



“Universidad de Oviedo”

**“Programa de Doctorado “Biomedicina y Oncología
Molecular”**

**“EL USO DEL TRIPTOFANO EN EL TRATAMIENTO DE LOS SOFOCOS,
ASTENIA E INSOMNIO EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA,
MAMA Y CERVICO-UTERINO”.**

Johanna Del Carmen Peña Vivas.

14 de junio de 2021

TESIS DOCTORAL



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma:	Inglés:
“EL USO DEL TRIPTOFANO EN EL TRATAMIENTO DE LOS SOFOCOS, ASTENIA E INSOMNIO EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA, MAMA Y CERVICO-UTERINO”.	"THE USE OF TRYPTOPHAN IN THE TREATMENT OF SOFOCOS, ASTENIA AND INSOMNIA IN PATIENTS WITH PROSTATE, BREAST AND CERVICAL-UTERINE CANCER".

2.- Autor	
Nombre:	DNI/Pasaporte/NIE:
Johanna del Carmen Peña Vivas	
Programa de Doctorado: Biomedicina y Oncología Molecular	
Órgano responsable: Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias.	

RESUMEN (en español)

Introducción: Tanto en las mujeres con cáncer de mama y cáncer ginecológico como en los hombres con carcinoma prostático, los sofocos, la astenia y el insomnio son síntomas frecuentes y molestos que alteran la calidad de vida.

Objetivo: Determinar si la suplementación con triptófano, en pacientes con cáncer de mama, próstata y cérvico-uterino, que hayan recibido tratamiento oncológico y presenten síntomas de sofocos, astenia e insomnio, ofrece un beneficio en cuanto a la mejoría de estos síntomas y la calidad de vida.

Materiales y métodos: Estudio de intervención sin grupo de control en el Servicio de Oncología Radioterápica del HUCA, en el período de julio de 2018 a julio de 2019. Se incluyeron en total 60 pacientes con cáncer de próstata, de mama y cérvico-uterino que habían recibido tratamiento oncológico, y que presentaban sofocos, astenia e insomnio. Se administraron 3 g de L-triptófano al día.

Resultados: Se reportan un aumento significativo del valor del triptófano sérico al final del estudio ($p < 0,001$) y una disminución significativa de las puntuaciones de los síntomas estudiados; aunque no he podido hallar ninguna significación estadística entre ellos, si se aprecia una mejoría significativa de cada uno de los síntomas por separado, así como una mejoría significativa de la calidad de vida ($p < 0,001$).

Conclusiones: El estudio actual sugiere que, en los pacientes con cáncer de mama, de próstata o cérvico-uterino y síntomas de sofocos, astenia e insomnio, el aporte de triptófano como suplemento nutricional se tolera bien, mejora la calidad de vida y puede asociarse a una mejoría de los valores obtenidos en las escalas de los síntomas referidos, aunque no se demuestra ninguna relación estadísticamente significativa con la elevación del triptófano en sangre.

Palabras Clave: Sofocos, astenia, insomnio, calidad de vida.



RESUMEN (en Inglés)

Introduction: in women with breast cancer and gynecologic cancer, as well as in men with prostate carcinoma, hot flashes, asthenia, and insomnia are common and bothersome symptoms that impair quality of life.

Objective: To determine if tryptophan supplementation, in patients with breast, prostate and cervico-uterine cancer, who have received cancer treatment and present symptoms of hot flashes, asthenia and insomnia, offers a benefit in terms of the improvement of these symptoms.

Materials and methods: intervention study without a control group at the HUCA Radiation Oncology Service, from July 2018 to July 2019. A total of 60 patients with prostate, breast, or uterine cervical cancer who had received oncological treatment and who presented with hot flashes, asthenia, and insomnia were included. L-tryptophan was administered at a dose of 3 g per day.

Results: a significant increase in serum tryptophan levels at the end of the study ($p < 0,001$) and a significant decrease in the scores of the study symptoms were report. Although statistical significance was not found, a significant improvemet in each symptom was observed, as well as an improvement in quality of life ($p < 0,001$).

Conslusions: the study suggests that, in patients with breast, prostate, or uterine cervical cancer, and symptoms such as hot flashes, asthenia, and insomnia, the administration of tryptophan as a nutritional supplement is well tolerated, improves quality of life, and is associated with improvement in the scale scores of the symptoms of interest, although no statistically significant relationship with increased blood tryptophan levels was found.

Key Words: Hot flashes, asthenia, insomnia, quality of life.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA Y ONCOLOGÍA MOLECULAR.



“Universidad de Oviedo”

**“Programa de Doctorado “Biomedicina y Oncología
Molecular”**

**“EL USO DEL TRIPTOFANO EN EL TRATAMIENTO DE LOS SOFOCOS,
ASTENIA E INSOMNIO EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA,
MAMA Y CERVICO-UTERINO”.**

Johanna Del Carmen Peña Vivas.

14 de junio de 2021

TESIS DOCTORAL



“Universidad de Oviedo”

TESIS DOCTORAL

**“EL USO DEL TRIPTOFANO EN EL TRATAMIENTO DE LOS SOFOCOS,
ASTENIA E INSOMNIO EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA,
MAMA Y CERVICO-UTERINO”.**

Johanna Del Carmen Peña Vivas.

German Juan Rijo.

Serafín Costilla García.

14 de junio de 2021

A mi esposo por su paciencia, apoyo constante y desinteresado.

*A mi hija por ser mi inspiración y enseñarme
a ver la vida desde otro punto de vista.*

A mi madre, por apoyarme en cada paso de mi vida.

Trata de aprender a respirar profundamente,
a saborear la comida cuando comes
y, cuando duermas, a dormir como un tronco.
Intenta estar vivo de verdad con todas tus fuerzas,
y cuando rías, ríe hasta partirte de risa.
y cuando te enfades, enfádate bien.
Trata de estar vivo.
Porque ya estarás muerto suficientemente.

Ernest Hemingway.

Agradecimientos

A los directores de este trabajo Dr. German Juan Rijo y Dr. Serafín Costilla García por su confianza, por el impulso académico y transmisión de ánimo constante.

A Tania Iglesias Cabo, de la Unidad de Consultoría estadística de los Servicios Científico -Técnicos de la Universidad de Oviedo, por su imprescindible colaboración en la Estadística del trabajo y por su paciencia.

A los profesionales del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Central de Asturias siempre colaboradores y comprensivos con este trabajo y en especial a mis compañeros Dra. Ana Alonso, Dra. Aránzazu Iglesias, Dra. Gema Fernández Rivero, Dra. María Jesús Caminero. Dra. Carolina Ordúz.

A todos los pacientes que participaron en este estudio, porque sin ellos no habría tesis.

A mi esposo Alejandro González Griñón, que me ha ayudado en los momentos más inquietantes y me ha regalado el tiempo necesario para poder culminar este trabajo.

A mi madre Nancy Cecilia Vivas, por ayudarme y apoyarme en todo lo que me propongo y cuidar de mi hija cuando lo he necesitado.

Y a todos con los que han colaborado de una manera u otra con esta singladura.

Índice de Abreviaturas

- HUCA:** Hospital Universitario Central de Asturias.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- RT:** Radioterapia.
- QT:** Quimioterapia
- HT:** Hormonoterapia.
- BQT:** Braquiterapia.
- LH:** Hormona luteinizante.
- Ca:** Cáncer.
- CDIS:** Carcinoma ductal in situ.
- W:** Triptófano.
- TL:** Triptófano libre.
- 5-HT:** Serotonina.
- THS:** Terapia hormonal sistémica.
- HHA:** Hipotálamo hipófisis adrenal.
- IL:** Interleuquina.
- IFN:** Interferón.
- VPH:** Virus papiloma humano.
- REM:** Sueño con movimientos rápidos de ojos.
- EEG:** Electroencefalograma.
- CRH:** Corticotropina.
- TK:** Tirosin Kinasa.
- ISRC:** Inhibidores selectivos recaptación de serotonina.

Índice de tablas.

Tabla 1. <i>Análisis del triptófano libre en sangre.</i>	37
Tabla 2. <i>Influencia del sexo sobre la evolución de los síntomas.</i>	38
Tabla 3. <i>Análisis de los sofocos.</i>	39
Tabla 4. <i>Comparación de las respuestas del cuestionario de sofocos (Q19).</i>	40
Tabla 5. <i>Análisis de la astenia.</i>	41
Tabla 6. <i>Análisis del Insomnio.</i>	42
Tabla 7. <i>Influencia del triptófano sobre la evaluación de los síntomas.</i>	43
Tabla 8. <i>Análisis descriptivo del cuestionario de calidad de vida WHOQOL-BREF.</i> ...	43
Tabla 9. <i>Comparación inicio vs final del cuestionario de calidad de vida WHOQOL-BREF.</i>	44
Tabla 10. <i>Proyecciones del número de casos incidentes de cáncer, una bruta y tasas ajustadas a las poblaciones estándar mundial europea y nueva europea por tipo de cáncer en mujeres. España 2020.</i>	69
Tabla 11. <i>Proyecciones del número de casos incidentes de cáncer, tasa bruta y tasas ajustadas a las poblaciones estándar mundial, europea y nueva europea por tipo de cáncer en hombres. España 2020.</i>	70
Tabla 12. <i>Terapias farmacéuticas para los sofocos: nombre, clase, dosis diaria, efectos secundarios y contraindicaciones.</i>	71
Tabla 13. <i>Terapias nutracéuticas para los sofocos: nombre, dosis, efectos secundarios y contraindicaciones.</i>	72
Tabla 14. <i>Terapias farmacéuticas para los sofocos: niveles de evidencia y recomendaciones para uso en la práctica.</i>	73
Tabla 15. <i>Terapias nutracéuticas para los sofocos: niveles de evidencia y recomendaciones para su uso en la práctica.</i>	75
Tabla 16. <i>Terapias conductuales para los sofocos.</i>	76
Tabla 17. <i>Benzodiacepinas e inadazopirinas.</i>	77

Índice de figuras

Figura 1. <i>Fisiopatología de la astenia relacionada con el cáncer (Rodríguez S. et al. Psicooncología 2012).</i>	11
Figura 2. <i>Estructura química de la serotonina (5-HT). (Benjah-bmm27. Acta Chem. Scand. (1978).</i>	17
Figura 3. <i>Estructura química del aminoácido triptófano. (Benjah-bmm27. 2006).</i>	22
Figura 4. <i>Vía del metabolismo. (Curcio J. et al. Alternative Medicina Review.2005).</i>	25
Figura 5. <i>Análisis según el sexo.</i>	36
Figura 6. <i>Análisis según la patología.</i>	37
Figura 7. <i>Evolución del valor del triptófano.</i>	38
Figura 8. <i>Evolución de los ítems del cuestionario sofocos.</i>	39
Figura 9 . <i>Comparación de las resuestas del cuestionario sofocos (q19) ¿Hasta qué punto cree que los sofocos afectan a su vida diaria?</i>	40
Figura 10. <i>Análisis de la astenia.</i>	41
Figura 11 . <i>Evolución del comportamiento del insomnio.</i>	42

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Cáncer	2
1.2. Sofocos y cáncer	4
1.2.1 Factores de riesgo relacionados con el individuo	5
1.2.2 Factores de riesgo relacionados con el cáncer.	5
1.2.3 Fisiopatología	6
1.2.4 Tratamiento actual de los sofocos	8
1.3 Astenia y Cáncer.	10
1.3.1 Fisiopatología	10
1.3.2 Tratamiento actual de la astenia.	12
1.4 Insomnio y cáncer.	13
1.4.1 Fisiopatología	13
1.4.2 Tratamiento actual del insomnio.	15
1.5 Serotonina	16
1.5.1 Fisiología y Metabolismo.	17
1.5.2 Receptores de Serotonina	19
1.5.3 Funciones de la serotonina.	20
1.6 Triptófano	22
1.6.1 Fisiología	23
1.6.2 Requerimiento y estimaciones de ingesta de triptófano dietético.	
25	
2. JUSTIFICACION, OBJETIVOS, HIPOTESIS.	26
2.1. Justificación	27
2.2. Hipótesis	27
2.3. Objetivos del estudio	27
2.3.1. Objetivo principal	27
2.3.2. Objetivos específicos.	28
3. MATERIALES Y METODOS	29
3.1. Protocolo del estudio.	30
3.1.1. Diseño del estudio.	30
3.1.2. Lugar del estudio.	30
3.1.3. Estimación del tamaño muestral.	30
3.1.4. Aspectos éticos.	30
3.1.5. Financiación	30
3.2. Sujetos del estudio.	30
3.2.1. Periodo de inclusión y reclutamiento de pacientes.	30
3.2.2. Criterios de inclusión	30
3.2.3. Criterios de exclusión:	31
3.2.4. Criterios de retirada del estudio	31

3.3.	Procedimientos	31
3.3.1.	Descripción del tratamiento	32
3.3.2	Desarrollo del estudio	32
3.3.3	Determinaciones	32
3.3.4	Características de la analítica	32
3.3.5	Características de los síntomas	33
3.3.6.	Variables analizadas	33
3.4	Análisis estadístico	34
4	RESULTADOS	35
4.1	Características generales.	36
4.2	Descripción sociodemográfica	36
4.3	Descripción de la muestra	37
4.3.1	Analítica Triptófano libre en sangre.	37
4.3.2	Influencia del sexo sobre la evolución de los síntomas	38
4.3.3.	Análisis de los sofocos	39
4.3.4	Comparación de las respuestas del cuestionario de sofocos (Q19). ¿Hasta qué punto cree que los sofocos afectan a su vida diaria?	40
4.3.5	Análisis de la astenia	41
4.3.6	Análisis del Insomnio	42
4.3.7	Influencia del triptófano sobre la evaluación de los síntomas	42
4.3.8	Descripción sobre la calidad de vida	43
4.3.9	Análisis descriptivo del cuestionario de calidad de vida WHOQOL-BREF 43	
4.3.10	Comparación inicio vs final cuestionario de calidad de vida WHOQOL-BREF	43
5	. DISCUSION	45
6	CONCLUSIONES	50
7	RECOMENDACIONES	52
8	BIBLIOGRAFIA	54

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Cáncer

En las mujeres con cáncer de mama y ginecológicos (cérvico-uterino) con menopausia inducida quirúrgicamente o por fármacos (citostáticos), así como en los hombres con carcinoma prostático y privación androgénica, los sofocos y los sudores nocturnos son frecuentes, y estos suponen un problema clínico significativo, que asociado a otros síntomas como la astenia, que presentan el 95% de los pacientes que reciben tratamiento oncológico y el insomnio que es el trastorno del sueño más frecuente en estos pacientes, contribuyen en gran medida al deterioro de la calidad de vida e incluso a no llegar a completar el tratamiento de su enfermedad.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo: casi 10 millones de fallecimientos en 2020¹. Entre los más comunes diagnosticados en el 2020 destaca el cáncer de mama con 2,26 millones de casos y el cáncer de próstata con 1,41 millones de casos a nivel mundial ².

En las últimas décadas, el número absoluto de cánceres diagnosticados en España ha aumentado a causa del aumento poblacional (en 1990 la población española era de unos 38.850.000 habitantes, en 2000 de 40.264.000, en 2010 de 46.486.000 y en 2020 de 47.330.000 habitantes)³. La edad es un factor de riesgo fundamental en el desarrollo del cáncer, la exposición a factores de riesgo (como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad, el sedentarismo entre otros muchos) y, en algunos tipos de cáncer como el colorrectal, y los de mama, cérvix o próstata, el aumento de la detección precoz ^{1,4,5,6,7,8}.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres tanto a nivel mundial como en el europeo y en los países occidentales, siendo el riesgo de presentar un cáncer de mama antes de los 75 años del 8% en las mujeres europeas^{1, 3}. En España se estima que el número de cánceres de mama femenina diagnosticados el año 2020 fue de 32.953 por 100.000 mujeres¹. (Tabla 10).

El cáncer de útero es el segundo tumor más frecuente a nivel mundial en las mujeres después del de mama. En España en 2020 ocupó la cuarta posición después de los cánceres de mama, colon-recto y pulmón¹. En 2020 se diagnosticaron 6.804 nuevos casos por 100.000 mujeres en España¹. (Tabla 10). El cáncer de cérvix, en España tiene una baja incidencia, ocupando la 15º posición en frecuencia para el 2020 y se diagnosticaron 1.972 nuevos casos por 100.000 mujeres en 2020¹. (Tabla 10). Las tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino disminuyeron en más de 50 % entre los mediados de la década de 1970 y a los mediados de la década de 2000 debido en parte a un aumento de la detección, que puede encontrar cambios del cuello uterino antes de que se tornen cancerosos ².

Por otra parte, el cáncer de próstata es el cáncer no cutáneo más común en varones y hoy representa un cuarto del total de esos cánceres^{2,10}. En España se estima que el número de cánceres de próstata diagnosticados el año 2020 fue de 35.126 por 100.000 hombres². (Tabla 11) y se encuentra entre los tipos de cáncer responsables de una mayor mortalidad (5.798; 5,1%)¹.

El abordaje terapéutico de estos tres tipos de cáncer (próstata, mama y cérvico-uterino), es un área en constante evolución y en el que existe variedad en las posibles opciones terapéuticas¹¹⁻¹⁵, entre los cuales tenemos la cirugía, radioterapia, hormonoterapia, quimioterapia, o la combinación de algunas de ellas, produciendo efectos secundarios como lo son los sofocos, la astenia y el insomnio, que tienen un impacto negativo sobre la vida diaria del paciente oncológico.

En cuanto al cáncer de mama, la quimioterapia y la terapia hormonal con tamoxifeno, o con inhibidores de aromatasa (anastrozol, letroxol, exemestano) constituyen el principal tratamiento sistémico y se ha confirmado el beneficio en todas las mujeres pre y postmenopáusicas con receptores estrogénicos positivos, tanto en el control local como en la supervivencia, independientemente del estatus ganglionar³²⁻³³. Por otra parte, la ablación ovárica bien sea quirúrgica, con radioterapia o con agonistas de la LHRH, esta última la más utilizada, se asociará a mujeres premenopáusicas por un mínimo de dos años³⁴.

El tratamiento hormonal que tiene como principal efecto secundario los sofocos (sensación repentina de calor en el rostro, el cuello y el pecho) (OMS 1996), se presentan con mayor frecuencia y mayor intensidad en pacientes tratadas por cáncer de mama que en mujeres posmenopáusicas²³; esto es debido a que algunos tratamientos para el cáncer de mama se centran en la producción de estrógeno (p.ej. los tratamientos con inhibidores de la aromatasa y el tamoxifeno), otros modifican la función natural de los ovarios (quimioterapia) y provocan menopausia prematura^{32,34}.

Tanto el tratamiento sistémico hormonal o citostático, como el tratamiento local con cirugía o radioterapia, bien sea por la menopausia inducida quirúrgicamente o por fármacos, se generan efectos secundarios importantes, que, ya asociados a los producidos por los tratamientos radicales, empeoran la calidad de vida de estas pacientes.²⁷⁻³¹

Para el tratamiento del cáncer cervicouterino, tenemos la cirugía, quimioterapia, radioterapia, y en relación a la hormonoterapia no está demostrada la eficacia de los agentes progestacionales como tratamiento adyuvante en pacientes con estadio precoces, ni existen estudios que demuestren su efectividad en estadios avanzados, sin embargo, se han utilizado algún fármaco como tratamiento hormonal, los más utilizados son medroxiprogesterona y megestrol.

La terapia de privación androgénica que se asocia al tratamiento de determinados cánceres de próstata sea con análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (LH-RH), antiandrogénicos orales, orquiectomía bilateral y/o radioterapia, inducen a una variada sintomatología hormonodependiente de entre la cual nos referiremos a los sofocos¹⁵.

Durante más de 100 años, los sofocos (síntomas vasomotores) han sido reconocidos como efectos colaterales de la ablación androgénica: en 1896, Cabot menciona “paroxismos incómodos de calor, similares a los que experimentan las mujeres durante la menopausia” en hombres sometidos a castración por un agrandamiento prostático¹⁶.

Con análogos LH-RH la incidencia de sofocos es entorno al 60-75%, en los hombres que reciben este tratamiento^{17,18}. Desde los trabajos pioneros de Huggins y Hodges¹⁹, la manipulación hormonal para el manejo del cáncer de próstata ha ido adquiriendo un mayor protagonismo. El tratamiento consiste en privar de andrógenos a las células cancerosas. Hasta hace algunos años la práctica habitual era la orquiectomía bilateral que ha sido paulatinamente sustituida por la administración de análogos LH-RH.

En paralelo con la orquiectomía, los análogos LH-RH producen sofocos que se presentan durante varios meses pudiendo persistir, aunque en menor intensidad y frecuencia durante años^{20, 21}. Si bien los sofocos fueron más comunes en la castración, se observó una tendencia a una peor calidad de vida con la bicalutamida debido a una mayor incidencia de ginecomastia, mastalgia, y astenia²².

El abordaje multimodal de privación androgénica y radioterapia puede aumentar la toxicidad relativa en comparación con cada intervención por separado²³.

Los sofocos son síntomas frecuentes y graves que pueden interferir con el estado de ánimo, el sueño y la calidad de vida de las mujeres y los hombres con algunos tipos de cáncer²⁴⁻²⁶.

1.2. Sofocos y cáncer

Los sofocos se experimentan como episodios repentinos y transitorios de calor y sudoración con palpitaciones y ansiedad³⁰. Estimaciones de prevalencia varían desde 3% a 86% en mujeres sin cáncer³⁵, 51% a 81% en mujeres con cáncer de mama^{36- 38}, 69% a 76% en hombres con cáncer de próstata^{39,40} y 85% a 90% en pacientes con síndrome carcinoide⁴¹.

Los datos de mujeres con y sin cáncer muestran que coinciden con el consiguiente aumento de la frecuencia cardíaca, la tasa metabólica y la sudoración⁴².

1.2.1 Factores de riesgo relacionados con el individuo

Los factores de riesgos relacionados con el individuo van desde la edad, se dice que en mujeres de mediana edad existe un aumento de los sofocos^{43,44}; pero tanto hombres como mujeres pueden experimentar sofocos debido a los cambios hormonales durante el proceso normal de envejecimiento^{38,45}; así como la raza es mayor en afroamericanos que en blancos^{43,46}. Algunos estudios muestran que fumar aumenta el riesgo de padecer sofocos^{47,48}, aunque no está claro el mecanismo, se cree que existen varias vías por lo que el tabaco altera el metabolismo del estrógeno⁵⁰⁻⁵². Otros factores asociados son la genética, los polimorfismos en los genes que controlan el funcionamiento del estrógeno, la angiogénesis y las enzimas del citocromo P450, pueden predisponer a las mujeres a los sofocos, sin embargo, se desconoce si tales asociaciones de genotipo-fenotipo son válidas para las mujeres con cáncer de mama, hombres con cáncer de próstata u otros grupos de cáncer⁵³. Schneider et al. sugirieron que los sofocos pueden ser regulados por genes que controlan la angiogénesis⁵⁴. El índice de masa corporal alto aumenta la probabilidad de insuficiencia ovárica que a su vez lleva a presentar sofocos^{55,56}, debido a que el tejido adiposo produce leptina y factor de necrosis tumoral alfa que suprime la producción de esteroides ováricos y puede interferir en la termorregulación⁵⁶. En el estudio Seattle Midlife Women's Health, las mujeres con el alelo CYP19 7r informaron sofocos menos graves que las mujeres con el alelo CYP19 7r (-3) que informaron sofocos más graves en comparación con las mujeres con otros alelos CYP19⁵⁷. En otros 2 estudios, el polimorfismo CYP17 MspAI no predijo la notificación de sofocos⁵⁸ o la respuesta a la terapia con estrógenos⁵⁹, pero estos estudios fueron pequeños y probablemente sin el poder estadístico suficiente para encontrar asociaciones genotipo-fenotipo. En otro estudio, las mujeres con un polimorfismo CYP1B1 (val432Leu) tenían aproximadamente un tercio más de riesgo de informar sofocos más graves y persistentes⁶⁰.

1.2.2 Factores de riesgo relacionados con el cáncer.

Los factores de riesgo relacionados con el cáncer son principalmente aquellos que aumentan la deficiencia hormonal. En las mujeres, el factor de riesgo más comúnmente citado para los sofocos está relacionado con la abstinencia de estrógenos endógenos⁴⁴, con una relación similar que se supone que tiene la testosterona en los hombres. En las mujeres, estos factores de riesgo relacionados con el cáncer incluyen la interrupción de la terapia hormonal cuando se diagnostican cánceres dependientes de hormonas (p. Ej., Cáncer de mama)³⁸, iniciación y uso continuo de terapias endocrinas^{32,33,38}, disrupción ovárica inducida por quimioterapia^{32,61}, y extirpación o daño ovárico debido a intervenciones quirúrgicas o a la radiación⁶¹. En los hombres, los sofocos se asocian más comúnmente con las terapias antiandrógenas para el

tratamiento del cáncer de próstata y la orquiectomía para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico⁶²⁻⁶³.

Las mujeres y los hombres a quienes se les diagnostican tumores carcinoides, cáncer de tiroides medular, cáncer de páncreas o carcinoma de células renales pueden presentar sofocos que se cree se deben principalmente a la secreción tumoral, aunque faltan estudios detallados en la literatura⁶⁴. Un estudio longitudinal de los sofocos en pacientes con cáncer de mama y próstata revela que someterse a quimioterapia y terapia hormonal se asocian significativamente con los sofocos²⁷.

1.2.3 Fisiopatología

Los mecanismos fisiológicos de los sofocos no son del todo claros, pero parece participar alteraciones termorreguladoras y neuroquímicas.

Disrupción termorreguladora: Los sofocos se caracterizan por una respuesta exagerada a los cambios en el control del sistema termorregulador⁶⁵⁻⁶⁷, neuroendocrino y sistema autónomo. Existe una zona nula que es un punto umbral entre la sudoración y escalofríos sensibles a una fluctuación de la temperatura de 0.4°C. En las mujeres con sofocos el sistema termorregulador se interrumpe con pequeños cambios de la temperatura, lo que sugiere que no existe una zona interumbral⁶⁸⁻⁷¹. La razón por la que se produce esta interrupción no está clara, aunque se ha relacionado con cambios de algunos neuroquímicos, como el estrógeno, la norepinefrina, la serotonina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la glucosa⁶⁷.

Disrupción neuroquímica: El estrógeno es el neuroquímico más comúnmente implicado en los sofocos. La terapia de reemplazo de estrógenos, aunque es el tratamiento farmacológico más efectivo conocido para los sofocos, está contraindicada para pacientes con antecedentes de cáncer dependiente de hormonas⁷². El estrógeno parece estabilizar la disrupción termorreguladora, y este puede ser un mecanismo por el cual este tratamiento alivia los sofocos. En las mujeres, la terapia con estrógenos restaura la zona nula termorreguladora al elevar el umbral de sudoración⁷³.

Se ha argumentado que la terapia con estrógenos no es indicativa del único papel del estrógeno en la fisiopatología de los sofocos, ya que otros agentes no hormonales reducen los sofocos sin cambiar o afectar directamente los niveles de estrógenos⁷⁴. Las fluctuaciones en el estrógeno alteran los niveles de norepinefrina y serotonina del sistema nervioso central y la acción de estos neurotransmisores y su participación en la neurotransmisión de señales termorreguladoras se ha implicado en los sofocos⁷⁵⁻⁷⁶. La terapia de reemplazo de estrógenos restaura los niveles de serotonina⁷⁷ y estradiol, y se ha demostrado que refuerza la actividad serotoninérgica en mujeres postmenopáusicas. El mecanismo por el cual el estrógeno afecta el metabolismo de la serotonina puede ser a través del efecto directo sobre los receptores de la

serotonina, que regulan los genes involucrados en la producción, transporte y señalización de la serotonina.

