Artículo

Trastornos del sueño y cáncer

Sleep disorders and cancer

Autores

Dra. Vanessa Uclés Villalobos,
Médico Fisiatra. Msc. En Cuidados Paliativos del servicio
de Rehabilitación del Hospital Rafael Ángel, Costa Rica.

Dra. María Fernanda Hernández Ugarte,
Médico Fisiatra. Alta especialidad en Cuidados Paliativos. Médico Adscrito del servicio
de Cuidados Paliativos en el Instituto de Seguridad
y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México.

Correspondencia a: fhernandahu@gmail.com

Keywords

Cáncer, sueño, insomnio, factores de riesgo, ejercicio.

Abstract

Los pacientes con cáncer, son afectados hasta dos veces más que la población en general, por trastornos del sueño, incluido el insomnio. Estas alteraciones pueden deberse a múltiples etiologías, existen factores predisponentes, precipitantes y perpetuadores, como lo son: rasgos psicológicos del paciente, efectos físicos y biológicos del cáncer o como consecuencia de los tratamientos otorgados. Existen métodos subjetivos y objetivos para el diagnóstico de los trastornos del sueño, entre los cuales se encuentran la polisomnografía, la actigrafía,

cuestionarios o escalas, que se aplican al paciente. El tratamiento incluye intervenciones conductuales y psicosociales, actividad física y el tratamiento farmacológico.

Abreviaturas

TS (trastornos del sueño), Diagnóstico y Estadística Manual de Trastornos Mentales-V (DSM-V), Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), Polisomnografía (PSG), electroencefalograma (EEG), electrocardiograma (ECG), electromiografía (EMG), Sistema de Evaluación de Síntomas de Edmonton (ESAS), Índice de gravedad del insomnio (ISI), Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI), Escala de Somnolencia de Epworth (ESS), Terapia Cognitivo-Conductual (TCC-I).

Epidemiología de trastornos del sueño en pacientes con cáncer

Los individuos con cáncer están desproporcionalmente afectados por trastornos del sueño en relación con la población general, es dos veces mayor en esta población (44).

Entre un tercio, hasta la mitad de las personas con cáncer, presentan algún trastorno del sueño, la prevalencia se informa entre un 4% a un 87% (1) (13) (43). Combinados con altos niveles de estrés relacionados al cáncer, sitúan al sobreviviente de cáncer en un mayor riesgo de psicopatología, problemas de salud y peor calidad de vida (44) (45).

En los pacientes con estadios de cáncer avanzados, la prevalencia puede llegar a ser hasta en el 96% de los pacientes (2). Entre los mecanismos que pueden alterar los patrones de sueño en personas con cáncer, se encuentran la propia enfermedad, los tratamientos, el dolor, las hospitalizaciones y la repercusión psicológica, entre otros (3).

El insomnio específicamente es más frecuente en el cáncer de pulmón y mama (42). Y a pesar de estos datos estadísticos, sólo el 56% de los centros oncológicos en Estados Unidos, reportan algún tipo de tamizaje para los trastornos del sueño, y específicamente de insomnio (46).

Otra de las causas por las que no se puede determinar una prevalencia específica de los TS en pacientes con cáncer, es por la conceptualización de la falta de sueño.

Los estudios se han centrado en medir los síntomas generales de mal sueño en lugar de los trastornos subyacentes del sueño, así como los diferentes métodos que existen para evaluar los TS, por lo que no siempre la información es la correcta en cuanto a los diagnósticos que se hacen (36).

Definición de sueño

Como el alimento, la comida o el oxígeno, el cuerpo humano necesita dormir para sobrevivir. El sueño se define como “un estado de reposo natural y periódico durante el cual se suspende la conciencia del mundo” (24). El sueño se diferencia de los estados de coma, hibernación y muerte por el hecho de que puede revertirse rápidamente (24). El sueño suele ir acompañado, aunque no siempre, por la postura en decúbito, la quietud conductual, los ojos cerrados y las demás características que uno asocia con dormir (25).

Los estudios sobre la fisiología del sueño han demostrado que durante el sueño se producen diferentes procesos biológicos de gran relevancia, como la conservación de la energía, la regulación metabólica, la consolidación de la memoria, la eliminación de sustancias de desecho, activación del sistema inmunológico, etc. (26).

Dentro de las características conductuales del sueño se encuentran (26):

1. Existe una disminución de la conciencia y de la reactividad a los estímulos externos.
2. Se trata de un proceso fácilmente reversible
3. Generalmente se asocia a inmovilidad y relajación muscular.
4. Suele presentarse con una periodicidad circadiana (diaria), en relación con los ciclos de luz y oscuridad.
5. Durante el sueño los individuos adquieren una postura estereotipada.
6. La privación del sueño, ocasiona alteraciones conductuales, psicológicas y fisiológicas.

El sueño consta de dos fases (5):

1. Sueño de movimientos oculares rápidos (MOR): es el sueño profundo, es la fase activa o paradójica del sueño en la que el encéfalo permanece activo.
2. Sueño no-MOR (NMOR): es la fase tranquila o descansada del sueño. Es el sueño de ondas lentas, y se divide en cuatro estadios, en los que el sueño se profundiza progresivamente.

Los estadios del sueño se presentan con un patrón o ciclo repetido de sueño NMOR seguido de sueño MOR; cada ciclo dura aproximadamente 90 minutos. El ciclo de sueño se repite entre 4 y 6 veces durante un periodo de sueño de 7 a 8 horas (4).

Trastornos del sueño (TS)

Los trastornos del sueño se pueden clasificar utilizando dos principales sistemas de clasificación, el Diagnóstico y Estadística Manual de Trastornos Mentales-V (DSM-V (10) ó la Clasificación internacional de trastornos del sueño (ICSD).

La Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño en su tercera actualización considera los siguientes TS (5) (27) :

- Insomnio
- Trastornos respiratorios relacionados con el sueño
- Trastornos centrales de hipersomnolencia
- Trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia
- Parasomnias
- Trastornos del movimiento relacionados con el sueño
- Otros trastornos del sueño

Dentro de los problemas más comunes se encuentran: la dificultad para conciliar el sueño (40%), dificultad para permanecer dormido (63%) y no sentirse descansado por la mañana (72%). Los pacientes refieren tener problemas al dormir, desde antes del diagnóstico de cáncer en un 19% (6).

El insomnio es el trastorno del sueño, que más se reporta (9). De acuerdo con los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V), el trastorno de insomnio se define como una combinación de insatisfacción con el sueño y un impacto negativo significativo en el funcionamiento diurno (10).

