigación para la realización de un ensayo clínico aleatorizado con el que se pretende conocer si una propuesta de ejercicio terapéutico para pacientes con cáncer hematológico susceptibles de someterse a un trasplante de células madre puede mejorar su calidad de vida y evitar los efectos a corto y largo plazo consecuencia del propio cáncer y de su tratamiento.

2.2 MOTIVACIÓN PERSONAL

Decidí realizar este proyecto de investigación porque hace un año a un familiar cercano le diagnosticaron un mieloma, entonces yo estaba comenzando tercer curso de fisioterapia y me di cuenta de lo poco que sabía al respecto. Según avanzaba el curso de la enfermedad y, sobre todo, tras el trasplante de células madre, comencé a plantearme qué podía hacer al respecto y vi que la fisioterapia no solo sería necesaria, sino fundamental para lograr una mejor recuperación. Con este proyecto, no solo pretendo ampliar mis conocimientos al respecto, si no que quiero ayudar a crear mayor evidencia sobre este tema y promover la investigación de los fisioterapeutas en el campo la oncología.

3. CONTEXTUALIZACIÓN

3.1 ANTECEDENTES

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel global, y fue responsable de 8,8 millones de muertes en el año 2015 (Organización Mundial de la Salud, OMS). Atendiendo a predicciones poblacionales, se calcula que el número de muertes producidas por tumores aumentara a más de 14 millones en el año 2035.

En números absolutos, España es uno de los países europeos en los que se diagnostican más tumores, si fragmentamos la incidencia de los distintos tumores por sexo, se estima que los tumores más frecuentemente diagnosticados en varones en España en 2017 fueron, por este orden, los de: próstata, pulmón, colorrectal, vejiga, estómago, riñón, hígado, páncreas, linfoma no Hodgkin y leucemias. En mujeres, fueron los de mama, colon, útero, pulmón, ovario, páncreas, estómago, linfoma no Hodgkin, melanoma cutáneo y cérvix.(1)

El cáncer hematológico es un tumor de las líneas celulares mieloides o linfáticas que afectan a la sangre, la médula ósea o los ganglios linfáticos con posible afectación de otros órganos. (2)

Las neoplasias de las células hematológicas se agrupan en dos grandes categorías, las derivadas de las células linfoides neoplásicas y las originadas en células mieloides. Las primeras se originan en linfocitos B, linfocitos T o células NK. Las neoplasias mieloides se originan en las células progenitoras de las series granulocítica, monocitaria, eritrocitaria o megacariocítica de la médula ósea. (3)

El término leucemia se utiliza para las neoplasias hematológicas en las que existe una ocupación extensa de la médula ósea por las células neoplásicas, lo cual se acompaña generalmente, pero no siempre, de la presencia de estas células en la sangre periférica. La mayoría de neoplasias mieloides y algunas neoplasias linfoides se presentan como leucemias. El término linfoma se usa para nombrar la mayoría de neoplasias linfoides que ocurren en tejidos linfoides, ganglios linfáticos, bazo, amígdala y tejido linfoide en otros territorios y que crecen dando lugar a masas tumorales. Sin embargo, estas divisiones topográficas no son siempre muy precisas en algunas neoplasias. Algunas leucemias mieloides pueden infiltrar tejidos linfoides en su evolución. Por otra parte, algunos linfomas pueden presentarse con células en la sangre periférica, generalmente asociada a infiltración de tejidos linfoides. En estas circunstancias, se suele utilizar el término de linfoma con expresión leucémica. Estas

distribuciones de las neoplasias hematológicas son un reflejo de la naturaleza circulante y colonizadora de las células sanguíneas. (3)

Para el abordaje desde el ámbito de la fisioterapia, es importante conocer las características propias del cáncer hematológico, ya que serán de gran importancia a la hora de plantear el tratamiento, para ello, se presenta la clasificación de la OMS (2008) para explicar sus diferentes comportamientos clínicos.

1. Neoplasias linfoides

El diagnóstico tumoral se basa fundamentalmente en la naturaleza de la célula proliferante. De esta manera, las neoplasias linfoides se clasifican en tres grandes grupos:

1.1 Neoplasias de células B

- **Leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras**, afectan fundamentalmente a niños y adultos jóvenes. El 80% se presentan en forma de leucemia aguda con afectación de la medula ósea y la sangre y el resto aparece con afección predominante en tejidos en forma de linfomas linfoblásticos. Tienen un curso agresivo, pero son potencialmente curables con quimioterapia. (3)
- **Leucemia linfática crónica (LLC) B / linfoma linfocítico de células pequeñas**, es más frecuente en adultos, se trata de una neoplasia de linfocitos B maduros derivada de linfocitos que han estado en contacto con un antígeno y que tienen gran capacidad circulante. (3)
- **Linfoma linfoplasmocítico**, afecta fundamentalmente a adultos de edad avanzada, está caracterizado por una proliferación difusa de linfocitos pequeños con diferenciación plasmocitoide en medula ósea, ganglios, hígado y bazo. (3)
- **Neoplasias de células plasmáticas:**
 - Mieloma de células plasmáticas, neoplasia de las células plasmáticas de la medula ósea con múltiples focos. La presentación clínica es muy variable desde formas asintomáticas a formas muy agresivas con fallos orgánicos. (3)
 - Plasmocitoma solitario, neoplasia de células plasmáticas que se puede presentar en el hueso y en territorios extraóseos, generalmente vías respiratorias altas. (3)
- **Linfoma de células del manto**, este linfoma se presenta en adultos de edad avanzada, con afección de ganglios y bazo y leucemización hasta en un 65% de los

pacientes. Es frecuente la afección de territorios extragangliolares. La conducta clínica es agresiva con pobre respuesta al tratamiento y supervivencia corta. (3)

- **Linfoma folicular**, constituye el 30-40% de todos los linfomas en las poblaciones occidentales. Este linfoma afecta a adultos, suele estar diseminado, con afección de ganglios, bazo y médula ósea, y tiene un curso indolente pero no curable. Crecen en un patrón nodular, pero cuando progresan el crecimiento se hace más difuso. (3)
- **Linfomas de la zona marginal o linfomas del tejido linfoide asociado a mucosas**, la localización más frecuente es el tubo digestivo y, particularmente, el estómago. Otros territorios pueden ser glándulas salivares, tiroides, pulmón, conjuntiva y piel. Tienen un curso indolente responden a tratamientos locales y tienden a recaer en territorios extragangliolares incluso años después del primer diagnóstico. (3)
- **Linfomas de la zona marginal esplénica**, se caracterizan por presentar una gran esplenomegalia con casi constante afectación de la médula ósea. Se comportan de forma indolente, pero pueden transformarse en un linfoma de células grandes. (3)
- **Linfoma difuso de células grandes de línea B**, constituye en 30-40% de todos los linfomas en adultos. Tienen un alto índice proliferativo y un curso agresivo con masas de crecimiento rápido y frecuente sintomatología clínica. Un 40% de los casos tienen afectación extragangliolar. (3)
- **Linfoma de Burkitt**, Existe una forma endémica en países africanos (asociada a infección por virus de Epstein-Barr). La forma esporádica en países occidentales tiene una presentación predominantemente abdominal, aparece también en pacientes inmunodeprimidos. Presenta una evolución agresiva, pero responden muy bien a los protocolos de tratamiento actuales con alta tasa de curaciones. (3)

1.2 Neoplasias de células T y de células NK

- **Leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras**: Son neoplasias infantiles o de adultos jóvenes, se presentan frecuentemente en forma de leucemia aguda. Surge sobre células linfoides T inmaduras de la médula ósea o timo. La presencia de masa mediastínica anterior de rápido crecimiento y la afección del SNC son frecuentes. (3)
- **Linfomas T periféricos**: constituyen el 10-15% de todos los linfomas en los países occidentales. Son un grupo diverso de neoplasias con morfología y presentaciones clínicas diferentes. (3)

- **Micosis fungoide:** es el proceso linfoproliferativo maligno T más frecuente de la piel. Se presenta en forma de múltiples placas o nódulos con eritrodermia generalizada o sin ella. La afección gangliolar, si aparece, es de forma tardía. El síndrome de Sézary es la fase leucémica de la enfermedad. (3)
- **Linfoma T angioinmunoblástico:** se presenta con linfadenopatía generalizada, erupción cutánea, fiebre e hipergammaglobulinemia. (3)
- **Linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo,** las células tienden a crecer en los sinusoides gangliolares y a veces se confunden con metástasis de carcinomas. (3)

1.3 Linfoma de Hodgkin

Comprende un grupo diferenciado de neoplasias que se originan casi siempre en una única adenopatía o cadena de adenopatías y que se diseminan habitualmente de forma secuencial a las adenopatías contiguas anatómicamente. (3) La clasificación de la OMS reconoce dos grandes formas:

- **El linfoma de Hodgkin clásico:** se caracteriza por la presencia de la célula de Reed-Sternberg (R-S) acompañada de células inflamatorias reactivas. Se reconocen cuatro subtipos de LH clásico en función de la presencia de células R-S o alguna de sus variantes y la celularidad acompañante (la esclerosis nodular, el subtipo de LH clásico rico en linfocitos, el LH de tipo celularidad mixta, y el de tipo depleción linfocítica) (3)
- **El linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular,** en este caso no existen células de R-S clásicas, aparecen células grandes con nucléolos lobulados (células L-H). Clínicamente también se comportan de forma diferente, con una presentación más localizada y un curso más indolente. Algunos casos, pueden evolucionar a linfomas de células grandes. (3)

2. Neoplasias mieloides

Las neoplasias mieloides son procesos clonales de las células hematopoyéticas.