La deficiencia de la serotonina es un factor muy importante que participa en la patogenia de los sofocos; de hecho, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son útiles para aliviar los síntomas vasomotores⁷⁹⁻⁸⁰. Las mujeres después de la menopausia espontánea o quirúrgica han demostrado tener bajos niveles de serotonina periférica (y presumiblemente central)⁷⁷. Chen et al. demostraron que las concentraciones de serotonina periférica (y presumiblemente central) en mujeres peri menopáusicas se correlaciona positivamente con los sofocos⁸⁰.

Las crisis de sofocos ocurren frecuentemente en asociación con la menopausia y el fallo ovárico, de ahí que se pueda asumir que sean motivados por los bajos niveles de hormonas sexuales. Después de la menopausia, la falta de estrógenos compromete el consumo y la utilización del triptófano. Los niveles de serotonina en mujeres posmenopáusicas están disminuidos, normalizándose con las terapias sustitutivas. Todo ello sugiere que la privación abrupta de hormonas sexuales da lugar a una reducción en la circulación de serotonina, con el consiguiente aumento de sus receptores 5-HT_{2A} hipotalámicos. Podrían estar estos receptores muy implicados en la patogénesis de los sofocos ya que pueden jugar un papel clave en la génesis y por extensión en el enfoque terapéutico de esta sintomatología.

Los tumores carcinoides se asocian con altos niveles de serotonina periférica, aunque presumiblemente los niveles de serotonina central son bajos y esto puede estar relacionado con los sofocos que se presenta con este tipo de tumor^{41, 64}.

Otro agente no hormonal implicado en los sofocos es el péptido gen de la calcitonina (CGRP), un neuropéptido que se encuentra de forma central y periférica causa enrojecimiento facial. Se ha investigado en mujeres y hombres que informan de sofocos; y se ha visto que existen niveles altos en plasma en el momento que ocurren los sofocos⁸²⁻⁸⁴.

La teoría de la privación hormonal en el hombre con carcinoma prostático se muestra atractiva, pero se sustenta en la aparición de las crisis del sofoco como tras la ooforectomía⁸⁵ y tras la castración, tanto médica⁸⁶⁻⁸⁸ como quirúrgica⁸⁹.

Las vías de la serotonina se relacionan con las funciones vasomotoras centrales y periféricas, y con el control de la presión arterial; de ahí la posible participación de la serotonina en los sofocos.⁹⁰⁻⁹¹ Los niveles de estrógenos también influiría en las fluctuaciones de la serotonina, a través del triptófano total (TT) y del triptófano libre (TL) en el ciclo menstrual. De hecho, los estrógenos son imprescindibles para la conversión del TL en 5-hidroxitriptófano en los centros serotoninérgicos cerebrales. Más aún, numerosos trabajos mostraron una caída abrupta en los niveles séricos del triptófano y por consiguiente de la serotonina después de la menopausia quirúrgica.

Por otro lado, la norepinefrina se libera en respuesta a la activación del sistema nervioso simpático. Se ha visto en animales que disminuye la zona nula termorreguladora⁹³. Los agonistas de la norepinefrina (clonidina) alivian los sofocos, mientras que los antagonistas (yohimbina) provocan sofocos⁷¹.

Todo ello sugiere, que no es la concentración absoluta de hormonas sexuales en plasma sino su reducción dinámica, su privación abrupta, lo que genera la clínica. Esta es, actualmente, la teoría más aceptada⁹⁴. Estudios en mujeres premenopáusicas que correlacionan los niveles plasmáticos de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) con los sofocos apoyan dicha teoría⁹⁵. Los grupos de Casper⁹⁶ y Tataryn¹⁵ muestran una sincronía entre la ocurrencia de picos de LH y los sofocos yendo un paso más allá y proponiendo la teoría pulsátil⁶². En su contra, indicar, que no todas las elevaciones de LH se acompañan de sofocos, aunque todos los sofocos sí van acompañados de un pico de LH⁹⁷⁻⁹⁸.

Todo ello ha orientado a investigadores hacia un probable origen hipotalámico de la fisiopatología de los sofocos⁶².

1.2.4 Tratamiento actual de los sofocos

A pesar de la falta de una comprensión completa de la etiología de los sofocos, los ensayos clínicos que prueban diferentes opciones de tratamiento con sofocos continúan. Expertos en el campo han recomendado una amplia variedad de opciones terapéuticas y se ha investigado para tratar los sofocos en poblaciones sin cáncer, y aunque hay estudios del sofoco en pacientes con cáncer de mama, no existe ningún tratamiento específico que sea seguro para estas pacientes; por otra parte, faltan estudios para tratar sofocos en pacientes con otros tipos de cáncer, como próstata, ginecológicos.

Existen varios estudios donde se comparan diferentes tratamientos para los sofocos⁹⁹⁻¹⁰¹, desde terapias farmacológicas con antidepresivos¹⁰²⁻¹⁰⁸, anticonvulsivantes, antiadrenergicos¹⁰⁹⁻¹¹¹, anticolinérgicos¹¹²⁻¹¹³, progestinas y tibolonas¹¹⁴⁻¹¹⁵, terapias natraceuticas con herbarios y vitaminas¹¹⁶⁻¹¹⁹, terapias quirúrgicas en la que se ha descrito el bloqueo del ganglio estrellado¹²⁰⁻¹²², también se han probado terapias complementarias como la acupuntura¹²³⁻¹²⁵, reflexología¹²⁶, ejercicio¹²⁷⁻¹²⁸, yoga¹²⁹⁻¹³⁰, relajación¹³¹⁻¹³², llegando a la conclusión que el mecanismo fisiológico es aún incierto, y aún faltan estudios para lograr un tratamiento seguro. La mayoría de los estudios se basan en tratamientos con terapias farmacológicas y natriuréticas, que aunque muchos de ellos muestran mejoría de los sofocos, no son recomendados debido a los efectos adversos, a las interacciones potencialmente perjudiciales con los tratamientos existentes, como por ejemplo el cohosh negro, los fitoestrógenos y la tibolona, que se usan para el tratamiento de los sofocos, no se recomienda su uso en pacientes con cáncer de mama ya que estos agentes presentaron posibles efectos estrogénicos; también

hay que decir que existe ineficacia en ensayos controlados, y que la mayoría de los estudios tienen muestras pequeñas.

La información sobre las terapias farmacológicas se resume en la Tabla 12²¹¹, incluidos los nombres genéricos y comerciales, la clase de medicamento, la dosis, los efectos secundarios (comunes, raros pero graves) y las contraindicaciones.

La Tabla 13 ²¹¹ contiene información similar para los nutracéuticos, incluidos los nombres comunes y botánicos, la dosis, los efectos secundarios y las contraindicaciones. Cabe señalar aquí que pocos de estos tratamientos tienen un mecanismo de acción empíricamente establecido.

Algunas terapias han mostrado resultados fuertes y positivos en una población, pero permanecen relativamente poco estudiadas en otras poblaciones. Otras terapias han permanecido relativamente no comprobadas, tienen evidencia equívoca o no han sido ampliamente estudiadas.

Tabla 14, 15 y 16 ²¹¹ proporcionan un resumen del nivel de evidencia para cada terapia en pacientes con cáncer de mama, pacientes con cáncer de próstata, y otros pacientes de cáncer para las terapias farmacéuticas (Tabla 14)²¹¹, nutracéuticos (Tabla 15)²¹¹, y terapias complementarias / conductual (Tabla 16)^{133,211}.

Por lo general el tratamiento hormonal está contraindicado en pacientes con antecedentes de cáncer de mama. El estrógeno y la progesterona promueven el crecimiento epitelial y la diferenciación de las células del cáncer de mama. Se ha demostrado que aproximadamente el 60% de los tumores de cáncer de mama poseen concentraciones celulares de receptores de estrógeno o de receptores de progesterona, y por lo tanto se consideran sensibles a las hormonas¹³⁴. Esto último quedó demostrado en un ensayo aleatorio que halló que el tratamiento con una combinación de estrógeno más progestágeno aumentó en más del 100% el riesgo de cáncer de mama tras una mediana de seguimiento de cuatro años¹³⁵. Además, las pacientes con cáncer de mama poseen un mayor riesgo de trombosis a causa de la propia enfermedad o de los tratamientos de prevención secundaria a largo plazo como el tamoxifeno. Esto sumado al comprobado riesgo de trombosis asociada con el tratamiento hormonal¹³⁶, es un motivo más para evitar los tratamientos hormonales en este grupo de pacientes.

Si se extrapolan los datos de mujeres sanas a mujeres con cáncer, la evidencia disponible podría ser útil para el tratamiento de los sofocos en pacientes con cáncer, pero se deben discutir las opciones e individualizar según el paciente, ya que algunos tratamientos no se recomiendan por efectos adversos, interacciones potencialmente perjudiciales, e ineficacia publicada en ensayos.

Las pruebas actuales no apoyan la seguridad de ningún tratamiento hormonal para pacientes con antecedentes de cáncer de mama, próstata y cérvico-uterino, que mejoren significativamente

los sofocos. Por lo tanto, sería muy importante realizar una evaluación rigurosa de alternativas no hormonales que incluya cualquier tratamiento sin actividad hormonal (pseudoeestrogénica) comprobada ni sospechada, en este caso el L-Triptófano.

1.3 Astenia y Cáncer.

La astenia relacionada con el cáncer se define como “una sensación angustiosa, persistente y subjetiva de cansancio o agotamiento relacionada con el cáncer o su tratamiento, que no es proporcional con la actividad realizada y que interfiere con las funciones habituales”¹³⁷.

Se trata de uno de los síntomas con mayor prevalencia en el paciente oncológico, de manera que el 95% de los pacientes que reciben quimioterapia, radioterapia y/o hormonoterapia, presentan astenia en mayor o menor grado¹³⁸. Además, hasta en un 17%-30% de los supervivientes persiste durante meses o incluso años después de finalizar el tratamiento^{139,140}.

Por otra parte, la astenia se asocia a un detrimento en las actividades físicas, psicológicas y sociales, lo que impacta desfavorablemente en la calidad de vida. Su influencia sobre este aspecto es mayor que la de otros síntomas, como las náuseas, el dolor o la depresión¹³⁸.

En un estudio acerca de la percepción de la astenia en pacientes con cáncer en España, un 97,8% de los pacientes refería haber experimentado astenia a lo largo del tratamiento oncológico, lo que afectaba notablemente su estado de ánimo. Además, la astenia era considerada el síntoma más limitante para la mayoría de los pacientes, independientemente del sexo o del tipo de tumor¹⁴¹.

1.3.1 Fisiopatología

La astenia relacionada con el cáncer es un síndrome multidimensional, en el que participan diferentes mecanismos fisiopatológicos.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de la astenia relacionada con el cáncer no están completamente aclarados. Probablemente estén relacionados con una alteración en la regulación de varios sistemas y a la asociación de factores contribuyentes, cuyo efecto puede ser variable en función del individuo, de las diferentes fases de la enfermedad o del tipo de tumor. Entre los mecanismos descritos se encuentran alteraciones en la regulación de la serotonina, disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, alteraciones del ritmo circadiano, alteraciones en el metabolismo muscular/ATP, activación de vías vágales aferentes y alteración en la regulación de citoquinas¹⁴². (Figura 1).

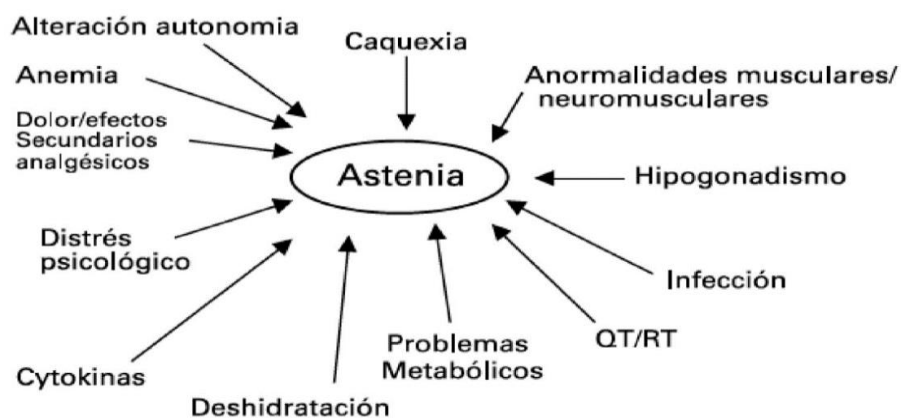


Figura 1. Fisiopatología de la astenia relacionada con el cáncer (Rodríguez S. et al. *Psicooncología* 2012).

El incremento en los niveles de serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) a nivel cerebral y/o el aumento en la estimulación de los receptores 5-HT como consecuencia del cáncer o de su tratamiento constituye uno de los posibles mecanismos responsables de la astenia. Esta alteración podría ser debida a la actividad de las citoquinas proinflamatorias, como interleuquina (IL)-1 β , interferón (IFN)- α , IFN- γ y TNF- α , que estimulan la indolamina-2,3-dioxigenasa y alteran así el metabolismo de 5-HT¹⁴².

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) regula la liberación de cortisol en respuesta al estrés físico o psicosocial. La astenia se asocia a niveles bajos de cortisol, que podrían ser debidos a una supresión directa del eje HHA por el tratamiento antitumoral (por ejemplo, corticoides, radioterapia o algunos tipos de quimioterapia) o a cambios en la serotonina que den lugar a una menor estimulación de los receptores 5-HT_{1A}, responsables de señalar la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH)¹⁴³.

En los pacientes con cáncer se han demostrado diferentes alteraciones en el ritmo circadiano, incluyendo cambios en los ritmos hormonales (por ejemplo, la secreción de cortisol y melatonina), los procesos metabólicos (por ejemplo, la temperatura o los niveles circulantes de proteínas), el sistema inmune (por ejemplo, los niveles de leucocitos y neutrófilos circulantes) y los patrones de actividad-descanso¹⁴⁴.

Las citoquinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-1 β o IFN- α , participan en la mayoría de los mecanismos propuestos como desencadenantes de la astenia asociada al cáncer, especialmente en supervivientes. El cáncer y sus tratamientos se asocian con una elevación de los niveles plasmáticos de citoquinas, implicadas en el desarrollo de anemia, caquexia, anorexia, fiebre, infecciones y depresión, lo que favorece la aparición de astenia¹⁴⁵.

Otros posibles mecanismos están relacionados con la Alteración del ritmo circadiano, activación de vías vágales aferentes, alteraciones en la regulación del metabolismo muscular/ATP, entre otros, así como una serie de factores que contribuyen a su desarrollo, como por ejemplo la anemia, la caquexia, la depresión o los trastornos del sueño¹⁴².

1.3.2 Tratamiento actual de la astenia.

En los pacientes con cáncer avanzado o recurrente, un tratamiento antineoplásico apropiado con frecuencia logra una mejoría de la astenia y otros síntomas. Sin embargo, en aquellos pacientes con astenia persistente durante el tratamiento o tras la finalización de este es necesario emplear otras estrategias, integradas dentro de una actuación multidisciplinar que incluya tanto la administración de fármacos como otras intervenciones no farmacológicas.

El primer paso en el tratamiento de la astenia en el paciente oncológico es identificar los posibles factores contribuyentes, potencialmente reversibles, como dolor, alteraciones emocionales (ansiedad o depresión), anemia, malnutrición, fármacos administrados.

Para el tratamiento de la astenia existen intervenciones tanto farmacológicas como conductuales. Los psicoestimulantes proporcionan sensación de bienestar, disminuyen la astenia y potencian la atención. Poseen la ventaja de su rápido efecto, aunque también pueden provocar efectos secundarios, como insomnio, euforia o labilidad emocional. El metilfenidato es el agente empleado con más frecuencia, aunque su uso sigue siendo controvertido por la heterogeneidad de los resultados obtenidos en los diferentes estudios¹⁴⁶ y posibilidad de efectos secundarios, como ansiedad o disminución del apetito. Sin embargo, algunos ensayos han mostrado resultados favorables cuando se administra en pacientes con astenia persistente tras la finalización del tratamiento¹⁴⁷⁻¹⁴⁸.

Entre los antidepresivos utilizados en el tratamiento de la astenia relacionada con el cáncer esta la paroxetina, un inhibidor selectivo de la captación de serotonina, que, aunque no se ha obtenido beneficio directo respecto a la astenia, si se obtuvo mejoría de la sintomatología depresiva¹⁴⁹⁻¹⁵⁰. A pesar de estos resultados, se sugiere la participación de distintos mecanismos que son comunes en el desarrollo de la astenia y la depresión.

La administración de corticoesteroides puede mejorar la calidad de vida y reducir la astenia en pacientes con cáncer en estadios avanzados, actuando probablemente a través de la inhibición de citoquinas proinflamatorias¹⁵¹.

El uso de progestágenos, como el acetato de megestrol, se ha asociado con una disminución de la astenia y un aumento del apetito y de la sensación de bienestar en pacientes con cáncer avanzado¹⁵².

Por otra parte, entre los tratamientos no farmacológicos están el ejercicio físico, terapias psicosociales, yoga, pilates, meditación, terapia del sueño o soporte nutricional¹⁵³⁻¹⁵⁵.

1.4 Insomnio y cáncer.

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente y de mayor prevalencia con consecuencias negativas sobre la actividad cotidiana y la calidad de vida del paciente, por lo que una valoración y un tratamiento temprano son prioritarios.

Comparado con otros problemas que los pacientes con cáncer sufren, tales como náuseas, dolor y depresión, el insomnio no ha recibido mucha atención, a pesar de ser uno de los síntomas más comunes y que genera mayor angustia en los pacientes oncológicos, afectando al 40-60% de los enfermos según varios autores¹⁵⁶.

El insomnio se define como la dificultad para conciliar (dificultad en dormirse o insomnio de conciliación) o mantener el sueño (frecuentes despertares durante la noche y/o despertar temprano o insomnio de mantenimiento). Además, éste puede ser transitorio (días de duración), de duración corta (1 a 3 semanas) o duración larga (más de 3 semanas). Sueño no reparador define aquella queja habitual y subjetiva del paciente cuando el insomnio no ha facilitado el descanso nocturno. Existen evidencias que indican cómo los pacientes oncológicos presentan más trastornos del sueño que las personas sanas, tanto en la dificultad para conciliar como para mantener el sueño¹⁵⁷.

Un 50% o más de los pacientes oncológicos presentan trastornos del sueño y entre el 30% y 50% de los pacientes recién diagnosticados de cáncer refieren dificultades para dormir¹⁵⁸. En comparación con otros tipos de cáncer, el de mama se asocia con mayores niveles de insomnio con una prevalencia entre el 38% y 61%^{159,160}. En este sentido, contribuyen los síntomas vasomotores de la menopausia, como sensación de calor intenso, sudoración, palpitaciones, dolor de cabeza, afecto negativo y en especial los sofocos, referidos por el 40-70% de las supervivientes de cáncer de mama, más frecuentes y severos que en mujeres sanas de la misma edad¹⁶¹.

1.4.1 Fisiopatología

En los mecanismos que regulan el ciclo sueño-vigilia, participan diferentes núcleos del hipotálamo que tienen una función importante en la activación de las diferentes etapas de este ciclo. El núcleo hipotalámico posterior con las hipocretinas para la vigilia, el núcleo ventral lateral preóptico que promueve el sueño NMOR, el núcleo reticularis pontis oralis lateral para el sueño MOR y el núcleo supraquiasmático para la regulación del ciclo sueño-vigilia¹⁶².

Los procesos bioquímicos, fisiológicos y conductuales están bajo el control de “relojes biológicos” presentes en el sistema nervioso central (SNC)¹⁶³.

En el ser humano las funciones biológicas expresadas en el ritmo circadiano incluyen: el ciclo sueño-vigilia que permite mantenerse despierto 16 horas durante el día y dormir 8 horas

durante la noche, todo en forma cíclica; esto depende del núcleo supraquiasmático del hipotálamo el cual tiene un mecanismo intrínseco de tiempo, que actúa como un reloj único genéticamente determinado que se regula con el ciclo luz oscuridad¹⁶⁴.

La información que viaja directamente desde las células de la retina sensibles a la luz pasa a través del tracto retinohipotalámico hacia el núcleo supraquiasmático, que luego atraviesan el ganglio cervical superior y finalmente, llegan a la glándula pineal. La función de la glándula pineal es la secreción de hormonas principalmente la melatonina¹⁶⁵.

Las hormonas más implicadas en la activación del ciclo sueño-vigilia son: La melatonina, es una hormona endógena que se sintetiza a partir de la serotonina y el triptófano. Esta hormona no se almacena, es liberada una vez se sintetiza, comienza a liberarse entre las 18:00 y 19:00 horas en condiciones de oscuridad, alcanza su pico más alto en la mitad de la noche. Actúa sobre dos receptores diferentes MT1 (o MT1A) (alta afinidad) y MT2 (o MT1B), que se expresan principalmente en el sistema nervioso central pero también en órganos periféricos y que funcionan acoplados a la proteína G166. La producción de la melatonina es influenciada por diferentes factores: es inhibida por la luz y se estimula por la oscuridad, por las estaciones del año, por la edad (mayor producción en niños), por el estrés y el ejercicio o exposiciones al sol. Se conoce como la hormona de la oscuridad o del sueño¹⁶⁷.

Otra de las hormonas que regulan el sueño es la serotonina. La síntesis de serotonina cerebral depende del triptófano aportado por la dieta y cuando está en las células cerebrales es utilizado en la síntesis de serotonina. La concentración final en el sistema nervioso central depende del balance dietético generándose un ritmo circadiano propio. Este compuesto se encuentra bajo la influencia del ciclo de luz-oscuridad, producto de la actividad de la glándula pineal, la cual es responsable de la n-metilación de la serotonina para producir melatonina¹⁶⁵.¹⁶⁷. La disminución de la disponibilidad de triptófano afecta en gran medida la síntesis de serotonina y por ende la producción de melatonina, por lo tanto, puede inducir a síntomas depresivos en sujetos susceptibles y problemas del sueño¹⁶⁸.

El L-triptófano es utilizado para los desórdenes del sueño, ya que se ha observado un aumento en la fase No-MOR después de su consumo, alcanzando la persona un estado de relajación con una dosis de triptófano de 2-3 g/día y se sugiera consumir antes de iniciar el reposo en la noche¹⁶⁸.

Muchos estudios apoyan la participación de la serotonina en el sueño ya que la administración de L-triptófano induce el sueño, por lo que se llama "hipnótico natural". La síntesis y liberación de serotonina depende de la disponibilidad de aminoácidos precursores de L-triptófano reduciéndose así la latencia de sueño y despertares nocturnos¹⁶⁹. La administración de triptófano en la dieta incrementa la disponibilidad de serotonina en el cerebro, así como la potencia delta en el electroencefalograma (EEG) y la cantidad de sueño no REM (NREM

sueños sin movimientos rápidos de ojos)¹⁷⁹. Hoy día el uso de triptófano se está extendiendo en el tratamiento de la depresión y de las alteraciones del sueño.

1.4.2 Tratamiento actual del insomnio

Cabe destacar la actitud básica a tener ante el paciente con insomnio: conocer las causas principales del mismo, tratándolo precoz y adecuadamente, en prevención de su cronicidad y deterioro de la calidad de vida del paciente y familia. El tratamiento del insomnio incluye la combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas, como la psicoterapia (técnica del control de estímulos, relajación, técnicas de control cognitivo).

Estas dos aproximaciones pueden ser consideradas individual o conjuntamente, aunque hay que destacar inicialmente el uso de medidas conductuales o no farmacológicas porque la farmacoterapia puede generar problemas de habituación, efectos secundarios y abstinencia¹⁷¹.

Algunos de los tratamientos disponibles, como los benzodiazepinas, que en realidad son psicofármacos contra la ansiedad, conllevan riesgos de dependencia si se utilizan durante un tiempo bastante largo.

La terapia farmacológica podría ser apropiada para una demanda inmediata, mientras que la intervención no farmacológica como el entrenamiento en relajación, suele ser mejor tolerada por el paciente, y facilitar la reducción de la angustia asociada al insomnio precipitado por el propio diagnóstico de cáncer y el tratamiento oncológico¹⁷².

Entre las medidas no farmacológicas tenemos higiene del sueño (aumentar la actividad diaria, evitar la estimulación ambiental excesiva (luz, ruidos, calor, etc.) y facilitar un ambiente agradable (temperatura, luz, música, ventilación, etc.), suspender sustancias estimulantes del SNC (cafeína, nicotina, alcohol, etc.), evitar siestas diurnas en prevención de la inversión del ritmo sueño/vigilia, eliminar estímulos nocturnos, evitar ingesta excesiva de alimentos antes de dormir, practicar rutinas relajantes antes de acostarse (relajación, etc.). Otras medidas no farmacológicas incluirán un abordaje psicoterapéutico: Respiración profunda, relajación muscular progresiva, la práctica del yoga, la auto hipnosis, la acupuntura, facilitar la expresión emocional con atención especial a las preocupaciones y miedos asociados a su situación, meditación. En pacientes con alteraciones del ritmo circadiano se puede utilizar la melatonina.

Con relación a las medidas farmacológicas actualmente, los fármacos más empleados en el manejo del insomnio son los benzodiazepinas e imidazopiridinas (tabla 17)¹⁷³. En los casos de insomnio asociado a un estado depresivo, los antidepresivos con un perfil más sedante pueden ser útiles como medicación única.

En general, para el manejo del insomnio de conciliación se prefiere un fármaco de vida media corta-media y sin metabolitos activos: zolpidem o lorazepam. En el insomnio de

mantenimiento es preferible fármacos con una vida media, media larga: lorazepam, flunitrazepam, diazepam.

Entre otras terapias farmacológicas utilizadas para el insomnio tenemos los antidepresivos sedantes, los cuales están indicados en pacientes con insomnio asociado a depresión. Sus ventajas son que tiene menor riesgo de provocar dependencia y abuso. Esta propiedad farmacológica les ha hecho atractivos para el tratamiento del insomnio crónico. Los mejores antidepresivos para tratamiento del insomnio son la trazodona y la mirtazapina¹⁷⁴.

Existen medicamentos de venta libre, denominados hipnóticos de mostrador generalmente incluyen algún antihistamínico como clorfeniramina o difenhidramina. Usualmente usados en ancianos y pueden causar problemas graves por los efectos anticolinérgicos. Los antihistamínicos más utilizados como hipnóticos por sus efectos sedantes son difenhidramina, clorfeniramina, prometazina, hidroxicina y doxilamina. Los antihistamínicos actúan sobre los receptores H1 y son sedantes¹⁷⁵.

Existen otras sustancias capaces de modular el sueño como lo es la melatonina; está indicada como hipnótico en las alteraciones del ritmo circadiano y en los casos de ancianos con insuficiencia de la glándula pineal. Probablemente es útil para mejorar el sueño en pacientes ancianos con niveles bajos de melatonina¹⁷⁴.

Wang D et al. realizaron un estudio del Triptófano para el trastorno del sueño y mental en individuos desintoxicados con drogodependencia, incluyo a 80 individuos y fueron asignados al azar para ser tratados con triptófano 1gr/día o placebo durante dos semanas, y fueron evaluados mediante la escala de insomnio de Atenas, con el enfoque de intención a tratar y concluyeron que era poco probable que el triptófano fuera efectivo para los síntomas mentales, pero podría aliviar los trastornos del sueño a corto plazo entre individuos desintoxicados con drogodependencia¹⁷⁶.

1.5 Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT), es una amina biógena compuesta por un anillo indólico y una cadena lateral tilamino (fig 2).