Insomnio

La insatisfacción con el sueño se define además como dificultad para iniciar y / o mantener el sueño, al menos tres noches a la semana durante al menos 3 meses, a pesar de la oportunidad adecuada para dormir (10).

Esto se puede ver reflejado de manera negativa como una mayor fatiga, somnolencia, falta de concentración, incapacidad para poder realizar actividades laborales o sociales, de cuidado, así como bajo estado de ánimo (9)

La frecuencia del insomnio crónico se estima entre el 10 y el 30%, pero se calcula que hasta el 80% de la población ha sufrido de insomnio transitorio al menos una vez en su vida. El insomnio se define como la dificultad para conciliar o mantener el sueño, acompañada de una sensación de sueño no reparador, a pesar de que las condiciones para el sueño son adecuadas y que suele acompañarse de fatiga y somnolencia durante el día (26) (28).

Existen muchos factores asociados al insomnio, entre las causas más comunes se encuentra el estrés, el cual puede ser: físico, psicológico, psicosocial o interpersonal (28). El insomnio crónico, el cual se define como el que se encuentra con una duración mayor a 3 meses y una frecuencia de más de tres veces por semana, suele estar asociado a enfermedades crónicas y al tratamiento de estas (26).

Este trastorno puede generar además problemas conductuales como irritabilidad, ansiedad, hiperactividad, impulsividad o agresión; y suele tener un impacto importante sobre el estado de ánimo, por lo que se considera como un factor de riesgo para el desarrollo de depresión a largo plazo (29). Davidson et al. Refiere que los síntomas del insomnio eran más comunes en cáncer de mama (38%), pulmón (37%), gastrointestinal (32%) y pacientes con cáncer ginecológico (29%) (15).

Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)

La apnea del sueño, se caracteriza por el cese completo de la respiración (apnea) y / o la respiración parcial o reducida (hipopnea) durante el sueño (9). Es importante diferenciar este trastorno, debido a la comorbilidad asociada con la SAOS, incluidas las enfermedades cardiovasculares y el deterioro neurocognitivo.

El SAOS se caracteriza por episodios recurrentes de oclusión total o parcial de las vías respiratorias superiores durante el sueño por 10 segundos o más; estos episodios producen una detención de flujo aéreo ocasionando despertares breves (fragmentación del sueño), lo cual suele acompañarse de ronquidos fuertes y como consecuencia sueño excesivo durante el día. Se considera que una persona presenta SAOS cuando los episodios de apnea o hipopnea ocurren > 5 veces por hora de sueño (27).

Tiene una prevalencia mayor en hombres que en mujeres (proporción 8:1) y se presenta con mayor frecuencia entre los 40 y 50 años de edad. Existen factores de riesgo relacionados con el desarrollo de esta enfermedad, los cuales incluyen: edad avanzada, antecedente familiar de SAOS, menopausia, enfermedades como hipotiroidismo, obesidad, consumo de alcohol y tabaco, uso de sedantes e hipnóticos, alteraciones anatómicas de nariz, boca, faringe y mandíbula, así como un cuello muy grueso (circunferencia > 44 cm en hombres o > 38 cm en mujeres) (30).

Parasomnias

Son un grupo de trastornos caracterizados por eventos físicos o experiencias indeseables que pueden ocurrir al inicio, durante o al despertar del sueño. Se clasifican dependiendo de la fase del sueño durante la cual ocurren (31):

1) Trastornos del despertar durante el sueño no MOR, dentro de las que se encuentran: el sonambulismo, los despertares confusionales y los terrores nocturnos;

2) Parasomnias asociadas usualmente asociadas con el sueño MOR, dentro de las que se encuentran: la Parálisis del sueño (PS), las pesadillas y el trastorno de conducta durante el sueño MOR (31).

Los trastornos del sueño pueden ser factores de riesgo para cáncer (47).

Etiología

Los trastornos del sueño en las personas con cáncer pueden ocurrir después del diagnóstico o durante los tratamientos, muchos persisten por años (44) (45) (48).

Pueden ser secundarios a efectos psicológicos, conductuales y físicos del diagnóstico de cáncer y su tratamiento (44) (8) (48).

El insomnio puede ocurrir por sí solo, aunque es frecuente que se encuentre presente junto con otros síntomas ("síntomas clusters") como: el dolor, fatiga, ansiedad y depresión. Pueden exacerbarse entre sí y tener efectos sinérgicos sobre el desempeño funcional de los pacientes con cáncer (44) (9) (49). Se han identificado otros factores de riesgo asociados con el insomnio en pacientes con cáncer, dentro de éstos, se encuentran factores sociodemográficos (raza no caucásica, solteras, jóvenes, premenopáusicas/ menopáusicas, menor educación, apoyo social, presión social), tipos y estadios de cáncer subyacentes (estadios tempranos), tratamientos del cáncer, medicamentos y condiciones comórbidas (8) (9) (50) (51).

En pacientes sometidos a tratamientos contra el cáncer, la radioterapia y la quimioterapia se asociaron con una mayor gravedad del insomnio (11). La quimioterapia se considera que agrava o precipita el insomnio mediado por una variedad de síntomas somáticos, que muchos son efectos adversos del tratamiento oncológico, que inducen síntomas urinarios, náuseas, y síntomas digestivos, dolor, disnea y sudoración nocturna (8) (43) (52).

Existen factores predisponentes, precipitantes y perpetuadores en el desarrollo del insomnio (8) (12). Los factores predisponentes y precipitantes son los que explican el desarrollo del insomnio. Estos factores predisponentes, representan la vulnerabilidad para desarrollar insomnio, en los cuales se incluyen características biológicas como es la predisposición genética, así como la edad, sexo (más común en mujeres) y rasgos psicológicos de cada paciente, por ejemplo, pacientes con un rasgo de hiperactividad, así como como depresión y ansiedad (8)(6)(12)(38). Los factores precipitantes son situaciones agudas que funcionan como un desencadenante, por ejemplo enfermedades, incluido el cáncer, ya que pueden ser factores estresantes tanto físicos como psicológicos, la pérdida funcional, el dolor y el delirium relacionado con el cáncer (7).