2.1 Leucemias mieloides agudas: se originan en alguno de los precursores hematopoyéticos y conducen a una proliferación de células inmaduras o blásticas que crecen de manera incontrolada e invaden la médula ósea. Esta infiltración blástica impide el crecimiento y maduración de los precursores hematopoyéticos

normales por lo que los síntomas que presentan los pacientes son infecciones, anemia, sangrado o combinación de varios de ellos. (3)

2.2 Neoplasias mieloproliferativas crónicas, se originan en una célula madre hematopoyética pluripotencial por lo que suelen proliferar las tres series hematopoyéticas, aunque en distinto grado dependiendo del tipo de neoplasia. (3)

- **Leucemia mieloide crónica (LMC)** se caracteriza por una proliferación de la serie blanca, que conduce a leucocitosis neutrofílica y esplenomegalia. (3)
- **Policitemia vera**, se caracteriza por una proliferación de la serie roja, que se traduce en poligloburia y síntomas relacionados con ésta. (3)
- **Trombocitopenia esencial**, es la línea megacariocítica la que prolifera dando lugar a trombocitosis y clínicamente trombosis y/o hemorragia. (3)
- **Mielofibrosis primaria**, se caracteriza por una proliferación de las tres líneas hematopoyéticas o panmielosis, junto con una producción anómala y exagerada de tejido conectivo que da lugar a la fibrosis medular. Clínicamente aparece pancitopenia y hepatoesplenomegalia hematopoyesis extramedular. En las fases finales de la enfermedad la médula está constituida por hueso neoformado y por tejido colágeno. (3)

2.3 Síndromes mielodisplásicos (SMD): también son enfermedades clonales de las células madre hematopoyéticas, en este caso, la hematopoyesis es ineficaz, y células precursoras no maduran adecuadamente, por lo que no producen elementos sanguíneos normales. Además, está incrementada por la apoptosis o muerte celular programada. Por todo ello característicamente los SMD tienen una médula ósea rica y una sangre periférica pobre. Los pacientes presentan anemia, leucopenia y trombocitopenia en distintas combinaciones, y síntomas relacionados con dichas citopenias. (3)

2.4 Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas: Estas neoplasias son poco frecuentes y presentan una combinación de alteraciones mieloproliferativas (leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia) y mielodisplásicas (citopenias), por lo que hasta hace pocos años se incluían en una de las dos categorías anteriores. (3)

Existen varias opciones de tratamiento para las personas que sufren cáncer hematológico que van desde la mera observación hasta quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y trasplante autólogo o alogénico de células madre. Los efectos del propio cáncer y de su tratamiento

provocan síntomas derivados de la citopenia que sufren muchos de ellos, un estado de bajo rendimiento debido a anemia grave y trombocitopenia puede potencialmente llevar a hemorragias, mientras que el estado inmunitario reducido debido a la leucopenia aumenta el riesgo de infecciones (2). Esto a la vez se traduce en una disminución del rendimiento físico y, por ello, en el pasado, los pacientes que estaban ante tratamiento de cáncer hematológico se mantenían explícitamente alejados de la actividad física con el fin de guardar sus energías para poder afrontar así el transcurso de la enfermedad y su tratamiento, sin tomar nota de las consecuencias perjudiciales que esto provoca (4).

El procedimiento de trasplante de células madre (Hematopoietic cell transplantation, HCT) se utiliza para tratar por tanto un número potencial de afecciones médicas, que incluyen leucemia, linfoma y mieloma, y afecciones hereditarias como la talasemia y la anemia falciforme. Por lo general, el HCT puede reducirse a trasplantes autólogos o trasplantes alogénicos. En el autotrasplante, las células madre de un paciente (que tienen el potencial de diferenciarse en glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) se recolectan por quimioterapia de dosis alta. (5)

Tras esto se administra también quimioterapia de dosis alta para destruir las células neoplásicas. La quimioterapia de dosis alta daña la capacidad de los pacientes para producir células sanguíneas y esto se rectifica reintroduciendo las células madre recogidas previamente en los pacientes después de que la quimioterapia de dosis alta ha sido eliminada del cuerpo. Para que los pacientes se recuperen se da aproximadamente 3 semanas desde el momento de la quimioterapia hasta el momento de la recuperación y del recuento sanguíneo. (5)

En el trasplante alogénico, en lugar de recolectar las propias células madre del paciente, se recolectan las células madre de un donante. Esto puede permitir un efecto tumoral mayor, por el cual el nuevo sistema inmunitario del donante ataca la condición anormal subyacente del paciente o su malignidad. Las complicaciones adicionales del trasplante alogénico implican el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (Graft-Versus-Host-Disease, GVHD). (5)

La GVHD hace que las células del donante no solo ataquen la malignidad subyacente sino también las células regulares del huésped (como el hígado, el tracto gastrointestinal o la piel). Para ayudar a prevenir esto, los pacientes reciben inmunosupresores para debilitar la respuesta inmune de las células del donante. Esto también debilita el sistema de inmunidad del huésped, aumentando el riesgo de infección. Para prevenir la infección, los pacientes se colocan en agentes antimicrobianos profilácticos. (5)

Como resultado, los pacientes que se someten a HCT reciben muchos medicamentos que se deben tomar a diario, con numerosos efectos secundarios asociados. Además, tanto los pacientes autólogos como los pacientes alogénicos con HCT como ya hemos dicho corren el riesgo de padecer anemia y trombocitopenia, ya sea por la terapia o en relación con su condición subyacente y, por supuesto, el sistema musculoesquelético puede verse afectado por el desacondicionamiento y la miopatía esteroidea. Estos problemas pueden verse agravados por la neuropatía periférica y las secuelas psicológicas / emocionales. Combinados, estos problemas a largo plazo pueden jugar un rol negativo en la calidad de vida de un paciente. En particular, la fatiga relacionada con el cáncer (Cancer-related fatigue, CRF) que, de acuerdo con la Red Nacional Integral de Cáncer, se define como una sensación persistente y subjetiva de agotamiento físico, emocional y / o cognitivo relacionado con el cáncer o su tratamiento que no es proporcional a la actividad reciente, es un problema esencial para estos pacientes.(5)

Ante esto, varios ensayos clínicos han contribuido al creciente cuerpo de evidencia acerca de los efectos beneficiosos del ejercicio en pacientes con cáncer, obteniendo mejora del rendimiento físico, calidad de vida y fatiga durante y después del trasplante alogénico de células madre (6). El ejercicio físico se ha introducido, por tanto, para mejorar el rendimiento físico y aumentar la capacidad para hacer frente a las actividades de la vida diaria de estos pacientes. (2)

El mecanismo que hace que el ejercicio terapéutico reduzca los síntomas provocados por el cáncer aún no se ha dilucidado completamente, pero se cree que la inflamación es un factor clave en síntomas como la CRF lo que podría explicar por qué éste si puede servir como una herramienta importante. Desarrollos recientes de la literatura de fisiología del ejercicio concluyeron que éste tiene propiedades potencialmente antiinflamatorias. Existen varios mecanismos por los cuales se cree que esto ocurre:

1. El ejercicio reduce la grasa visceral (por ejemplo, la llamada “grasa mala”). Un aumento en la grasa visceral se correlaciona con una mayor producción de citocinas proinflamatorias como TNF, IL-6 y leptina. Por esta razón, la grasa visceral se asocia con un aumento de la mortalidad por todas las causas y el desarrollo de diabetes, enfermedades cardiovasculares y demencia, así como varios cánceres. El ejercicio regular puede reducir la medida de circunferencia de la cintura y reducir esta grasa visceral, incluso en ausencia de reducción del peso corporal.

2. Provoca la liberación de IL-6 a partir de la contracción del músculo. Típicamente, la IL-6 se asocia como una citocina proinflamatoria. Sin embargo, el papel de IL-6 puede depender de la fuente donde se produce. Con el ejercicio, el aumento transitorio de la IL-6 del músculo durante el ejercicio conduce a un aumento posterior de las citoquinas antiinflamatorias, como IL-10 y el antagonista del receptor de IL-1.

3. El ejercicio aumenta la secreción de hormonas adrenales como el cortisol, la epinefrina y la norepinefrina, que tienen potentes efectos antiinflamatorios.

4. El ejercicio cambia el fenotipo de las células grasas para producir menos inflamación. Los macrófagos de tipo M1 están asociados con la producción de citoquinas inflamatorias y la obesidad. Con el ejercicio constante, hay un cambio fenotípico de los macrófagos del tejido adiposo hacia los macrófagos de tipo M2 que producen citoquinas antiinflamatorias.

5. El ejercicio puede reducir la inflamación reduciendo la activación de receptores tipo Toll por monocitos y macrófagos. La activación de receptores de tipo Toll daría como resultado una producción aumentada de citoquinas proinflamatorias.

También se cree que existen otros mecanismos que desempeñan un papel importante en los efectos antiinflamatorios del ejercicio. Estos efectos antiinflamatorios pueden explicar los beneficios del mismo para la CRF, sin embargo, no se han estudiado bien en el contexto del cáncer y los cuidados paliativos. Se necesitan más estudios para abordar la prescripción óptima para los síntomas del cáncer.(5)

3.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Las mejoras significativas en la investigación del trasplante de células hematopoyéticas, los procedimientos, y las terapias de apoyo han llevado a la mejora marcada de la supervivencia total en los pacientes con cáncer hematológico. Estos pacientes protagonizan un rápido crecimiento con sobrevivientes a largo plazo que están sujetos a los procesos patológicos normales relacionados con el envejecimiento. Sin embargo, estos procedimientos normales, son “acelerados” por la toxicidad directa de estas terapias sobre sistema cardiovascular y musculoesquelético (ej. Disfunción ventricular izquierda, lesión endotelial, fibrosis pulmonar...) y fisiológicos indirectos como intolerancia al ejercicio y sarcopenia, lo que reduce sinérgicamente la capacidad de reserva cardiovascular y predisponen al paciente a acelerar el desarrollo de un amplio espectro de condiciones de salud crónicas, como enfermedades cardiovasculares, causa principal de muerte entre los supervivientes a largo plazo en

malignidades hematológicas, confiriendo un riesgo aproximadamente 3,5 veces mayor de muerte que en individuos de la misma edad y sexo (7).

En el año 2010, el Colegio Estadounidense de Medicina Deportiva (ACSM) organizó una mesa redonda sobre pautas de ejercicio para supervivientes de cáncer dada la proliferación de programas de ejercicio y la falta de pautas estructuradas para que los profesionales de la salud. La evidencia se revisó para los supervivientes adultos de cáncer de mama, próstata, colon, cáncer hematológico y ginecológico. Esta fue la primera vez que se evaluó la evidencia en oncología del ejercicio para el desarrollo de guías conducido de manera más sistemática y en base a las categorías A-D, delimitadas por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre. En general, las pautas del ACSM entran en el nivel B de la categoría de evidencia, lo que indica que existen pocos ensayos clínicos aleatorizados o que son pequeños y los resultados son inconsistentes. El panel de expertos además informó de evidencia consistente sobre la seguridad del ejercicio durante y después del tratamiento del cáncer (incluidos tratamientos intensivos como el trasplante de médula ósea) e informó que se pueden esperar mejoras en la aptitud aeróbica, fuerza muscular, calidad de vida (CdV) y fatiga en supervivientes de mama, próstata, y cáncer hematológico. Las prescripciones de ejercicio se deben individualizar según la aptitud aeróbica previa al tratamiento de los sobrevivientes de cáncer, las comorbilidades médicas, la respuesta a tratamiento, y los efectos negativos inmediatos o persistentes del tratamiento(8).

Bergenthal y cols. realizaron una revisión sistemática de estudios controlados aleatorizados sobre el ejercicio físico en pacientes con cáncer hematológico, la mayor parte de los estudios realizaban una intervención basada en caminar, con diferentes duraciones e intensidades. El resultado concluyó que todavía existe una evidencia disponible de moderada a muy baja calidad para los beneficios del ejercicio físico aeróbico en adultos con malignidades hematológicas. El ejercicio físico aeróbico además de la atención estándar mejora la calidad de vida, la función física, la depresión y la fatiga, aunque todavía no existe evidencia concluyente con respecto a la ansiedad, el rendimiento físico y los eventos adversos(2).