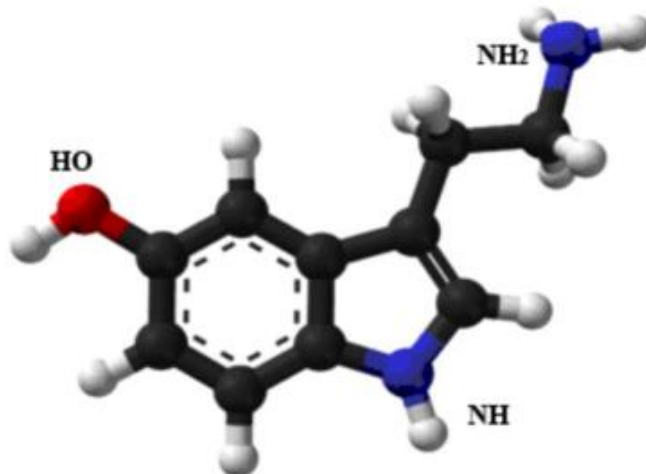


Figura 2. Estructura química de la serotonina (5-HT). (Benjah-bmm27. *Acta Chem. Scand.* (1978).

La serotonina, se sintetiza a partir del triptófano que circula en forma libre (TL) o unido a la albúmina. Las dos formas se valoran como triptófano total (TT); sin embargo, sólo el TL puede atravesar la barrera hematoencefálica y convertirse en 5-HT en el cerebro⁸⁶.

Se puede detectar neuroquímicamente e histoquímicamente. Es una sustancia muy difundida en los reinos animal y vegetal. En los mamíferos, aproximadamente el 90% de la serotonina total se localiza en las células enterocromafines del intestino, alrededor del 8% en las plaquetas y el 2% restante en el sistema nervioso central, particularmente en la glándula pineal y en el hipotálamo. La serotonina se sintetiza en las diversas localizaciones mencionadas excepto en las plaquetas, donde se concentra activamente. La forma usual de serotonina consiste en una sal doble de sulfato de creatinina. Algunas frutas como los plátanos contienen gran cantidad de serotonina, pero su consumo no supone amenaza de intoxicación debido a que la amina no se absorbe bien en el tubo digestivo y es rápidamente metabolizada. Sin embargo, la ingestión de alguna de ellas puede aumentar la excreción urinaria de sus 35 metabolitos¹⁷⁷.

1.5.1 Fisiología y Metabolismo.

La serotonina (5-HT), es una sustancia sintetizada en las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central y las células enterocromafines (células de Kulchitsky) del tracto gastrointestinal del ser humano y animal. Este neurotransmisor pertenece al grupo de las indolaminas, también se encuentran en varias setas, plantas, frutas y diferentes vegetales.

En el organismo, la síntesis y liberación de serotonina dependen de la relativa proporción de hidratos de carbono y proteínas consumidos en la dieta. Al ingerir una mayor proporción de hidratos de carbono cambia el patrón de aminoácidos plasmáticos aumentando la utilización cerebral de triptófano y por lo tanto la síntesis y liberación de la serotonina.

La disponibilidad de triptófano para la síntesis de serotonina es dependiente de la cantidad de aminoácidos libres o totales y del cociente triptófano/aminoácidos libres¹⁷⁸. Por tanto, la concentración de serotonina en el cerebro es directamente proporcional a la concentración de triptófano en el plasma, la cual viene dependiendo de la ingesta dietética del triptófano.

La relevancia del triptófano no sólo se debe al hecho de ser sustrato sino también a que varios estudios han demostrado que la concentración de serotonina cerebral es directamente proporcional al triptófano plasmático y cerebral. Así la ingesta dietética de triptófano se sabe influye en la cantidad de serotonina cerebral y en general en el cuerpo humano.

El sistema serotoninérgico consiste en un grupo morfológicamente diverso de neuronas, cuyos cuerpos celulares se sitúan en los núcleos del rafe del tronco cerebral y en algunas regiones de la formación reticular, y complejos sistemas axonales que se extienden virtualmente a todas las regiones del cerebro, pero con particular densidad al córtex 36 cerebral sistema límbico, ganglios basales, muchas regiones del tronco y materia gris del cordón espinal. Los estudios en mamíferos coinciden en dividirlo en dos grupos: grupo caudal, cuyas proyecciones se extienden fundamentalmente al cordón espinal y grupo rostral cuyos cuerpos celulares se sitúan en el puente y mesencéfalo y aseguran la inervación de la parte anterior del cerebro¹⁷⁹.

El metabolismo serotoninérgico se inicia a partir del aminoácido esencial triptófano, que sólo puede obtenerse a través de la dieta. Las etapas en la biosíntesis serotoninérgica son: una hidroxilación y una descarboxilación. El triptófano es hidrolizado y la reacción es catalizada por la enzima triptófano hidroxilasa, generará 5-hidroxitriptófano, mediante la adición de un grupo hidroxilo al triptófano, formando la 5 hidroxitriptófano, esta enzima cataliza la inserción de oxígeno molecular en la posición 5 del triptófano tanto que el otro átomo de oxígeno es reducido a agua, requiriendo de un cofactor que es la tetrahidroiopterina, siendo este el paso limitante en la formación de serotonina^{179, 180}.

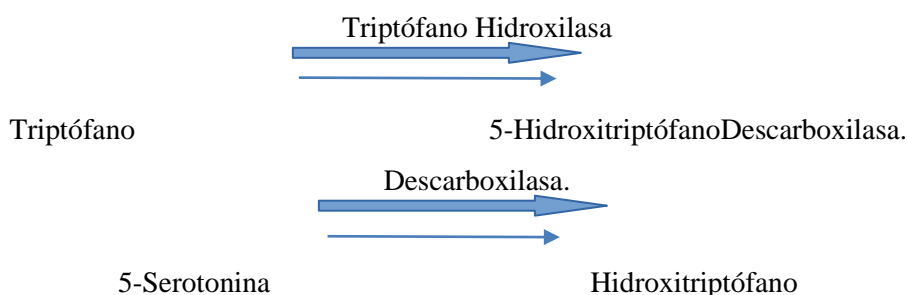
En condiciones normales la enzima triptófano hidroxilasa no está saturada, por lo que la administración de triptófano se acompaña de un aumento en la formación de la 5 hidroxitriptofano, este último compuesto es descarboxilado dando la formación de 5-hidroxitriptamina o serotonina ¹⁷⁹.

Una variación en la concentración intracerebral del triptófano puede provocar variaciones en la síntesis de 5-HT. La descarboxilación tiene lugar por una enzima la descarboxilasa de aminoácidos, la segunda enzima presente en este proceso toma la 5-hidroxitriptófano y le quita el grupo carboxilo dando como resultado la serotonina.¹⁸⁰Esta enzima descarboxilasa tiene propiedades comunes con la DOPA descarboxilasa, enzima que interviene en la biosíntesis catecolaminérgica. Exige fosfato de piridoxal como cofactor el 5-HTP se descarboxila en la cadena lateral para convertirse en 5- hidroxitriptamina o serotonina. La administración de 5-

HTP, provoca un aumento de 5-HT en el cerebro, ello también ocurre en menor proporción en las neuronas catecolaminérgicas debido al reconocimiento del sustrato por la DOPA¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

La combinación del grupo hidroxilo en la posición 5 del núcleo indol y una amina nitrogenada primaria como aceptor de un protón, hacen de la serotonina una sustancia hidrofílica, lo que significa que no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica¹⁸⁰.

La etapa limitante de la síntesis serotoninérgica es la de la hidroxilación ya que la velocidad de la reacción es muy inferior a la de la descarboxilación. La hidroxilación es inhibida por la paraclorofenilalanina que se fija de modo irreversible sobre la enzima. El triptófano hidroxilasa puede inhibirse por el producto final¹⁷⁹⁻¹⁸¹.



Una vez sintetizada la serotonina es almacenada en el interior de las vesículas y liberada posteriormente por exocitosis al espacio sináptico. Existe recaptación de serotonina no degradada por los procesos enzimáticos locales incluyendo la acción de la enzima monoamino oxidasa (MAO).

Las plaquetas humanas poseen un sistema de transporte activo de la 5-HT de gran afinidad unido a la enzima Na^+/K^+ -ATPasa, siendo por tanto capaces de almacenar y liberar serotonina a través de mecanismos similares utilizados por las neuronas serotoninérgicas.

1.5.2 Receptores de Serotonina

Se han determinado hasta la fecha hasta 14 subtipos de receptores para la serotonina, agrupados en tres clases¹⁸²⁻¹⁸³.

-5HT₁ y otros (5HT_{1a}, 5HT_{1b}, 5HT_{1D}, 5HT_{1F}, 5HT₄, 5HT₆, 5HT₇), que utilizan señales de transducción mediadas por proteínas G, y poseen alta afinidad por la serotonina.

- 5HT₂ y 5HT_{1C} (5HT_{2A} y 5HT_{2c}), que usan señales de transducción mediadas por fosfoinositol.

- 5HT_{2B} y 5HT₃, los cuales interactúan con canales iónicos alterando la conductancia de los iones.

Cada uno de estos grupos de receptores se encuentra localizados en diferentes zonas del sistema nervioso, actuando así sobre diversas funciones según el lugar donde se hallen.

Los receptores de 5-hidroxitriptamina o receptores 5-HT_{1A} vs - 5-HT₇, son un grupo de GPCRs (GPCRs, por sus siglas en inglés G protein-coupled receptors) y receptores inotrópicos LGICs (del inglés ligand-gated ion channels LGICs) ubicados en el sistema nervioso central y periférico. Estos median la neurotransmisión excitatoria como inhibitoria. Los receptores de serotonina son activados por el neurotransmisor serotonina, el cual actúa como su ligando natural¹⁸¹.

Los receptores de serotonina modulan la liberación de muchos neurotransmisores entre ellos el glutamato, GABA, dopamina, epinefrina, norepinefrina y acetilcolina, así como muchas hormonas, entre ellas oxitocina, prolactina, vasopresina, cortisol, corticotropina, y sustancia P. Los receptores de serotonina modulan distintos procesos biológicos y neurológicos, como la agresión, la ansiedad, el apetito, la cognición, el aprendizaje, la memoria, el estado de ánimo, la náuseas, el sueño y la termorregulación^{182,183}.

1.5.3 Funciones de la serotonina.

La serotonina se ha implicado en numerosos procesos fisiológicos y patológicos. Entre las funciones fisiológicas de la serotonina destaca la inhibición de la secreción gástrica, la estimulación de la musculatura lisa, la secreción de hormonas por parte de la hipófisis tiene efecto inhibitorio de la conducta, además de poseer un efecto modulador cerebral, influyendo sobre la regulación del apetito, la percepción del dolor, la actividad motora, las funciones cognitivas, es estado de ánimo y afectivo.

Los bajos niveles de serotonina se han asociado con problemas en el sueño, dolor, ansiedad, depresión, sofocos, estados agresivos y migrañas, debido a que cuando los niveles de serotonina bajan, los vasos sanguíneos se dilatan. Por otra parte, desempeña una función importante en la proliferación linfocitaria dependiendo del tipo de receptor estimulado.

Un papel importante de la serotonina es actuar como precursor de la hormona melatonina “el reloj interno de nuestro cuerpo”, lo que a su vez determina nuestros ciclos de sueño y vigilia. Nuestro reloj interno viene a ser nuestro “coordinador fisiológico” compuesto por la temperatura corporal, la hormona melatonina combatiendo el estrés y los ciclos de sueño.

Se puede decir que la serotonina es el principal mediador activador del núcleo hipotalámico ventromedial, también conocido como “centro de la saciedad” y que regula la ingesta y saciedad. La hiperserotoninergia produce anorexia y la hiposerotoninergia se manifiesta con ganancia de peso.

La serotonina tiene efecto modulador general e inhibidor de la conducta, influye sobre casi todas las funciones cerebrales, inhibiendo en forma directa o por estimulación del GABA (ácido gamma-aminobutírico).¹⁸⁴ De este modo regula la timia que es el comportamiento exterior del individuo, el sueño, actividad sexual, apetito, ritmos circadianos, funciones neuroendocrinas, temperatura corporal, dolor, actividad motora y funciones cognitivas¹⁸⁵.

- Regulación del sueño: La Serotonina es el mediador responsable de las fases III y IV del sueño lento. El ritmo sueño vigilia está regulado por el balance adrenérgico - serotoninérgico, y la disminución de la latencia REM, característica de los estados depresivos que es debida a un desbalance serotoninérgico - colinérgico.

- Regulación de la actividad sexual: La serotonina presenta un efecto inhibitorio sobre la liberación hipotalámica de gonadotrofinas con la consecuente disminución de la respuesta sexual normal. La disminución farmacológica de la serotonina directa o por competitividad aminérgica facilita la conducta sexual.

- Regulación de las funciones neuroendocrinas: La serotonina es uno de los principales neurotransmisores del núcleo supraquiasmático hipotalámico del cual depende la sincronización de los ritmos circadianos endógenos de todo el organismo. Influye también en la regulación inhibitoria o estimuladora de los factores peptidérgicos de los ejes hipotálamo-hipófisis-periféricos.

- Regulación termo-nociceptiva: La serotonina produce un efecto dual sobre la termia según sea el receptor estimulado. El 5TH1 produce hipotermia y el 5HT2 hipertermia. En el sueño de ondas lentas se produce el pico mínimo de temperatura coincidente con la aparición del pico máximo de secreción de hormona del crecimiento. La serotonina es un neuromodulador nociceptivo importante. Los agonistas producen analgesia en animales de laboratorio, siendo bien conocido el efecto antálgico de los antidepresivos tricíclicos.

- Otras funciones fisiológicas en las que se cree intervienen la serotonina se incluyen la tensión arterial, composición del líquido cefalorraquídeo, el control de la temperatura, el funcionamiento del sistema nervioso a nivel entérico, la ovulación, la respuesta al estrés y los procesos de aprendizaje. Se han descrito alteraciones serotoninérgicas en el síndrome carcinoide, en los trastornos afectivos, obsesivo-compulsivo, por angustia, por déficit de atención, de la alimentación, en la conducta suicida, en la agresión, en la toxicomanía, alcoholismo, en el síndrome afectivo estacional y el hiperkinético, en los síndromes psicóticos de la infancia, en la fenilcetonuria, en la migraña, en la hipotonía del Síndrome de Down y en la enfermedad de Alzheimer^{186,187}.

1.6 Triptófano

Los aminoácidos son sustancias compuestas por carbono, oxígeno, hidrógeno y nitrógeno, caracterizados por contener un grupo ácido débil, llamado carboxilo (-COOH) y un grupo básico débil llamado amina (-NH₂)¹⁸⁸. (Figura 3).

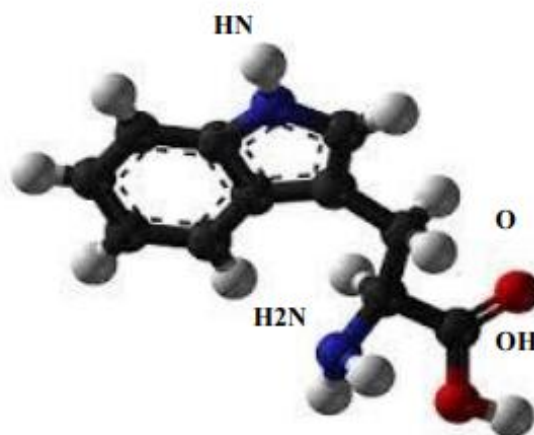


Figura 3. Estructura química del aminoácido triptófano. (Benjah-bmm27. 2006).

De todos los aminoácidos, 10 de ellos no pueden ser sintetizados por nuestro organismo y tienen que ser ingerido con la dieta, considerándose por ello esenciales, si faltase alguno de estos aminoácidos esenciales, no es posible sintetizar ninguna de las proteínas en la que es necesario dicho aminoácido, causando así diferentes tipos de desnutrición, según el aminoácido limitante¹⁷⁹.

El triptófano (ácido 2-amino-3-(3-indolil)-propanoico) (figura 3), es un aminoácido neutro aromático que circula en la sangre de forma libre o ligada a la seroalbúmina. Se engloba dentro de los aminoácidos LNAA (Large Neutrol Amino Acid: Triptófano, Tirosina, Arginina, Leucina, Isocelucia, Valina, Metionina, Treonina), y es esencial en la síntesis de proteína, participando como promedio en un 1.1% de la composición de las proteínas. Además, es el precursor de algunos metabolitos tales como serotonina, melatonina, quinurenina y niacina, sustancias que influyen sobre el comportamiento del organismo¹⁸⁹.

Se sabe que entre el 80% y el 90% del triptófano ingerido está presente en el organismo de forma conjugada y es metabólicamente inactivo. Por otro lado, la unión del triptófano a proteínas puede verse influenciada por diversas sustancias como los ácidos grasos no esterificados palmítico oleico y linoleico^{190, 191}.

Los alimentos de origen animal poseen mayores niveles de L-triptófano que los de origen vegetal, no obstante ambas fuentes son importantes para asegurar una alimentación balanceada y saludable.

Entre los alimentos importantes para incrementar el nivel de este aminoácido encontramos las carnes (pollo y pavo), pescado (salmón, atún), lácteos (leche, queso, yogurt nato), frutos secos (almendras, nueces, pistachos, castañas), cereales (arroz, avena integral), legumbres (lentejas, garbanzos, habas, soja), frutas (plátano, piña, aguacate, ciruelas), verduras (berros, espinacas, alfalfa, remolacha, brócoli), semillas de calabaza, girasol, chocolate negro, levadura de cerveza.

1.6.1 Fisiología

El L-triptófano (W, por su código de una letra) no puede ser sintetizado directamente por el ser humano lo cual lo convierte en un aminoácido esencial que debe ser consumido en la dieta.

Al ingerir triptófano en la dieta, este es absorbido por las paredes del intestino pasando a través de las membranas celulares hacia la sangre, en la cual una pequeña cantidad de este se transporta en forma libre y el resto (80-90%) unido a la albumina.

El triptófano es un proceso fisiológico altamente regulado que conduce a la generación de varios compuestos neuroactivos dentro del sistema nervioso central. Estos incluyen el neurotransmisor aminérgico serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), productos de la ruta de la kinurenina del metabolismo del triptófano (incluyendo 3-hidroxi-quinurenina, ácido 3-hidroxi-quinurenico, ácido quinolinico y ácido quinurenico), la neurohormona melatonina, varios metabolitos neuroactivos de la kinurenina de melatonina y la traza amina triptamina. El papel integral de los sistemas serotoninérgicos centrales en la modulación de la fisiología y el comportamiento ha sido bien documentado desde la primera descripción de las neuronas serotoninérgicas en el cerebro hace unos 40 años^{189,190}.

Una vez que las proteínas de la dieta son ingeridas, la actividad de las enzimas digestivas como la pepsina en el estómago y la quimiotripsina liberada desde el páncreas, desdoblan las mismas hasta aminoácidos libres, dipéptidos, tripéptidos y polipéptidos de cadena corta, estos tres últimos son susceptibles de ser hidrolizados por las peptidasas que se encuentran en las microvellosidades de la membrana luminal de los enterocitos antes de ser absorbidos hacia el torrente sanguíneo. El transportador de aminoácidos neutros SLC6A19 es una proteína con 12 dominios transmembrana cuyos extremos -NH₂ y -COOH tienen una localización citoplásmica. La absorción de W y otros aminoácidos neutros desde el lumen intestinal hacia el citoplasma de los enterocitos es Na⁺ dependiente, lo cual significa que utiliza un mecanismo de transporte activo secundario, con el gasto de energía concomitante, derivado del consumo de ATP por la Na⁺/K⁺ ATPasa. Para que los aminoácidos neutros pasen del compartimento citoplásmico de los enterocitos hacia la sangre portal deben atravesar la membrana basal a través del transportador SLC3A2 mediante antiporte con Na⁺¹⁸⁹⁻¹⁹¹.

El L-triptófano es metabolizado a través de la vía de la quinurenina hacia nicotinamida componente fundamental de las moléculas NAD⁺ (nicotinamida adenina dinucleótido) y NADP⁺ (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) que a su vez participan en importantes reacciones de óxido-reducción en el metabolismo celular. La enzima triptófano 2-3 oxigenasa es la enzima limitante de este proceso¹⁷⁶.

El triptófano cuando es absorbido en el tracto gastrointestinal es distribuido a todos los tejidos del organismo, para luego pasar a los membrados celulares donde queda de un 10%-20% en forma libre y el resto del 80% al 90% es transportado unido a la albumina a través de la sangre hacia el cerebro para ser utilizado en la síntesis de sus metabolitos^{176,189}.

El paso del triptófano a través de la barrera hematoencefálica es un proceso activo que se realiza de modo competitivo con los aminoácidos neutros de cadena ramificada (fenilalanina, tirosina leucina, isoleucina, metionina, histidina y valina) que utilizan el mismo transportador. Depende, por tanto, de la concentración de triptófano libre en plasma y de las concentraciones plasmáticas de los otros aminoácidos. El aumento de insulina que se produce tras una ingesta rica en hidratos de carbono se traduce en una disminución de los aminoácidos que compiten con el triptófano para pasar la barrera hematoencefálica con lo que se favorece su paso al sistema nervioso central¹⁹².

El triptófano es absorbido por las neuronas serotoninérgicas a través de los transportadores SLC3A2 y SLC3A7. El triptófano se incorpora a la neurona por mecanismos de transporte activo relacionadas con una ATPasa Na⁺ /K⁺ dependiente se consiguen concentraciones intraneuronales cuatro veces superiores a las externas. Solo la forma levógiro del triptófano atraviesa la membrana neuronal. Compite con la L-metionina, L-tirosina y L-fenilalanina.⁸⁵

Ya en el citoplasma neuronal, es convertido en 5-hidroxitriptófano por acción del triptófano hidroxilasa, después de sufrir descarboxilación por medio de la enzima descarboxilasa de aminoácidos neutros, el 5-hidroxitriptófano se transforma en el neurotransmisor 5-HT.

En segundo lugar, la 5-HT es convertida a través de dos reacciones enzimáticas en melatonina, molécula que ha sido asociada a la inducción del sueño. En la glándula pineal localizada en el techo del diencefalo, la 5-HT es captada por los pinealocitos en presencia de oscuridad, mientras que la N-acetilasa de 5-HT y la O-metiltransferasa del hidroxindol producen melatonina, la cual difunde a través del torrente sanguíneo hasta alcanzar los receptores MT1 y MT2 en la sustancia reticular del tallo encefálico donde inducen al sueño. De esta manera, se observa claramente la importancia del triptófano en la cronobiología y el ritmo circadiano en el ser humano¹⁹³. **(Figura 4)**.

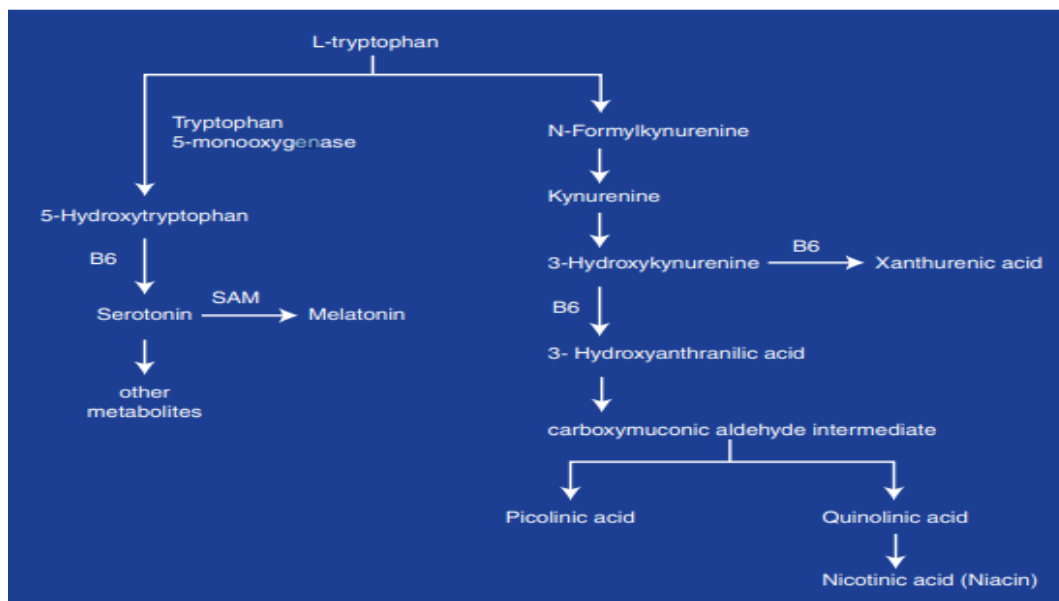


Figura 4. Vía del metabolismo. (Curcio J. et al. *Alternative Medicina Review*.2005).

La mayoría de las funciones que se atribuyen al triptófano son mediadas a través de su conversión en el neurotransmisor serotonina o en el producto final de esta vía metabólica, la hormona melatonina, la cual posee efectos antioxidantes, antidepresivos, potenciador del sistema inmune y regulador de los ritmos sueño/vigilia.

1.6.2 Requerimiento y estimaciones de ingesta de triptófano dietético.

Las necesidades diarias de aminoácidos son máximas en lactantes para ir disminuyendo progresivamente hasta la edad adulta, donde se estabiliza dependiendo del peso corporal del sujeto, a la vez que de la composición y digestibilidad de los ingredientes que la componen.

Beckmann en su publicación del año 1983 estimó que el aporte de triptófano dietético en la dieta occidental habitual es cerca de 0,5g de triptófano diario, del que solo el 2% al 3% se utiliza en la producción central de serotonina¹⁹⁴.

Las recomendaciones diarias concretas (RDA) de administración de triptófano según la “Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO 1985)” en lactantes de tres a seis meses de vida la RDA es 17mg/Kg/día. En niños de dos a tres años de vida, la RAD es 12.5mg/Kg/día y en la edad adulta de 3.5mg/Kg/día¹⁹⁴.

Otros autores presentan también recomendaciones de ingesta diaria y estimaciones de ingesta de triptófano, mencionando que la típica ingesta de triptófano para muchos individuos es aproximadamente entre 900 a 1000mg diarios, mientras que la ingesta diaria recomendada para adultos se estima entre 250mg/día y 425mg/día. Esto se traduce a una ingesta diaria recomendada de 3,5 a 6,0 mg/kg de peso por día^{194,195}.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS, OBJETIVOS.

Justificación, Hipótesis, Objetivos.

2.1. Justificación

Como se ha comentado previamente la vía serotoninérgica está involucrada de alguna manera en la aparición de los sofocos, la astenia y el insomnio en los pacientes con cáncer de mama, próstata y cérvico-uterino, por lo que el presente estudio se basa en la suplementación dietética con L-triptófano, con el objeto de mejorar la calidad de vida de estos pacientes al disminuir la frecuencia de los síntomas antes mencionados. Después de una búsqueda bibliográfica exhaustiva, no se ha encontrado estudios donde se analice el efecto del triptófano como tratamiento de los síntomas descritos en pacientes con cáncer.

Las pruebas actuales no apoyan la seguridad de ningún tratamiento hormonal para pacientes con antecedentes de cáncer de mama, próstata y cérvico-uterino, que mejoren significativamente los sofocos, la astenia y el insomnio. Por lo tanto, sería muy importante realizar una evaluación rigurosa de alternativas no hormonales que incluye cualquier tratamiento sin actividad hormonal (pseudostrogénica) comprobada ni sospechada, en este caso el L-Triptófano. Todo ello justifica la realización del siguiente trabajo de investigación en el que formulamos la siguiente hipótesis:

2.2. Hipótesis

“La suplementación de la dieta con Triptófano puede contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata, mama y cervicouterino, que presentan sofocos, astenia e insomnio, producidos por el tratamiento oncológico recibido, porque disminuyen dichos síntomas”.

Para contrastar la hipótesis planteamos los siguientes objetivos:

2.3. Objetivos del estudio

2.3.1. Objetivo principal

Determinar si la suplementación con triptófano, en pacientes con cáncer de mama, próstata y cervicouterino, que hayan recibido tratamiento oncológico y presenten síntomas de sofocos, astenia e insomnio, ofrece un beneficio en cuanto a la mejoría de estos síntomas.