Los tratamientos contra el cáncer pueden ejercer efectos directos sobre el sueño, como son la radiación y la quimioterapia. En un estudio prospectivo con 823 pacientes que iniciaron quimioterapia, el 39% refirieron insomnio de moderada a severa, después de su primera quimioterapia, y se mantuvieron los síntomas en un tercio de estos pacientes (1). El problema que más se reporta en pacientes que están bajo tratamiento de quimioterapia es el de problemas para mantener el sueño, en un 63.3%, con despertares asociados a ansiedad, miedo relacionado al diagnóstico, tratamientos y el futuro del paciente, así como efectos propios de los tratamientos, por ejemplo dolor postquirúrgico, fatiga, náusea, bochornos, y agitación inducida por uso de esteroides (18). La quimioterapia también induce inflamación, aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias, que puede tener un efecto perjudicial sobre el sueño (38).

También los pacientes con cáncer de próstata bajo tratamiento hormonal, por la deprivación de andrógenos, se puede agravar el insomnio (9), la quimioterapia y el uso de esteroides

pueden afectar de manera directa el ciclo circadiano y/o indirectamente a través de los efectos secundarios negativos, como los sofocos nocturnos por el tratamiento hormonal, o incontinencia urinaria en pacientes con prostatectomía (11).

En los adultos mayores con cáncer, el envejecimiento y la alteración fisiológica de los ritmos circadianos a menudo los predisponen al insomnio, que luego son precipitados por los tratamientos y medicamentos contra el cáncer (9).

El proceso de inflamación crónica, que los pacientes con cáncer presentan, puede contribuir a las alteraciones del sueño, ya que se han encontrado niveles elevados de citocinas en la sangre, en líquido de ascitis, derrames pleurales y orina de pacientes con cáncer y existe evidencia de que el aumento de citoquinas en pacientes con cáncer se correlaciona con parámetros circadianos (6). La somnolencia diurna excesiva, por ejemplo, se asocia con un aumento de las citocinas plasmáticas y la privación del sueño puede provocar un aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias (6).

En pacientes con cáncer avanzado, un estado funcional disminuido, la presencia ansiedad y/o depresión y confusión se asociaron con una mayor incidencia para presentar trastornos del sueño (6). Otros factores de riesgo relacionados con el insomnio, incluyen la presencia de fatiga, edad, piernas inquietas, uso de sedantes / hipnóticos, estado de ánimo bajo o variable, sueños, preocupaciones y cirugía de cáncer reciente (15). En pacientes con cáncer de cabeza y cuello, se puede encontrar la presencia obstructiva del sueño, apnea central del sueño con uso de medicamentos narcóticos, síndrome de piernas inquietas en aquellos con cáncer de colon debido a deficiencia de hierro, parasomnias asociadas con tumores del tálamo, narcolepsia con tumores que afectan al hipotálamo y desarrollo de insomnio (20).

Otras posibles causas de trastornos del sueño en pacientes con cáncer son el dolor y los trastornos psiquiátricos, como lo son la ansiedad y la depresión (6). La fatiga relacionada con el cáncer se asocia con frecuencia con alteraciones del sueño (8). La alteración del sueño predice la fatiga, y existe una relación recíproca entre la fatiga y la falta de sueño en la que una menor actividad física, como resultado de la fatiga, provoca un mayor problema del sueño (8). Y en pacientes hospitalizados, se ve de manera continua, la interrupción del sueño, para administrar tratamientos, las rutinas hospitalarias, así como los compañeros de habitación, que de manera ya sea individual o en conjunto, alteran el ciclo sueño-vigilia (13). Los factores perpetuadores son los que explican los mecanismos, por los cuales el insomnio puede volverse crónico, mientras intenta manejar la dificultad que tiene para dormir (12). Son los factores que contribuyen al mantenimiento del insomnio, pueden ser conductas de sueño desadaptativas y creencias o actitudes erróneas sobre el sueño (6). Por ejemplo se encuentra: el ir a la cama más temprano, hacer un esfuerzo por poder dormir, tomar siestas por el día, tener pensamientos los cuales aumenten la preocupación de no poder dormir y también se incluye en estos factores, la ingesta de medicamentos para poder dormir (12).

También se han documentado características que se relaciona con:

- Mayores niveles iniciales de trastornos del sueño: mayor índice de masa corporal, mayor fatiga en la tarde, peor estado funcional, mayores rasgos de ansiedad, mayores síntomas depresivos

- Peores trayectorias de trastornos del sueño: mayores niveles educativos, mayores trastornos del sueño al inicio de la quimioterapia

- Mayores niveles iniciales de trastornos del sueño y peores trayectorias de trastornos del sueño: mayor cansancio en la mañana y peor función de la atención (53).

Las cuáles deberían ser entonces, identificadas, intervenidas y prevenidas (53).

Diagnóstico de los trastornos del sueño

La evaluación es similar a la de cualquier paciente que presente problemas de sueño y puede incluir cuestionarios de síntomas, evaluación clínica, registros de sueño, actigrafía y pruebas polisomnográficas (20).

Lo principal es hacer una evaluación detallada para poder así determinar si existe o no una alteración del sueño, así como las estrategias para el tratamiento. En la evaluación se debe de incluir datos como: los factores predisponentes que se encuentren, patrones de sueño, el estado emocional, la funcionalidad del paciente, si realiza ejercicio o alguna actividad, los síntomas que presenta, medicamentos actuales, así como

Fuente: (46)

rutinas de las personas a cargo del paciente (5). Existen barreras para poder realizar una evaluación correcta, dentro de las cuales se encuentran la imposibilidad de identificar un problema relacionado con el sueño, el médico o equipo de salud no saben que el paciente tiene estos síntomas, al no preguntarlos, y los pacientes pueden dudar en hablar de estos síntomas con los médicos (20).

Las escalas integrales, como el índice de calidad del sueño de Pittsburg, son más precisas que aquellas con un solo elemento que pregunta sobre el sueño. Los registros de sueño se utilizan para ayudar a delinear los patrones de sueño, proporcionando una vista longitudinal del comportamiento de la persona y la calidad del sueño auto informada (20).

El estudio clínico de los trastornos requiere el realizar distintos estudios diagnósticos, algunos de ellos necesitan equipos e instalaciones especiales para llevarlos a cabo, por ejemplo la polisomnografía [PSG], lo cual lamentablemente puede complicar su accesibilidad para la población general, pero existen otros, como las escalas y cuestionarios, que nos permiten evaluar o cuantificar, aunque de forma subjetiva, la probabilidad de la existencia de un TS (32).