Jacobsen y cols. realizaron un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado con 711 participantes distribuidos en función del tipo de trasplante. En este estudio los pacientes fueron asignados a grupo de entrenamiento, grupo de manejo del estrés, grupo combinado de entrenamiento y manejo del estrés y grupo de cuidado habitual (grupo control). El programa se basó en una introducción al ejercicio para casa antes del trasplante, este se proporcionó a los tres grupos de intervención, se trata de un programa de 20 minutos con un DVD de

refuerzo. Además, los cuatro grupos recibieron un DVD informativo de la importancia del ejercicio físico.

La intervención post trasplante se basó en caminar 20-30 minutos 3 veces por semana al 50-75% de la frecuencia cardíaca de reserva, ejercicios para el control de la respiración, ejercicios de relajación muscular con imágenes guiadas y aprender a hacer frente a la situación actual para el manejo del estrés. Los resultados no mostraron mejoras hasta 180 días post trasplante, la baja intensidad del ejercicio y la falta de supervisión y motivación de los grupos de intervención fueron factores importantes a tener en cuenta en futuros estudios. (9)

Ante esto, un programa de ejercicio parece ser una buena opción a la hora de tratar y de prevenir las futuras complicaciones que derivan de esta patología. Sin embargo, parece que los programas de ejercicio físico todavía ocupan un papel menor en el concepto de tratamiento de las neoplasias malignas hematológicas ya que no hay gran literatura de calidad al respecto ni estudios comparativos que nos ayuden a establecer cual es el tratamiento más favorable (2). Muchas preguntas permanecen incontestadas por tanto respecto al tipo de intervenciones, se requiere evidencia adicional para determinar la recomendación óptima de cantidad, intensidad y punto temporal más adecuado (6).

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

4.1 Hipótesis

H0: El ejercicio terapéutico no produce beneficios en la capacidad aeróbica, la fuerza muscular y la calidad de vida en los pacientes con cáncer hematológico sometidos a trasplante de células madre.

H1: El ejercicio terapéutico produce beneficios en la capacidad aeróbica y la fuerza muscular y la calidad de vida en los pacientes con cáncer hematológico sometidos a trasplante de células madre.

H0: La combinación de un programa de ejercicio aeróbico con un programa de fuerza muscular y técnicas de relajación no ayuda a disminuir el estrés y la fatiga relacionada con el cáncer hematológico.

H1: La combinación de un programa de ejercicio aeróbico con un programa de fuerza y técnicas de relajación ayuda a disminuir el estrés y la fatiga relacionada con el cáncer hematológico.

H0: Un programa de ejercicio terapéutico no ayuda a mejorar la composición corporal post trasplante de células madre en pacientes con cáncer hematológico.

H1: Un programa de ejercicio terapéutico ayuda a mejorar la composición corporal post trasplante de células madre en pacientes con cáncer hematológico.

4.2 Preguntas de investigación

¿Provoca el ejercicio terapéutico una mejora en la capacidad aeróbica, la fuerza y la composición corporal en pacientes con cáncer hematológico?

¿Podemos disminuir a través del ejercicio la fatiga relacionada con el cáncer y mejorar por tanto la calidad de vida de estos pacientes?

¿Es efectivo el uso de un programa de ejercicio terapéutico en combinación con técnicas de relajación para disminuir el estrés?

4.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar los beneficios de un programa combinado de fuerza y resistencia con técnicas de relajación asistida para la mejora de la capacidad aeróbica, la fuerza, la fatiga, el estrés y, en general, la calidad de vida en los pacientes con cáncer hematológico y determinar si existen beneficios adicionales en un programa de ejercicio cuando este comienza antes del trasplante de células madre.

Objetivos específicos

Determinar si el ejercicio terapéutico produce beneficios en la capacidad aeróbica, la fuerza muscular y la calidad de vida en los pacientes con cáncer hematológico sometidos a trasplante de células madre.

Determinar si la combinación de un programa de ejercicio aeróbico con un programa de fuerza y técnicas de relajación ayuda a disminuir el estrés y la fatiga relacionada con el cáncer.

Determinar si un programa de ejercicio terapéutico ayuda a mejorar la composición corporal post trasplante de células madre.

5. METODOLOGÍA:

5.1 Estrategia de Búsqueda:

Se realiza una revisión de la literatura publicada con el objetivo de analizar la información obtenida sobre la eficacia del ejercicio terapéutico en pacientes con cáncer hematológico.

La búsqueda tuvo lugar en cuatro bases de datos:

PubMed

Cochrane Library

Scopus

PeDro

Durante los meses de abril del año 2011 hasta abril del 2018.

Criterios de inclusión

- Tipo de artículos:

Se seleccionan:

- Revisiones sistemáticas
- Metaanálisis
- Ensayos clínicos aleatorizados

- Fecha de publicación:

En los últimos 7 años

- Idioma:

Inglés

Castellano

- Adultos (>18 años), sin limitación de sexo ni etnia.

- Artículos centrados en la utilización del ejercicio como medio terapéutico para reducir los efectos secundarios propios del cáncer hematológico y de su tratamiento.

Criterios de exclusión

Que no cumplan alguno de los criterios de inclusión

Artículos con una puntuación inferior a 1- en la escala SIGN

Escala de clasificación

Utilizaremos la escala SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), que gradúa el nivel de evidencia otorgando la puntuación más alta a las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados de muy alta calidad (1++) y la más baja a la opinión de expertos (4) como se puede ver en la Tabla 1.

Tabla 1. Escala SIGN	
NE	Interpretación
1++	Meta-análisis de alta calidad, revisión sistemática de ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con poco riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Resultados

PubMed

Se utilizan los términos MESH “Exercise Therapy”, “Exercise Movement Techniques” o “Exercise”. A esto se le añade "Hematologic Neoplasms", "Hematologic cancer", "Leukemia" o “Lymphoma”.

Se le aplican los criterios de selección, artículos publicados entre abril del 2011 y abril de 2018, que sean ensayos clínicos o revisiones sistemáticas y metaanálisis.

((("Exercise Therapy"[Mesh]) OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh] OR "exercise"[ti])) AND (((("Hematologic Neoplasms"[Mesh] OR "hematologic neoplasm"[ti] OR "hematologic cancer"[ti])) OR ("Leukemia"[Mesh] OR "leukemia"[ti])) OR ("Lymphoma"[Mesh] OR "lymphoma"[ti])) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND ("2011/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])

De esta búsqueda se obtienen 39 resultados, de los cuales se seleccionan 9 por título y resumen para al final, según los criterios de inclusión quedarnos con 3 de ellos.

Se descartan artículos por duplicados, aplicarse en menores de 18 años o no centrarse en el ámbito a estudiar.

Scopus

Se utilizan los términos KEY “Exercise Therapy” o “Exercise”. A esto se le añade "Hematologic Neoplasms", "Hematologic cancer", “Hematologic Malignancies”, "Leukemia" o “Lymphoma”

("Exercise Therapy" (key) OR "Exercise Therapy" (title) OR "Exercise" (title)) AND ("Hematologic Neoplasms" (key) OR "Hematologic Neoplasms" (title) OR "hematologic cancer" (title) OR "Hematologic Malignancies" (title)) OR ("Leukemia" (key) OR "Leukemia" (title)) OR ("Lymphoma" (key) OR "Lymphoma" (title)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2011))

Se obtuvieron 32 resultados, tras aplicar el filtro de fecha de publicación se obtienen 26, de los cuales fueron seleccionados 12 por título, resumen y tipo de documento, de los cuales según los criterios de inclusión nos quedamos con 4. Se descartaron artículos por duplicados, por no centrarse en el ámbito de estudio, por aplicarse en menores de 18 años o por tener un nivel de evidencia menor al deseado.

Cochrane Library

Se realiza una primera búsqueda con “Hematologic malignancies” (#1) posteriormente, otra con “Exercise” (#2). Al juntar ambas (#1 AND #2) se obtienen 19 resultados.

Se seleccionan 3 por título, resumen y tipo de documento para al final según los criterios de inclusión quedarnos con 2 de los artículos, se descarta uno por no pertenecer al ámbito de estudio.

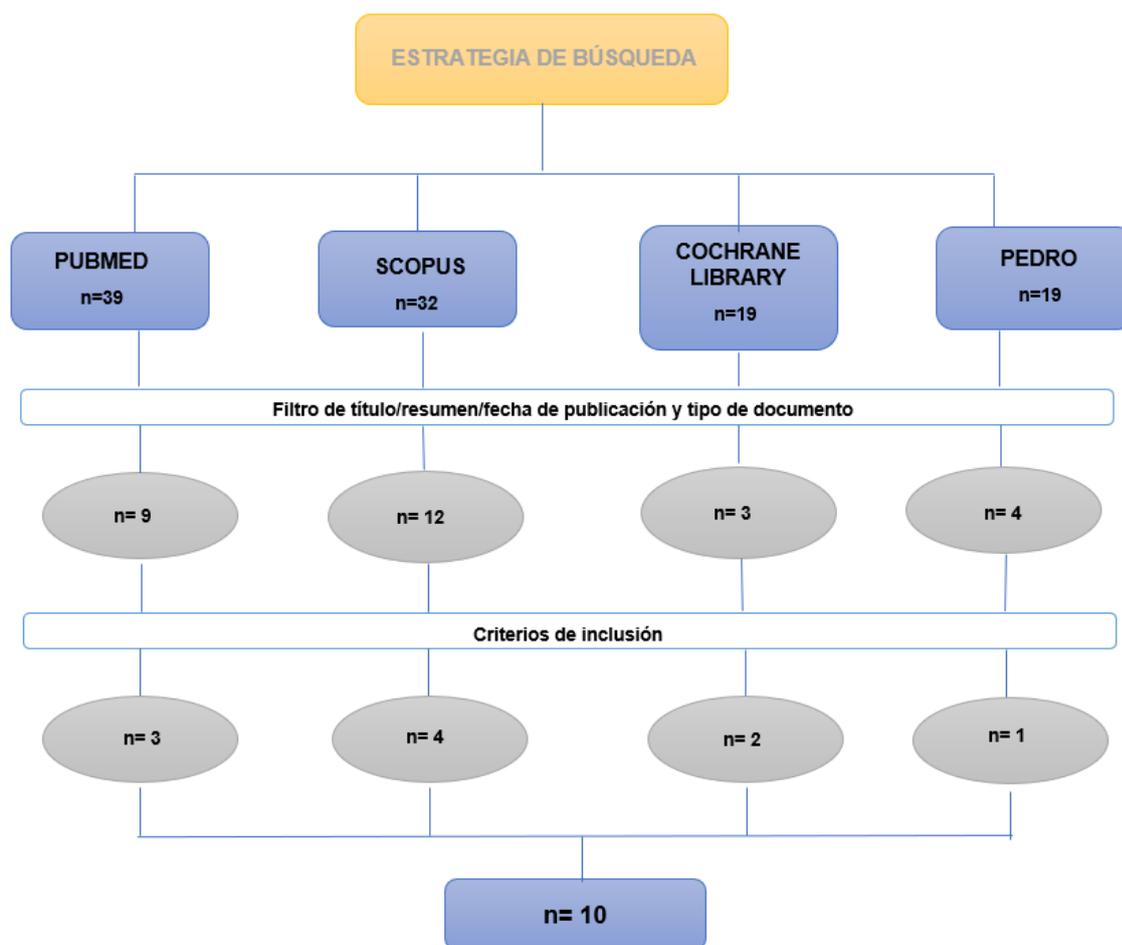
PeDro

Se realiza una búsqueda con “Hematology” en la que encontramos un total de 19 artículos, de los cuales se seleccionan 4 artículos por título y resumen para al final quedarnos con 1 de ellos según los criterios de inclusión, se descarta el resto por no centrarse en el ámbito de estudio o por aplicarse en menores de 18 años

El resultado final de los artículos a analizar es de 4 Revisiones sistemáticas y 6 ensayos clínicos aleatorizados.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de dichos artículos se puede ver en el ANEXO VIII.