2.3.2. Objetivos específicos

1. Analizar si el aporte de Triptófano eleva los niveles en sangre de este aminoácido en pacientes con niveles bajos o en el límite bajo de la normalidad de este aminoácido.
2. Determinar la relación entre el control analítico de triptófano y los síntomas sofocos, astenia e insomnio, en pacientes con cáncer de mama, próstata y cervicouterino.
3. Analizar la relación entre la variación de los síntomas sofocos, astenia e insomnio y su impacto en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata, mama y cérvico-uterino.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Protocolo del estudio

3.1.1. Diseño del estudio.

Se trata de un ensayo clínico abierto, sin grupo control.

3.1.2. Lugar del estudio.

Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Central de Asturias, en el período comprendido desde julio del 2018 a julio del 2019.

3.1.3. Estimación del tamaño muestral

Se calculó que el tamaño muestral sería de 60 pacientes, considerando un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80%, una diferencia de medias a detectar de 8 y una desviación estándar de la diferencia obtenida de un estudio piloto previo de 20 pacientes; el número de pares mínimo, considerando un posible ajuste de pérdidas del 15%, Este cálculo ha sido realizado con el programa Epidat, versión 4.2.

3.1.4. Aspectos éticos

Los pacientes remitidos a las consultas de Oncología Radioterápica fueron tratados según los protocolos establecidos en las mismas, sin interferencia alguna del investigador del presente estudio.

Tanto el proyecto de investigación como la hoja de consentimiento informado y la hoja de información para el participante han sido aprobados por el comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Central de Asturias. (Anexo 1).

Antes de la realización de cualquier procedimiento del estudio, todos los participantes firmaron el consentimiento informado del proyecto de investigación. (Anexo 2).

3.1.5. Financiación

Para el presente estudio contamos con la colaboración de la empresa Nutrición Medica Cantabria labs, mediante la aportación de muestras del producto L-Triptófano NM (C.I. 504582), sobres de 3gr. (Anexo 3,4).

3.2. Sujetos del estudio.

3.2.1. Periodo de inclusión y reclutamiento de pacientes.

El periodo de reclutamiento se extendió durante 1 año, entre julio de 2018 y julio de 2019.

3.2.2. Criterios de inclusión

a) Mayores de 18 años.

- b) Con diagnóstico de cáncer de próstata, mama o cervicouterino.
- c) Haber recibido y finalizado tratamiento oncológico con radioterapia, hormonoterapia, quimioterapia o cirugía oncológica.
- d) Que presenten sofocos, astenia e insomnio.
- e) Valores por debajo de la media del rango de referencia de triptófano en sangre (<50ng/ml).

3.2.3. Criterios de exclusión:

- Que estuvieran recibiendo tratamiento con antidepresivos que afectara el metabolismo de la serotonina.
- Que estuviesen tomando algún suplemento o tratamiento para los sofocos, astenia e insomnio.
- Que no estén dispuestos a participar y no firmen el consentimiento informado.
- Que no tuvieran la capacidad de cumplir las pautas.

3.2.4. Criterios de retirada del estudio

- Valores de triptófano en sangre >95ng/ml, durante el seguimiento.
- Por decisión propia del paciente.
- Intolerancia o alergia a algunos de los componentes del suplemento.

3.3. Procedimientos

Se recogieron los datos de los pacientes (edad, sexo, patología). Se realizaron las siguientes evaluaciones: Analítica de sangre de triptófano libre basal, y luego mensual durante 3 meses consecutivos.

El valor de referencia del triptófano en sangre utilizado fue 30-95 ng/ml.

Las muestras de sangre periférica se obtuvieron mediante técnicas estándar de venopunción, en tubos Vacutainer que contenían EDTA.K3 como anticoagulante. Después de la centrifugación, se desproteinizó una alícuota de 400 µL de las muestras de plasma sanguíneo con ácido sulfosalicílico, después de añadir 100 µL de n-Leu como patrón interno. Se utilizó un analizador de aminoácidos Biochrom (Biochrom Ltd, Cambridge, Reino Unido) en el laboratorio de bioquímica clínica de HUCA para separar los aminoácidos libres presentes en la muestra. El control de plasma ClinCheck para aminoácidos (de Recipe Chemicals + Instruments GmbH, Múnich, Alemania) también se procesó en cada ejecución, material de control de calidad interno certificado según ISO 13485, para verificar el rendimiento del análisis. (Anexo V).

La intensidad de los síntomas fue valorada mediante cuestionarios validados. Para la evaluación de los sofocos se utilizó el cuestionario de Sofocos de ESCAPA (Anexo VI)¹⁹⁶, para la medición de la astenia se utilizó el cuestionario PERFORM para la evaluación de la astenia relacionada con el cáncer, de la SEOM (Anexo VII)¹⁹⁷, para la evaluación del insomnio se utilizó el ISI 81: Insomnia Severity Index (Anexo VIII)^{198,199,200}, para la evaluación de la calidad de vida se utilizó el cuestionario WHOQOL-BREF Field Trial Versión December 1996 (Anexo XI)^{201,202,203}.

3.3.1. Descripción del tratamiento

A todos los sujetos incluidos en el estudio, se les administró L-Triptófano: 1 sobre de 3gr al día por 4 meses mínimo. El suplemento fue proporcionado por el laboratorio Nutrición Médica. Debido a que no se han encontrado en la literatura estudios donde se utilice el L-triptófano en pacientes con cáncer, la intervención y su dosis se basaron en hallazgos de estudios previos de dosis de triptófano en otros escenarios clínicos, como en el tratamiento de los trastornos del sueño, usando como referencia estudios con dosis entre 1-5gr/día¹⁶⁵⁻¹⁶⁹.

3.3.2 Desarrollo del estudio

Todos los procedimientos realizados en el estudio están dentro de la práctica Clínica habitual del servicio de oncología radioterápica participante.

A todos los participantes se les realizaron las siguientes evaluaciones:

- Anamnesis y exploración física general incluyendo antecedentes personales y familiares.
- Determinación de los niveles de triptófano libre (TL) en sangre.
- Recogida de datos sociodemográficos.
- Al cuarto mes tras finalizar el estudio con triptófano, se realizarán controles de acuerdo a los protocolos pautados según cada patología.
- Se entregará un cuaderno para simplificar y homogeneizar la recogida de todos los datos relacionados con las variables a medir en el estudio.
- Se aplicó cuestionarios según los síntomas sofoco, astenia e insomnio en la primera visita y en las sucesivas.
- Se aplicó cuestionario de calidad de vida al inicio y final del estudio.

3.3.3 Determinaciones

3.3.4 Características de la analítica

En la visita basal se realizaba una analítica sanguínea que incluía el triptófano libre en sangre con posteriores analíticas mensuales durante 3 meses consecutivos.

3.3.5 Características de los síntomas

Se aplicaron cuestionarios para cada síntoma, tanto al inicio como al final del estudio: Los sofocos fueron medidos mediante el cuestionario ESCAPA, este cuestionario que recoge 4 dimensiones: síntomas, temporalidad, estado de ánimo y actividad diaria, además se analiza por separado el impacto de los sofocos en la vida diaria, (pregunta 19)¹⁹⁶. La astenia fue medida mediante el cuestionario Perform, que mide las percepciones de la astenia en pacientes oncológicos, en su versión adaptada para población española, el cual registra 12 ítems distribuidos en 3 dimensiones: actividades habituales (4 ítems), actitudes y creencias (4 ítems) y limitaciones físicas (4 ítems) y en su diseño puntuaciones altas conllevan mejores resultados¹⁹⁷. Insomnio: El cuestionario ISI 81: mide el índice de gravedad del insomnio a través de la percepción del propio paciente; este cuestionario consta de 7 ítems que miden las dificultades para el inicio del sueño, dificultades para mantener el sueño y despertar por la mañana, satisfacción con el sueño actual, interferencia con el funcionamiento diario, perceptibilidad del deterioro atribuido al problema del sueño, y el grado de angustia o cansancio causado por el problema del sueño^{198, 199,200}. Para evaluar la calidad de vida se aplicó el cuestionario WHOQOL-BREF validado en España, centrándose en la calidad de vida percibida por el paciente, dando una puntuación global de calidad de vida, de las áreas y de las facetas que lo componen; consta de 26 ítems que evalúan 4 dimensiones: salud física, salud psicológica, relaciones sociales y ambiente, los puntajes más altos indican mejor calidad de vida^{201, 202,203}.

Se evaluaron posibles efectos adversos haciendo preguntas abiertas a los participantes, como ¿“Ha tenido algún problema o efecto secundario desde que toma el suplemento con L-triptófano (como síntomas gastrointestinales o cualquier otro problema) ”?.

3.3.6. Variables analizadas

- Datos sociodemográficos: edad, sexo.
- Patología oncológica: Cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer cervicouterino.
- Características de los sofocos: Intensidad, duración, número de sofocos al día.
- Características del insomnio: Dificultad para quedarse dormido, despertar temprano.
- Características de la astenia: Frecuencia, duración en el día.
- Valoración de la calidad de vida.

3.4 Análisis estadístico

Se realizó un descriptivo de cada variable recogida, proporcionando medidas de posición y medidas de dispersión, ante variables de tipo cuantitativo, y distribuciones de frecuencias absolutas y relativas para las de tipo cualitativo.

Se valoraron los cambios al inicio y tras el tratamiento, a través de la prueba t de Student para muestras relacionadas, previa comprobación de la hipótesis de normalidad, cuando las variables estudiadas eran cuantitativas y la prueba de Madansky si eran cualitativas.

Se estudian las correlaciones entre variables cuantitativas a través del coeficiente y test de correlación de Spearman, ante el incumplimiento de la hipótesis de normalidad.

El nivel de significación empleado fue de 0,05.

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa (R DevelopmentCoreTeam), versión 3.4.4 ²⁰⁴.

4 RESULTADOS

4.1 Características generales.

Se incluyeron los datos de 60 pacientes, tratados en el Servicio de Oncología Radioterápica del H.U.C.A en el período comprendido entre julio 2018 y julio 2019.

Para una muestra de 60 pacientes inicial con intención de tratar, 57 pacientes completaron el estudio, teniendo en cuenta que un paciente abandonó el estudio y los otros dos tuvieron resultados analíticos de triptófano por encima del valor de referencia, por lo cumplían criterios de retirada del estudio.

Se presenta la descripción general de la muestra, el resultado del triptófano sérico, del control de los síntomas (sofocos, astenia e insomnio) y de la calidad de vida, todo con relación al suplemento nutricional administrado a base de Triptófano.

El tiempo de seguimiento fue de 4 meses, lo cual comprendía una visita basal con posteriores revisiones mensuales durante 3 meses consecutivos, en cada visita se realizaba una analítica sanguínea que incluía el triptófano libre y se aplicaban los principales cuestionarios para los tres síntomas en estudio (sofocos, astenia e insomnio). El cuestionario de calidad de vida solo se aplicó en la visita basal y en la última visita.

4.2 Descripción sociodemográfica.

Respecto al sexo, se disponen de 60 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: Masculino (61.67 %) y Femenino (38.33 %).

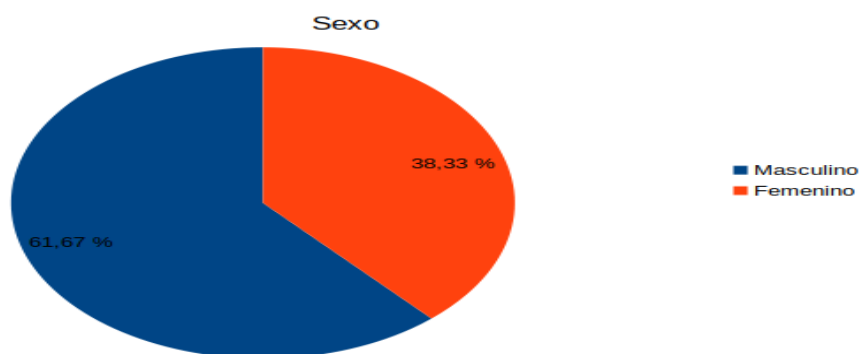


Figura 5. Análisis según el sexo.

En relación con la patología, se disponen de 60 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: cáncer próstata 36 (60 %), cáncer mama 13 (21.67 %), cáncer cervicouterino 11 (18.34%).

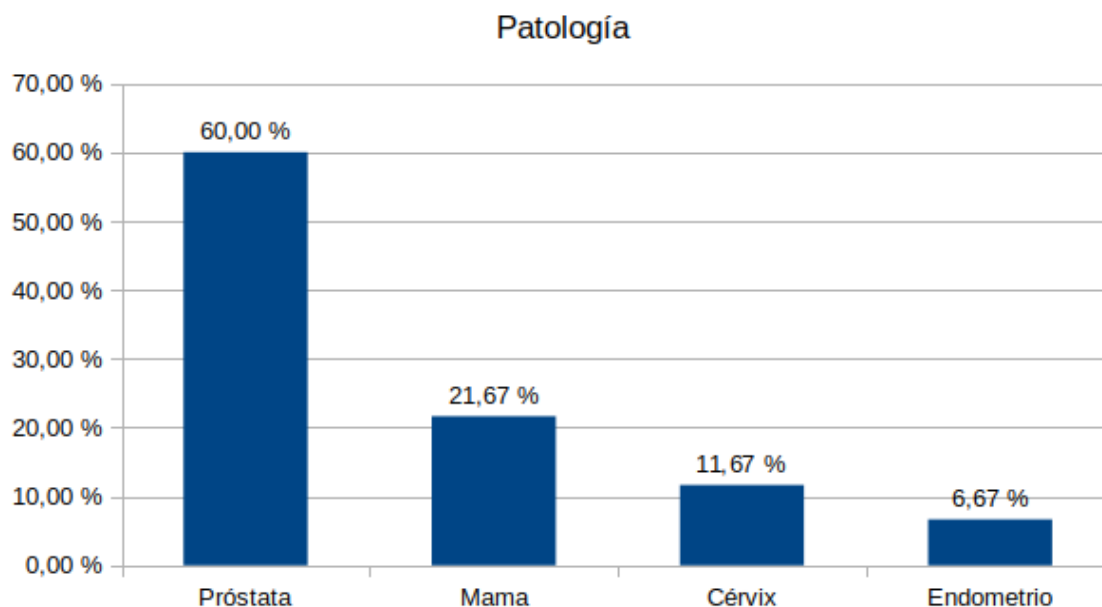


Figura 6. Análisis según la patología.

4.3 Descripción de la muestra.

4.3.1 Analítica Triptófano libre en sangre.

A continuación, se presentan el comportamiento del valor de triptófano sanguíneo tomado como muestra al inicio y al final de este estudio, teniendo en cuenta valor de referencia normal del triptófano sanguíneo (30-95mg/dl). Se objetiva un ascenso de los niveles del aminoácido directamente proporcional a la administración de este, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

Tabla 1. Análisis del triptófano libre en sangre.

Triptófano sangre	N	Media +/- D.t	P25-P75	pvalor
Triptófano basal	60	36.57+/- 11.97	28.00-43.25	p<0,001
Triptófano final	57	67.00 +/- 15.44	57.00-76.00	

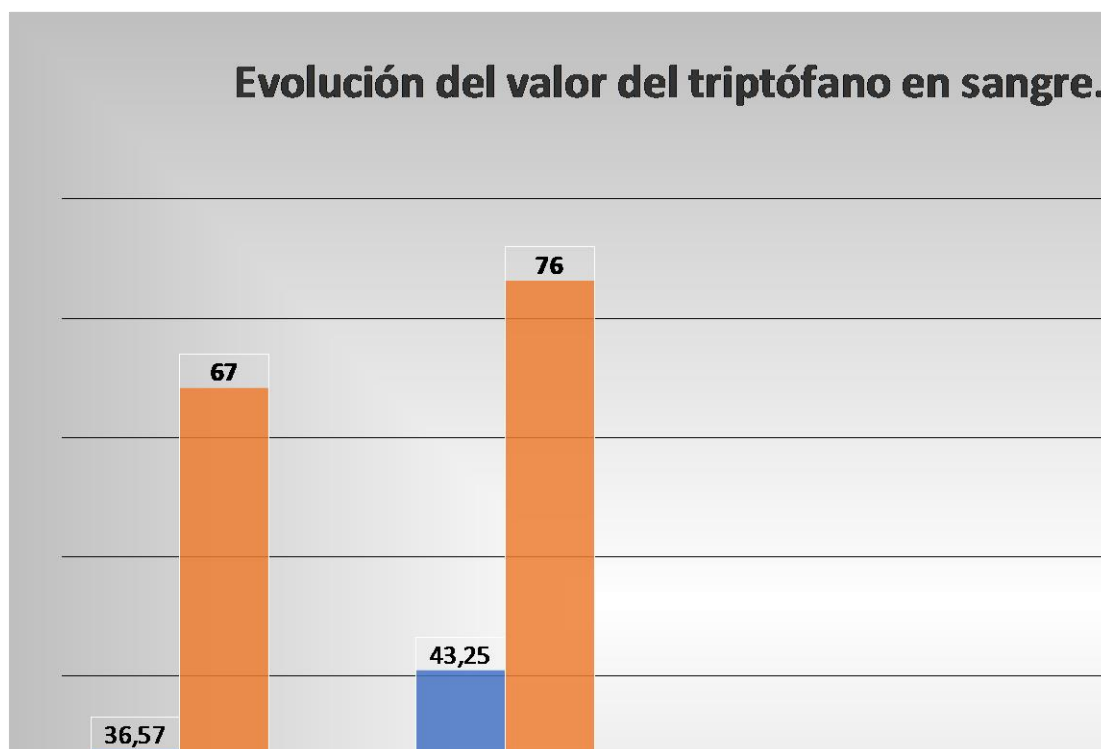


Figura 7. Evolución del valor del triptófano.

4.3.2 Influencia del sexo sobre la evolución de los síntomas

La siguiente tabla refleja la relación del sexo con los síntomas estudiados, pudiéndose objetivar como el comportamiento del sexo, no influye en el aumento o disminución de los síntomas estudiados; aunque se ve una mayor variación en hombres que en mujeres, la diferencia no alcanza significación estadística.

Tabla 2. Influencia del sexo sobre la evolución de los síntomas.

	Masculino	Femenino	Pvalor
Sofocos			
Item Síntomas	-44.29+/- 14.33	-33.64+/- 15.63	0.167
Item Temporalidad	-46.43+/- 12.99	-50.76+/- 17.61	0.291
Item Estado animo	-31.00+/- 17.23	-36.14+/- 16.03	0.265
Ítem Actividad diaria	-33.45+/- 15.61	-33.90+/- 15.18	0.915
Astenia	7.83+/- 17.06	14.23+/- 13.55	0.143
Insomnio	-8.17+/- 4.96	-9.86+/- 3.71	0.175

4.3.3. Análisis de los sofocos

En la siguiente tabla se comparan las 4 dimensiones del cuestionario de sofocos, tanto al inicio como al final del estudio, reflejando como variable los ítems que mide dicha encuesta. En los cuatro síntomas se muestra disminución de la media con respecto al final, con mayor variabilidad en la temporalidad, inicio 84.31 y final 36.99, siendo estadísticamente significativo; lo que permite concluir que el sofoco disminuyó significativamente con respecto a los valores iniciales de la investigación.

Tabla 3. Análisis de los sofocos.

SOFOCOS	INICIO		FINAL		pvalor
Síntomas	80.10+/- 16.81	75.00 -100.00	38.82 +/- 15.48	25.00 – 50.00	<0.001
Temporalidad	84.31+/- 15.88	75.00 -100.00	36.99 +/- 13.73	25.00 – 50.00	<0.001
Estado animo	66.00 +/- 18.68	55.00 – 80.00	34.21 +/- 11.45	25.00 – 40.00	<0.001
Actividad diaria	65.49 +/- 17.44	62.50 – 75.00	32.53 +/- 10.13	25.0– 37.50	<0.001

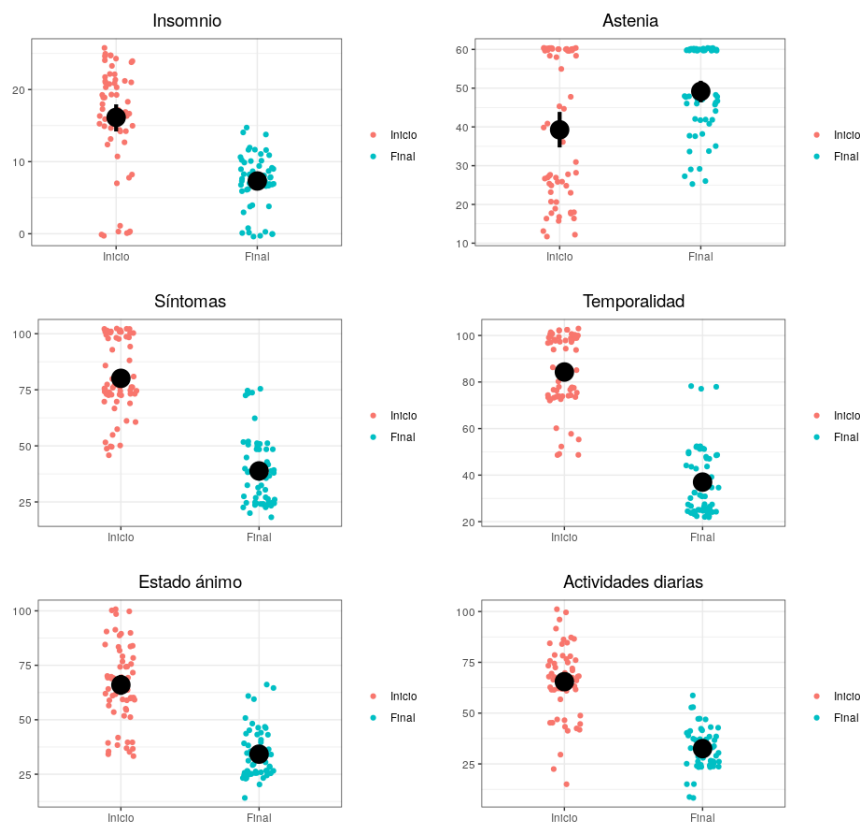


Figura 8. Evolución de los ítems del cuestionario sofocos.

4.3.4 Comparación de las respuestas del cuestionario de sofocos (Q19). ¿Hasta qué punto cree que los sofocos afectan a su vida diaria?

Se demuestra el comportamiento del sofoco según la pregunta 19 del cuestionario que engloba la afectación de los sofocos en la vida diaria, al inicio y final del estudio, objetivándose que de 60 pacientes a 22 (36.7%) les afectaba mucho en su vida diaria, 26 (43.3%) moderado y 12(20.0%) un poco al inicio, con variaciones estadísticas significativas que concluyen, que al finalizar la investigación 31 pacientes (53.57%) no tuvieron sofocos que alteraran su vida diaria y 26 pacientes (43.3%) un poco, no teniendo ningún paciente que le afectara de forma moderada o mucho; por lo que se puede interpretar autor que la administración de L-triptófano mejora la desaparición de los sofocos y por ende la calidad de vida.

Tabla 4. Comparación de las respuestas del cuestionario de sofocos (Q19).

Sofocos (Q19).	En nada	Un poco	Moderada	Mucho	NA´	Total
Inicio	0(0.0)	12(20.0)	26(43.3)	22(36.7)	0(0.0)	60(100.0)
Final	31(53.57)	26(43.46)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.97)	60(100.0)

NA: datos perdidos

Sofocos (Q19)

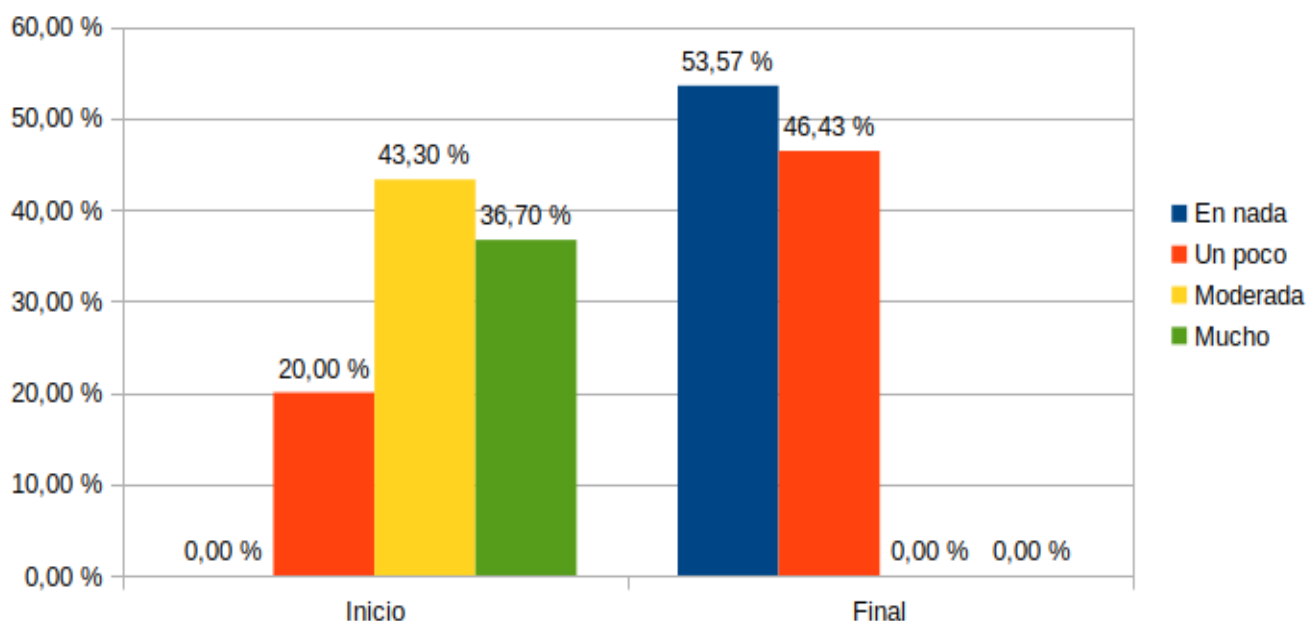


Figura 9. Comparación de las respuestas del cuestionario sofocos (q19) ¿Hasta qué punto cree que los sofocos afectan a su vida diaria?

4.3.5 Análisis de la astenia

La siguiente tabla ilustra el comportamiento de la astenia durante la investigación, demostrando que existe variación estadísticamente significativa, que justifique la disminución o desaparición de dicho síntoma, a razón del aumento de la media al final del estudio de esta variable en relación con el inicio; teniendo en cuenta la interpretación de la encuesta de astenia a mayor valor del resultado más probabilidad existe de que no padezca este síntoma.

Tabla 5. Análisis de la astenia.