La prueba polisomnográfica es el instrumento principal de diagnóstico de los trastornos del sueño y se indica para evaluar los trastornos de la respiración que se sospecha que se relacionan con el sueño y el trastorno de los movimientos periódicos de las extremidades (21), y aunque no es invasiva, llega a ser molesta para los pacientes con cáncer, por lo que se usa cuando se sospecha de trastornos específicos del sueño, como trastornos respiratorios del sueño, trastornos del movimiento periódico de las extremidades y parasomnias (20). Es el estudio que se considera el “estándar de oro” para el diagnóstico de los diferentes TS. Se realiza en un laboratorio especializado donde se

monitorizan variables biológicas del individuo durante una noche “típica” de sueño, como la estadificación de las etapas del sueño mediante monitoreo continuo del electroencefalograma (EEG), el esfuerzo respiratorio, oximetría, electrocardiograma (ECG), electromiografía (EMG) del musculo tibial anterior y monitorización de la posición del paciente (34) (35).

Dentro de los datos y variantes que se obtienen son: el tiempo total de sueño, tiempo de despertar, eficiencia del sueño, latencia para el inicio del sueño, duración del sueño y de las etapas del sueño, frecuencia de apneas e hipopneas, número de movimientos periódicos de extremidades inferiores, número de micro despertares por hora de sueño y frecuencia y ritmo cardiaco (26) (34) (35). La distribución, duración y proporción de las distintas etapas puede ser representada mediante un gráfico denominado hipnograma (26).

La actigrafía, un dispositivo de muñeca que detecta movimiento, puede ayudar a determinar alteraciones en los patrones de actividad de reposo en los pacientes y también ayuda a demostrar el patrón de sueño (20). Se suele utilizar con más frecuencia debido al costo de la polisomnografía, que a menudo requiere pasar la noche en un hospital o clínica para su evaluación. Se ha demostrado la validez de la actigrafía, tanto para la evaluación del sueño en pacientes con insomnio (15).

Es un estudio sencillo que permite cuantificar la latencia de sueño, la duración del sueño, la duración de alerta y el número de despertares durante la noche. Aunque no sustituye a un estudio de PSG puede resultar de utilidad en personas que no toleran las condiciones de un laboratorio de sueño, como niños, ancianos o pacientes con enfermedades crónicas como el cáncer (34). Se ha demostrado la validez de la actigrafía, tanto para la evaluación del sueño en pacientes con insomnio (15).

Cuestionarios y escalas

Existe una gran diversidad de escalas y cuestionarios para la evaluación de los TS. Estos cuestionarios se basan en preguntar y cuantificar los síntomas que típicamente se presentan en los distintos TS (26) (32).

1. Existen escalas enfocadas en estimar el riesgo o probabilidad de padecer un TS específico: como el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) o el insomnio.

2. Escalas que miden las consecuencias que producen los TS, como la somnolencia diurna excesiva (escala de Epworth).

3. Cuestionarios que tratan de medir la calidad global del sueño en los días previos a la evaluación (Índice de calidad de sueño de Pittsburgh).

Debido a la inconsistencia de los resultados obtenidos a través de estos cuestionarios, aún no se consideran como una herramienta que permita el diagnóstico de certeza de los TS (33).

Se trata en realidad de herramientas que apoyan u orientan el diagnóstico de los TS y permiten la estimación de los componentes subjetivos de dichos trastornos (calidad de sueño, satisfacción, repercusiones en la vida cotidiana, etc.) (34).

Existen herramientas para la evaluación de síntomas frecuentes de pacientes con cáncer, como el Sistema de Evaluación de Síntomas de Edmonton (ESAS) (7). O el realizar el interrogatorio a los pacientes sobre su sueño, como: ¿Tiene problemas para dormir? ¿Tiene sueño durante el día?, entre otras. Ya que de esta manera puede funcionar como una prueba primaria, y al ser positiva, ya poder implementar otro tipo de herramientas, para una evaluación más completa.

Dentro de las herramientas utilizadas para la evaluación del insomnio, se encuentra el Índice de gravedad del insomnio (ISI), sirve para evaluar la gravedad percibida del insomnio y como afecta la vida diaria. Son siete preguntas, durante las dos semanas previas, las cuales se incluyen: la severidad percibida de las dificultades para conciliar el sueño, las dificultades para mantener el sueño y los despertares matutinos, así como el grado de insatisfacción con el sueño actual, el grado en que las dificultades del sueño interfieren con el funcionamiento diurno, el grado en que otros notan el deterioro del funcionamiento relacionado con el problema del sueño, y el nivel de angustia o preocupación causado por las dificultades del sueño (14) (15). Se puntúan de 0 a 4, siendo 0 [“en absoluto”] A 4 [“mucho”]. Las respuestas se suman para obtener una puntuación total, si la puntuación es ≥ 8 , existe insomnio, 8-14 = mínimo, 15-21 = moderado, 22-28 = grave (14,15). Cuenta con una sensibilidad del 86.1% y una especificidad del 87.7% (14).

El Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI), evalúa los tiempos de sueño y vigilia, así como otros problemas como nicturia, ronquidos, temperatura ambiente, sueños, dolor, uso de medicamentos y actividades diurnas. Son 19 preguntas, que utilizan una escala Likert que va de 0 (“sin dificultad”) a 3 (“dificultades graves”). Sumados para obtener una puntuación total, con una puntuación que varía del 0 al 21. La puntuación ≥ 5 indica un “pobre” sueño (15) (17), sugiere la presencia de dificultades significativas para dormir. Con una sensibilidad de 89.6% y especificidad del 86.5% (16).

La Escala de Somnolencia de Epworth (ESS), evalúa la probabilidad de quedarse dormido durante una variedad de actividades diurnas. Esta escala está validada también para pacientes con apnea obstructiva del sueño y narcolepsia. Son ocho preguntas autoevaluadas que se puntúan de 0 a 3, una puntuación ≥ 8 indica cierto grado de somnolencia excesiva (9).

Consecuencias de los trastornos del sueño en el paciente oncológico

Los trastornos del sueño en la población con el diagnóstico de cáncer implica una afectación significativa y que va en detrimento de su salud, se asocia con aumento de distrés psicológico, alteración de la función física y aumento de las tasas de mortalidad (44) (8) (43) (45) (48).

Su persistencia en el tiempo y los altos niveles de estrés relacionados al cáncer, sitúan al sobreviviente de cáncer en un mayor riesgo de psicopatología, problemas de salud y peor calidad de vida, aumento del uso de servicios para el cuidado de la salud y menor calidad y productividad en el trabajo (44) (43) (48).

Los altos niveles de estrés pueden llevar a peores resultados del tratamiento del cáncer y aumento de los costos de servicios de salud (44). Se considera que los efectos combinados de los trastornos del sueño y el estrés psicológico implican una carga significativa en la recuperación del cáncer, “síntomas clusters” (44).