5.2 Ámbito de Estudio:

Pacientes con diagnóstico cáncer hematológico que vayan a recibir tratamiento con trasplante alogénico o autólogo de células madre.

5.3 Periodo de Estudio:

Se establece un período de dos años aproximadamente a partir de septiembre de 2018 coincidiendo con mis estudios de master, y de esta forma pudiendo presentar un estudio piloto o incluso resultados preliminares en forma de TFM.

5.4 Tipo de Estudio:

Ensayo clínico controlado aleatorizado

5.5 Criterios de inclusión:

- Adultos (>18 años)

- Diagnóstico confirmado de cáncer hematológico considerando todos los subtipos
- Firma del consentimiento informado

5.6 Criterios de exclusión:

- Enfermedades cardiovasculares sintomáticas
- Diabetes
- Infiltración tumoral del sistema esquelético con riesgo de fracturas patológicas.
- Epilepsias
- Función cognitiva insuficiente

5.7 Criterios de no inclusión

- No cumplir alguno de los criterios de inclusión

5.8 Justificación del tamaño muestral:

La población objeto de nuestro estudio la constituyen todos los pacientes trasplantados de médula ósea en la provincia de A Coruña.

Considerando que el número de trasplantes en el Hospital autorizado para ello durante el año 2017 fue de 52, utilizamos la fórmula de Milton y Tsokos (2001) para conocer el número de pacientes necesarios para asegurar la representación de la muestra. Con un nivel de confianza de 95%, siendo $z = 1,96$, la constante de la varianza 0,25 y el error muestral del 5%, el número de sujetos necesario es de 36. El número de sujetos de la muestra, por lo tanto, nos permite establecer con rigor generalizaciones para el conjunto de la población trasplantada.

Se analizaron los datos, tras ser tabulados y mecanizados informáticamente, mediante el programa SPSS 24.0 que hace posible la puesta en práctica de técnicas estadísticas precisas para los propósitos de esta investigación. Debido al carácter de la investigación, la interpretación de los datos se realizará mediante la aplicación de técnicas de carácter cuantitativo (10)

Se empleará la estadística inferencial para ver las correlaciones, el nivel de significancia, etc. Para identificar relaciones de asociación entre variables cualitativas se utiliza un contraste estadístico basado en el estadístico (chi cuadrado) cuyo cálculo nos permite afirmar con un nivel de confianza estadístico determinado si los niveles de una variable cualitativa influyen en los niveles de la otra variable cualitativa analizada.

Así, el estadístico mide la diferencia entre el valor que debiera resultar si las dos variables fuesen independientes y el que se ha observado en la realidad. Cuanto mayor sea esa diferencia (y, por lo tanto, el valor del estadístico), mayor será la relación entre ambas variables. El hecho de que las diferencias entre los valores observados y esperados estén elevadas al cuadrado convierte cualquier diferencia en positiva. El test es un test no dirigido (test de planteamiento bilateral), que nos indica si existe o no relación entre dos factores, pero no en qué sentido se produce tal asociación. Para averiguar el sentido de la relación entre dos factores utilizaremos las pruebas tau de Kendall (si la tabla de contingencia es cuadrada) y tau-c de Kendall (si la tabla de contingencia es rectangular). Finalmente incluiremos la técnica de Residuos Corregidos para analizar más en profundidad los resultados.

5.9 Selección de la muestra:

Se realizará una selección aleatorizada de la muestra, se establecerá contacto con el servicio de Hematología del CHUAC, así como con hematólogos de distintas clínicas privadas y asociaciones de pacientes con el fin de obtener el tamaño muestral adecuado.

5.10 Descripción de las variables a estudiar

CUANTITATIVAS	CUALITATIVAS
Edad	Medicamentos
Estatura (m)	
Peso (kg)	
Diagnóstico médico (numeración según la clasificación de la OMS)	
Fase de tratamiento (numeración de las fases)	
IMC	
Presión sanguínea (mmHg)	
Oxígeno suplementario (si/no)	
Escala de Borg (intensidad del ejercicio)	
Test 6 min marcha <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo (hora, min) - FC (ciclos/min) - FR (ciclos/min) - Metros caminados en 6 min - Disnea (Escala de Borg) - Fatiga (Escala de Borg) 	
1 RM <ul style="list-style-type: none"> - Sentadilla - Glúteo - Dorsal ancho y trapecio: - Bíceps: - Tríceps: 	
Abdominales (tipo de ejercicio)	
Calidad de vida (EORTC QLQ-C30)	
Fatiga (Escala de fatiga del cáncer)	

5.11 Mediciones:

Capacidad aeróbica

Test 6 min marcha (6MWT)

La prueba de 6MWT se realizará de acuerdo con las Pautas de la American Thoracic Society (ATS). La frecuencia cardíaca se registrará de forma continua. Se realizará un recorrido de 30m de longitud en un corredor interior sin obstáculos y con conos que marcarán el principio y el fin. Los sujetos serán instruidos de forma que se les indicará que caminen lo más rápido posible sin llegar a correr para cubrir la mayor distancia posible durante el tiempo asignado. Se le darán los estímulos estandarizados (ANEXO III) y se les avisará cuando pase 1 minuto. Cuando pasen los 6 minutos se documentará la distancia total recorrida en metros e inmediatamente después de la prueba los participantes calificarán su esfuerzo percibido (RPE) mediante la Escala Borg 6-20 (11) (12) (ANEXO IV)

Fuerza muscular

1RM

La prueba de máxima repetición (1RM) se considera el estándar de oro para evaluar la fuerza muscular en situaciones que no sean de laboratorio.

Se puede considerar por tanto un método simple y fiable para evaluar la fuerza máxima en una amplia gama de ejercicios.(13)

Calidad de vida

Escala EORTC QLQ-C30

El grupo de estudio EORTC Quality of Life ha desarrollado un cuestionario para evaluar la calidad de vida en los ensayos clínicos internacionales, éste ha sido validado en español para distintos tipos de cáncer (ANEXO VII) (14)

Fatiga relacionada con el cáncer

La Escala de Fatiga Cáncer (CFS) es una medida de fatiga breve y válida para el uso con pacientes con cáncer. Se trata de una escala de 15 ítems compuesta de 3 subescalas (física, afectiva y cognitiva). (15) Esta validada en inglés, para este proyecto se procede a hacer una traducción al español que previamente validaríamos. (ANEXO V, VI)

Composición corporal

IMC

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una entidad en la que el exceso de grasa corporal afecta a la salud y el bienestar. Para cuantificarla se recomienda utilizar la relación peso (kg)/talla² (m) (IMC). El exceso de peso corporal, expresado como un aumento del IMC se asocia además con el riesgo de algunos cánceres comunes en adultos, estas observaciones epidemiológicas podrían relacionar los mecanismos biológicos que vinculan la obesidad con el cáncer. (16) (17)

5.12 Grupo control y grupo de investigación

Los pacientes serán asignados de forma aleatoria al grupo control o grupo de intervención. Se realizará un muestreo estratificado, técnica probabilística en donde el investigador divide a toda la muestra en diferentes subgrupos para después, seleccionar aleatoriamente a los sujetos finales de los diferentes estratos de forma proporcional. Esta estratificación se realizará en función de la edad para conseguir grupos homogéneos.

Antes del comienzo del estudio se realizará una charla informativa sobre los beneficios del ejercicio terapéutico.

Al grupo control se le ofrecerán indicaciones básicas sobre la realización del mismo y a la finalización del estudio, se le ofrecerá recibir el mismo tratamiento que el grupo de investigación.

5.13 Intervención

Los pacientes con trasplante de células madre pueden sufrir una multitud de complicaciones que pueden tener consecuencias funcionales y médicas. El desafío consiste en encontrar la manera de integrar con éxito la rehabilitación en este contexto. Desde este enfoque, podemos dividir el tratamiento en pre-trasplante, inmediatamente después del trasplante y supervivientes a largo plazo.(5) Según esto estableceremos diferentes etapas de tratamiento

1. Valoración inicial

Tendrá lugar tras la confirmación de una fecha para trasplante alogénico o autólogo de células madre. Se realiza una ficha de valoración referenciada en el ANEXO II.

2. Rehabilitación previa al trasplante de células madre

Según la valoración de la capacidad aerobia de los pacientes, se realizan dos grupos, uno de ellos será un programa de iniciación y el otro un programa de ejercicio más avanzado. Los participantes utilizarán monitores de FC para mantener los niveles de FC prescritos a fin de controlar la intensidad del ejercicio durante las sesiones. La Escala de Borg de la percepción subjetiva de fatiga (6-20) también será utilizada para estimar la intensidad del ejercicio.(18)

El programa de ejercicio terapéutico tendrá una duración de entre 60- 90 minutos, durante cinco días a la semana, un total de 3 semanas. Tres de ellos serán dedicados a realizar ejercicio aeróbico y dos de ellos constarán de un programa de fortalecimiento muscular, al final de cada uno se realizará un programa de relajación muscular progresiva, ayudando a percibir relajación mediante el contraste de sensaciones que se experimentan al tensar y destensar voluntariamente los diferentes grupos musculares.

Programa de ejercicio aeróbico: 3 días/semana

Programa de iniciación:

Calentamiento:

- 5 minutos caminando al 50% FC_{máx} o una percepción subjetiva de fatiga de un 10-13 (Escala de Borg)
- 5 minutos corriendo al 60% FC_{máx} o una percepción subjetiva de fatiga (13-14 Escala de Borg)

Parte principal (FC máx controlada, sin sobrepasar el 65% de la FC máx)

20 minutos en circuito:

- Sentadillas (8 rep)
- Jumping jacks (8 rep)
- Flexiones (8 rep)
- Jumping jacks (8 rep)
- Superman en cuadrupedia (8 rep)
- Jumping jacks (8 rep)

1 minuto de descanso

- Fondos de tríceps (8 rep)
- Jumping jacks (8 rep)
- Zancadas al frente, alternando pierna (8 rep)
- Jumping jacks (8 rep)
- Flexiones (8 rep)
- Jumping jacks (8 rep)

1 minuto de descanso

- Elevación de cadera (8 rep)
- Jumping jacks (8 rep)
- Plancha frontal (8 rep)
- Jumping jacks (8 rep)

1 minuto de descanso

- Plancha lateral derecha (8 rep)
- Jumping jacks (8 rep)
- Plancha lateral izquierda (8 rep)
- Jumping jacks (8 rep)

Vuelta a la calma:

- 5 minutos caminando a una FC máx. de 60-65% o percepción subjetiva de fatiga de 14-15 (Escala Borg)

Si durante la realización del programa de iniciación este ya no se considera un reto, se puede progresar al programa avanzado.