Astenia	n	Media +/- D.t	P25-P75	pvalor
Astenia inicio	60	39.25+/-18.31	23.00 – 60.00	<0.001
Astenia final	57	49.18+/-10.89	42.0– 60.00	<0.001

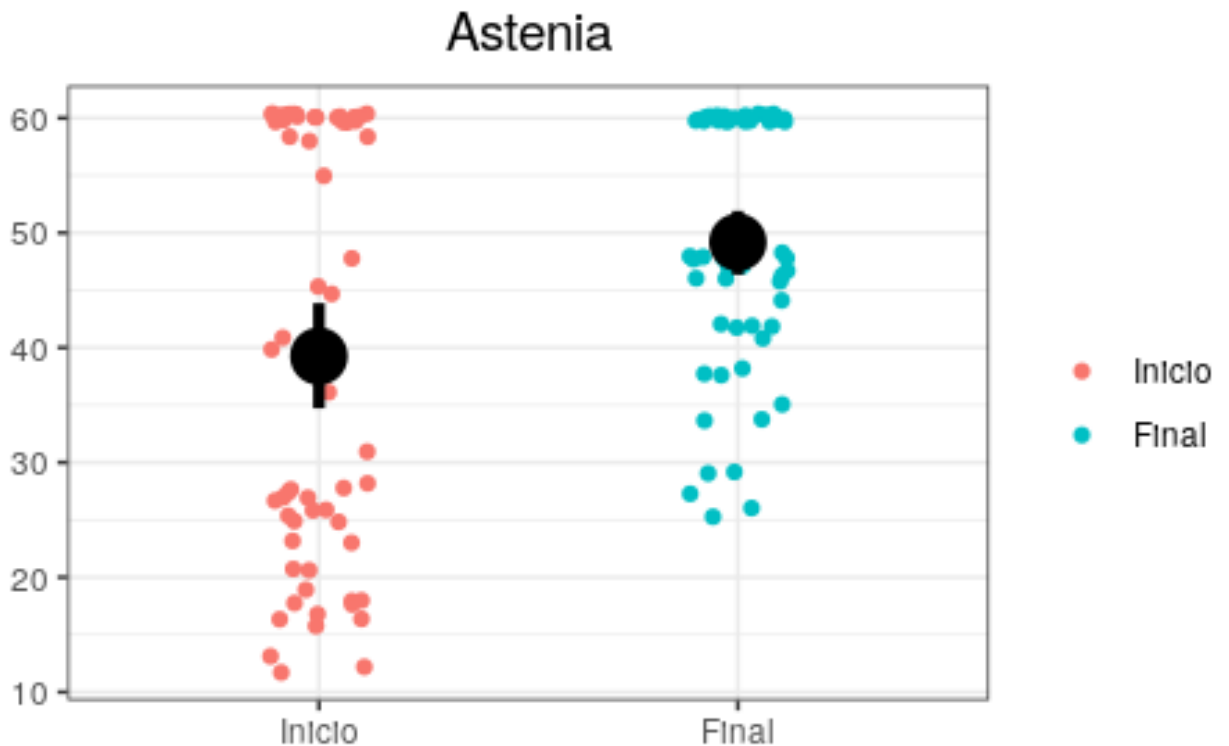


Figura 10. Análisis de la astenia.

4.3.6 Análisis del Insomnio

En relación con el comportamiento del insomnio durante la investigación, se puede observar que el insomnio disminuyó (7.32%) con respecto a la media registrada al inicio del estudio (16.14%), con significación estadística.

Tabla 6. Análisis del Insomnio.

Insomnio	n	Media +/- D.t	P25-P75	pvalor
Insomnio inicio	60	16.14 +/- 7.49	14.00 – 21.00	<0.001
Insomnio final	57	7.32 +/- 3.78	6.0 – 9.00	<0.001

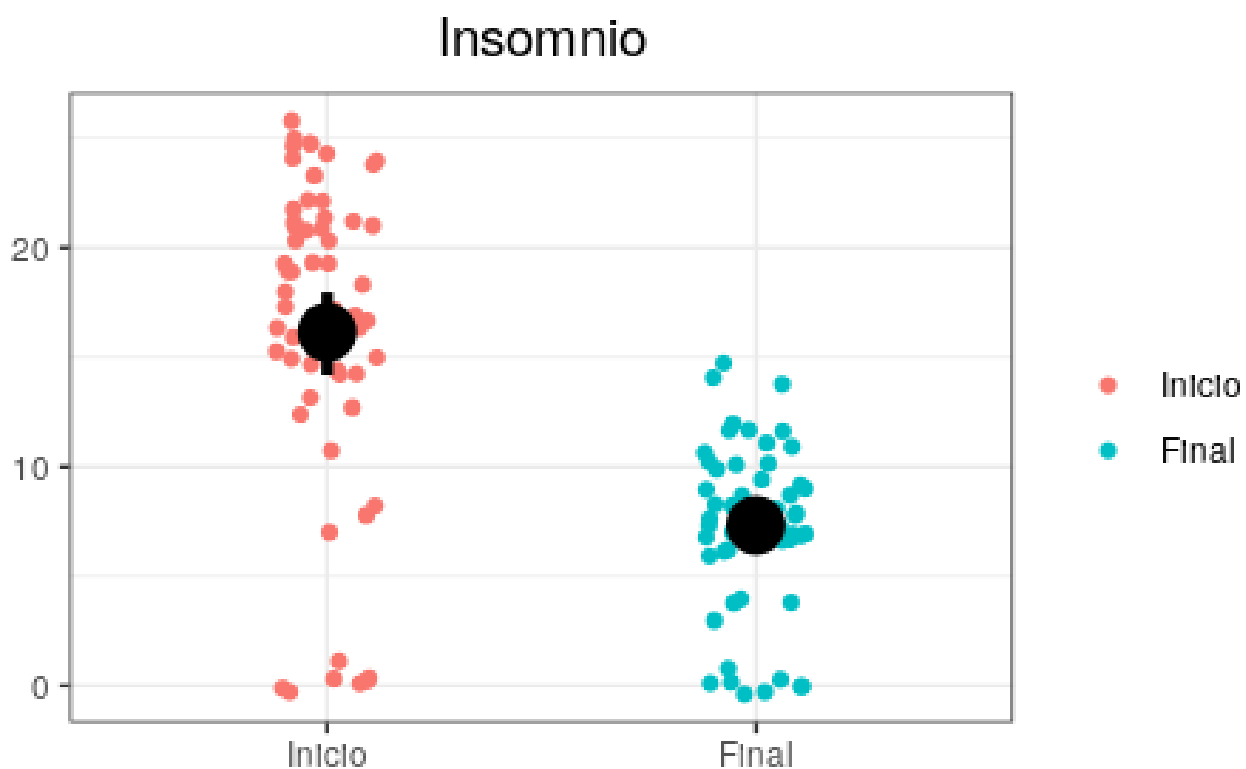


Figura 11. Evolución del comportamiento del insomnio.

4.3.7 Influencia del triptófano sobre la evaluación de los síntomas

A continuación, se muestra el coeficiente de correlación (R) y el test asociado para el que se muestra la significación obtenida (pvalor), no encontrándose relación estadísticamente significativa, al relacionar el cambio producido en los síntomas tanto al inicio como al final del estudio y la variación en la analítica.

Tabla 7. Influencia del triptófano sobre la evaluación de los síntomas.

Síntomas - Analítica según visitas	R	pvalor
Astenia final vs inicio – Analítica 3 visita vs basal	0.051	0.707
Insomnio final vs inicio – Analítica 3 visita vs basal	-0.185	0.168
Síntomas finales vs inicio – Analítica 3 visita vs basal	-0.050	0.713
Temporalidad final vs inicio – Analítica 3 visita vs basal	-0.047	0.726
Estado de ánimo final vs inicio – Analítica 3 visita vs basal	0.062	0.646
Actividad diaria final vs inicio – Analítica 3 visita vs basal	0.170	0.207

4.3.8 Descripción sobre la calidad de vida

4.3.9 Análisis descriptivo del cuestionario de calidad de vida WHOQOL-BREF

En la siguiente tabla se describen los puntajes por dominios obtenidos al aplicar el WHOQOL-BREF.

Tabla 8. Análisis descriptivo del cuestionario de calidad de vida WHOQOL-BREF.

	Inicio	P25-P75	Final	P25-P75
Dominio 1	11.07+/- 2.30	8.57 – 13.14	15.96 +/- 1.78	15.43-16.00
Dominio 2	8.9 +/- 1.82	7.33 – 10.67	14.54 +/- 2.13	12.67-16.00
Dominio 3	7.36+/-2.28	6.67 – 6.67	13.79 +/- 1.96	13.33-14.67
Dominio 4	9.89+/-1.89	7.50 – 12.00	14.26 +/- 1.16	13.50-15.50

4.3.10 Comparación inicio vs final cuestionario de calidad de vida WHOQOL-BREF

Hay 3 ítems, el 3, 4 y el 26 que han sido recodificados a ítems positivos. Después se han calculado las puntuaciones de los 4 dominios tal y como se indica en el manual WHOQOL-BREF. Respecto a la Diferencia entre los dominios 1, 2,3 y 4, resulta que se dispone de 57 casos

registrados, ya que se produce un 6.67 % de casos perdidos en esta magnitud. En relación con el dom1final y dom1inicio El valor medio se alcanza en 4.87 Unidades, con una desviación típica de 1.87, mientras que la mediana disminuye hasta 4.57. La Diferencia entre dom2final y dom2inicio, el valor medio se alcanza en 5.61 Unidades, con una desviación típica de 1.4, mientras que la mediana aumenta hasta 6 Unidades. En cuanto a la Diferencia entre dom3final y dom3inicio el valor medio se alcanza en 6.48 Unidades, con una desviación típica de 1.15, mientras que la mediana aumenta hasta 6.67 Unidades y en relación con la Diferencia entre dom4final y dom4inicio el valor medio se alcanza en 4.34 Unidades, con una desviación típica de 1.28, mientras que la mediana disminuye hasta 4 Unidades. En todos los casos se objetiva que existe una mejoría significativa ($p\text{-valor}<0.001$) de la calidad de vida al final del estudio.

Tabla 9. Comparación inicio vs final del cuestionario de calidad de vida WHOQOL-BREF.

	n	Inicio Media/D.t	n	Final Media/D.t	Pvalor
Dominio 1	60	11.067+-2.295	57	15.95+-1.783	<0.001
Dominio 2	60	8.922+-1.821	57	14.536+-2.133	<0.001
Dominio 3	60	7.356+-2.283	57	13.786+-1.958	<0.001
Dominio 4	60	9.892+-1.894	57	14.259+-1.160	<0.001

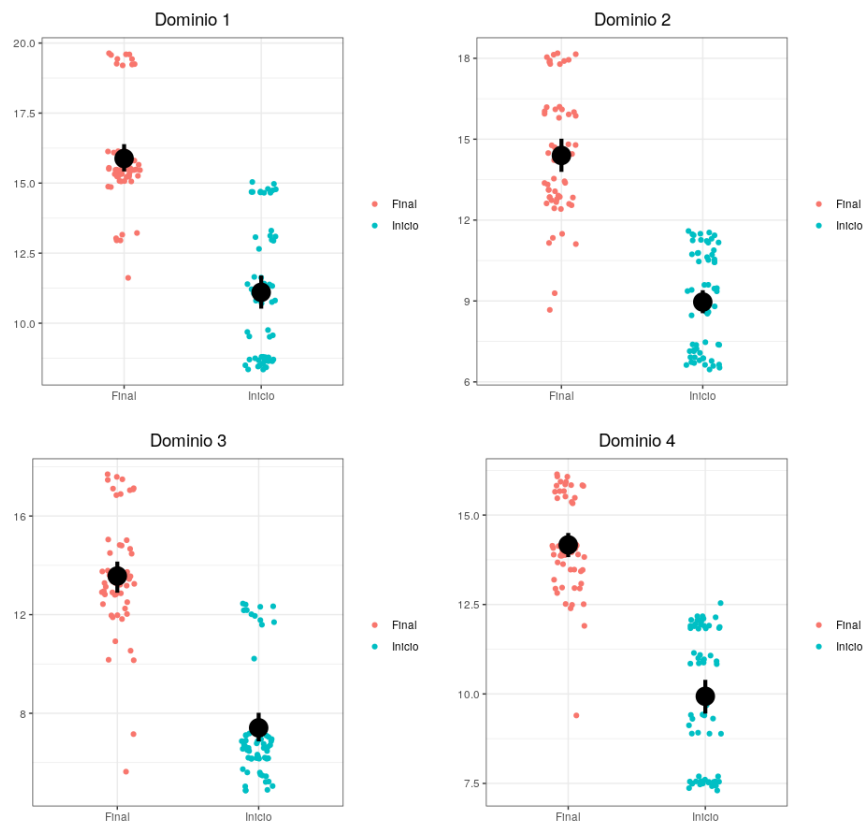


Figura 12: Calidad de vida.

5 .DISCUSIÓN

Discusión

El abordaje terapéutico del cáncer de mama, próstata y cérvico-uterino, es un área en constante evolución y en el que existe una alta variedad de opciones terapéuticas, pero que a su vez causan una serie de efectos secundarios entre ellos los sofocos, astenia e insomnio, bien sea por la menopausia inducida quirúrgicamente o por fármacos, derivados tanto del tratamiento sistémico, hormonal o citostático, como del tratamiento local con cirugía o radioterapia, lo que conlleva a un deterioro importante de la calidad de vida de estos pacientes.

Analizando las características de los síntomas estudiados, en los tres tipos de cáncer, se ha observado que pueden tener en común alteraciones de la vía serotoninérgica que es dependiente del aporte de triptófano. Hasta el momento actual, no hay estudios publicados que utilicen el triptófano como posible tratamiento para los síntomas antes descritos en pacientes con cáncer.

En el presente estudio se observó que todos los pacientes al inicio tenían niveles por debajo de la media de referencia de triptófano libre en sangre, y esto pudiera explicarse por un desequilibrio nutricional, causado por su enfermedad de base y por los tratamientos oncológicos recibidos, que conlleva a una ingesta alimentaria deficiente, que a su vez produce una disminución del aporte de triptófano, puesto que este aminoácido no puede ser sintetizado directamente por el ser humano.

De forma clara y significativa observamos como el aporte de 3gr/día de L- triptófano vía oral, durante 4 meses, produce un aumento de los niveles de este aminoácido en sangre, siendo bien tolerado y sin presentar efectos adversos.

Al analizar los cuatro ítems del cuestionario ESCAPA¹⁹⁶ se observó la disminución de la media con respecto al final del estudio, lo que permite concluir que el sofoco disminuyó significativamente con respecto a los valores iniciales de la investigación. La pregunta 19 de este cuestionario hace relación a la afectación de la calidad de vida, observándose una correlación estadísticamente significativa al comparar el inicio y final de dicha pregunta ($p < 0.001$), en la mejoría de este ítem.

En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz y seguro para los sofocos en pacientes con cáncer, ya que los tratamientos disponibles para el sofoco en pacientes sin cáncer están contraindicados en cáncer hormonodependiente, que son la mayoría de los pacientes descritos en esta serie.

Aunque los mecanismos fisiológicos de los sofocos no son del todo claros, parecen participar alteraciones termorreguladoras y neuroquímicas. En nuestro caso la mejoría significativa de los sofocos obtenida en esta serie pudiera explicarse presumiblemente por un aumento en el nivel de serotonina a nivel cerebral, ya que esta es directamente proporcional a la concentración de triptófano en el plasma. La suplementación con L-triptófano tendría la capacidad para aumentar la cantidad de serotonina disponible, produciendo un efecto similar a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pero el uso del triptófano no interfiere en la vía hormonal, no teniendo un riesgo en pacientes con cáncer hormonodependiente; por otra parte el triptófano

parece ser seguro y no se asocian efectos secundarios indeseados como pueden aparecer con otros tipos de tratamientos como por ejemplo los antidepresivos.

Aunque Freedman²⁰⁴ no demostró mejoría de los sofocos en mujeres postmenopáusicas al administrar 150mg/día de 5HTP, esto pudo ser debido a que dicha dosis está en el extremo inferior del rango terapéutico, además de no recoger los niveles de triptófano en sangre basal ni el conseguido.

Sin embargo, Carpenter et al.²⁰⁶, en su estudio sobre la depleción aguda del triptófano en pacientes con cáncer de mama, cuando la serotonina central se redujo de forma aguda mediante la depleción de triptófano, las sobrevivientes de cáncer de mama no mostraron más sofocos en comparación con una condición de control.²⁰⁵

Santiago Villa González et al.²⁰⁷ en su estudio sobre la revisión del tratamiento actual de los sofocos inducidos por privación androgénica en el carcinoma prostático, apoyándose en la administración de estrógeno, acetato de megestro 120mg cada 12 horas, ciproterona y medroxiprogesterona 20-40mg día por 6 meses para disminuir el sofoco, concluyeron que el uso de terapia sustitutiva hormonal, tanto con estrógeno como con progestágeno, viene dificultada por la hormonodependencia de la patología estudiada y que los tratamientos con hormonas no parecen ser seguro para estos pacientes.

Por otra parte, aunque la investigación sobre el vínculo genético con los sofocos es alentadora y ha proporcionado una base para posibles tratamientos personalizados, se necesita de manera crítica más trabajo con muestras más grandes y heterogéneas.

La presencia de insomnio fue medida mediante la prueba ISI 81^{198, 199,200}. Con dicho test se pudo observar que el insomnio disminuyó (7.32%) con respecto a la media registrada al inicio del estudio (16.14%), siendo estadísticamente significativo ($p < 0.001$).

Estos resultados pueden explicarse por los mecanismos que regulan el ciclo sueño-vigilia, donde participan diferentes núcleos del hipotálamo, así como las hormonas más implicadas que tienen una función importante en la activación de las diferentes etapas de este ciclo⁶², como lo es la melatonina que es una hormona endógena que se sintetiza a partir de la serotonina y el triptófano⁶⁶.

La utilización del triptófano para los desórdenes del sueño ha sido ampliamente estudiada. Spinweber C. observó que la administración de 3gr de L-triptófano produjo un descenso de la latencia de sueño¹⁷⁰. Hajak G. administrando triptófano en un rango de 1-5 gr, reportó una significativa acción sobre el sueño, al aumentar los niveles de melatonina en plasma²⁰⁸ y Huether G. et al se cercioraron que aparece una dosis dependencia en plasma tanto del triptófano como la melatonina tras una infusión con L-triptófano²⁰⁹. Los resultados también demuestran una mejoría del insomnio con el aporte de 3gr de triptófano, pero a diferencia con los otros autores esta serie solo incluye pacientes con cáncer.

Silber, B. y Schmitt, J. en su artículo resumen los diferentes estudios realizados para evidenciar el efecto del consumo del triptófano sobre la mejora en los trastornos del sueño²¹⁰.

Wang D. et al. realizaron un estudio del triptófano para el trastorno del sueño y mental en individuos desintoxicados con drogodependencia, incluyó a 80 individuos y fueron asignados al azar para ser tratados con triptófano 1gr/día o placebo durante dos semanas, y fueron evaluados mediante la escala de insomnio de Atenas, con el enfoque de intención a tratar y concluyeron que era poco probable que el triptófano fuera efectivo para los síntomas mentales, pero podría aliviar los trastornos del sueño a corto plazo entre individuos desintoxicados con drogodependencia¹⁷⁶.

Los estudios antes mencionados coinciden con los resultados de la presente serie, en donde el aporte de triptófano puede ser efectivo para aliviar los trastornos del sueño, a pesar de ser estudios con poblaciones y dosis de triptófano diferentes. Por otra parte, no se encontró en la literatura ningún estudio donde se administre triptófano para tratar el insomnio en pacientes con cáncer.

Aunque no se encuentran estudios similares que permitan comparar la astenia al utilizar L-triptófano como terapia para este síntoma, en el presente trabajo se obtuvo una mejoría significativa de la astenia al final del estudio; lo cual puede explicarse por el aumento del triptófano en sangre. Como se ha mencionado anteriormente los mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de la astenia relacionada con el cáncer no están completamente aclarados, probablemente estén relacionados con una alteración en la regulación de varios sistemas y a la asociación de factores contribuyentes, cuyo efecto puede ser variable en función del individuo, de las diferentes fases de la enfermedad o del tipo de tumor. La mejoría obtenida en este estudio podría argumentarse porque uno de los posibles mecanismos responsables de la astenia en pacientes con cáncer, es la alteración de los niveles de serotonina a nivel cerebral, debido a la actividad de las citoquinas proinflamatorias, como interleuquina (IL)-1 β , interferón (IFN)- α , IFN- γ y TNF- α , producidas por la propia enfermedad, y que alteran el metabolismo de la serotonina¹⁴², por lo que pacientes con este síntoma podrían beneficiarse de la suplementación oral con triptófano.

En resumen, los resultados obtenidos en este estudio en la mejoría del sofoco, así como la astenia y el insomnio en pacientes con cáncer de próstata, mama y cérvico-uterino, pueden deberse a que la mayoría de las funciones que se atribuyen al triptófano son mediadas a través de su conversión en el neurotransmisor serotonina o en el producto final de esta vía metabólica, la hormona melatonina, la cual posee efectos antioxidantes, antidepresivos, regulador de la temperatura, potenciador del sistema inmune, regulador de los ritmos sueño/vigilia entre otros. Por otra parte el triptófano al no ser sintetizado por el organismo, se requiere de ingestas exógenas a través de los alimentos, y como se ha mencionado anteriormente, los pacientes con cáncer tiene una ingesta alimentaria deficiente debido a la propia enfermedad o a los

tratamientos oncológicos recibidos, que conlleva a un deterioro de su calidad de vida y por ende a una alimentación inadecuada, por lo que se ha comprobado en el presente estudio, que si aportamos un suplemento dietético a base de triptófano, podremos mejorar los niveles de este aminoácido en sangre que a su vez se traduce presumiblemente en un aumento de la serotonina y otros metabolitos a nivel cerebral, con la siguiente disminución de los síntomas.

Al analizar por separado la calidad de vida, evaluada mediante el cuestionario WHOQOL-BREF, se observa una mejora significativa al final del estudio tanto en salud física y psicológica, como en relaciones sociales y ambientales, y esto es de gran importancia en los pacientes oncológicos. (p valor < 0.001).

Después de una revisión sistemática exhaustiva, no se encontraron estudios científicos con iguales intereses que los propuestos en esta investigación, dirigida a describir el comportamiento de los síntomas sofoco-astenia-insomnio, que presentan los pacientes con neoplasias de mama próstata y cérvico-uterino, en relación con la administración de triptófano a dosis de 1 sobre de 3gr al día por 4 meses mínimo, siendo difícil para el autor establecer diferencias con otras investigaciones médica similares. Por ello se amplió el abanico de comparación con otros estudios que incluyeron la administración de L-Triptófano en pacientes no afectados con cáncer, pero que sí presentaron alguno de los síntomas que se monitorizaron en el actual estudio.

En este estudio, se pone de manifiesto que la administración de 3 gramos de L-triptófano como suplemento nutricional en pacientes con cáncer de próstata, mama y cervico-uterino, que hayan recibido tratamiento oncológico, se asocia a una elevación de su nivel en sangre y a una mejoría en los valores de las escalas de sofocos, astenia e insomnio. Aunque no hemos hallado correlación estadísticamente significativa entre la elevación de los niveles de triptófano en sangre y el conjunto de los síntomas estudiados, sí se aprecia mejoría significativa de cada uno de ellos por separados, lo que podría estar relacionado con el pequeño tamaño muestral y con otras variables no analizadas en este estudio. Por ello este estudio se debe considerar preliminar y ser la base para futuros ensayos controlados.

La presente investigación está claramente limitada al tratarse de un ensayo clínico abierto sin grupo control, con un tamaño muestral pequeño, así como el tipo tumoral fue un inconveniente al ser muy heterogéneo dando tres submuestras con “n” muy bajo para algunas de ellas además que la muestra corresponde a un único centro y región por lo que no podemos excluir que características locales hayan influido en los resultados. Esto hace necesario una investigación multicéntrica para confirmar los hallazgos y por lo tanto debe considerarse de naturaleza preliminar.

6 CONCLUSIONES

Conclusiones

A partir del estudio realizado y los resultados obtenidos, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Se demostró que dar suplementación con 3grs de triptófano al día, aumenta los niveles de este aminoácido en sangre, de manera significativa.
2. El estudio actual sugiere que, en pacientes con cáncer de mama, próstata y cervicouterino y síntomas de sofocos, astenia e insomnio, el aporte de triptófano como suplemento nutricional, se asocia a una mejoría significativa en los valores de las escalas de los síntomas referidos.
3. No se ha podido demostrar una relación estadísticamente significativa entre los niveles de triptófano en sangre y la mejoría de los síntomas estudiados.
4. La calidad de vida de la muestra estudiada al final del estudio mejoró significativamente, basado en la aplicación del Cuestionario WHOQOL-BREF.
5. El triptófano a dosis de 3gr/día fue bien tolerado y no se reportaron efectos secundarios derivados de la administración de este.

7 RECOMENDACIONES

Recomendaciones

La exposición de estos resultados aconseja:

- Continuar la investigación realizada con una muestra más amplia y con grupo control.
- Analizar otras posibles variables no descritas en este estudio.
- En paciente con niveles bajos de triptófano, se recomienda la suplementación de la dieta con este aminoácido, ya que es seguro y bien tolerado, según los resultados obtenidos en esta tesis.

8 BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Base de datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa.
2. American Cancer Society. Datos sobre cáncer y figuras 2008. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/2008caffinalsecurepdf.pdf>;2008. (Consultado el 08/01/2020).
3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, and Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013. 132(5):1133-1145.
4. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V; Million Women Study Collaborators. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *BJC*. 2009; 100(3):538-44.
5. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, Vega A, Llorc G, de la Hoya M, Díez O, et al. "The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain." *Clin Cancer Res*. 2008.14(9): 2861-2869.
6. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health*. 2001; 25(4):263-270.
7. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4448-4452.
8. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer. A meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health*. 2010; 100:693- 701.
9. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Centro Nacional de Epidemiología 2009.
10. Larrañaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sánchez MJ, et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Annals Oncol* 2010; 21(Suppl 3): iii83-iii89.
11. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), M. Bolla, L. Bourke, P. Cornford (Vice-chair), M. De Santis, A. Henry, S. Joniau, T.B. lam, M.D. Mason, H.G. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel. Guidelines Associates: N. Arfi, R.C.N. van den Bergh, T. van den Broeck, M. Cumberbatch, N. Fossati, T. Gross, M. Lardas, M. Liew, P. Moldovan, I.G. Schoots, and P.M. Willemse. European Association of Urology 2017.
12. Gerald E. Hanks, Alexandra L. Hanlon, Timothy E. Schultheiss, Wayne H. Pinover, Benjamin M Ovsas, Barry E. Epstein, et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five-year outcomes, treatment optimization, and future directions. *I. J. Radiation Oncology*. 1998; 41 (3):501-510.

13. Maxwell V. Meng, Peter R. Carroll. Tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado. En: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C. Campbell- Walsh. Urología cáncer de próstata. Tomo 3.10ª ed. España: Panamericana; 2016. Pág. 2925-2942.
14. Holmberg L. Hill-Axelsson A, Helgesen F, et al. "A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer" *N Engl J Med* 2002; 347 (11):781-789.
15. Tatarzyn IV, Meldrum DR, Lu KH, Frumar AM, Judd HC. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flush. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 49(1):152-154.
16. Cabot AT. The question of castration for enlarged prostate. *Ann Surg.* 1896; 24(3):265-309.
17. Leuprolide Study Group. Leuprolide vs diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 1984; 311(2):1281-1286.
18. Burch PA. Prostate-specific antigen decline after withdrawal of low-dose megestrol acetate (letter). *J Clin Oncol*, 1999; 17(3): 1087-1088.
19. Huggins C, Hodges GV. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in Metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972; 22(4):232-240.
20. Charig CR, Rundle JS. Flushing. Long-term side effects of orchidectomy in treatment of prostatic cancer. *Urology.* 1989; 33 (3):175-178.
21. Hammond MG, Hatley L, Talbert LM. Hammond MG et al. A double blind study to evaluate the effect of methyl dopa on menopausal vasomotor flushes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58 (6): 1158-1160.
22. Gil B. I, Martínez S. J, Bianco F, Update of the treatment of advanced prostate cancer and management of its complications. *Med. clinica.* 2005; 125(17): 671-677.
23. Gerald E. Hanks, Alexandra L. Hanlon, Timothy E. Schultheiss, Wayne H. Pinover, Benjamin M Ovsas, Barry E. Epstein, et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five-year outcomes, treatment optimization, and future directions. I. *J. Radiation Oncology.* 1998; 41 (3):501-510.
24. Nishiyama T, Kanazawa S, Watanabe R, Terunuma M, Takahashi K. Influence of hot flashes on quality of life in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Int J Urol.* 2004; 11(9):735-741.
25. Kronenberg Fl. Hot flashes: phenomenology, quality of life and search for treatment options. *Exp Gerontol.* 1994; 29 (3-4): 319-336.
26. Ginsburg J. O'Reilly B. Climateric flushing in a man. *Brit Med J*, 1983;287(6387):262.
27. Savard MH, Savard J, Quesnel C, Ivers H. La influencia del tratamiento del cáncer de mama en la aparición de sofocos. *J Manejo de síntomas de dolor.* 2009; 37 (4): 687-697.