La identificación y tratamiento de los “síntomas clusters” tiene el potencial de mejorar la eficacia y eficiencia del tratamiento y por lo tanto, la calidad de vida (44).

En la población adulta mayor específicamente, importante porque para el 2030 se espera que el

70% de todos los diagnósticos oncológicos sean en esta población mayor de 65 años, se asocian con alteraciones en las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria y limitación para la actividad física (9).

Tratamiento

El tratamiento del insomnio incluye intervenciones conductuales y psicosociales, actividad física y el de tipo farmacológico (46). El tratamiento más beneficioso es el no farmacológico (45). Son opciones seguras y efectivas a largo plazo (46).

Terapia Cognitivo-Conductual. (TCC-I)

A diferencia de las personas que duermen de una manera correcta, las personas con insomnio llegan a presentar trastornos cognitivos, fisiológicos e hiperactivación cortical (18). La terapia cognitivo-conductual para el insomnio, es una intervención desarrollada para poder abordar estos componentes interrelacionados. Consta de 5 componentes: restricción del sueño, control de estímulos, higiene del sueño, reestructuración cognitiva y entrenamiento de relajación (18) (52) (46) (48). Y se considera el “gold estándar” (18) (44) (54) (48). Sin embargo, no está ampliamente accesible y se considera costoso (18) (52) (55). Por lo tanto debe considerarse una TCC-I por internet, al ser un tratamiento de bajo costo, debería incorporarse en Programas de Rehabilitación en cáncer (18) (56) (55).

Table 1. Strategies for good sleep hygiene: SLEEP

S	<i>Schedule</i> Try to go bed and wake up on a consistent schedule
L	<i>Light</i> Exposure yourself to bright light during the day, keep the bed room dark, and avoid light from cell phones, TVs and other electronics before bed and during the night
E	<i>Environment</i> Keep the bedroom cool, comfortable, dark, and relaxing
P	<i>Exposures</i> Avoid alcohol, nicotine, caffeine, and large meals close to bedtime
	<i>Physical activity</i> Exercise during the day or late afternoon and avoid vigorous exercise immediately before sleep

Fuente: (46).

Dentro de la parte de “restricción de sueño”, se aborda lo que se cree que es el principal factor para que se desarrolle un insomnio cónico, que es la falta de coincidencia entre el sueño, y poder tener la oportunidad y capacidad para dormir. Para el “control de estímulos” es poder manejar los diversos comportamientos que no están relacionados con el sueño (18) y así poder hacer un reacondicionamiento de los estímulos que se relacionan con el sueño, para poder lograr una fisiología adecuada del sueño (18). La “higiene de sueño” cuando se utiliza de manera sola, puedes ser ineficaz como monoterapia, de manera conjunta puede tener mejores resultados. Sirve para promover comportamientos y prácticas que facilitan el sueño y deprimen a los que se cree que pueden contribuir para presentar insomnio (18). La “reestructuración” se utiliza para identificar y tratar los pensamientos y creencias que puedan estar contribuyendo al desarrollo del insomnio, como situaciones que producen excitación antes de dormir y/o una ansiedad por no poder conciliar el sueño. El “entrenamiento de relajación”, que fue el primero dentro de la intervención conductual para el manejo del insomnio, ya no se incorpora regularmente en la TCC-I pero se utiliza en ocasiones para educir la activación periférica autonómica y facilitar la des-activación mental (19).

La Asociación Estadounidense de Medicina del Sueño y la Asociación Psiquiátrica Estadounidense (20), se considera que es una intervención adecuada para el manejo del insomnio, y ha demostrado eficacia para el tratamiento del insomnio primario (18). Los efectos de la TCC-I llegan a ser duraderos, hasta dos años posterior al manejo, y pueden continuar con mejorías, aunque no una remisión total, después de la interrupción del tratamiento (18) (20). Considerando la evidencia de la eficacia de TCC-I en pacientes con cáncer, la investigación avanza hacia ensayos de efectividad (18). Se cuenta con pocos datos sobre la evaluación de los elementos de la

TCC-I en sobrevivientes de cáncer y la mayor parte de los datos disponibles se refieren a mujeres con cáncer de mama , mostrando mejorías durante el tiempo y que los beneficios pueden continuar entre 6 y 12 meses más tarde (19)(39) .

También existe evidencia, que ayuda también en el estado de ánimo, fatiga relacionada con el cáncer, y calidad de vida en general (18) (48). Y también tiene la capacidad de prevenir la instauración del insomnio en pacientes con cáncer que tienen alto riesgo de desarrollarlo (52). En pacientes con cáncer se continúa investigando, existen diferentes maneras de administrarla, desde la autoadministración por videos, así como en persona, por teléfono o por internet, de manera individual o en grupo, lo cual puede tener un potencial para aumentar el acceso de esta terapia a más pacientes (18). Sin embargo, no se dirige a mejorar los síntomas de estrés psicológico (44).

Las intervenciones con ejercicios han mostrado efectos positivos sobre la calidad del sueño subjetivo y objetivo en pacientes de cáncer. En general, el ejercicio de la población sana es una intervención no farmacológica recomendada para mejorar la calidad de sueño y calidad de vida (23) (45). El ejercicio reduce la ansiedad, por lo que, al disminuir la ansiedad por el ejercicio, puede mejorar el sueño (15). Y también puede ayudar a sincronizar el ciclo circadiano de las personas (15). Debido a los diferentes beneficios específicos que se pueden obtener en el sueño, además de los beneficios adicionales para la salud, el ejercicio es un método rentable, accesible y fácil de realizar, con efectos secundarios mínimos, si es que existen, se debe siempre de tener en cuenta para el tratamiento de los problemas relacionados al sueño (23).

Los ejercicios físicos más comúnmente recomendados para tratar los desórdenes del sueño son la caminata y yoga, ambos son

seguros y factibles para las personas con cáncer. Se han reportado efectos adversos sólo de 0.2 al 10%. Y las recomendaciones son: caminata 3 veces por semana, moderada intensidad (45). El ejercicio incluiría el yoga (46). Y también el Tai Chi (20).

Dentro de los mecanismos descritos en los que el ejercicio influye en el sueño están:

- Aumento de la temperatura corporal y la disminución en el Core después
- Ejercicio en la mañana hace que disminuya la producción de melatonina, lo que aminora la somnolencia diurna y regula ciclos circadianos
- Disminuye inflamación
- Regulación del sistema inmunológico, ciclos circadianos, función cardíaca (45).