Programa de ejercicio avanzado:

Calentamiento:

- 5 minutos caminando al 60% FC máx. una percepción subjetiva de fatiga de un 10-13 (Escala de Borg)
- 5 minutos corriendo al 65% FC máx. o una percepción subjetiva de fatiga (13-14 Escala de Borg)

Parte principal (FC máx. controlada, sin sobrepasar el 80% de la FC máx.)

20 minutos en circuito:

- Sentadillas (12 rep)
- Jumping jacks (12 rep)

- Flexiones (12 rep)
- Jumping jacks (12 rep)
- Superman en cuadrupedia (12 rep)
- Jumping jacks (12 rep)

1 minuto de descanso

- Fondos de tríceps (12 rep)
- Jumping jacks (12 rep)
- Zancadas al frente (12 rep)
- Jumping jacks (12 rep)
- Flexiones (12 rep)
- Jumping jacks (12 rep)

1 minuto de descanso

- Elevación de cadera (12 rep)
- Jumping jacks (12 rep)
- Plancha frontal (12 rep)
- Jumping jacks (12 rep)

1 minuto de descanso

- Plancha lateral derecha (12 rep)
- Jumping jacks (12 rep)
- Plancha lateral izquierda (12 rep)
- Jumping jacks (12 rep)

Vuelta a la calma:

- 5 minutos caminando a una FC máx de 60-65% o percepción subjetiva de fatiga de 13-15 (Escala Borg)

A medida que los pacientes van progresando pasaríamos a aumentar el número de repeticiones y a disminuir el tiempo de descanso.

Con el avance de las semanas se podrán variar los ejercicios, todos serán de intensidad similar, se hace con el fin de disminuir el aburrimiento y aumentar la adherencia al tratamiento.

- ❖ Sentadillas: Flexión de cadera y rodillas en bipedestación, procurando mantener la espalda alineada.
- ❖ Jumping Jacks: Salto con apertura de miembros superiores e inferiores

- ❖ Flexiones: En decúbito prono apoyo sobre manos y sobre rodillas, se realiza flexo-extensión de codo llevando el pecho hacia el suelo. Se puede progresar apoyándose sobre las puntas de los pies.
- ❖ Zancadas al frente: Consiste en adelantar una pierna y realizar flexión de rodilla intentando llevar la rodilla de la pierna que está atrás hacia el suelo y recuperar la posición inicial. Se alterna con ambas piernas.
- ❖ Superman en cuadrupedia: elevación de miembro inferior y miembro superior contrarios en colchoneta.
- ❖ Fondos tríceps: Apoyo en un banco, situado posterior al cuerpo, con los miembros superiores, (los dedos de la mano miran hacia los pies), los miembros inferiores se apoyan solo en los talones y se realiza flexo-extensión de codo utilizando la resistencia del propio cuerpo.
- ❖ Elevación de cadera: ejercicio del puente, en decúbito supino con los miembros inferiores en flexión elevamos la pelvis. Primero con los dos miembros apoyados y se puede progresar apoyando solo uno de ellos.
- ❖ Plancha frontal: En decúbito prono, apoyo de los miembros superiores sobre los antebrazos, elevación del cuerpo con apoyo sobre las puntas de los pies.
- ❖ Plancha lateral: Apoyo sobre un antebrazo y elevación del cuerpo con apoyo sobre el borde externo del pie del mismo lado.

Programa de fuerza muscular: 2 días/semana

Ambos grupos realizan los mismos ejercicios adecuando la carga a las necesidades individuales de cada individuo.

Calentamiento

- 10 minutos caminando al 60% FC máx.
- 5 minutos de estiramientos activos de los principales grupos musculares a trabajar.

Parte principal

- Sentadilla con peso al 50% 1RM 6-10 repeticiones de 2-4 series
- Glúteo, al 50% 1RM 6-10 repeticiones de 2-4 series

En sedestación con un apoyo a nivel de espalda con un banco, y peso sobre la pelvis, elevamos el glúteo (como el puente).

- Pecho con mancuernas al 50% 1RM 6-10 repeticiones de 2-4 series
- Trapecio y dorsal ancho con mancuernas (ejercicio de remo) al 50%1RM 6-10 repeticiones de 2-4 series
- Bíceps con mancuernas al 50% 1RM 6-10 repeticiones de 2-4 series
- Tríceps con mancuernas al 50%1RM 6-10 repeticiones de 2-4 series
- Abdominales clásicos, plancha, plancha sobre base inestable, ejercicios con TRX.

Enfriamiento

- 10 minutos caminando al 60-65% FC máx.
 - 5 minutos de estiramientos activos de los principales grupos musculares trabajados
- Se realiza un descanso de entre 1 y 2 minutos entre cada serie, dependiendo del estado de progresión.

Las progresiones durante las primeras sesiones se basarán en un aumento del número de repeticiones y de series, una vez que esto ya no se considere un reto para el paciente, se procede a aumentar la carga de 50%-80% 1RM y a disminuir el número de repeticiones.

Al final de cada uno de los programas se realizará durante 20 minutos un programa de relajación.

Se enseñará a los pacientes a realizar respiraciones profundas y diafragmáticas.

Relajación muscular progresiva

En primer lugar, indicamos al paciente que se coloque en una posición que sea cómoda para él. Desde esta posición comenzamos a realizar respiraciones profundas y diafragmáticas.

Se le darán al paciente una serie de instrucciones como:

Lleva toda la tensión de tu cuerpo hacia los pies, ténsalos durante 30 segundos mientras se dice mentalmente “toda la tensión de mi cuerpo se centra en mis pies”. Posteriormente, libera muy lentamente la tensión de los pies, de forma que esto lleve otros 30 segundos aproximadamente y repite mentalmente “toda la tensión de mi cuerpo se libera a través de mis pies” o “siento mis pies muy ligeros”.

Tras esto, pasaríamos a realizar lo mismo con los muslos, abdomen, manos, antebrazos, hombros, cuello y los músculos faciales haciendo énfasis en el entrecejo, ya que es una zona donde se acumula gran cantidad de tensión.

Una vez que la persona se encuentra totalmente relajada puede repetir “estoy totalmente relajado”, “nada me perturba”, “tengo confianza en mí mismo”, “tengo control sobre mí”.

3. Valoración

4. Rehabilitación inmediatamente después del trasplante

Durante los primeros días tras el trasplante se le recomienda al paciente que camine hasta que reciba el alta hospitalaria, momento en el que se retoma el programa.

Se realiza otra valoración con el fin de esclarecer el estado actual del paciente y ver las diferencias existentes con el grupo control, que no ha recibido tratamiento previo trasplante.

Adaptándose a las necesidades individuales se continua con el programa planteado anteriormente durante un total de 12 semanas, comenzando con el programa de iniciación y avanzando progresivamente en función del estado individual de cada paciente.

5. Valoración

6. A largo plazo

Durante esta etapa, para asegurarnos de que los pacientes mantienen un ritmo de vida activo, se les ofrecerá incluirse en un programa de caminar-correr:

Este programa consistirá en la creación de distintos subgrupos, de ejercicio más suave (caminar) a ejercicio más intenso (correr). Esta propuesta se crea con la finalización del estudio, en ella se podrá incluir a todos los pacientes que lo deseen, desde los participantes que forman parte del estudio a cualquiera al que le interese unirse al alta hospitalaria, comenzando de lo más suave y con capacidad de progresar a grupos más avanzados. Será un programa realizado al aire libre, que estimule la adherencia de los pacientes a la actividad física. Con la ayuda del entorno, la existencia de grupos de gente adaptados a las distintas necesidades, el apoyo que pueden constituir entre ellos y la motivación que puede causar ver a grupos más avanzados que ya han pasado por lo mismo, esta puede ser una iniciativa muy útil para estos pacientes.

A los seis meses de la realización de este programa se realizará la valoración final del grupo de investigación.

Si bien parte de este programa de ejercicio se basa en lo encontrado en la literatura actual para cáncer cabe destacar la importancia del pilotaje previo de este proyecto para establecer el número de repeticiones y series más adecuado.

Justificación del tratamiento

Muchos pacientes han tenido un declive significativo en la actividad incluso antes del trasplante debido a radioterapia temprana, cirugía u otras complicaciones médicas. La rehabilitación previa al trasplante es importante porque se puede requerir un nivel mínimo de rendimiento antes del trasplante. Además, mejorar teóricamente la fuerza y las reservas cardiorrespiratorias puede beneficiar a la persona atendida tras el mismo mejorando la fuerza y las reservas cardiorrespiratorias para preparar a los pacientes para HCT. Investigaciones recientes han encontrado que el programa de ejercicio peri-trasplante puede ser factible y efectivo para mejorar la capacidad y la fuerza aeróbica.(5) Este estudio por tanto se basa fundamentalmente en tres artículos:

Furzer y cols. puso en práctica un programa de ejercicio dirigido que siguió las pautas de práctica clínica recomendadas para pacientes con cáncer que combinan entrenamiento cardiovascular y de fuerza, que se realizó tres veces por semana durante 12 semanas. Durante cada sesión, los participantes completaron un calentamiento y enfriamiento antes de comenzar el entrenamiento cardiovascular al 50% del ritmo cardíaco máximo (FC máx) o a un índice promedio de rendimiento percibido (RPE) de 10-13, con una duración máxima de 30 minutos por sesión. La progresión gradual del ejercicio se logró aumentando la intensidad de FC en ~ 5% semanal, una vez que la duración llegó a 30min, alcanzando 70% de FC máx. o 11-14 RPE por la semana 6. Se logró una mayor progresión aumentando la intensidad (~ 85% FC máx o 13-16 RPE), con una duración laboral reducida (10-15min). Todos los programas de ejercicio y las progresiones se prescribieron individualmente para asegurar que no haya efectos indebidos y para mantener el cumplimiento.