28. Canney PA, Hatton MQ. The prevalence of menopausal symptoms in patients treated for breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994; 6:297–299. [PubMed: 7826921]
29. Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A, Allen CI, Newcomb PA. Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:501–509. [PubMed: 12067774]
30. Carpenter JS. State of the science: Hot flashes and cancer. Part 1: Definition, scope, impact, physiology, and measurement. *Oncol Nurs Forum* 2005; 32:959–968. [PubMed: 16136194]
31. Carpenter JS. State of the science: Hot flashes and cancer. Part 2: Management and future directions. *Oncol Nurs Forum* 2005; 32:969–978. [PubMed: 16136195]
32. Carpenter JS, Andrykowski MA, Cordova M, et al. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: Prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer* 1998; 82:1682–1691. [PubMed: 9576289]
33. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as firstline therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19:2596–2606. [PubMed: 11352951]
34. Reichman BS, Green KB. Breast cancer in young women: Effect of chemotherapy on ovarian function, fertility, and birth defects. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994:125–129. [PubMed: 7999454]
35. Pasacreta JV, McCorkle R. Providing accurate information to women about tamoxifen therapy for breast cancer: Current indications, effects, and controversies. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25:1577–1583. [PubMed: 9802053]
36. Carpenter JS, Johnson D, Wagner L, Andrykowski M. Sofocos y resultados relacionados en sobrevivientes de cáncer de mama y mujeres de comparación emparejadas. *Foro de Oncol Nurs.* 2002; 29 (3): E16 - E2
37. Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A, Allen CI, Newcomb PA. Prevalencia y tratamiento de los síntomas de la menopausia entre las sobrevivientes de cáncer de mama. *J Manejo de síntomas de dolor.* 2002; 23(6):501-509.
38. Morales L, Neven P, Timmerman D, et al. Efectos agudos del tamoxifeno y los inhibidores de la aromataasa de tercera generación sobre los síntomas de la menopausia en pacientes con cáncer de mama. *Medicamentos contra el cáncer.* 2004; 15 (8): 753–760.
39. Schow DA, Renfer LG, Rozanski TA, Thompson IM. Prevalencia de sofocos durante y después de la terapia hormonal neoadyuvante para el cáncer de próstata localizado. *South Med J.* 1998; 91 (9): 855–857.

40. Spetz AC, Hammar M, Lindberg B, Spangberg A, Varenhorst E. Evaluación prospectiva de los sofocos durante el tratamiento con estrógeno parenteral o ablación androgénica completa para el carcinoma metastásico de próstata. *J Urol*. 2001; 166 (2): 517–520.
41. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoide: una revisión completa. *Acta Oncol*. 2003; 42 (7): 672–692.
42. Kronenberg F, Cote LJ, Linkie DM, Dyrenfurth I, Downey JA. Bochornos menopáusicos: cambios en las catecolaminas y LH termorreguladores, cardiovasculares y circulantes. *Maturitas*. 1984; 6 (1): 31–43.
43. Avis NE, Brockwell S, Colvin A. ¿Un síndrome menopáusico universal? *Am J Med*. 2005; 118 (12 Suppl 2): 37S - 46S.
44. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. Un estudio poblacional prospectivo de los síntomas de la menopausia. *Obstet Gynecol*. 2000; 96 (3): 351–358.
45. Lee MS, Kim KH, Choi SM, Ernst E. Acupuntura para el tratamiento de los sofocos en pacientes con cáncer de mama: una revisión sistemática. *Tratamiento para el cáncer de mama*. 2009; 115 (3): 497–503.
46. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL y col. Relación de los factores demográficos y de estilo de vida con los síntomas en una población multirracial / étnica de mujeres de 40 a 55 años. *Soy J Epidemiol*. 2000; 152 (5):463-473.
47. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Tabaquismo, masa corporal y sofocos en mujeres de mediana edad. *Obstet Gynecol*. 2003; 101 (2): 264–272.
48. Kuh DL, Wadsworth M, Hardy R. La salud de la mujer en la mediana edad: la influencia de la menopausia, los factores sociales y la salud en la vida anterior. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104 (8): 923–933.
49. Avis NE, Crawford SL, McKinlay SM. Factores psicosociales, conductuales y de salud relacionados con la sintomatología de la menopausia. *La salud de la mujer*. 1997; 3 (2): 103–120.
50. Longcope C, Johnston CC., Jr Dinámica de andrógenos y estrógenos en mujeres pre y posmenopáusicas: una comparación entre fumadores y no fumadores. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67 (2): 379–383.
51. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Aumento de la 2-hidroxilación del estradiol como posible mecanismo para el efecto antiestrogénico del tabaquismo. *N Engl J Med*. 1986; 315 (21): 1305–1309.
52. Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Los componentes del humo del cigarrillo inhiben la aromatasa de las células de la granulosa humana. *Fertil Steril*. 1986; 46 (2): 232–236.

53. Crandall CJ, Crawford SL, Gold EB. La prevalencia de síntomas vasomotores se asocia con polimorfismos en las enzimas y receptores que metabolizan esteroides sexuales. *Am J Med.* 2006; 119 (9A): S52 - S60.
54. Schneider BP, Radovich M, Flockhart DA, et al. Estudio exploratorio que evalúa la asociación de polimorfismos de genes de angiogénesis con sofocos. Tratamiento para el cáncer de mama. 2009; 116 (3): 543–549.
55. Schwingl PJ, Hulka BS, Harlow SD. Factores de riesgo de los sofocos menopáusicos. *Obstet Gynecol.* 1994; 84 (1): 29–34.
56. Whiteman MK, Staropoli CA, Benedict JC, Borgeest C, Flaws JA. Factores de riesgo de sofocos en mujeres de mediana edad. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12 (5): 459–472.
57. Woods NF, Mitchell ES, Viernes H, Janssen P, Farrin F. CYP17, CYP19, y polimorfismos y síntomas de ESR durante la transición menopáusica: observaciones del Seattle Midlife Women's Health Study. Trabajo presentado en: Reunión de la Sociedad Norteamericana de Menopausia; octubre de 2004; Washington, DC.
58. Massad-Costa AM, Nogueira-de-Souza NC, de Carvalho CV, et al. Polimorfismo CYP17 y sofocos en mujeres posmenopáusicas. *Climatérico.* 2008; 11 (5): 404–408.
59. Nogueira RC, Costa AM, Silva ID, et al. Influencia del polimorfismo CYP17 en los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas: un estudio piloto. *Climatérico.* 2011; 14 (5): 537–543.
60. Visvanathan K, Gallicchio L, Schilling C, et al. Polimorfismos de genes del citocromo, estrógenos séricos y sofocos en mujeres de mediana edad. *Obstet Gynecol.* 2005; 106 (6): 1372-1381.
61. Lo Presti A, Ruvolo G, Gancitano RA, Cittadini E. Función ovárica después de la radiación y la quimioterapia para el cáncer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 113 (Supl. 1): S33 - S40.
62. Kouriefs C, Georgiou M, Ravi R. Sofocos y cáncer de próstata: patogenia y tratamiento. *BJU Int.* 2002; 89 (4): 379–383.
63. Holzbeierlein JM, Castle E, Thrasher JB. Complicaciones de la terapia de privación de andrógenos: prevención y tratamiento. *Oncología (Williston Park)* 2004; 18 (3): 303–309.
64. Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Diagnóstico diferencial de los sofocos. *Maturitas.* 1997; 27 (3): 203–214.
65. Freedman RR. Capítulo 14: sofocos menopáusicos. En: Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, editores. *Menopausia: biología y patobiología.* San Diego: Academic Press; 2000. págs. 215-227.
66. Freedman RR. Fisiología de los sofocos. *Am J Hum Biol.* 2001; 13 (4): 453–464.
67. Rossmannith WG, Ruebberdt W. ¿Qué causa los sofocos? El origen neuroendocrino de los síntomas vasomotores en la menopausia. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25 (5): 303–314.

68. Carpenter JS, Gautam S, Freedman RR, Andrykowski M. Ritmo circadiano de sofocos registrados objetivamente en sobrevivientes de cáncer de mama posmenopáusicas. *Menopausia* 2001; 8 (3): 181–188.
69. Freedman RR, Krell W. Zona nula termorreguladora reducida en mujeres posmenopáusicas con sofocos. *Soy J Obstet Gynecol*. 1999; 181 (1): 66–70.
70. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Temperatura corporal central y ritmo circadiano de los sofocos en mujeres menopáusicas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80 (8): 2354–2358.
71. Freedman RR, Woodward S. Temperatura corporal central durante los sofocos menopáusicos. *Fertil Steril*. 1996; 65 (6): 1141–1144.
72. Sociedad Norteamericana de Menopausia N. *Práctica de la menopausia: Guía para médicos*. 4. Mayfield Heights, OH: Sociedad Norteamericana de Menopausia; 2010.
73. Freedman RR, Blacker CM. El estrógeno eleva el umbral de sudoración en mujeres posmenopáusicas con sofocos. *Fertil Steril*. 2002; 77 (3): 487–490.
74. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Sofocos y sudores nocturnos menopáusicos: ¿dónde estamos ahora? *Climatérico*. 2011; 14 (5): 515–528.
75. Berendsen HH. El papel de la serotonina en los sofocos. *Maturitas*. 2000; 36 (3): 155–164.
76. Stearns V, Ullmer L, López JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes D. Sofocos. *Lanceta*. 2002; 360 (9348): 1851–1861.
77. Gonzales GF, Carrillo C. Niveles de serotonina en sangre en mujeres posmenopáusicas: efectos de la edad y los niveles séricos de estradiol. *Maturitas*. 1993; 17 (1): 23–29.
78. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Tworek H, Hissin P, Wang K. El estrógeno aumenta la actividad serotoninérgica en mujeres posmenopáusicas. *Psiquiatría Biol*. 1995; 37 (7): 434–441.
79. Lu NZ, Bethea CL. Regulación de esteroides ováricos de la unión al receptor 5-HT1A y activación de la proteína G en monas. *Neuropsicofarmacología*. 2002; 27 (1): 12–24.
80. Chen Y, Lu X, Huang Y, Xin X, Ye X. Cambios en las concentraciones plasmáticas de los metabolitos precursores de la serotonina en mujeres posmenopáusicas con sofocos. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2002; 37 (12): 726–728.
81. Carpenter JS, Yu M, Wu J, et al. Evaluación del papel de la serotonina en los sofocos posteriores al cáncer de mama la depleción aguda de triptófano. *Menopausia* 2009; 16 (4): 644–652.
82. Hay DL, Poyner DR. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina, adrenomedulina y rubor. *Maturitas*. 2009; 64 (2): 104–108.
83. Chen JT, Hirai Y, Seimiya Y, Hasumi K, Shiraki M. Rubores menopáusicos y péptido relacionado con el gen de la calcitonina. *Lanceta*. 1993; 342 (8862): 49.

84. Valentini A, Petraglia F, De Vita D, et al. Cambios en los niveles plasmáticos de péptidos relacionados con el gen de la calcitonina en mujeres posmenopáusicas. *Soy J Obstet Gynecol*. 1996; 175 (3 Pt 1): 638–642.
85. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Hormone profiles after the menopause. *Br Med J*. 1976; 2(6039):784-787.
86. Burch PA. Prostate-specific antigen decline after withdrawal of low-dose megestrol acetate (letter). *J Clin Oncol*, 1999; 17(3): 1087-1088.
87. Shamash J, Davies A, Ansell W, et al. A phase II study investigating the re-induction of endocrine sensitivity following chemotherapy in androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer*. 2008; 98(1):22-24.
88. Holdaway IM, Ibbertson HK, Croxson MS, et al. Treatment of metastatic prostate cancer with depot LH-RH analogue Zoladex. *Prostate*. 1988; 12 (2):119-127.
89. Béland G, Elhilali M, Fradet Y, et al. Total androgen blockade vs castration in metastatic cancer of the prostate. *Hormonal Therapy of prostatic Disease: Basic and Clinical Aspects*. 35. Proceeding of an-International Symposium. Milan, Italy April 6- 8. Medicom, 1987; 243A: 391-400.
90. Albertazzi P. Nonadrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms. *J Br Menopause Soc*. 2006; 12(1):7-11.
91. Curcio JJ, Kim LS, Wollner D, Pockaj BA. The potential role of 5-Hydroxytryptophan for hot flash reduction: A hypothesis. *Altern Med Rec*. 2005; 10(3): 216-221.
92. Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alfa2 –adrenergic mechanism in menopausal hot flushes. *Obstet Gynecol*. 1990; 76(4):573-578.
93. Beckman AI. Effect of intrahypothalamic norepinephrine on thermoregulatory responses in the rat. *Am J Physiol*. 1970; 218(8):1596-1604.
94. Kouriefs C, Georgiou M, Ravi R. Hot flushes and prostate cancer: pathogenesis and treatment. *BJU International*. 2002; 89 (4):379-383.
95. Meldrum DR, Defazio JD, Erlik Y, et al. Pituitary hormones during the menopausal hot flash. *Obstet Gynecol*. 1984; 64(6): 752-756.
96. Casper RF, Yen SS, Wilkes MM. Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science*. 1979; 205(4408):823-825.
97. Linsell CR, Lightman SL. Postmenopausal flashes: studies of chronological organisation. *Psychoneuroendocrinology*. 1983; 8 (4):435-440.
98. Daw E. Luteinizing hormone (LH) changes in female undergoing artificial menopause. *Curr Med Res Opin*. 1974; 2(5):256-259.

99. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006; 295(17):2057–2071. [PubMed: 16670414]
100. Bardia A, Novotny P, Sloan J, Barton D, Loprinzi C. Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: A pooled analysis. *Menopause*. 2009; 16(3):000–000.
101. Mitchell, SA.; Friese, CR. [Accessed 10/17/2012, 2012.] ONS PEP (Putting Evidence into Practice) weight of evidence classification schema: decision rules for summative evaluation of a body of evidence. 2012.
102. Loprinzi CL, Diekmann B, Novotny PJ, Stearns V, Sloan JA. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: a discussion of trial duration. *Menopause*. 2009; 16(5):883–887. [PubMed: 19295449]
103. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 356(9247):2059–2063. [PubMed:11145492]
104. Loprinzi CL, Pisansky TM, Fonseca R, et al. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *J Clin Oncol*. 1998; 16(7):2377–2381. [PubMed:9667254]
105. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(1):30–39. [PubMed:15632378]
106. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist*. 2007; 12(1):124–135. [PubMed: 17227907]
107. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol*. 2010; 28(20):3278–3283. [PubMed: 20498389]
108. Pérez DG, Loprinzi CL, Barton DL, et al. Pilot evaluation of mirtazapine for the treatment of hot flashes. *J Support Oncol*. 2004; 2(1):50–56. [PubMed: 15330372]
109. Aguirre W, Chedraui P, Mendoza J, Ruilova I. Gabapentin vs. low-dose transdermal estradiol for treating post-menopausal women with moderate to very severe hot flashes. *Gynecol Endocrinol*. 2010; 26(5):333–337. [PubMed: 20050764]
110. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003; 101(2):337–345. [PubMed: 12576259]
111. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006; 108(1):41–48. [PubMed:16816054]

112. Bergmans MG, Merkus JM, Corbey RS, Schellekens LA, Ubachs JM. Effect of bellergal retard on climacteric complaints: a double-blind, placebo-controlled study. *Maturitas*. 1987; 9(3):227–234. [PubMed: 3323851]
113. Leberherz TB, French L. Nonhormonal treatment of the menopausal syndrome. A double-blind evaluation of an autonomic system stabilizer. *Obstet Gynecol*. 1969; 33(6):795–799. [PubMed:4890348]
114. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med*. 1994; 331(6):347–352. [PubMed: 8028614]
115. Goodwin JW, Green SJ, Moynour CM, et al. Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: Southwest Oncology Group Study 9626. *J Clin Oncol*. 2008; 26(10):1650–1656. [PubMed: 18375894]
116. Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what does not. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005; 14(7):634–649. [PubMed: 16181020]
117. Burdette JE, Liu J, Chen SN, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem*. 2003; 51(19):5661–5670. [PubMed:12952416]
118. Shams T, Setia MS, Hemmings R, McCusker J, Sewitch M, Ciampi A. Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis. *Altern Ther Health Med*. 2010; 16(1):36–44. [PubMed: 20085176]
119. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 1998; 16(2):495–500. [PubMed: 9469333]
120. Lipov E, Lipov S, Stark JT. Stellate ganglion blockade provides relief from menopausal hot flashes: a case report series. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005; 14(8):737–741. [PubMed:16232106]
121. Pachman DR, Barton D, Carns PE, et al. Pilot evaluation of a stellate ganglion block for the treatment of hot flashes. *Support Care Cancer*. 2011; 19(7):941–947. [PubMed: 20496155]
122. Haest K, Kumar A, Van Calster B, et al. Stellate ganglion block for the management of hot flashes and sleep disturbances in breast cancer survivors: an uncontrolled experimental study with 24 weeks of follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23(6):1449–1454. [PubMed: 22039079]
123. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for treating menopausal hot flashes: a systematic review. *Climacteric*. 2009; 12(1):16–25. [PubMed: 19116803]
124. Lee MS, Kim K-H, Choi S-M, Ernst E. Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 115(3):497–503. [PubMed:18982444]
125. Borud EK, Alraek T, White A, Grimsgaard S. The Acupuncture on Hot Flashes Among Menopausal Women study: observational follow-up results at 6 and 12 months. *Menopause*. 2010; 17(2):262–268. [PubMed: 20009958]

126. Williamson J, White A, Hart A, Ernst E. Randomised controlled trial of reflexology for menopausal symptoms. *BJOG*. 2002; 109(9):1050–1055. [PubMed: 12269681]
127. Aiello EJ, Yasui Y, Tworoger SS, et al. Effect of a yearlong, moderate-intensity exercise intervention on the occurrence and severity of menopause symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2004; 11(4):382–388. [PubMed: 15243275]
128. Ogwumike OO, Sanya AO, Arowojolu AO. Endurance exercise effect on quality of life and menopausal symptoms in Nigerian women. *African J Med Med Sci*. 2011; 40(3):187–195.
129. Lee MS, Kim JI, Ha JY, Boddy K, Ernst E. Yoga for menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause*. 2009; 16(3):602–608. [PubMed: 19169169]
130. Carson JW, Carson KM, Porter LS, Keefe FJ, Seewaldt VL. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. *Support Care Cancer*. 2009; 17(10):1301–1309. [PubMed: 19214594]
131. Tremblay A, Sheeran L, Aranda SK. Psychoeducational interventions to alleviate hot flashes: a systematic review. *Menopause*. 2008; 15(1):193–202. [PubMed: 17589375]
132. Stevenson DW, Delprato DJ. Multiple component self-control program for menopausal hot flashes. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1983; 14(2):137–140. [PubMed: 6352742]
133. William I, Aimee K. Johnson, Gary R. Elkins, Julie L. Otte, Debra S. Burns. Risk Factors, Pathophysiology, and Treatment of Hot Flashes in Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013 May; 63(3): 167–192. doi:10.3322/caac.21171.
134. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17:584–587. [PubMed: 16443612]
135. Holmberg L, Anderson H. HABITS (¿hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: Trial stopped. *Lancet* 2004; 363:453–455. [PubMed: 14962527]
136. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized.
137. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer Related Fatigue. Version 1.2011 [En línea] 2011 [Acceso 1 de marzo de 2012]. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines. Asp
138. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Morrow GR. Cancer-related fatigue: The scale of the problem. *Oncologist* 2007; 12 (Suppl 1):4-10. Doi: 10.1634/theoncologist.12-S1-4.
139. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002; 38(1):27- 43. Doi:10.1016/S0959-8049(01)00332-X

140. Bower JE, Ganz PA, Desmond DA, Bernards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: A longitudinal investigation. *Cancer* 2006; 106:751-8. Doi: 10.1002/ cncr.21671.
141. Díaz N, Menjón S, Rolfo C, García-Alonso P, Carulla J, Magro A, et al. Patients' perception of cancer-related fatigue: results of a survey to assess the impact on their everyday life. *Clin Transl Oncol* 2008; 10:753- 57. Doi:10.1007/s12094-008-0282-x
142. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Karen M, Mustian, Kevin, Fiscella, Gary R, Morrow. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12 (Suppl 1):22- 34. Doi:10.1634/theoncologist.12-S1-22.
143. Barsevick A, Frost M, Zwinderman A, Hall P, Halyard M, GENEQOL Consortium. I'm so tired: Biological and genetic mechanisms of cancer-related fatigue. *Qual Life Res* 2010; 19 (10):1419-27. Doi: 10.1007/ s11136-010-9757-7.
144. Sephton S, Spiegel D. Circadian disruption in cancer: ¿a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain Behav Immun* 2003; 17:321-8. Doi: 10.1016/ S0889-1591(03)00078-3.
145. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Fahey JL, Cole SW. T-cell homeostasis in breast cancer survivors with persistent fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1165-8. Doi:10.1093/jnci/djg0019.
146. Butler JM, Jr., Case LD, Atkins J, Frizzell B, Sanders G, Griffin P, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1496-1501.
147. Hanna A, Sledge G, Mayer ML, Hanna N, Einhorn L, Monahan P, et al. A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. *Support Care Cancer* 2006; 14:210-215. Doi: 10.1007/s00520- 005-0857-9.
148. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, Jerome Zeldis, Herbert Faleck, Zhinuan Yu, et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the Treatment of fatigue after cancer chemotherapy: A randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38:650-62. Doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.03.011.
149. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe J, Raubertas RF, Andrews PL, Flynn PJ, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2003; 21:4365-41.
150. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, Mustian KM, Griggs JJ, Matteson SE, et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89:243-9. Doi: 10.1007/ s10549-004-2175-1.
151. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: A prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:751-4.

152. Bruera E, Ernst S, Hagen N Spachynski K, Belzile M, Hanson J et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: A randomized, double-blind, crossover study. *Cancer Prev Control* 1998; 2:74-8.
153. Dimeo FC, Tzolmann MH, Bertz H Kanz L, Mertelsmann R, Keul J. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer* 1997; 79:1717- 22. Doi: 10.1002/(SICI) 1097- 0142(19970501)79:9<1717: AID-CNCR12>3.0.CO;2-0.
154. Dolbeault S, Cayrou S, Bredart A Viala AL, Desclaux B, Saltel P, et al. The effectiveness of a psycho-educational group after early-stage breast cancer treatment: Results of a randomized French study. *Psychooncology* 2009; 18:647-56. Doi: 10.1002/pon.1440.
155. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK. Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12 (suppl 1): 52- 67. Doi: 10.1634/theoncologist.12-S1-52.
156. Portenoy RK, Itri IM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999; 4 (1):1-10.
157. Silberfarb PM, Hauri PJ, Oxman TE, Schnurr P. Assessment of sleep in patients with lung cancer and breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:997-1004.
158. Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2001; 10 (4): 245-55.
159. Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med.* 2002; 54 (9): 1309-21.
160. Fortner BV, Stepanski EJ, Wang SC, et al. Sleep and quality of life in breast cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24 (5): 471-80.
161. Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A, et al. Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23 (6): 501-9.
162. Caminero Rodríguez, A., & Pareja b, J. Bases anatómicas y neuroquímicas que explican la frecuente asociación de las cefaleas con el sueño: el paradigma de la cefalea hipópnica. *Revista de neurología*, 2008: 314-320.
163. Cardinali, D. P. (2007). *Neurociencia aplicada Sus fundamentos*. Agustín de Vedia, Buenos Aires, Argentina: Medica Panamericana.
164. Bermúdez, J. (2014). Enfermedad laboral relacionada a trastornos del sueño por alteración del ritmo circadiano (TSRC). A propósito de un caso. *Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual*, 31(1).

165. Castillo Rangel, C., Carrasco Alcántara, D., & Aguilar Roblero, R. (2014). Controladores del Tiempo y el Envejecimiento: Núcleo Supraquiasmático y Glándula Pineal. *Int. J. Morphol*, 409-414.
166. Romera, J. A., Cortés Cabrera, Á. & Sánchez Murcia, P. A. (2013). Bases moleculares de la selectividad de ligandos por receptores de melatonina. *Diana*, Vol 2 No.
167. Martínez Hiriart, B., Sánchez Morffiz, Y., Urra Torres, K., Thomas Michell, Y. D., & Burgos Sosa, J. L. (2012). Hormona de la oscuridad. *Rev Latinoamer Patol Clin*, V, 222-232.
168. Browne, C. A., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2012). An effective dietary method for chronic tryptophan depletion in two mouse strains illuminates a role for 5-HT in nesting behaviour. *Neuropharmacology*, 1903-1915.
169. Wyatt R., Kupfer D., Sjoerdsma A., Engelman K., Fram D., Snayder F. Effects of Ltryptophan (A natural sedative) on human sleep. *The Lancet*. 1970. 296:842-846.
170. Spinweber CL. L-tryptophan administered to chornic sleep-onset insomniacs: lateappering reduction of sleep latency. *Psychopharmacoly*. 1986. 90:151-5.
171. Stam H, Bultz B. The treatment of severe insomnia in cáncer patient. *J Behav Ther Exp* 1986; 17: 36-7.
172. Lee K, Cho M, Miaskowski C, Dodd M. Impaired sleep, and rhythms in persons with cancer. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 199-212.
173. Maté J, Gil F, Hollenstein MF, Gil F. Insomnio, ansiedad y depresión en el paciente oncológico. *Psiconcologia*. 2004.1(2-3): 211-230.
174. Salome M, Pareja J. Tratamiento del Insomnio. *Revista Terapeutica.Sistema Nacional de Salud*. 2008; 32(4): 116-122.
175. Escobar F, Echeverry J, Lorenzana P. Tratamiento farmacológico del insomnio. *Revista de la Facultad de Medicina. Colombia*. 2001; 49(3):147-154.
176. Wang D, Wennzehen L, Yang X, Wulong H, Weiquan W. Tryptophan for the sleeping disorder and mental symptom of new-type drug dependence. *Medicine*.2016; 95(28): e4135.
177. Beckmann H, Kaspers S. Serotonin precursors as an antidepressant: An overview [Serotonin-Vorstufen als Antidepressiva: eine Übersicht]. *Fortschritte Neurologie und Psychiatrie* 1983; 51:176-182.
178. Monti J Jantos H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. 2008 Chapter 29. Vol 172. 625-646.
179. Wu G, Aminoacid: metabolismo, funciones y nutrición. 2009; 37:1-17.
180. Hamon M, Bourgoin S, Artaud F, Glowinski J. The role of intraneuronal 5- HT and of tryptophan hydroxylase activation in the control of 5-HT synthesis in rat brain slices incubated in K + enriched medium. *Journal of Neurochemistry* 1979; 33: 1031-1042.