Efecto en la salud mental

Se ha visto una disminución de la ansiedad y de la depresión en pacientes que realizan ejercicio, los pacientes que llegan a presentar despertares durante la noche, puede deberse a ansiedad, por lo que el ejercicio ayuda a disminuir estos episodios (15) (36) El entrenamiento físico se asocia significativamente con una disminución de la ansiedad y sus indicadores fisiológicos y puede reducir la prevalencia de la depresión y ansiedad, y de esta manera mejorar la salud mental (37). Además, el ejercicio que se realiza de manera regular disminuye el sueño REM, que tiene un efecto antidepresivo significativo a lo largo del tiempo. Los efectos antidepresivos del ejercicio se han estudiado bien recientemente, y la mejora del estado de ánimo es el resultado de niveles elevados de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que se atribuye directamente al ejercicio y, por lo tanto, indirectamente, a una mejor calidad del sueño (37).

Efectos en la termorregulación

La modulación de la temperatura del cuerpo tiene efecto en los parámetros del sueño. El sueño podría ser favorecido por una

disminución de la temperatura corporal (0.5 y 1 °C) mientras que un aumento de la temperatura corporal (1.5 y 2.5 °C) altera el inicio del sueño. Esta disminución a nivel del cerebro, en particular el área preóptica, parece desencadenar el sueño. Entonces, dado que el ejercicio afecta la temperatura corporal tanto durante el ejercicio como durante la recuperación, se ha sugerido que el ejercicio podría influir en el sueño (37). El ejercicio induce un aumento de la temperatura central, cutánea y cerebral, relacionado con la intensidad y duración del ejercicio y las condiciones climáticas (36)(37).

Efectos sobre el ritmo circadiano

El ritmo circadiano es el reloj de intervalo de 24 horas que responde a factores endógenos como la temperatura corporal central y a factores exógenos como la luz. Una alteración en cualquiera de estos factores conduce a una alteración en el ritmo que a su vez afecta el sueño. Varios estudios sugieren que uno de los factores más importantes aquí es la luz. Se ha informado que los ejercicios aeróbicos realizados a última hora de la noche se asocian con una mala calidad del sueño en comparación con los ejercicios de la tarde (36).

Efectos sobre la restauración del cuerpo

Se ha demostrado que los ejercicios agudos provocan un aumento de las citocinas que, a su vez, puede estar relacionado con la regulación del sueño. Este puede ser uno de los mecanismos de restauración, aunque también se han discutido otros como la reparación muscular junto con la compensación del alto gasto energético. Todos estos factores actúan hacia los efectos de la restauración (36).

Efectos del ejercicio sobre la respuesta inmunitaria a la inflamación durante el sueño El sueño y el sistema circadiano influyen en las funciones inmunitarias. Las investigaciones del ciclo normal de sueño-vigilia indican que los parámetros inmunes (número de células T

vírgenes indiferenciadas) y la producción de citocinas proinflamatorias (interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-12) aumentan durante el sueño nocturno temprano, mientras que las células inmunes (células asesinas naturales) y la producción de citocinas antiinflamatorias (interleucina-10) aumentan durante el día (37). Debido a que la pérdida de sueño induce niveles elevados de cortisol, niveles disminuidos de testosterona y hormona del crecimiento, estos resultados podrían explicar el efecto protector potencial del ejercicio en sujetos privados de sueño (37).

Por último, también se recomiendan las intervenciones “mindfulness”, porque mejoran las anomalías relacionadas al estrés cardiaco y respiratorio (45). También han demostrado eficacia en mejorar los síntomas de estrés, alteraciones del humor, generalmente presentes en el paciente oncológico (44).

Su objetivo es desconectar del ciclo de pensamientos disfuncionales que mantienen los trastornos del sueño y previenen generar agitación fisiológica y cognitiva, auto regular la agitación/excitación (44).

Se considera además tiene el potencial de aumentar la eficacia de la TCC-I, disminuir los costos del tratamiento y mejorar las vidas de los pacientes con el antecedente de cáncer, ya que van dirigidas al estrés e insomnio (44).

También se están estudiando futuras modalidades de estimulación eléctrica craneal para mitigar trastornos del sueño (57).

Y finalmente se menciona la acupuntura (54)

Tratamiento farmacológico

Es complicado que los centros oncológicos cuenten con los recursos para la educación o capacitación en TCC, por lo que se deben de buscar siempre otros recursos para poder ofrecer a los pacientes, por lo que cuando no se

puede ofrecer esta terapia o no tuvo éxito, es necesario considerar el tratamiento farmacológico. Cuando existen comorbilidades que contribuyen a presentar trastornos del sueño, como los sofocos nocturnos, dolor, depresión, entre otros, probablemente sea necesario dar un tratamiento farmacológico (21)(40).

Existen diferentes sustancias farmacológicas, aprobadas para tratar el insomnio primario y para controlar los síntomas relacionados, pero la mayoría de estas sustancias no se han estudiado en poblaciones con cáncer, por lo que el riesgo/beneficio de estos medicamentos, se deben siempre de tener en cuenta, antes de la prescripción de cualquier fármaco (22).

Existen diferentes clases de medicamentos que se utilizan para tratar los trastornos del ciclo sueño-vigilia (22) (21.41) (41).

- Agonistas no benzodiacepínicos de los receptores de benzodiacepinas (por ejemplo: zolpidem)
- Benzodiacepinas (por ejemplo: lorazepam).
- Agonistas de los receptores de melatonina (por ejemplo: ramelteón).
- Antihistamínicos (por ejemplo: hidroxicina).
- Antidepresivos (por ejemplo: trazodona)
- Antipsicóticos (por ejemplo: quetiapina) con efectos sedantes.
- Naturales o suplementes botánicos o alimentarios (por ejemplo: melatonina)

Existen datos emergentes sobre terapia basada en cannabinoides (46).

Depende de la comodidad de los médicos para continuar con el tratamiento, cuando sea necesario referir a un especialista, pero en pacientes que no han respondido a medidas no farmacológicas o persiste a pesar del uso de medicamentos, se deben de derivar con un especialista en sueño (9).

Conclusiones

Los trastornos del sueño son desafortunadamente una condición poco reconocida y tamizada así como tratada en el curso de la práctica clínica de rutina de las personas con el antecedente de cáncer (46).

Es recomendable evaluarlos y tratarlos basado en la evidencia durante el cuidado rutinario del sobreviviente de cáncer (19).