El componente de resistencia del programa se adaptó según las evaluaciones iniciales de la fuerza y consistió en 6 ejercicios en máquina y 2 ejercicios con mancuernas

dirigidos a los principales grupos musculares. Los participantes comenzaron el programa con 3 series de 10-15 repeticiones al 50% de 1RM. Los participantes progresaron en peso cuando 3 series de 15 ya no resultaban un reto (RPE por debajo de 12). Desde la semana 6 a 12, los participantes decidieron completar 2 o 3 series de 6 a 8 repeticiones al 80% de 1 RM, con una recuperación mínima de 90 s entre ellas. Junto con el peso, series y repeticiones, se registró el RPE para cada sesión en los diarios de los participantes.(19)

Por otro lado, Oeschle y cols. realizó un estudio en el que ponía en práctica un programa de ejercicios supervisados individualmente 5 veces por semana con entrenamiento en cicloergómetro y ejercicios de fuerza durante 20 minutos cada uno durante el periodo de hospitalización para la quimioterapia. El rendimiento físico se evaluó mediante ergoespirometría y pruebas de función pulmonar y fuerza muscular. Los efectos secundarios relacionados con el tratamiento se evaluaron mediante entrevistas diarias, calidad de vida mediante EORTCQLQ-C30 y fatiga utilizando el cuestionario de la Escala de Impacto de la Fatiga Modificada (MFIS).(4)

Por último, Wiskemann y cols. puso en marcha un estudio donde los pacientes comenzaron un programa de ejercicios autodirigido a domicilio 1-4 semanas antes del ingreso en el hospital. Después de la admisión, continuaron entrenando en el hospital. En esta fase, el entrenamiento físico fue supervisado. Después del alta, los pacientes continuaron con hasta 8 semanas de entrenamiento autodirigido en el hogar. La intervención consistió en una combinación de ejercicios de resistencia y fuerza utilizando bandas elásticas (resistencia de 3 a 5 veces / semana, entrenamiento de fuerza de 2 días a la semana). Cada sesión duró 20-40 minutos. Los pacientes asignados al grupo de control fueron informados de que se recomienda una actividad física moderada durante todo el proceso de trasplante, pero no se les dio ninguna otra recomendación o recomendación de ejercicio. Para evitar el sesgo sociopsicológico, los pacientes del grupo de control recibieron la misma frecuencia de contacto social (por ejemplo, llamadas telefónicas y visitas en el hospital) como el grupo de ejercicio.(6)

Se llega a la conclusión de que la actividad física post-HCT disminuye significativamente cuando se compara con la actividad física pre-HCT. Esto puede ser precipitado por factores como la fatiga además de las limitaciones naturales de la terapia en el hospital y la necesidad de una vigilancia estrecha junto con los límites de aislamiento debido a las precauciones neutropénicas y de contacto. La rehabilitación

durante este período inmediatamente posterior al trasplante implica mantener la función, la masa muscular, reducir el riesgo de neumonía y atelectasia y mejorar la capacidad aeróbica. Estos pacientes tienen una disminución en la participación voluntaria en actividades de ejercicio lo que exacerbará el deterioro del rendimiento funcional. Es vital por tanto aumentar la adherencia al programa.

¿Cómo motivar a los pacientes para mejorar la adherencia?

Tradicionalmente, los ensayos de ejercicio se diseñaron para examinar si la intervención producía el efecto deseado. La efectividad, que se refiere a si una intervención funciona teniendo en cuenta las condiciones del paciente, depende en gran medida de la motivación y la adherencia de estos. Para mejorar la efectividad del ejercicio, es esencial mejorar la captación, la difusión y el mantenimiento de la actividad física y las intervenciones. Las barreras comunes al ejercicio físico entre los supervivientes de cáncer incluyen el malestar físico, mal humor, sensación de autoconciencia relacionada con su apariencia física, fatiga, el miedo...Las barreras específicas pueden variar entre los grupos de pacientes y los modos de ejercicio. Por esto, para poder aumentar la adopción y el mantenimiento de un estilo de vida físicamente activo, necesitamos obtener información sobre estas, desarrollar estrategias que ayuden a los pacientes a superarlas e identificar los formatos más efectivos para administrar la intervención.(5,20)

Basándonos, por tanto, en la importancia de la motivación, centramos la propuesta de intervención en un enfoque mucho más activo, con ejercicios muy variados, en grupo, con el fin de estimular la adherencia al estudio.

La estimación temporal se basa en un solo paciente, de forma que la duración de un programa completo sería de 55 semanas.

La selección de pacientes se realizará entre septiembre de 2018 y febrero de 2019, de forma que el estudio duraría como máximo hasta enero de 2020.

7 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

Se solicitará la correspondiente autorización al Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (CEIC) en donde se informará de forma detallada de todas las características y objetivos del estudio. (ANEXO I)

El siguiente paso es obtener las autorizaciones de los propios sujetos de estudio, para ello, serán correctamente informados de todos los aspectos relevantes del mismo y se les proporcionará un consentimiento informado que deberán firmar en caso de entender y aceptar todas las condiciones. (ANEXO II)

A nivel ético para llevar a cabo el trabajo de investigación se seguirán las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC), además de seguir los principios de la Declaración de Helsinki, donde se pueden ver las recomendaciones para guiar a los profesionales sanitarios sobre la investigación en seres humanos. (Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, 1964; Revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio Japón 1975; Enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, 1983 [DH1964]). También se tendrá en cuenta el convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997.

Como ya hemos dicho antes, hay que tener en cuenta la necesidad de un consentimiento informado por parte del paciente, que se registrará según la ley 41/2002 del 14 de noviembre.

También es importante garantizar a los pacientes la protección de los datos personales, regulado el reglamento (UE) 2016/679 de 27 de abril de 2016.

8 APLICABILIDAD DEL ESTUDIO

En España, en el año 2005 el cáncer hematológico fue el tercero que mayor número de muertes causó al año (7.300 muertes/año), por detrás del de pulmón (19.000) y del cáncer colorrectal (13.000). Se observa una tendencia descendente en la mortalidad del cáncer hematológico en linfomas de Hodgkin y una tendencia ascendente en los linfomas de no Hodgkin y mielomas múltiples, sin embargo, la gran eficacia de los tratamientos antineoplásicos utilizados permite el tratamiento de la enfermedad hasta en fases muy evolucionadas. El propio cáncer y su tratamiento conlleva una gran cantidad de efectos secundarios a corto y largo plazo. (21) Todavía existe muy poca información sobre las necesidades de estos pacientes, este proyecto pretende dar a conocer la importancia de la fisioterapia en la recuperación del paciente con cáncer, y más concretamente promover la realización de ejercicio terapéutico como método de recuperación en este tipo de pacientes.

La rehabilitación del cáncer es un área que nos desafía constantemente a utilizar lo mejor de nuestro conocimiento, investigación, innovación y habilidades de equipo interdisciplinario. Nos enfocamos a escuchar las inquietudes, brindar esperanza, impactar en todas las áreas de la salud funcional y regresar al estilo de vida saludable, al bienestar y al mantenimiento de la salud proactivo tanto físicamente como emocionalmente. Necesitamos crear interés por parte de nuestros estudiantes y amigos fisioterapeutas. Debemos diseñar un plan terapéutico para aquellos profesionales cuyos intereses sean satisfacer las necesidades de los pacientes con cáncer.(22)

9 PLAN DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Una vez obtenidos los resultados de la investigación se intentará su difusión en medios científicos, desde revistas de ámbito internacional y nacional de gran impacto a otras con menor.

Se presentará en congresos, reuniones científicas, simposios y todo tipo de actos del ámbito sanitario.

10 MEMORIA ECONÓMICA

10.1 Recursos necesarios

Infraestructura

Hace referencia al lugar físico donde se llevará a cabo el estudio, para ello se requerirá un lugar que disponga de las comodidades necesarias tanto para el paciente como para el investigador. Para ello se podría alquilar una sala con espacio suficiente para el grupo de investigación en un gimnasio.

Recursos humanos

Se requerirá la ayuda de 2 fisioterapeutas encargados de realizar las valoraciones necesarias además de aplicar el programa de ejercicio terapéutico, ya que se trata de un estudio a doble ciego. 15€/hora 2h x 5 días/semana (10 h) = 150€ x 2 fisioterapeutas= 300€. Se necesitarán aproximadamente 280 horas.

También se podría buscar la colaboración de fisioterapeutas que quieran participar en el estudio sin recibir remuneración alguna.

Material

Material fungible:

- Referente a la parte administrativa:

Concepto	Coste	Total
Pack 500 folios A4	3€/ Unidad	9 €
Pack 10 bolígrafos	4 €/ Unidad	4 €
Pack 10 carpetas	3€/ Unidad	15€

Material inventariable

- En conceptos administrativos:

Concepto	Coste	Total
Ordenador portátil	700€/Unidad	700 €
Disco duro	50€/Unidad	50 €
Impresora	100€/Unidad	100€

- En conceptos clínicos

Concepto	Coste	Total
Mancuernas	15€/Unidad	600€
Discos	50€/Unidad	1000€
TRX	20€/Unidad	400€
Dinair	15€/Unidad	300€
Esterillas	10€/Unidad	200€
Bancos	50€/Unidad	500€

Presupuesto

El presupuesto aproximado sería de 5.078€

10.2 Distribución del presupuesto

Recursos humanos	15€/h x 280h =4200€ x 2 fisioterapeutas= 8.400€
Parte administrativa	28€ + 850€
Conceptos clínicos	3.000€
TOTAL	12.278€

10.3 Posibles fuentes de financiación

Como posibles fuentes de financiación recurriríamos a becas para el desarrollo de la investigación. Además, podríamos solicitar la colaboración de la Universidad de A Coruña, asociaciones de pacientes como ASOTRAME - Asociación Gallega de Trasplantados de Médula Ósea que se encuentra en Narón, al Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), a la Asociación Española de Fisioterapia Oncológica (AEFO) y a la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

ANEXO I

PETICIÓN AL COMITÉ DE ÉTICA

Dña. María del Carmen Rodríguez Barros, con DNI 44664632N

Dirección: Novoa Santos,28 Localidad: A Coruña Código postal: 15006

Correo electrónico: carmen.rbarros@udc.es Teléfono: 608305573

SOLICITA la evaluación por parte del CEIC de Galicia de:

Protocolo nuevo de investigación.

Desarrollo de un estudio de investigación.

Respuesta a anteriores solicitudes.

Modificaciones de otras solicitudes.

Del estudio:

Título: Eficacia de un programa de ejercicio terapéutico a pacientes con cáncer hematológico pre y post trasplante de células madre.

Investigador: María del Carmen Rodríguez Barros

Promotor:

Comercial

No comercial Confirma que cumple los requisitos para la exención de tasas según el artículo 57 de la Ley 16/2008, de 23 de diciembre, de presupuestos generales de la Comunidad Autónoma de Galicia para el año 2009 (DOGA de 31 de diciembre de 2008).

Código:..... Versión:.....

ANEXO II

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

Título del estudio: Efectos de un programa de ejercicio terapéutico en pacientes con cáncer hematológico pre y post trasplante de células madre.