181. Boulosa O, Lopez-mato A. Actualización sobre neurotransmisión serotoninérgica. ALCMEON. 1997; 5(4).
182. Cowen, P.J. Serotonin receptor subtypes: Implications for psychopharmacology. *The British Journal of Psychiatry*, 159(Suppl 12), 7–14. <https://doi.org/10.1192/S0007125000296190>
183. Thomas DR. 5-HT_{5A} Receptors as a therapeutic target. *Pharmacol Ther* 2006; 111:707-714.
184. Figueres, G. (1997). Antidepressant drugs inhibit agical 5-hydroxytryptamine transporter (en inglés). *Eur Neurosel*; p. 228.
185. Female sexual side effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a descriptive clinical study of 33 patients", Shen WW, Hsu JH. *Int J Psychiatry Med*. 1995; 25(3):239-48.
186. Figueres, G. (1997). Antidepressant drugs inhibit agical 5-hydroxytryptamine transporter (en inglés). *Eur Neurosel*; p. 230.
187. Serotonin and the regulation of mammalian circadian rhythmicity", Morin LP. *Ann Med*. 1999 feb; 31(1):12-33.
188. Cubero J., Narciso D., Valero V., Rivero M., Rodríguez A., Barriga C. The oral administration of tryptophan improves the nocturnal rest in young animals. Correlations with melatonin. *Neuroendocrinology Letters*. 2006. In press.
189. Firk C, Markus CR. Mood and cortisol responses following tryptophan-rich hydrolyzed protein and acute stress in healthy subjects with high and low cognitive reactivity to depression. 2009; 28(3):266-71.
190. Curzon C et al. Availability of tryptophan to the brain and some hormonal and drug influence on it. *Advances in Biochemical Psychopharmacology* 1974; 10:263-271.
191. Fuxe K, Schubert J, Hokfelt G. Some aspects of interrelationship between central 5-hydroxytryptamine neurones and hormones. *Advances in Biochemical Psychopharmacology* 1974; 10: 67-74.
192. Handley SL, Miskin R C. The interaction of some kynurenine pathway metabolites with 5-hydroxytryptophane and 5-hydroxytryptamine". *Psychopharmacology* 1977; 51:305-309.
193. Borrego Hernando, Olga; Cabranes Díaz, José Antonio. *Función serotoninérgica y dimensiones de la personalidad*. Universidad Complutense de Madrid; 2005.
194. FAO/WHO/UNU. Energy and Protein Requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Technical Report Series no. 724, World Health Organization, Geneva, Switzerland; 1985
195. Dawn M R, Dawes M A, Charles W M, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty D M. L-Tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research, and therapeutic indications. *International Journal of Tryptophan Research* 2009; 2:45-60.
196. Carballido J, Tisaire J, Perulero N. Development of a questionnaire to evaluate the impact of hot flashes in quality of life in patients with advanced prostate cancer. The ESCAPA study. *Medicina Clínica*, 2008. 130:561-567.

197. Rodríguez C, Gascón P, García-Mata J, Colomer R, Cassinello J, Carulla J, et al. Validation of a new questionnaire to assess the patient perception of cancer-related fatigue (CRF): the Perform Questionnaire (PQ). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 19533.
198. Bastien C.H., Vallières A., Morin C.M.: Validation of the insomnia severity index as a clinical outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001; 2: pp. 297-307.
199. Fernández M.J., Rodríguez-Muñoz A, Vela-Bueno A., Olavarrieta Sara., et al. The Spanish version of the Insomnia Severity Index: A confirmatory factor analysis. *Sleep Medicine*, 2012. 13:207-210.
200. Savard M.H., Savard J., Simard S., Ivers H.: Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psychooncology* 2005; 14: pp. 429-441.
201. WHO (World Health Organization) World Atlas of Aging, World Health Organization Center for Health development, WHO Press, Kobe pp 1-138.
202. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial. A Report from the WHOQOL Group. *Qual Life Res* 2004; 13: 299-310.
203. Power M, Bullinger M, Harper A, The WHOQOL Group. The World Health Organization WHOQOL-100: tests of the universality of quality of life in 15 different cultural groups worldwide. *Health Psicol* 1999; 18: 495-505.
204. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
205. Freedman RR. Treatment of menopausal hot flashes with 5- hydroxytryptophan. *Maturitas*. 2010; 65 (4): 383–385.
206. Carpenter JS, Yu M, Wu J, et al. Evaluación del papel de la serotonina en los sofocos posteriores al cáncer de mama la depleción aguda de triptófano. *Menopausia* 2009; 16 (4): 644–652.
207. Vilar S. et al. Revisión del tratamiento actual de los sofocos inducidos por privación androgénica en el carcinoma prostático. *Actas Urol Esp* [online]. 2009, vol.33, n.4, pp.337-343. ISSN 0210-4806.
208. Hajak G., Huether G., Blanke J., Blomer M., Frey er C., Poeggeler, A., Reimer, A. The Influence of Intravenous L-tryptophan on Plasma Melatonin and Sleep in Men. *Pharmacopsychiatry*. 1991 enero; 24 (1): 17-20. DOI: 10.1055/s-2007-1014427. [PubMed: 2011617]
209. Huether G., Hajak G., Reimer, B., Poeggler, M. Blomer, M., Rodenbeck, A., Ruther E. The metabolic faste of infused L-tryptophan in men: possible clinical implications of the accumulation of circulating tryptophan and tryptophan metabolites. *Psychopharmacology*. 1992. 109: 422-432.
210. Silber BY, Schmitt JA. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34:387–407.
211. Williams I. F., MA A., MA G., et al. Risk Factors, Pathophysiology, and Treatment of Hot Flashes in Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63 (3): 167-192.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 10. Proyecciones del número de casos incidentes de cáncer, una bruta y tasas ajustadas a las poblaciones estándar mundial europea y nueva europea por tipo de cáncer en mujeres. España 2020.

TIPO TUMORAL	N	IC95% (N)	TB	IC95% (TB)	TAm	IC95% (TAm)	T Ae	IC95% (T Ae)	T Ane	IC95% (T Ane)
Cavidad Oral y Faringe	2.555	(2225 - 2906)	10,6	(9,2 - 12,1)	4,6	(4 - 5,3)	6,6	(5,8 - 7,6)	9,4	(8,2 - 10,7)
Esófago	475	(398 - 559)	2,0	(1,7 - 2,3)	0,8	(0,7 - 1)	1,2	(1 - 1,4)	1,7	(1,5 - 2,1)
Estómago	2.874	(2621 - 3140)	11,9	(10,9 - 13)	4,5	(4,1 - 4,9)	6,6	(6 - 7,2)	10,2	(9,3 - 11,1)
Colon	12.635	(10446 - 15218)	52,4	(43,4 - 63,2)	19,9	(16,5 - 24)	29,6	(24,5 - 35,5)	45,4	(37,6 - 54,6)
Recto	5.552	(4754 - 6430)	23,0	(19,7 - 26,7)	9,8	(8,4 - 11,4)	14,2	(12,1 - 16,4)	20,3	(17,4 - 23,5)
Colorectal	18.187	(15857 - 20915)	75,5	(65,8 - 86,8)	29,8	(26 - 34,1)	43,7	(38,3 - 50,1)	65,7	(57,4 - 75,4)
Hígado	1.624	(1395 - 1878)	6,7	(5,8 - 7,8)	2,4	(2 - 2,7)	3,6	(3,1 - 4,1)	5,8	(5 - 6,7)
Vesícula y vías biliares	1.454	(1247 - 1679)	6,0	(5,2 - 7)	1,8	(1,6 - 2,1)	2,8	(2,5 - 3,3)	5,0	(4,3 - 5,7)
Páncreas	3.954	(3551 - 4387)	16,4	(14,7 - 18,2)	5,7	(5,1 - 6,3)	8,6	(7,8 - 9,5)	14,0	(12,6 - 15,5)
Laringe	386	(322 - 459)	1,6	(1,3 - 1,9)	0,9	(0,7 - 1,1)	1,2	(1 - 1,4)	1,5	(1,2 - 1,8)
Pulmón	7.791	(7164 - 8476)	32,3	(29,7 - 35,2)	15,4	(14,1 - 16,9)	21,8	(20 - 23,8)	29,5	(27,1 - 32,2)
Melanoma de piel	3.672	(3018 - 4402)	15,2	(12,5 - 18,3)	8,6	(7 - 10,3)	11,3	(9,2 - 13,6)	13,9	(11,5 - 16,7)
Mama	32.953	(27883 - 38550)	136,8	(115,8 - 160)	72,9	(60,9 - 86)	98,9	(82,9 - 116,5)	123,5	(104,5 - 144,5)
Cérvix Uterino	1.972	(1616 - 2374)	8,2	(6,7 - 9,9)	5,2	(4,2 - 6,4)	6,7	(5,4 - 8,1)	7,6	(6,2 - 9,1)
Cuerpo Uterino	6.804	(5720 - 8008)	28,2	(23,7 - 33,2)	13,6	(11,3 - 16,2)	19,2	(16 - 22,7)	25,9	(21,7 - 30,6)
Ovario	3.645	(3206 - 4124)	15,1	(13,3 - 17,1)	7,6	(6,7 - 8,7)	10,6	(9,2 - 12)	13,7	(12 - 15,5)
Riñón (sin pelvis)	2.191	(1846 - 2574)	9,1	(7,7 - 10,7)	4,4	(3,7 - 5,2)	6,0	(5,1 - 7,1)	8,2	(6,9 - 9,6)
Vejiga urinaria	4.279	(3180 - 5733)	17,8	(13,2 - 23,8)	7,2	(5,3 - 9,7)	10,5	(7,8 - 14,1)	15,5	(11,6 - 20,8)
Encéfalo y sistema nervioso	2.152	(1885 - 2443)	8,9	(7,8 - 10,1)	4,9	(4,3 - 5,6)	6,3	(5,5 - 7,2)	8,2	(7,2 - 9,4)
Tiroides	4.180	(3943 - 4429)	17,4	(16,4 - 18,4)	12,2	(11,5 - 12,9)	15,0	(14,1 - 15,9)	16,6	(15,7 - 17,6)
Linfoma de Hodgkin	652	(568 - 744)	2,7	(2,4 - 3,1)	2,8	(2,4 - 3,2)	2,8	(2,4 - 3,2)	2,8	(2,4 - 3,2)
Linfomas no hodgkinianos	4.256	(3824 - 4722)	17,7	(15,9 - 19,6)	8,4	(7,6 - 9,3)	11,5	(10,4 - 12,8)	15,9	(14,2 - 17,6)
Mieloma	1.337	(1096 - 1609)	5,6	(4,5 - 6,7)	2,0	(1,6 - 2,4)	3,0	(2,5 - 3,6)	4,8	(4 - 5,8)
Leucemias	2.667	(2193 - 3213)	11,1	(9,1 - 13,3)	5,6	(4,7 - 6,7)	7,1	(5,9 - 8,5)	9,8	(8,1 - 11,7)
Otros	7.136	(6401 - 7921)	29,6	(26,6 - 32,9)	11,7	(10,7 - 12,9)	16,6	(15 - 18,2)	24,9	(22,5 - 27,5)
Todos excepto piel no mel.	117.196	(111165 - 123959)	486,5	(461,5 - 514,6)	233,0	(219,7 - 247,8)	321,6	(303,6 - 341,7)	434,0	(411,6 - 459,1)

TB: Tasa bruta. TAm: Tasa ajustada a la población estándar mundial. T Ae: Tasa ajustada a la población estándar europea. T Ane: Tasa ajustada a la nueva población estándar europea.

IC95%: Intervalo de credibilidad o de confianza al 95%

Todas las tasas están expresadas por 100.000 habitantes y año.

Fuente: Red Española de Registro de Cáncer.

Tabla 11. Proyecciones del número de casos incidentes de cáncer, tasa bruta y tasas ajustadas a las poblaciones estándar mundial, europea y nueva europea por tipo de cáncer en hombres. España 2020.

TIPO TUMORAL	N	IC95% (N)	TB	IC95% (TB)	TAm	IC95% (TAm)	TAe	IC95% (TAe)	TAne	IC95% (TAne)
Cavidad Oral y Faringe	6.049	(4679 - 7644)	26,2	(20,3 - 33,1)	13,1	(10,1 - 16,7)	18,9	(14,5 - 24)	26,6	(20,5 - 33,6)
Esófago	1.908	(1695 - 2144)	8,3	(7,3 - 9,3)	4,1	(3,6 - 4,6)	5,9	(5,2 - 6,6)	8,4	(7,5 - 9,5)
Estómago	4.703	(4253 - 5184)	20,4	(18,4 - 22,4)	9,0	(8,2 - 10)	13,5	(12,2 - 14,9)	21,3	(19,2 - 23,5)
Colon	17.433	(14847 - 20442)	75,5	(64,3 - 88,5)	32,7	(27,9 - 38,4)	49,6	(42,3 - 58,1)	79,7	(67,8 - 93,5)
Recto	8.611	(7519 - 9788)	37,3	(32,6 - 42,4)	17,4	(15,2 - 19,9)	25,7	(22,4 - 29,2)	38,5	(33,6 - 43,9)
Colorrectal	26.044	(23237 - 29275)	112,8	(100,6 - 126,8)	50,2	(44,8 - 56,3)	75,3	(67,2 - 84,5)	118,2	(105,3 - 133)
Hígado	4.971	(4275 - 5733)	21,5	(18,5 - 24,8)	10,6	(9 - 12,2)	15,3	(13,1 - 17,7)	22,1	(19 - 25,5)
Vesícula y vías biliares	1.521	(1196 - 1890)	6,6	(5,2 - 8,2)	2,7	(2,1 - 3,3)	4,1	(3,3 - 5,1)	7,0	(5,5 - 8,8)
Páncreas	4.384	(3897 - 4914)	19,0	(16,9 - 21,3)	8,5	(7,5 - 9,5)	12,7	(11,3 - 14,2)	19,9	(17,6 - 22,3)
Laringe	2.825	(2419 - 3272)	12,2	(10,5 - 14,2)	6,4	(5,4 - 7,4)	9,1	(7,7 - 10,5)	12,3	(10,5 - 14,2)
Pulmón	21.847	(20009 - 23799)	94,6	(86,6 - 103)	43,8	(40 - 47,8)	64,9	(59,4 - 70,8)	98,8	(90,3 - 107,7)
Melanoma de piel	2.507	(2034 - 3049)	10,9	(8,8 - 13,2)	5,6	(4,6 - 6,8)	7,8	(6,4 - 9,5)	11,0	(8,9 - 13,4)
Próstata	35.126	(28419 - 42492)	152,1	(123,1 - 184)	67,7	(53,9 - 82,8)	101,5	(81,5 - 123,4)	163,3	(131,7 - 198)
Testículo	1.310	(1192 - 1436)	5,7	(5,2 - 6,2)	6,0	(5,4 - 6,6)	6,2	(5,6 - 6,8)	5,8	(5,3 - 6,4)
Riñón (sin pelvis)	5.109	(4464 - 5817)	22,1	(19,3 - 25,2)	11,2	(9,8 - 12,8)	16,0	(14 - 18,3)	22,4	(19,5 - 25,5)
Vejiga urinaria	18.071	(16092 - 20202)	78,2	(69,7 - 87,5)	34,1	(30,3 - 38,2)	51,6	(46 - 57,7)	82,2	(73,1 - 92,1)
Encéfalo y sistema nervioso	2.263	(1996 - 2556)	9,8	(8,6 - 11,1)	5,8	(5,1 - 6,5)	7,5	(6,6 - 8,5)	10,0	(8,8 - 11,3)
Tiroides	1.124	(1009 - 1250)	4,9	(4,4 - 5,4)	3,3	(3 - 3,7)	4,1	(3,7 - 4,6)	4,8	(4,3 - 5,3)
Linfoma de Hodgkin	854	(751 - 965)	3,7	(3,3 - 4,2)	3,2	(2,8 - 3,6)	3,5	(3,1 - 4)	3,7	(3,3 - 4,2)
Linfomas no hodgkinianos	4.932	(4275 - 5658)	21,4	(18,5 - 24,5)	11,5	(10 - 13,2)	15,7	(13,6 - 18)	21,7	(18,8 - 25)
Mieloma	1.861	(1552 - 2209)	8,1	(6,7 - 9,6)	3,5	(2,9 - 4,1)	5,3	(4,4 - 6,2)	8,5	(7 - 10,1)
Leucemias	3.575	(3016 - 4213)	15,5	(13,1 - 18,2)	8,3	(7,1 - 9,7)	11,0	(9,4 - 12,9)	16,2	(13,7 - 19,2)
Otros	9.215	(8250 - 10254)	39,9	(35,7 - 44,4)	19,0	(17,1 - 21,1)	27,2	(24,5 - 30,2)	41,5	(37,1 - 46,2)
Todos excepto piel no mel.	160.198	(152087 - 169150)	693,7	(658,6 - 732,5)	327,6	(311 - 345,9)	477,1	(453 - 503,7)	725,5	(687,7 - 767,3)

TB: Tasa bruta. TAm: Tasa ajustada a la población estándar mundial. TAe: Tasa ajustada a la población estándar europea. TAne: Tasa ajustada a la nueva población estándar europea.

IC95%: intervalo de credibilidad o de confianza al 95%

Todas las tasas están expresadas por 100.000 habitantes y año.

Fuente: Red Española de Registro de Cáncer.

Tabla 12. Terapias farmacéuticas para los sofocs: nombre, clase, dosis diaria, efectos secundarios y contraindicaciones.

GENERIC (TRADE) NAME	CLASS	DAILY DOSE ^a	SIDE EFFECTS		CONTRAINDICATIONS ^b
			COMMON	RARE BUT SERIOUS SIDE EFFECTS	
Venlafaxine (Effexor)	AD	37.5-75 mg	Nausea, headache, somnolence, dry mouth, dizziness, insomnia, constipation.	Increased suicidality, infection, tachycardia.	
Desvenlafaxine (Pristiq)	AD	150 mg	Nausea, headache, dry mouth, hyperhidrosis, dizziness, insomnia, somnolence.	Increased suicidality, serotonin syndrome, neuroleptic malignant syndrome, elevated blood pressure, abnormal bleeding, mania/hypomania.	MAOIs.
Citalopram (Celexa)	AD	10-20 mg	Nausea, dry mouth, somnolence, insomnia.	Increased suicidality, tachycardia, migraine, pulmonary embolism.	MAOIs.
Paroxetine (Paxil)	AD	10-35 mg	Nausea, somnolence, dry mouth, headache, asthenia, constipation, dizziness, insomnia, ejaculatory disturbance.	Increased suicidality, neuroleptic malignant syndrome, serotonin syndrome, hallucination, slow heartbeat, anemia.	MAOIs, thioridazine, pimozide.
Fluoxetine (Prozac)	AD	20 mg	Nausea, headache, insomnia, nervousness, anxiety, somnolence, asthenia.	Neuroleptic malignant syndrome, serotonin syndrome, bronchospasm, stomach ulcer, hepatitis.	MAOIs, thioridazine, pimozide.
Sertraline (Zoloft)	AD	20-100 mg	Nausea, headache, insomnia, diarrhea, dry mouth, ejaculation failure, somnolence, dizziness.	Neuroleptic malignant syndrome, serotonin syndrome, hemorrhage, hepatitis, bleeding ulcer, fever.	MAOIs.
Mirtazapine (Remeron)	AD	30 mg	Somnolence, dry mouth, increased appetite, weight gain.	Increased suicidality, serotonin syndrome, erectile dysfunction, toxic epidural necrosis, hallucinations, seizure, partial transitory deafness.	MAOIs.
Modobemide (Manerix)	AD	150-300 mg	Headache, anxiety, blurred vision, dizziness, high blood pressure, irritability.	Aggressive behavior, chest pain, memory problems, difficulty with speech, depression.	Acute confusional state, tricyclic antidepressants.
Gabapentin, pregabalin (Neurontin)	AC	200-900 mg	Dizziness, somnolence, ataxia.	Severe allergic rash, behavior changes, confusion, difficult or painful urination, fever, memory problems, new or worsening mental or mood changes.	
Clonidine (Catapres)	AH	0.1 mg	Dry mouth, drowsiness, dizziness, constipation, sedation.	Bradycardia, congestive heart failure, agitation, anxiety.	
Methyldopa (Aldomet)	AH	375-1125 mg	Clinical edema or weight gain, nausea, dizziness, fatigue.	Involuntary choreoathetotic movements.	Hepatic disease, liver disorders, MAOIs.
Belladonna, ergotamine, phenobarbital (Bellergal)	BA	0.2 mg, 0.6 mg, 40 mg	Blurred vision, dry mouth, tingling, somnolence.	Difficulty breathing, nausea, vomiting, impaired vision, confusion.	Coronary or peripheral vascular disease, hypertension, impaired hepatic or renal function.
Progestins (Megace)	SH	40 mg	Diarrhea, weight gain, nausea, rash, hypertension.	Cardiomyopathy, leukopenia.	Pregnancy.
Tibolone (Livial)	SH	1.5-2.5 mg	Lower abdominal pain, abnormal hair growth, vaginal discharge/bleeding.	Increased risk of breast cancer, endometrial cancer, stroke.	Pregnancy, history of breast or endometrial cancer, liver disease.
Cyproterone (Androcur)	SH	100 mg	Somnolence, drowsiness, skin sensitivity to sunlight.	Bleeding, blistering, burning, coldness, or discoloration of skin.	Ethinyl estradiol, pregnancy, history of blood clots.
Adjunct therapy: zolpidem (Ambien)	SE	10 mg	Drowsiness, dizziness, and diarrhea.	Syncope, cerebrovascular disorder, hypertension, ataxia, euphoria.	

AD indicates antidepressant; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; AC, anticonvulsant; AH, antihypertensive; BA, barbiturate, ergot alkaloid, and anticholinergic. SH, steroid hormone; SE, sedative/hypnotic. ^aDaily dose taken from published trials. ^bContraindications (if available) are from the most recent US Food and Drug Administration label or trial publications. All agents are contraindicated in persons previously shown to be intolerant. . (Adaptado de William I. et al. *CA Cancer J Clin.* 2013).

Tabla 13. *Terapias nutraceuticas para los sofocos: nombre, dosis, efectos secundarios y contraindicaciones.*

COMMON (BOTANICAL) NAME	DAILY DOSE ^a	SIDE EFFECTS	CONTRAINDICATIONS ^b
Black cohosh (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	2.5-3150 mg	Gastrointestinal distress, cramping, headaches, rash, weight gain.	
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Up to 5400 mg of dry herb (or hypericin exact 20%-30%)	Insomnia, vivid dreams, restlessness, anxiety, irritability.	Coadministration of Vfend, Velcade, Viramune, Norvir, and drugs metabolized through cytochrome P450 enzymes.
Vitamin E (tocopherol)	800 IU	May worsen clotting problems in individuals whose levels of vitamin K are too low, speed vision loss in patients with retinitis pigmentosa, aggravate bleeding disorders, and increase the risk of prostate and head and neck cancer recurrence.	Heart disease, diabetes, and hypertension.
Vitamin B9 (folic acid)	5 mg	Anorexia, nausea, insomnia, irritability.	
Soy isoflavones	54 mg	Nausea, vomiting, gastrointestinal distress.	
Red clover (<i>Trifolium pratense</i>)	40-120 mg	Rash, muscle aches, headache, nausea, vaginal spotting.	
Flax seed (<i>Linum usitatissimum</i>)	25-410 mg	Bloating, gas, diarrhea, stomach aches, nausea.	

^a Dosis diarias extraídas de ensayos ^b Las contraindicaciones (si están disponibles) provienen de las últimas publicaciones de prueba de la FDA de EEUU. Todos los agentes están contraindicados en personas que previamente han demostrado ser intolerantes. (*Adaptado de William I. et al. CA Cancer J Clin. 2013*).

Tabla 14. Terapias farmacéuticas para los sofocos: niveles de evidencia y recomendaciones para uso en la práctica.

GENERIC (TRADE) NAME	LEVEL OF EVIDENCE	POPULATION	EVIDENCE BASE	USE?
Clonidine hydrochloride (Catapres)	Benefit balanced with harm. Ten studies reviewed in 2006, with 3 of fair quality, concerns over side effects.	Breast	Two fair-quality RCTs: one showed 37% reduction at 4 wk. ^{112,113} Comparative trials suggest that clonidine is well-tolerated in comparison with other agents.	Yes.
		Prostate	Positive case reports not confirmed with RCT. ¹¹⁴⁻¹¹⁶	No.
		Other	None.	No.
Methyldopa (Aldomet)	Effectiveness not established. Three poor-quality studies.	Breast	None.	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Belladonna, ergotamine, phenobarbital (Bellergal)	Effectiveness unlikely. Negative results in single RCT.	Breast	None.	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Progestins (Megace)	Benefit balanced with harm. Three studies show positive results; however, side effect profiles and long-term acceptability are concerns.	Breast	9-wk crossover study showed significant reduction in hot flashes, long-term follow-up showed 75% of participants reporting hot flashes after 3 y. ^{117,118} RCT of 40-mg dose reported >75% reduction in hot flashes. ¹¹⁹	Yes, caveats for side effects and risk.
		Prostate	9-wk crossover study showed significant reduction in hot flashes in 66 patients with prostate cancer. ¹¹⁷ Follow-up study showing patients still reporting hot flashes after 3 y. ¹¹⁸	Yes, caveats for side effects and risk.
		Other	None.	No.
Tibolone (Livial)	Effectiveness not established. Initial trials positive, LIBERATE trial suggests increased risk of breast cancer recurrence.	Breast	Three pilots and a large RCT in patients with breast cancer found tibolone alleviated symptoms; the RCT showed an increased risk of breast cancer recurrence. ¹²⁰⁻¹²³	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Cyproterone acetate (Androcur)	Effectiveness not established. Only one RCT.	Breast	None.	No.
		Prostate	Comparison study of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone showing a reduction of 83% in the cyproterone group with no significant difference from medroxyprogesterone. ⁹⁷	No.
		Other	None.	No.
Adjunct therapy: zolpidem (Ambien)	Effectiveness not established. Single study using zolpidem to augment venlafaxine.	Breast	Augment to venlafaxine improved sleep outcomes. ¹²⁴	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.

Tabla 14. Continuación.

GENERIC (TRADE) NAME	LEVEL OF EVIDENCE	POPULATION	EVIDENCE BASE	USE?
Venlafaxine hydrochloride (Effexor)	Recommended for practice. Strong evidence from multiple rigorously designed studies.	Breast	Three studies found reductions in hot flash frequency and severity. ⁹³⁻⁹⁵ Tolerability poor when dose is not tapered. ⁹⁶	Yes, cautions for side effects.
		Prostate	One pilot study including 5 patients with prostate cancer showed positive results. ⁹⁴ Results of RCT found venlafaxine is less effective than progestins. ⁹⁷	No.
		Other	None.	No.
Desvenlafaxine (Pristiq)	Likely to be effective. Two RCTs in non-cancer populations show support.	Breast	None.	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Citalopram hydrobromide (Celexa)	Recommended for practice. Multiple RCTs showing positive results, one longer-term study reported null findings.	Breast	Phase 3 controlled trial found significant reductions in hot flash frequency and severity. ⁹⁸	Yes.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Paroxetine hydrochloride (Paxil)	Likely to be effective. Two RCTs and 3 uncontrolled trials in breast and prostate cancer.	Breast	Uncontrolled trials and RCTs showed significant reduction in hot flash frequency and severity. ⁹⁹⁻¹⁰²	Yes, cautions for side effects.
		Prostate	Uncontrolled trial showed improvements in hot flash frequency, severity, mood, and anxiety. ¹⁰³	Yes, cautions for side effects.
		Other	None.	No.
Fluoxetine (Prozac)	Effectiveness not established. One RCT shows support.	Breast	Phase 3, RCT showed fluoxetine is superior to placebo. ¹⁰⁴	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Sertraline hydrochloride (Zoloft)	Effectiveness not established. Evidence mixed in 2 RCTs.	Breast	Results of initial RCT found 36% of patients had at least <50% reductions. ¹⁰⁵ Subsequent study was negative. ¹⁰⁶	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Mirtazapine (Remeron)	Effectiveness not established. Current studies are few and underpowered.	Breast	Nonrandomized and open-label trial showed significant reductions in hot flashes. ^{107,108}	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Moclobemide (Manerix)	Effectiveness not established. Single small-sample study.	Breast	None.	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Gabapentin, pregabalin (Neurontin)	Recommended for practice. Strong evidence from multiple rigorous studies.	Breast	Randomized multinstitutional trial of 900-mg dose showed <49% reduction in hot flash severity at wk 4, and 46% at wk 8. ¹⁰⁹	Yes, cautions for side effects.
		Prostate	Phase 3, double-blind, placebo-controlled trial showed <50% reduction in hot flashes, with results maintained 8 wk later. ^{110,111}	Yes, cautions for side effects.
		Other	None.	No.