Es urgente evaluarlos y tratarlos activamente, basado en la evidencia, durante el cuidado rutinario/trayectoria del cuidado del sobreviviente de cáncer (19) (55). Es decir, debe considerarse una prioridad (18).

Para mejorar la calidad del cuidado del sueño es necesario aumentar el tamizaje, entrenamiento/capacitación en Medicina del Sueño y optimizar el rol de los profesionales encargados del tratamiento de los trastornos del sueño (19) (58). De forma de que sea ampliamente accesible a los pacientes oncológico (18) (55).

El sueño adecuado es un componente esencial para la calidad de vida (43).

Es necesario continuar haciendo investigación de alteraciones del sueño en pacientes con cáncer, para poder identificar correctamente la prevalencia de distintos tipos de trastornos, ya que el sueño reparador es una necesidad relevante para el bienestar y la percepción de calidad de vida para todas las personas, sanas o enfermas. Un mal descanso nocturno puede ser el origen de alteraciones físicas, como: el aumento de fatiga, que incrementa o se presenta ansiedad o depresión, puede existir una disminución de la percepción del umbral del dolor o un aumento del malestar percibido. Es por eso, que es fundamental tener siempre presente en los pacientes con cáncer, que pueden existir estas patologías en los pacientes, saber reconocerlas e identificarlas, para poder ayudar a los pacientes a tener un mejor control

sintomático, que se vea reflejado en su calidad de vida, y también en la de familiares y cuidadores.

El insomnio es prevalente pero altamente tratable en los sobrevivientes de cáncer (12). Actualmente el cuidado psicológico de los pacientes con cáncer durante el tratamiento y rehabilitación, falla en incluir estrategias de manejo apropiadas del sueño. Se debe enfatizar en la importancia de reconsiderar la importancia que se le da al sueño en el cuidado del cáncer.

De acuerdo a los factores relacionados al insomnio se deben priorizar los protocolos de manejo. Los programas de tratamiento efectivos, como la TCC-I, deberían iniciarse lo más pronto posible después del diagnóstico de cáncer para disminuir la prevalencia y el impacto durante el tratamiento. Se deben monitorizar cercanamente los pacientes con el antecedente de trastornos del sueño y/o los que recibirán quimioterapia (59).

Bibliografía

1. Palesh OG, Roscoe JA, Mustian KM, et al.: Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 28 (2): 292-8, 2010
2. Bernatchez, M. S., Savard, J., Aubin, M., & Ivers, H. (2018). Correlates of disrupted sleep-wake variables in patients with advanced cancer. *BMJ Supportive & Palliative Care*, bmjspcare-2018-001505.
3. Berger AM: Update on the state of the science: sleep-wake disturbances in adult patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 36 (4): E165-77, 2009.

4. Hirshkowitz M: Normal human sleep: an overview. *Med Clin North Am* 88 (3): 551-65, vii, 2004.
5. American Academy of Sleep Medicine: *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual*. 2nd ed. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
6. Fiorentino, L., & Ancoli-Israel, S. (2007). Sleep dysfunction in patients with cancer. *Current Treatment Options in Neurology*, 9(5), 337–346.
7. Yennurajalingam, S., Balachandran, D., Pedraza Cardozo, S. L., Berg, E. A., Chisholm, G. B., Reddy, A., ... Bruera, E. (2017). Patient-reported sleep disturbance in advanced cancer: frequency, predictors and screening performance of the Edmonton Symptom Assessment System sleep item. *BMJ Supportive & Palliative Care*, bmjspcare–2015–000847.
8. Irwin, M. R. (2013). Depression and Insomnia in Cancer: Prevalence, Risk Factors, and Effects on Cancer Outcomes. *Current Psychiatry Reports*, 15(11).
9. Loh, K. P., Burhenn, P., Hurria, A., Zachariah, F., & Mohile, S. G. (2016). How do I best manage insomnia and other sleep disorders in older adults with cancer? *Journal of Geriatric Oncology*, 7(6), 413–421.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
11. Savard J, Ivers H, Savard M-H, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: results of a longitudinal study. *Cancer* May 15 2015;121(10):1703–1711.
12. Garland, S. N., Barg, F. K., Cakouros, B., Gehrman, P., DuHamel, K. N., & Mao, J. J. (2018). A qualitative examination of the factors related to the development and maintenance of insomnia in cancer survivors. *Palliative and Supportive Care*, 1–6.
13. Boonstra L, Harden K, Jarvis S, et al.: Sleep disturbance in hospitalized recipients of stem cell transplantation. *Clin J Oncol Nurs* 15 (3): 271-6, 2011.
14. Savard MH, et al. Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psychooncology*. 2005; 14(6): 429–441.
15. Mercier, J., Ivers, H., & Savard, J. (2018). A non-inferiority randomized controlled trial comparing a home-based aerobic exercise program to a self-administered cognitive-behavioral therapy for insomnia in cancer patients. *Sleep*.
16. Beck SL, et al. Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(2):140–148.
17. Buysse DJ, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193–213.
18. Campbell, T., Garland, S., Johnson, J., Savard, J., Gehrman, P., Perlis, M., & Carlson, L. (2014). Sleeping well with cancer: a systematic review of cognitive behavioral therapy for insomnia in cancer patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1113.
19. Zhou, E. S., Partridge, A. H., Syrjala, K. L., Michaud, A. L., & Recklitis, C. J. (2016). Evaluation and treatment of insomnia in adult cancer survivorship programs. *Journal of Cancer Survivorship*, 11(1), 74–79.

20. Irwin, M. R., Olmstead, R., Carrillo, C., Sadeghi, N., Nicassio, P., Ganz, P. A., & Bower, J. E. (2017). Tai Chi Chih Compared With Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Insomnia in Survivors of Breast Cancer: A Randomized, Partially Blinded, Noninferiority Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 35(23), 2656–2665.
21. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al.: Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 28 (4): 499-521, 2005.
22. Becker PM: Pharmacologic and nonpharmacologic treatments of insomnia. *Neurol Clin* 23 (4): 1149-63, 2005
23. Medysky, M. E., Temesi, J., Culos-Reed, S. N., & Millet, G. Y. (2017). Exercise, sleep and cancer-related fatigue: Are they related? *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 47(2), 111–122.
24. William Spriggs . *Essentials of Polysomnography*. Sleep. (23 oct 2007). WordNet 3.0. Princeton University
25. Carskadon, M.A., & Dement, W.C. (2011). Monitoring and staging human sleep. In M.H. Kryger, T. Roth, & W.C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine*, 5th edition, (pp 16-26). St. Louis: Elsevier Saunders.
26. P. Carrillo-Mora., K.G. Barajas-Martínez., et al. Trastornos del sueño ¿qué son y cuáles son sus consecuencias?. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. Vol. 61, n.o 1, Enero-Febrero 2018.
27. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014; 146:1387-94.
28. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, Cooke M, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the american college of physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165:125-33.
29. Fernandez-Mendoza J, Baker JH, Vgontzas A, Gaines J, Liao D, Bixler EO. Insomnia symptoms with objective short sleep duration are associated with systemic inflammation in adolescents. *Brain Behav Immun*. 2017;61:110-16.
30. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thoracic Soc*. 2008;5:154-60.
31. Fleetham JA, Fleming JA. Parasomnias. *CMAJ*. 2014;186: E273-80.
32. Guimarães Pereira, Togeiro SM, Smith AK. Diagnostics methods for sleep disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005; 27(Suppl 1):8-15.
33. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an american academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:479-504.
34. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*. 2010;57:423-38.