Nombre del investigador/a: María del Carmen Rodríguez Barros

Se informa a los sujetos del estudio que deben tener en cuenta:

1. Dicho estudio pretende ampliar la información disponible acerca de los beneficios del ejercicio físico en el cáncer hematológico. Los objetivos del estudio son determinar si este es capaz de mejorar la capacidad aeróbica, la fuerza muscular, la calidad de vida y la fatiga relacionada con el cáncer.
2. Para la realización del estudio se asignarán dos grupos principales, un grupo de investigación y un grupo control, los sujetos del estudio no sabrán en cual de ellos se hayan.
3. Ante cualquier tipo de efecto adverso o riesgo se detendrá el programa de entrenamiento hasta asegurarse de que la situación no conlleva ningún tipo de peligro.
4. Los sujetos podrán realizar todo tipo de preguntas con el fin de aclarar cualquier duda que les pueda surgir acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios o inconvenientes del estudio.
5. Existe libertad de retirar el consentimiento a la participación de este estudio en cualquier momento, sin existir ningún tipo de consecuencia.
6. Se garantiza la seguridad y confidencialidad de todos los datos personales que se puedan tomar para este estudio.
7. Se permite difundir los datos obtenidos durante en el estudio que sean relevantes para el mismo en medios científicos.
8. A los sujetos pertenecientes al grupo control se les ofrecerá realizar el mismo tratamiento que el grupo de investigación en caso de tener buenos resultados.

D/Dña....., con DNI.....
acepta participar en el presente estudio siendo consciente totalmente de sus objetivos y su cometido en el mismo.

A Coruña, a....., de, de 20.....

Participante

Investigador

Fdo.

Fdo.

ANEXO III

FICHA DE VALORACIÓN

Fecha:

Nombre.....

Diagnóstico médico:

Tratamientos previos de fisioterapia:.....

Ejercicio físico anterior:.....

Fase del tratamiento:

Edad: (años) Estatura: (m) Peso: (Kg)

Presión sanguínea: / (mmHg)

Medicamentos antes del examen:

Oxígeno suplementario: SI / NO

IMC: peso (kg)/talla² (m) =

TEST 6 MINUTOS MARCHA

	Basal	Final	Recuperación 5 min
Tiempo (hora, min)			
FC (ciclos/min)			
FR (ciclos/min)			
Saturometría O ₂ (%)			
Disnea (Escala de Borg)			
Fatiga (Escala de Borg)			

¿Se detuvo antes de los 6 minutos? SI / NO

Razón:

Otros síntomas al finalizar el examen:

.....

METROS CAMINADOS EN 6 MIN.....

% Teórico..... Referencia de valor teórico utilizado

Límite inferior de normalidad.....

CONCLUSIÓN:

.....

1RM

- Sentadilla:
- Glúteo:
- Pecho:
- Trapecio y dorsal ancho (remo):
- Bíceps:
- Tríceps:

- Abdominales (tipo de ejercicio):
- Progresión:

CALIDAD DE VIDA (Escala EORTC QLQ-C30)

- Resultado:

FATIGA RELACIONADA CON EL CÁNCER (CFS)

- Resultados:

Subescala física: P

Subescala afectiva: P

Subescala cognitiva: P

TOTAL: P

ANEXO IV

Escala Clásica de Borg	
1	
6	
7	Muy, muy suave
8	
9	Muy suave
10	
11	Bastante suave
12	
13	Algo duro
14	
15	Duro
16	
17	Muy duro
18	
19	Muy, muy duro
20	

ANEXO V

Escala de Fatiga del Cáncer (Traducción)

Este cuestionario le preguntará sobre cualquier sensación de fatiga que haya podido experimentar. Para cada pregunta, trace un círculo sobre uno de los números, el que le parezca más adecuado para describir su estado actual. Intente responder basándose en la primera impresión, sin pensar profundamente cada respuesta.

En este momento...	No	Un poco	Algo	Considerablemente	Bastante
1. ¿Te cansas fácilmente?	1	2	3	4	5
2. ¿Tienes ganas de acostarte?	1	2	3	4	5
3. ¿Te sientes agotado?	1	2	3	4	5
4. ¿Sientes que te has vuelto más descuidado?	1	2	3	4	5
5. ¿Te sientes enérgico?	1	2	3	4	5
6. ¿Sientes tu cuerpo pesado o cansado?	1	2	3	4	5
7. ¿Sientes que a menudo cometes errores al hablar?	1	2	3	4	5
8. ¿Sientes interés en algo?	1	2	3	4	5
9. ¿Te sientes harto?	1	2	3	4	5
10. ¿Sientes que te has vuelto olvidadizo?	1	2	3	4	5
11. ¿Puedes concentrarte en tareas?	1	2	3	4	5
12. ¿Te sientes reacio?	1	2	3	4	5
13. ¿Sientes que tu pensamiento se ha vuelto más lento?	1	2	3	4	5
14. ¿Puedes animarte a ti mismo a hacer cualquier cosa?	1	2	3	4	5
15. ¿Sientes tanta fatiga que no sabes qué hacer?	1	2	3	4	5

ANEXO VI

Método de cálculo (Escala de Fatiga del Cáncer)

Agregue los números de cada factor:

Factor 1 = (ítems 1+ 2+ 3+ 6+ 9+ 15) – 7 = P (Subescala física)

Factor 2 = 20 – (ítems 5+ 8+ 11+ 14) = P (Subescala afectiva)

Factor 3 = (ítems 4+ 7+ 10+ 13) – 4 = P (Subescala cognitiva)

..... **P (Puntuación total de la escala)**

- Si las restas se ajustan a 0 significa que no existe fatiga

ANEXO VII**EORTC QLQ-C30 (versión 3)**

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre 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):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo sensación de "falta de aire" o dificultad para respirar?	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/a?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado/a?	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/a?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades <u>sociales</u> ?	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 usted29. ¿Cómo valoraría su salud 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

ANEXO VIII

1. A randomised controlled trial comparing the effects of a 12 week supervised exercise versus usual care on outcomes in haematological cancer patients

Tipo de estudio	Ensayo control aleatorizado	
Participantes	37 pacientes mayores de 18 años y menores de 70, que hablen inglés con diagnóstico confirmado de cáncer hematológico y que hayan terminado el tratamiento de quimioterapia en las 4 semanas anteriores al programa. Se excluyeron aquellos con algún rego ante la realización de ejercicio.	
Intervenciones	3 veces por semana de ejercicio supervisado durante 12 semanas, combinando resistencia y fuerza. Los participantes realizan un calentamiento y vuelta a la calma al 50% FC máx. o al 10-13 de la percepción subjetiva de fatiga durante un máximo de 30 min por sesión. La progresión se realiza gradualmente aumentando aproximadamente 5% de la FC máx. por semana hasta alcanzar durante 30 min el 70% de la FC máx. o 11-14 de RPE sobre la semana 6. La siguiente progresión se obtiene aumentando la intensidad y disminuyendo la duración (10-15 min) a aprox.85% de la FC máx. o 13-16 RPM. Fuerza: 3 series de 10-15 repeticiones al 50% de 1RM, los pacientes progresaron en peso cuando 3 series de 15 repeticiones ya no eran un desafío de forma que de la semana 6 a 12 los participantes realizaban de 2-3 series de 6-8 repeticiones al 80% de 1RM con un descanso de 90s entre series.	
Mediciones	Fatiga relacionada con el cáncer, calidad de vida (QoL), estrés psicológico, estado cardiovascular, fuerza muscular y composición corporal.	
Escala SIGN	1-	
Riesgo de Sesgos		
Sesgo	Juicio personal	Motivo del juicio
Medición	Alto	Ausencia de grupo control continuo, por lo que los resultados no pueden ser exclusivamente atribuibles a la intervención.

2. Efficacy of exercise training in SCT patients- who benefits most?

Tipo de estudio	Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico	
Participantes	105 pacientes con trasplante alogénico de células madre con edad media de 48.8 años. Se agruparon en dos grupos de investigación (sujetos idóneos y sujetos más débiles) y un grupo control.	
Intervenciones	Ejercicio autodirigido a domicilio 1-4 semanas antes del ingreso en el hospital, a continuación, entrenamiento en el hospital de forma supervisada 2 veces por semana. Después del alta, los pacientes continuaron con hasta 8 semanas de entrenamiento autodirigido en el hogar. Al comienzo de la intervención, los pacientes recibieron una introducción al protocolo de ejercicio y recibieron un manual de ejercicios individualizados (incluido DVD). La intervención consistió en una combinación de ejercicios de resistencia y fuerza utilizando bandas elásticas (resistencia de 3 a 5 días / semana, entrenamiento de fuerza de 2 días / semana). Duración de la sesión 20-40 minutos. Desarrollamos un sistema por el cual los pacientes pueden evaluar su estado clínico y psicológico diario, que a su vez utilizamos para adaptar la intensidad del ejercicio.	
Mediciones	Fuerza muscular, resistencia (6-min marcha), fatiga (MFI-20), calidad de vida (EORTC-30) y estrés con (NCCN distress thermometer)	
Escala SIGN	1++	
Riesgo de Sesgos		
Sesgo	Juicio personal	Motivo del juicio
Cegamiento	Alto	No hay cegamiento
Medición	Moderado	Poco seguimiento por parte del fisioterapeuta

3. Multimodal exercise training during myeloablative chemotherapy: a prospective randomized pilot trial

Tipo de estudio	Ensayo aleatorizado prospectivo	
Participantes	48 pacientes mayores de 18 años con una media de edad de 52 años leucemia mieloide aguda sometidos a quimioterapia mieloablativa , altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de células madre en cáncer hematológico o tumores sólidos. Sin síntomas cardiovasculares, metástasis óseas, epilepsia, enfermedad reumatológica, malnutrición, obesidad o déficits cognitivos.	
Intervenciones	El grupo de entrenamiento realizó un programa de ejercicios supervisados individualmente que consistió en un período inicial de calentamiento, un entrenamiento de resistencia en el cicloergómetro de bicicleta durante al menos 10 - 20 minutos, y tres ejercicios de resistencia utilizando los principales grupos musculares durante 20 minutos, 5 veces/semana. La intensidad del entrenamiento del cicloergómetro se ajustó individualmente en base a los resultados de la espiroergometría, si no se completaban 10 minutos de entrenamiento, se utilizó el método interválico, en el que el entrenamiento en el cicloergómetro incluyó pausas de descanso regulares hasta que el paciente recuperó aproximadamente dos tercios de su punto de partida. El entrenamiento de fuerza consistió en tres ejercicios diferentes: ejercicios de puente, sentadillas y banda elástica para espalda y brazo. Estos se desempeñaron durante 20 minutos al 40-60% de su máxima de una repetición estimada con dos series de 16-25 repeticiones. Después de la intervención, se realizaron ejercicios de estiramiento de enfriamiento.	
Mediciones	Rendimiento físico (espiroergometría), fuerza muscular, calidad de vida(EORTC-QLQ-C3092), fatiga (MFIS), peso corporal e IMC	
Escala SIGN	1++	
Riesgo de Sesgos		
Sesgo	Juicio personal	Motivo del juicio
Cegamiento	Alto	No existe constancia de cegamiento

4. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies

Tipo de estudio	Revisión sistemática	
Participantes	Adultos (más de 18 años) con diagnóstico confirmado de cáncer hematológico sin restricciones étnicas, considerando todos los subtipos y estadios del cáncer hematológico. Si los estudios constaban de diferentes tipos de cáncer se usaron únicamente los datos del grupo con cáncer hematológico, y si no se pudieron conseguir los datos de un subgrupo, se utilizaron aquellos en los que los pacientes con cáncer hematológico superaban el 80%	
Intervenciones	Se basa en el ejercicio aeróbico, considerándolo como todo aquel que mejora la capacidad de oxigenación, también se han incluido estudios que mezclaran ejercicio moderado de resistencia con ejercicio aeróbico, y se han excluido estudios con programas de yoga, tai chi, qigong y similares.	
Mediciones	Mortalidad, calidad de vida, función física (QoL), depresión (QoL), ansiedad/QoL, fatiga, transformación física, Eventos adversos serios, eventos adversos.	
Escala SIGN	1 ++	
Riesgo de Sesgos		
Sesgo	Juicio personal	Motivo del juicio
Medición	Bajo	Existe un mínimo porcentaje de otros cánceres.