ECA indica ensayo controlado aleatorio; Ensayo LIBERATE, ensayo Livial Intervención después del cáncer de mama: Criterios de valoración de eficacia, recurrencia y tolerabilidad. (Adaptado de William I. et al. CA Cancer J Clin. 2013).

Tabla 15. Terapias nutracéuticas para los sofocos: niveles de evidencia y recomendaciones para su uso en la práctica.

COMMON (TAXA)	LEVEL OF EVIDENCE	POPULATION	EVIDENCE BASE	USE?
Black cohosh (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	Not recommended for practice. Phase 3 trial failed to find significant effect.	Breast	Standard clinical trial failed to show superiority over placebo. ¹²⁵	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Effectiveness unlikely. Negative results at endpoint of single RCT.	Breast	RCT utilizing 900 mg of dry herb daily for 3 mo results in no significant difference in hot flash scores. ¹²⁶	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Homeopathic herbs (exact agents vary)	Not recommended for practice. Two RCTs failed to show benefits over placebo.	Breast	Although an uncontrolled study showed benefit, 2 RCTs of homeopathy failed to find benefits over placebo. ¹²⁷⁻¹²⁹	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Vitamin E	Effectiveness unlikely. Negative results at endpoint of single RCT; concerns of carcinogenicity.	Breast	Single well-designed crossover RCT showed subjective decrease in hot flashes in 120 patients with breast cancer. However, reduction amounted to average of one hot flash per d. ¹³⁰ Subsequent study showed only a 7% reduction in hot flashes from baseline compared with 40% with gabapentin. ¹³¹	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Vitamin B9	Effectiveness not established. Single study in healthy women yielded initially positive results.	Breast	None.	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Soy isoflavones	Effectiveness not established. Meta-analyses suggest improvement over placebo, but 2 RCTs in patients with breast cancer were negative.	Breast	2 RCTs found no evidence that soy was more effective than placebo. ^{132,133}	No.
		Prostate	One study failed to show benefit over placebo. ¹³⁴	No.
		Other	None.	No.
Red clover (<i>Trifolium pretense</i>)	Not recommended for practice. Only one study of fair quality reported a significant reduction; a recent 4-arm RCT did not exceed placebo.	Breast	None.	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Flax seed (<i>Linum usitatissimum</i>)	Not recommended for practice. Initial pilot study results were mixed, 3 RCTs were negative.	Breast	Phase 3, placebo-controlled randomized double-blind trial failed to show significant difference from placebo. ¹³⁵	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.

ECA indica ensayo controlado aleatorio. (Adaptado de William I. et al. *CA Cancer J Clin.* 2013).

Tabla 16. Terapias conductuales para los sofocos.

THERAPY	LEVEL OF EVIDENCE	POPULATION	EVIDENCE BASE	USE?
Acupuncture	Effectiveness not established. Results from multiple reviews suggest methodological weaknesses across multiple studies, leading to unconvincing supporting evidence.	Breast	Six RCTs, one RCT of acupuncture vs sham acupuncture reported a 50% reduction in hot flashes by the end of treatment and a 66% reduction at 12 wk of follow-up. ¹³⁶⁻¹⁴¹	No.
		Prostate	Two uncontrolled trials were positive. ^{142,143}	No.
		Other	None.	No.
Reflexology	Not recommended for practice. Single RCT reported null findings.	Breast	None.	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Exercise	Effectiveness not established. Multiple RCTs failed to provide convincing results for efficacy; many trials were underpowered.	Breast	None.	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Yoga	Effectiveness not established. Efficacy for hot flashes is not yet supported. Clinical significance of positive outcomes not substantiated.	Breast	Randomized wait-list-controlled study showed significant improvements relative to control in hot flash frequency and severity, joint pain, fatigue, sleep disturbance, bother, and vigor, with improvements maintained at 3 mo of follow-up. Total hot flash score reduction (31%) was within the range found in placebo used in medication trials. ¹⁴⁴	Yes.*
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Relaxation training	Effectiveness not established. Insufficiently powered RCTs to evaluate specific dose and type of relaxation training that alleviates hot flashes. Clinical significance of outcomes not substantiated.	Breast	RCT of single-session relaxation training and daily practice recordings vs a no-treatment control showed improvements in the treatment condition of 22% fewer hot flashes at end of one mo with improvement maintained at 3 mo of follow-up. ¹⁴⁵	Yes.*
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Paced respiration	Effectiveness not established. Insufficiently powered RCTs to evaluate specific dose and type of relaxation training that alleviates hot flashes. Clinical significance of outcomes not substantiated.	Breast	A 16-wk, 3-group RCT of paced respiration found no significant differences in hot flash frequency, severity, or bother at 8 wk or 16 wk after randomization. Statistically significant differences in secondary did not achieve clinical significance. ¹⁴⁶	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Clinical hypnosis	Likely to be effective. Results from several studies were positive; recent large-sample RCT was positive.	Breast	Two studies in patients with breast cancer, ^{147,148} one study with 51 patients with breast cancer randomized to clinical hypnosis vs wait-list control showed 68% reductions in hot flashes in hypnosis condition.	Yes.*
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Mindfulness-based stress reduction	Effectiveness not established.	Breast	Randomized wait-list-control trial showed no differences at endpoint and small improvements (27% vs 11% in control) at 3 mo of follow-up. ¹⁴⁹	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.
Psychoeducation/CBT	Effectiveness not established.: Insufficient trials to establish efficacy, clinical significance of outcomes not substantiated.	Breast	RCT in 3 arms (group CBT, self-help CBT, and no treatment control) showed significant reductions in night sweats in group and self-help CBT conditions. hot flash reductions were nonsignificant vs control. ¹⁵⁰	No.
		Prostate	None.	No.
		Other	None.	No.

ECA indica ensayo controlado aleatorio; TCC, terapia cognitivo-conductual. a Sí: recomendado sobre la base de los resultados iniciales, sin efectos secundarios y resultados secundarios positivos, pero aún no está basado en pruebas. (Adaptado de William I. et al. *CA Cancer J Clin.* 2013).

Tabla 17. Benzodiacepinas e inadazopirinas.

Fármaco	Indicación	Dosis inicio	Vida media eliminación	Inicio acción	Metabolitos activos	Comentarios
Duración corta						
Midazolam	Insomnio Ansiedad	VO 7,5 mg SC 2,5-5 mg ICSC 0,5 mg/h EV 2,5-5 mg/h	2,5 h En ICSC 10 h	Rápida	Sí	En dosis única es entre 2-3 veces más potente que diazepam En insuficiencia renal se produce acumulación
Zolpidem	Insomnio	5-10 mg/VO	2,4 h	Rápida	No	En insuficiencia hepática la vida media se alarga a 10 horas Es una imidazopirina, indicado en apneas del sueño
Duración media						
Alprazolam	Ansiedad	0,25-0,50 mg/8 h /VO	12-15 h	Media	Sí	Indicado crisis de angustia
Flunitrazepam	Insomnio	1 mg/VO	16-35 h	Media	Sí	La comida interfiere su absorción
Lorazepam	Ansiedad Insomnio	1 mg/VO	12-15 h	Media VO Rápida SL	No	Indicado en insuficiencia hepática Útil en antiemesis
Oxazepam	Ansiedad	10 mg/VO	6-20 h	Lenta	No	Útil en insuficiencia hepática
Duración prolongada						
Clorazepato	Ansiedad	5-10mg/12 h/VO	40 h	Rápida	Sí	
Diazepam	Ansiedad Insomnio	5-10mg/12-24 h/VO	20-100 h	Rápida	Sí	Precaución en administración prolongada en ancianos
Flurazepam	Insomnio	15-30mg/VO	47-160 h	Rápida	Sí	
clonazepam	Ansiedad	0,5mg/8-12h/VO	20-60 h	Media	Sí	Útil en crisis de ansiedad Alta potencia Utilizado en dolor/epilepsia


Importante

- Todas las benzodiacepinas poseen un efecto ansiolítico, hipnótico, relajante muscular y anticonvulsivante variable y dependiente de la dosis.
- La supresión brusca puede producir efectos de privación, especialmente tras administraciones prolongadas.
- Las benzodiacepinas pueden precipitar o empeorar el cuadro de Delirium.
- Se debe siempre ajustar la dosis según la respuesta.
- Las benzodiacepinas deben utilizarse con extremo cuidado en pacientes que retienen carbónico, pudiendo ser fatal en el síndrome de apnea del sueño y en la miastenia gravis.
- En las encefalopatías pueden producir somnolencia excesiva y confusión; especialmente en la encefalopatía hepática.

Adaptado de Maté J, Gil F, Hollenstein MF, Porta J, 2004.

ANEXOS

ANEXO I. Aceptación del Comité de Ética de Principado de Asturias.



**SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS**

Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias
Avd. De Roma s/n
33011 Oviedo
Tfno: 985107927/985108028
e-mail: ceicr_asturias@hca.es

Oviedo, 29 de Junio de 2018

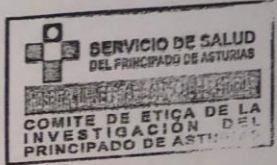
El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº162/18, titulado: "EL TRIPTOFANO COMO TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS (SOFOCOS-INSOMNIO-ASTENIA) DE LA HORMONOTERAPIA Y /O RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA, MAMA Y GINECOLOGICOS". Investigadora Principal, Dra Johanna del Carmen Peña Viñas, Sº de Oncología Radioterápica del HUCA.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Los Consentimientos informados deberán firmarse por duplicado (para dejar constancia de ello) y una copia deberá ser archivada con la documentación del estudio.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Mauricio Telenti Asensio
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



ANEXO II: Hoja de información al paciente y consentimiento informado

ESTUDIO OBSERVACIONAL CON L-TRIPTOFANO EN CANCER DE MAMA, PROSTATA Y GINECOLOGICO.

Su médico le propone participar en un estudio observacional y él le explicara en qué consiste. En los estudios clínicos se incluyen únicamente personas que desean participar en ellos. Por favor, tome con calma su decisión de participar. Puede consultar con sus familiares y amigos y con su médico de atención primaria. También puede consultar con el equipo médico que le atiende si lo precisa.

¿Por qué me piden que participe en este estudio de investigación?

Le piden que participe en este estudio porque tiene cáncer de mama, próstata o ginecológico, y presenta síntomas como sofocos, astenia o insomnio derivado de los tratamientos a los cuales ha sido sometido, y precisa de tratamiento de L-Triptófano.

¿Quién está llevando a cabo el estudio?

Se trata de un estudio en el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Central de Asturias.

¿Por qué se está haciendo este estudio de investigación?

Se sabe por estudios previos que dar un tratamiento no hormonal a pacientes con alteraciones en sueño- vigilia, sofocos y astenia, mejora su calidad de vida.

¿Qué pasará si participo en este estudio de investigación?

Participar en este estudio no supone ninguna diferencia respecto a los controles y estudios que se le hubieran realizado. Los pacientes pueden recibir terapia hormonal, radioterapia y/o quimioterapia si sus médicos (oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos) deciden que es necesario. Para recibir el tratamiento acudirá una vez al mes, al Servicio de Oncología Radioterápica.

Se analizará la eficacia del mismo, los efectos secundarios acorto y a largo plazo. Los resultados que se obtengan del estudio ayudaran a los médicos a controlar mejor los efectos secundarios derivados de los tratamientos a los cuales son sometidos los pacientes y podrán ayudar en el futuro a otras pacientes con esta misma patología.

¿Cuánto tiempo voy a permanecer en el estudio?

Permanecerá en el estudio durante el tratamiento con L-Triptófano. Los controles serán muy sencillos y se someterá a pruebas analíticas.

¿Puedo dejar de participar en el estudio?

Si, usted puede retirarse en cualquier momento. Solo debe comunicárselo a su médico él le explicara cómo hacerlo sin perjuicio para usted.

¿Qué efectos secundarios o riesgos puedo esperar por participar en el estudio?

Como consecuencia del tratamiento con L- Triptófano usted puede tener efectos secundarios. La mayoría se nombran a continuación, pero la intensidad de estos varia de una persona a otra. Puede presentar acidez, dolor estomacal, eructos y gas, náuseas, vómitos, diarrea y falta de apetito. Puede también producir debilidad muscular.

Debe hablar con el médico oncólogo radioterápico del estudio acerca de cualquier efecto secundario que experimente mientras este participando en el mismo.

¿Qué otras opciones tengo si no participo en este estudio?

Si no participa en el estudio usted recibirá el tratamiento pautado para su enfermedad, en nuestro centro.

¿Se mantendrá en privado mi información médica?

La confidencialidad de sus datos está garantizada y no existe nada que permita su identificación individual en ninguno de los documentos del estudio. Sus datos personales están codificados y el código de identificación tan solo será conocido por el (los) investigador(es) principal(es). No obstante, su información personal puede ser revelada si la

ley lo exige. Si la información que se obtiene de este estudio se publica o se presenta en una reunión científica, no se utilizará ni su nombre ni su información personal.

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este ensayo se rige por la ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, teniendo usted los derechos que la citada ley le reconoce. En cualquier momento podrá usted ejercer su derecho al acceso, rectificación y cancelación de sus datos personales sin perjuicio alguno para el tratamiento de su enfermedad. Los datos recogidos en el estudio acerca de su salud, su respuesta al tratamiento con triptófano, los efectos secundarios que haya sufrido y los resultados de las pruebas llevadas a cabo durante el estudio, serán recogidos por el médico oncólogo radioterápico y enviados para su análisis al coordinador del estudio.

Los auditores y monitores clínicos del estudio, comités éticos o las autoridades competentes tendrán acceso directo a los registros de los participantes en el estudio para garantizar su precisión. En estos casos su identidad puede ser conocida pero nunca saldrá información que le identifique a usted personalmente fuera del hospital. Sus datos serán sometidos a análisis estadísticos, junto con los de los demás participantes. Los resultados podrían ser también utilizados en informes del estudio o en presentaciones o publicaciones científicas.

¿Cuáles son mis derechos como participante en este estudio?

La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir participar o no. Si decide participar, puede abandonar el estudio en cualquier momento. Sin importar su decisión, no será penalizada ni perderá ninguno de sus beneficios y derechos habituales. El abandonar el estudio no afectará su atención médica. De todas maneras, la recibirá por parte de nuestra institución. Usted tiene derecho a retirar su consentimiento para participar en este estudio en cualquier momento, sin que tenga que proporcionar el motivo, y su decisión no afectará en modo alguno su relación confidencial con el médico oncólogo radioterápico que la trata.

¿Quién puede contestar las preguntas que tengo sobre el estudio?

Puede hablar con el médico del estudio acerca de cualquier pregunta o inquietud que tenga sobre este.

Firmas

Yo,.....

(Nombre y apellidos del paciente)

Declaro que me han dado una copia de este formulario. He leído o alguien me ha leído este formulario de consentimiento. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información y he dispuesto de tiempo para decidir mi participación en el estudio.

Acepto participar en este estudio de investigación.

Fecha

Firma de la paciente

Fecha

Firma del investigador

ANEXO III. Acuerdo de aportación de suplemento por parte de Cantabria labs Nutrición Médica.

Madrid 5 de junio de 2018

Por la presente se informa que Nutricion Medica, S.L. con CIF: B84399989

Colabora mediante la aportación de muestras de nuestro producto L-Triptófano NM (C.I. 504582), en el desarrollo del estudio observacional: "El triptófano como tratamiento de los efectos secundarios (sofocos-insomnio-astenia) de la hormonoterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de próstata, mama y ginecológicos"

Atentamente



cantabria labs
NUTRICION MEDICA
C.I.F. B - 84399989
C/ Arequipa, 1 - 28043 MADRID

María de Andrés
Dtora. Técnica NM

ANEXO IV: Ficha técnica L- Triptófano.



SABOR/PRESENTACIÓN:

Neutro / Caja de 100 sobres 3g.

INGREDIENTES:

3 g de L-Triptófano.

CÓDIGO REGISTRO SANITARIO:

26.8866/M-09412

▪ CÓDIGO NACIONAL:

504582

▪ PARA EL TRATAMIENTO DIETÉTICO DE:

Situaciones clínicas en las que se evidencia déficit de L-Triptófano que no se pueda conseguir con los aportes de una dieta habitual. Y en los casos de trastornos del metabolismo de la lisina, con niveles plasmáticos de triptófano en rango limitante o clínico compatible.

▪ INFORMACIÓN NUTRICIONAL:

Valor Energético		por 100 g	por sobre (3g)	
		Kcal	398.0	12.0
		kJ	1664.0	50.0
Grasas	g	0.0	0.0	
Hidratos de Carbono	g	0.0	0.0	
Sal	g	0.0	0.0	
Proteínas	g	99.5	2.99	

ANEXO V. Aceptación del laboratorio del HUCA, para analíticas del triptófano en sangre.



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

GERENCIA ÁREA SANITARIA IV

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Celestino Villamiel, s/n - 33006 Oviedo
Tel.: 985 10 80 00 / 985 10 41 00

Con respecto al estudio "El triptófano como tratamiento de los efectos secundarios (sofocos-insomnio-astenia) de la hormonoterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de próstata, mama y ginecológicos", como Director del Laboratorio de Medicina, afirmo que las analíticas necesarias para el estudio se harán en el Laboratorio de Medicina del HUCA.

Para que así conste, lo firmo en Oviedo a 19 de Junio de 2018.

Fdo. Francisco V. Alvarez
Director del Laboratorio de Medicina del HUCA
SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS
GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
ÁREA DE LABORATORIO DE MEDICINA
Director:
Dr. D. Francisco V. Alvarez

Anexo VI. Cuestionario de Sofocos (ESCAPA).

Este cuestionario pretende saber hasta qué punto los síntomas relacionados con los sofocos / sudoración / sensación de calor, que usted padece, le afecta a su vida diaria.

1. Nos gustaría saber hasta qué punto los sofocos / sudoración / sensación de calor le afecta en su vida diaria. Marque con una X la respuesta que mejor se aplique.

Síntomas	No, en absoluto	Un poco	Moderadamente	Mucho	No tengo
1.1.1. ¿Hasta qué punto le molesta cuando «le sube» o «siente» calor por todo el cuerpo?					
1.1.2. ¿Hasta qué punto le molesta cuando se suben los colores a la cara?					
1.1.3. ¿Hasta qué punto le molesta cuando suda o transpira con mucha facilidad?					
1.1.4. ¿Hasta qué punto le molesta cuando se acelera el corazón?					

1.2 Temporalidad de los sofocos / sudoración / sensación de calor

Síntomas	No, en absoluto	Un poco	Moderadamente	Mucho	No tengo
1.2.1. ¿Hasta qué punto le molesta la intensidad de los sofocos / sudoración / sensación de calor?					
1.2.2. ¿Hasta qué punto le molesta la frecuencia con la que repiten los sofocos / sudoración / sensación de calor?					
1.2.3. ¿Hasta qué punto le molesta la forma inesperada y arrebatada con la que se presentan los sofocos / sudoración / sensación de calor?					

2. A continuación, lea algunas actividades de la vida diaria que se puede verse afectado debido a la presencia de sofocos / sudoración / sensación de calor.

Estado de ánimo

Síntomas	No, en absoluto	Un poco	Moderadamente	Mucho	No tengo
2.1.1. ¿Cuándo tiene sofocos / sudoración / sensación de calor se siente mal humor?					
2.1.2. ¿Cuándo tiene sofocos / sudoración / sensación de calor se siente inquietante / nervioso?					
2.1.3. ¿Cuándo tiene sofocos / sudoración / sensación de calor se siente deprimido?					
2.1.4. ¿Cuándo tiene sofocos / sudoración / sensación de calor siente como le faltara el aire?					
2.1.5. ¿Cuándo tiene sofocos / sudoración / sensación de calor siente vergüenza?					

2.1 Actividades de la vida diaria

Síntomas	No, en absoluto	Un poco	Moderadamente	Mucho	No tengo
2.2.1. ¿Hasta qué punto la presencia de sofocos / sudoración / sensación de calor le molesta en su vida familiar?					
2.2.2. ¿Hasta qué punto la presencia de sofocos / sudoración / sensación de calor le molesta para pasear por su ciudad / pueblo?					
2.2.3. ¿Hasta qué punto la presencia de sofocos / sudoración / sensación de calor le molesta para asistir a espectáculos (cine, teatro...)?					
2.2.4. ¿Hasta qué punto le molesta la presencia de sofocos / sudoración / sensación de calor al leer (libros, revistas, periódicos...)?					
2.2.5. ¿Hasta qué punto le molesta la presencia de sofocos / sudoración / sensación de calor para viajar?					
2.2.6. ¿Hasta qué punto la presencia de sofocos / sudoración / sensación de calor le obliga a cambiar de ropa porque se siente sucio, sudado o con la sensación de que huele mal?					

3. En general, ¿hasta qué punto cree que los sofocos/ sudoración/sensación de calor afectan su vida diaria? Marque con una X la respuesta que mejor se aplique.

- En nada
 Un poco
 Moderadamente
 Mucho

ANEXO VII. Cuestionario PERFORM para la evaluación de astenia relacionada con cáncer.

EN LAS ÚLTIMAS SEMANAS:

¿Con que frecuencia se ha encontrado con esta situación o síntoma?	Siempre 1	Muchas Veces 2	La mitad de las veces 3	Pocas veces 4	Nunca 5
1 realizar un ejercicio mínimo me ha supuesto un cansancio desproporcionado.					
2. El cansancio que ha notado /debido a la enfermedad o tto) era muy diferente al cansancio normal.					
3. He estado cansado/a todo el día.					
4. Me he pasado todo el día sentado/a a causa de mi cansancio.					
5. Cuando he estado cansado/a he tenido que interrumpir lo que estaba haciendo y descansar para poder seguir.					

6. Me he notado muy lento haciendo mi actividad diaria.					
7. He necesitado ayuda para hacer las tareas de casa, a causa de mi cansancio					
8. Me he encontrado cansado/a en el trabajo y eso me ha hecho sentir fatal.					
9. En general creo que mi vida a empeorado a causa del cansancio.					
10. He sentido que me estoy viniendo abajo a causa de mi cansancio.					
11. Siento que el cansancio me ha impedido hacer una vida normal.					
12. He dejado de hacer lo que me gusta a causa de mi cansancio.					

Para obtener la puntuación global del cuestionario sume la puntuación de todas las preguntas del cuestionario. Suma total

1º visita	2º visita	3º visita	4º visita	5º visita

ANEXO VIII. Instrumento de medida del insomnio. (ISI 81: Insomnia Severity Index. Índice de Gravedad del insomnio).

1. Indica la gravedad de tu actual problema(s) de sueño:					
	Nada	Leve	Moderado	Grave	Muy grave
Dificultad para quedarse dormido/a:	0	1	2	3	4
Dificultad para permanecer dormido/a:	0	1	2	3	4
Despertarse muy temprano:	0	1	2	3	4
2. ¿Cómo estás de satisfecho/a en la actualidad con tu sueño?					
Muy satisfecho	Moderadamente satisfecho			Muy insatisfecho	

0	1	2	3	4
3. ¿En qué medida consideras que tu problema de sueño interfiere con tu funcionamiento diario (Ej.: fatiga durante el día, capacidad para las tareas cotidianas/trabajo, concentración, memoria, estado de ánimo etc.)?				
Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
0	1	2	3	4
4. ¿En qué medida crees que los demás se dan cuenta de tu problema de sueño por lo que afecta a tu calidad de vida?				
Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
0	1	2	3	4
5. ¿Cómo estás de preocupado/a por tu actual problema de sueño?				
Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
0	1	2	3	4

Corrección: Sumar la puntuación de todos los ítems: (1a + 1b + 1c + 2 + 3 + 4 + 5) = ____

El intervalo de la puntuación total es 0-28.

Interpretación: La puntuación total se valora como sigue:

0-7 = ausencia de insomnio clínico

8-14 = insomnio subclínico

15-21 = insomnio clínico (moderado)

22-28 = insomnio clínico (grave)

ANEXO IX. Cuestionario WHOQOL-BREF (calidad de vida).

Por favor lea cada pregunta, valore sus sentimientos y haga un círculo en el número de la escala de cada pregunta que sea su mejor respuesta.

	Muy mal	Poco	Lo normal	Bastante Bien	Muy bien
¿Cómo puntuaría su calidad de vida?	1	2	3	4	5
	Muy insatisfecho	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
¿Cuán satisfecho está con su salud?	1	2	3	4	5
Las siguientes preguntas hacen referencia a cuánto ha experimentado ciertos					

	hechos en las últimas dos semanas					
		Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
	¿Hasta qué punto piensa que el dolor (físico) le impide hacer lo que necesita?	1	2	3	4	5
	¿Cuánto necesita de cualquier tratamiento médico para funcionar en su vida diaria?	1	2	3	4	5
	¿Cuánto disfruta de la vida?	1	2	3	4	5
	¿Hasta qué punto siente que su vida tiene sentido?	1	2	3	4	5
	¿Cuál es su capacidad de concentración?	1	2	3	4	5
	¿Cuánta seguridad siente en su vida diaria?	1	2	3	4	5
	¿Cuán saludable es el ambiente físico a su alrededor?	1	2	3	4	5
	Las siguientes preguntas hacen referencia a "cuán totalmente" usted experimenta o fue capaz de hacer ciertas cosas en las últimas dos semanas.					
		Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Totalmente
0	¿Tiene energía suficiente para su vida diaria?	1	2	3	4	5
1	¿Es capaz de aceptar su apariencia física?	1	2	3	4	5
2	¿Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades?	1	2	3	4	5
3	¿Qué disponible tiene la información que necesita en su vida diaria?	1	2	3	4	5
	¿Hasta qué punto tiene oportunidad para	1	2	3	4	5

4	realizar actividades de ocio?					
		Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
5	¿Es capaz de desplazarse de un lugar a otro?	1	2	3	4	5
	Las siguientes preguntas hacen referencia a “cuan satisfecho o bien” se ha sentido en varios aspectos de su vida en las últimas dos semanas					
		Nada	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
6	¿Cuán satisfecho está con su sueño?	1	2	3	4	5
7	¿Cuán satisfecho está con su habilidad para realizar sus actividades de la vida diaria?	1	2	3	4	5
8	¿Cuán satisfecho está con su capacidad de trabajo?	1	2	3	4	5
9	¿Cuán satisfecho está de sí mismo?	1	2	3	4	5
0	¿Cuán satisfecho está con sus relaciones personales?	1	2	3	4	5
1	¿Cuán satisfecho está con su vida sexual?	1	2	3	4	5
2	¿Cuán satisfecho está con el apoyo que obtiene de sus amigos?	1	2	3	4	5
3	¿Cuán satisfecho está de las condiciones del lugar donde vive?	1	2	3	4	5
4	¿Cuán satisfecho está con el acceso que tiene a los servicios sanitarios?	1	2	3	4	5
5	¿Cuán satisfecho está con su transporte?	1	2	3	4	5

	La siguiente pregunta hace referencia a la frecuencia con que Ud. ¿Ha sentido o experimentado ciertos sentimientos en las últimas dos semanas?					
		Nunca	Raramente	Medianamente	Frecuentemente	Siempre
6	¿Con que frecuencia tiene sentimientos negativos, tales como tristeza, desesperanza, ansiedad, depresión?	1	2	3	4	5