35. Abad VC, Guilleminault C. Diagnosis and treatment of sleep disorders: a brief review for clinicians. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003;5:371-88.
36. Zubia Vear, m. EjazHussain. Sleep Quality Improvement and Exercise: A Review. *International Journal of Scientific and Research Publications*, Volume 2, Issue 8, August 2012
37. Chennaoui, M., Arnal, P. J., Sauvet, F., & Léger, D. (2015). Sleep and exercise: A reciprocal issue? *Sleep Medicine Reviews*, 20, 59–72.
38. Savard, J., & Savard, M.-H. (2013). Insomnia and Cancer. *Sleep Medicine Clinics*, 8(3), 373–387.
39. Espie CA, Fleming L, Cassidy J, et al.: Randomized controlled clinical effectiveness trial of cognitive behavior therapy compared with treatment as usual for persistent insomnia in patients with cancer. *J Clin Oncol* 26 (28): 4651-8, 2008.
40. Jim HS, Small B, Faul LA, et al.: Fatigue, depression, sleep, and activity during chemotherapy: daily and intraday variation and relationships among symptom changes. *Ann Behav Med* 42 (3): 321-33, 2011.
41. Sullivan SS: Insomnia pharmacology. *Med Clin North Am* 94 (3): 563-80, 2010.
42. Schieber, K., Niecke, A., Geiser, F., Erim, Y., Bergelt, C., Büttner-Teleaga, A. Weis, J. (2019). The course of cancer-related insomnia: don't expect it to disappear after cancer treatment. *Sleep Medicine*.
43. George Mathew, Elias A., Shafiei M. Insomnia in Cancer-Associations and Implications. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 16 (15) 6711-6714, 2015.
44. Garland, S. N., Carlson, L. E., Antle, M. C., Samuels, C., & Campbell, T. (2011). I-CAN SLEEP: Rationale and design of a non-inferiority RCT of Mindfulness- based Stress Reduction and Cognitive Behavioral Therapy for the treatment of Insomnia in CANcer survivors. *Contemporary Clinical Trials*, 32(5), 747–754.
45. Tang, M.-F., Chiu, H.-Y., Xu, X., Kwok, J. Y., Ting Cheung, D. S., Chen, C.-Y., & Lin, C.-C. (2019). Walking is more effective than yoga at reducing sleep disturbance in cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*.
46. Kwak, A., Jacobs, J., Haggett, D., Jimenez, R., & Peppercorn, J. (2020). Evaluation and management of insomnia in women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*.
47. Davis, M. P., & Goforth, H. W. (2014). Long-term and Short-term Effects of Insomnia in Cancer and Effective Interventions. *The Cancer Journal*, 20(5), 330–344.
48. Ma, Y., Hall, D. L., Ngo, L. H., Liu, Q., Bain, P. A., & Yeh, G. Y. (2020). Efficacy of cognitive behavioral therapy for insomnia in breast cancer: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 55, 101376.
49. Gehrman, P. R., Garland, S. N., Matura, L. A., & Mao, J. (2016). Insomnia in breast cancer: Independent symptom or symptom cluster? *Palliative and Supportive Care*, 15(03), 369–375.
50. Leysen, L., Lahousse, A., Nijs, J., Adriaenssens, N., Mairesse, O., Ivakhnov, S. Beckwée, D. (2019). Prevalence and risk factors of sleep disturbances in breast cancersurvivors: systematic review and meta-analyses. *Supportive Care in Cancer*.

51. Ratcliff, C. G., Zepeda, S. G., Hall, M. H., Tullos, E. A., Fowler, S., Chaoul, A., Cohen, L. (2020). Patient characteristics associated with sleep disturbance in breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*.
- Marion, L.-P., Ivers, H., & Savard, J. (2019). Feasibility of a Preventive Intervention for Insomnia in Women with Breast Cancer Receiving Chemotherapy. *Behavioral Sleep Medicine*, 1–13.
- Mark, S., Cataldo, J., Dhruva, A., Paul, S. M., Chen, L.-M., Hammer, M. J., Miaskowski, C. (2017). Modifiable and non-modifiable characteristics associated with sleep disturbance in oncology outpatients during chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 25(8), 2485–2494.
- Garland, S. N., Xie, S. X., DuHamel, K., Bao, T., Li, Q., Barg, F. K., ... Mao, J. J. (2019). Acupuncture Versus Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Cancer Survivors: A Randomized Clinical Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*.
- Savard, J., Ivers, H., Morin, C. M., & Lacroix, G. (2020). Video Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia in Cancer Patients : A Cost-Effective Alternative. *Psycho-Oncology*.
- Zachariae, R., Amidi, A., Damholdt, M. F., Clausen, C. D. R., Dahlgaard, J., Lord, H. Ritterband, L. M. (2018). Internet-Delivered Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(8), 880–887.
57. Lyon, D., Kelly, D., Walter, J., Bear, H., Thacker, L., & Elswick, R. K. (2015). Randomized sham-controlled trial of cranial microcurrent stimulation for symptoms of depression, anxiety, pain, fatigue and sleep disturbances in women receiving chemotherapy for early-stage breast cancer.
- Khater, W., Masha'al, D., & al-Sayaheen, A. (2019). Sleep assessment and interventions for patients living with cancer from the patients' and nurses' perspective. *International Journal of Palliative Nursing*, 25(7), 316–324.
- Fleming, L., Randell, K., Stewart, E., Espie, C. A., Morrison, D. S., Lawless, C., & Paul, J. (2018). Insomnia in breast cancer: a prospective observational study. *Sleep*.