5. Exercise and stress management training prior to hematopoietic cell transplantation: blood and marrow transplant clinical trials network

Tipo de estudio	Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico	
Participantes	Pacientes con 18 años o más, capaces de realizar ejercicio de intensidad baja-moderada y que hablen inglés, sin necesidad de soporte de oxígenos y con un trasplante autólogo o alogénico de células madre en 6 semanas.	
Intervenciones	La intervención comienza antes del trasplante con 20 minutos de un programa para casa. Consistirá en caminar 3-5 veces por semana durante 20-30 minutos al 50-75% de la reserva cardiaca. El control del estrés consiste en trabajar la respiración abdominal, relajación muscular progresiva.	
Mediciones	Calidad de vida(QoL), estrés relacionado con el cáncer y tolerancia al ejercicio.	
Escala SIGN	1++	
Riesgo de Sesgos		
Sesgo	Juicio personal	Motivo del juicio
Cegamiento	Alto	No existe constancia

6. Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: a systematic review and meta-analysis

Tipo de estudio	Revisión sistemática y metaanálisis	
Participantes	Pacientes mayores de 18 años con cáncer hematológico tratados con trasplante de células madre.	
Intervenciones	Entrenamiento cardiorrespiratorio, fuerza muscular de miembro superior e inferior con ejercicio multimodal.	
Mediciones	Capacidad aeróbica, fuerza muscular, fatiga, calidad de vida.	
Escala SIGN	1++	
Riesgo de Sesgos		
Sesgo	Juicio personal	Motivo del juicio
Medición	Medio	Número reducido de estudios

7. Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials.

Tipo de estudio	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados	
Participantes	18 pacientes mayores de 18 años con estado clínico estable, ausencia de dolor o problemas musculoesqueléticos o neurológicos y sin evidencia de problemas cardiovasculares, pulmonares o motores.	
Intervenciones	Entrenamiento cardiorrespiratorio, fuerza muscular de miembro superior e inferior con ejercicio multimodal.	
Mediciones	Capacidad aeróbica, fuerza muscular, fatiga, calidad de vida.	
Escala SIGN	1++	
Riesgo de Sesgos		
Sesgo	Juicio personal	Motivo del juicio
Medición	Medio	Número muy reducido de ensayos aleatorizados (8) en el que se basa el artículo.

8. Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado	
Participantes	Pacientes mayores de 18 años que tengan fecha para un trasplante alogénico de células madre, que dispongas de dos semanas antes del mismo para medir su composición y función corporal.	
Intervenciones	El ejercicio terapéutico comenzara 2 semanas antes del trasplante, 40 min al día durante 5 días/semana. Este consistirá en estiramientos, ejercicios de fuerza, equilibrio, ejercicios de resistencia (subir y bajar escaleras, caminar y cicloergómetro). Los ejercicios de fuerza se basaban en flexores y abductores de cadera, extensores de rodilla y flexores plantares. (10 repeticiones/ 2 series) La intensidad fue medida con la Escala de Borg (entre 10-13). El ejercicio de resistencia se realizó principalmente en cicloergómetro o caminando al 60% FC máx.	
Mediciones	IMC, 6MWT, factores clínicos (fiebre, albumina...), factores ambientales, adherencia al ejercicio, comparación entre baja y alta frecuencia de ejercicio físico.	
Escala SIGN	1-	
Riesgo de Sesgos		
Sesgo	Juicio personal	Motivo del juicio
Medición	Alto	Ausencia de grupo control continuo, por lo que los resultados no pueden ser exclusivamente atribuibles a la intervención.

9. Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation.

Tipo de estudio	Ensayo clínico controlado aleatorizado	
Participantes	32 pacientes, adultos, con un estado clínico estable, sin dolor ni síntomas neurológicos o musculoesqueléticos y sin sintomatología cardiovascular, pulmonar o motora.	
Intervenciones	<p>Programa inspirado en DIMEO, durante 6 semanas. Ejercicios para que impliquen hombro, codo, cadera, rodilla y tobillo. Estiramientos para el tendón de la corva, tríceps sural y cuádriceps. Programa en cinta de caminar. Este programa progresó de cinco series de 3 minutos de caminata a una velocidad cómoda, con 3 minutos de descanso entre cada serie en la primera semana a dos series de 10 minutos de caminata a una velocidad cómoda intercalada con 20 minutos de caminata a una velocidad acelerada en la sexta semana Cada sesión duró 40 minutos y se controló la FC máx. hasta el 70%</p>	
Mediciones	Fuerza muscular (dinamómetro y test de contracción máxima voluntaria) e IMC.	
Escala SIGN	1+	
Riesgo de Sesgos		
Sesgo	Juicio personal	Motivo del juicio
Cegamiento	Bajo	No existe constancia de cegamiento

10. Correlates of meeting the combined and independent aerobic and strength exercise guidelines in hematologic cancer survivors.

Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado	
Participantes	606 supervivientes de cáncer hematológico con edades comprendidas entre 18 y 80 años.	
Intervenciones	Se ofrecieron las siguientes pautas: Ejercicio aeróbico: $< o \geq 150$ min y Ejercicio de potencia: $< o \geq 2$ sesiones por semana. Se crearon cuatro grupos según el ejercicio realizado: ninguno, solo aeróbico, fuerza únicamente o combinado.	
Mediciones	Variables demográficas y específicas del cáncer (edad, sexo, estado civil, educación, situación laboral, etnia, estatura y peso, tipo de cáncer, tratamientos previos, tiempo desde el diagnóstico, estado actual del tratamiento, recurrencia del cáncer, estado actual del cáncer, comorbilidades y si los participantes recibieron una recomendación de ejercicio por parte de uno de los profesionales de la salud) , Comportamiento aeróbico y fuerza (Godin Leisure Time Exercise Questionnaire (GLTEQ)), la intención de realizar el ejercicio aeróbico/ fuerza (M-PAC),	
Escala SIGN		
Riesgo de Sesgos		
Sesgo	Juicio personal	Motivo del juicio
Cegamiento	Alto	No hay cegamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf [Internet]. [citado 1 de mayo de 2018]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
2. Bergenthal N, Will A, Streckmann F, Wolkewitz K-D, Monsef I, Engert A, et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 de noviembre de 2014;(11):CD009075.
3. Jaume Ordi. Anatomía patológica general. i Edicions de la Universitat de Barcelona; 2012.
4. Oechsle K, Aslan Z, Suesse Y, Jensen W, Bokemeyer C, de Wit M. Multimodal exercise training during myeloablative chemotherapy: a prospective randomized pilot trial. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* enero de 2014;22(1):63-9.
5. Steinberg A, Asher A, Bailey C, Fu JB. The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* agosto de 2015;23(8):2447-60.
6. Wiskemann J, Kuehl R, Dreger P, Schwerdtfeger R, Huber G, Ulrich CM, et al. Efficacy of exercise training in SCT patients--who benefits most? *Bone Marrow Transplant.* marzo de 2014;49(3):443-8.
7. Jones LW, Devlin SM, Maloy MA, Wood WA, Tuohy S, Espiritu N, et al. Prognostic Importance of Pretransplant Functional Capacity After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *The Oncologist.* noviembre de 2015;20(11):1290-7.
8. Buffart LM, Galvão DA, Brug J, Chinapaw MJM, Newton RU. Evidence-based physical activity guidelines for cancer survivors: Current guidelines, knowledge gaps and future research directions. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(2):327-40.
9. Jacobsen PB, Le-Rademacher J, Jim H, Syrjala K, Wingard JR, Logan B, et al. Exercise and stress management training prior to hematopoietic cell transplantation: Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) 0902. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* octubre de 2014;20(10):1530-6.
10. Rafael Biszquerra Alzina. Metodología de la investigación educativa. 2ª Edición. Editorial la Muralla, S.A.; 2009.
11. Schmidt K, Vogt L, Thiel C, Jäger E, Banzer W. Validity of the six-minute walk test in cancer patients. *Int J Sports Med.* julio de 2013;34(7):631-6.
12. Takekiyo T, Dozono K, Mitsuishi T, Murayama Y, Maeda A, Nakano N, et al. Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* abril de 2015;23(4):985-92.

13. Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Toia D, Selig S. The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. *J Sci Med Sport*. 1 de marzo de 2009;12(2):310-6.
14. Arraras JI, Arias F, Tejedor M, Pruja E, Marcos M, Martínez E, et al. The EORTC QLQ-C30 (version 3.0) Quality of Life questionnaire: validation study for Spain with head and neck cancer patients. *Psychooncology*. junio de 2002;11(3):249-56.
15. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Shima Y, Maruguchi M, et al. Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. enero de 2000;19(1):5-14.
16. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies - ScienceDirect [Internet]. [citado 5 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360860269X>
17. Manuel Fernández-Real J, Vayreda M, Casamitjana R, Ricart W, Saez M. Índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de masa grasa: un IMC mayor de 27,5 kg/m² podría suponer obesidad en la población española. *Med Clínica*. 1 de enero de 2001;117(18):681-4.
18. Hacker ED, Larson JL, Peace D. Exercise in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation: lessons learned and results from a feasibility study. *Oncol Nurs Forum*. marzo de 2011;38(2):216-23.
19. Furzer BJ, Ackland TR, Wallman KE, Petterson AS, Gordon SM, Wright KE, et al. A randomised controlled trial comparing the effects of a 12-week supervised exercise versus usual care on outcomes in haematological cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. abril de 2016;24(4):1697-707.
20. Vallerand JR, Rhodes RE, Walker GJ, Courneya KS. Correlates of meeting the combined and independent aerobic and strength exercise guidelines in hematologic cancer survivors. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 28 de 2017;14(1):44.
21. Serrano Bermúdez G, Porta-Sales J, González-Barboteo J, Garzón-Rodríguez C, Pallejà Pejoan M, Fernández de Sevilla A. Neoplasias hematológicas y cuidados paliativos: revisión sistemática de la literatura. *Med Paliativa*. 1 de abril de 2012;19(2):73-80.
22. Gamble GL, Gerber LH, Spill GR, Paul KL. The future of cancer rehabilitation: emerging subspecialty. *Am J Phys Med Rehabil*. mayo de 2011;90(5 Suppl 1):S76-87.