

Metilfenidato en pacientes que reciben cuidados paliativos. ¿En qué momento de la investigación nos encontramos?

Methylphenidate in patients receiving palliative care. At what stage of the we research we are today?

Á. Sanz-Rubiales¹, C. Centeno²

Sr. Director:

Hemos leído con interés la revisión sobre el uso del metilfenidato en el tratamiento de la astenia en pacientes paliativos¹. Este trabajo, por sí mismo, ya es una buena muestra de la preocupación que suscita en los clínicos el cansancio o agotamiento de los pacientes con enfermedad avanzada: necesitamos algo eficaz para la astenia de estos enfermos. Para completar y actualizar la información publicada queremos señalar algunos datos nuevos de estudios más recientes sobre el tema (alguno posterior a la revisión comentada), hacer una puntualización sobre la sistemática utilizada, y añadir una reflexión sobre el momento de la investigación clínica con psicoestimulantes.

La sistemática escogida para la búsqueda no ha permitido detectar algunos trabajos. Un ejemplo entre otros, podría ser un ensayo de Breitbart que se centró en la astenia de pacientes con VIH, y encontró cierto beneficio de metilfenidato y pemolina sobre placebo². Después del cierre del estudio se ha publicado un trabajo de Bruera, con 141 enfermos oncológicos avanza-

dos, en el que se muestra que metilfenidato y una intervención telefónica por parte de enfermería, aislados o en combinación, no tenían más impacto que un placebo sobre la astenia de estos pacientes³.

Los autores no han definido el tipo de enfermo de los estudios de la revisión, y parece que se han centrado en “paciente paliativo”. Conviene decir que, sin más clarificación, el concepto se presta a equívoco ya que se puede incluir desde el paciente que ya no es candidato a un tratamiento curativo hasta el enfermo terminal complejo y multisintomático. En todo caso, al menos dos de los ensayos de la serie (además, los que más enfermos incluían) incluían enfermos “no paliativos”^{4,5}, por lo que hay que ser prudente en cualquier extrapolación de los resultados al paciente avanzado.

Cuando los autores ponderan el efecto del metilfenidato en pacientes cansados utilizan expresiones bien diversas. Algunas limitadas a la posibilidad o la sugerencia, como que “puede reducir la fatiga en el paciente paliativo” o que es “uno de los (tratamientos farmacológicos) actual-

An. Sist. Sanit. Navar. 2013; 36 (3): 543-546

1. Oncología Médica. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.
2. Medicina Paliativa. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Correspondencia:

Carlos Centeno
Medicina Paliativa
Clínica Universidad de Navarra
Avenida Pío XII 36
31008-Pamplona (Navarra)
cccenteno@unav.es

mente evaluados”, mientras que en otros párrafos se afirma que es “considerado la primera opción farmacológica en el tratamiento de la fatiga en pacientes paliativos”¹. Esta alternancia es una muestra de lo que sucede hoy en día en la literatura científica. Los resultados de los ensayos clínicos no son uniformes (igual que no lo son su diseño, el perfil de los pacientes o los instrumentos de evaluación). Y tampoco lo es el modo en que se valoran. Así, mientras que un editorial reciente del *Journal of Clinical Oncology* afirmaba que se empieza a acumular evidencia en contra del metilfenidato en el tratamiento de la astenia en relación con el cáncer⁶, una revisión sobre el alivio del cansancio en el enfermo oncológico publicada en la misma revista unos meses más tarde, los únicos tratamientos farmacológicos que recomendaba para esta astenia eran los corticoides y el metilfenidato⁷...

Entonces, ¿dónde estamos? Probablemente la respuesta más prudente sea decir que “seguimos estudiando el efecto del metilfenidato”. Tal como afirman los autores, la mejor manera de despejar las incertidumbres es ampliar la evidencia con ensayos bien diseñados¹ adaptados a los actuales estándares de calidad⁸. En nuestro caso, tras la experiencia del ensayo que comparaba metilfenidato y placebo en el desánimo de los enfermos en cuidados paliativos⁹, estamos intentando dar respuesta a la pregunta de cuál es el efecto real del metilfenidato comparado con placebo en la astenia del paciente oncológico avanzado. Para ello estamos llevando a cabo un ensayo multicéntrico en que los pacientes se estratifican en función de la severidad del cansancio, ya que se ha sugerido que el metilfenidato pudiera ser más eficaz en aquellos con astenia más severa^{4,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. SARALEGUI A, PALACIO P, ROYO P. Revisión sobre el uso del metilfenidato para el tratamiento de la astenia en pacientes paliativos. *An Sist Sanit Nav* 2013; 36: 287-293.
2. BREITBART W, ROSENFELD B, KAIM M, FUNESTI-ESCH J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with Human Immunodeficiency Virus disease. *Arch Intern Med* 2001; 161: 411-420.
3. BRUERA E, YENNURAJALINGAM S, PALMER JL, E. PEREZ-CRUZ PE, FRISBEE-HUME S, ALLO JA et al. Methylphenidate and/or a nursing telephone intervention for fatigue in patients with advanced cancer: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2421-2427.
4. MORASKA AR, SOOD A, DAKHIL SR, SLOAN JA, BARTON D, ATHERTON PJ et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3673-3679.
5. LOWER EE, FLEISHMAN S, COOPER A, ZELDIS J, FALECK H, YU Z et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 650-662.
6. STONE PC. Methylphenidate in the management of cancer-related fatigue. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2372-2373.
7. DE RAAF PJ, VAN DER RLIT CC. Can you help me feel less exhausted all the time? *J Clin Oncol* 2013; 31: 3056-3060.
8. BARSEVICK AM, IRWIN MR, HINDS P, MILLER A, BERGER A, JACOBSEN P et al. Recommendations for high-priority research on cancer-related fatigue in children and adults. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1432-1440.
9. CENTENO C, SANZ A, CUERVO MA, RAMOS D, HERNAN-SANZ S, GONZÁLEZ J et al. Multicenter, double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial on the efficacy of methylphenidate on depressive symptoms in advanced cancer patients. *BMJ Support Palliat Care* 2012; 2: 328-333.
10. BRUERA E, YENNURAJALINGAM S. Challenge of managing cancer-related fatigue. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3671-3672.

Respuesta de los autores a la carta:

Metilfenidato en pacientes que reciben cuidados paliativos. ¿En qué momento de la investigación nos encontramos?

A. Saralegui, P. Palacio, P. Royo

Agradecemos enormemente el interés y esfuerzo crítico positivo que ustedes, como expertos reconocidos en la materia, han aportado a la revisión presentada por los autores.

Personalmente, nos supone un gran estímulo para perseverar en el estudio de los pacientes que reciben cuidados paliativos y científicamente, consideramos que cierra el *state of art* en el tema revisado, de un modo certero.

En respuesta a las cuestiones planteadas, les respondemos a continuación.

En lo referente a la sistemática para la búsqueda de estudios, podemos afirmar que la orientación primaria de los autores fue incluir en la revisión solamente los estudios más recientes con mayor calidad de evidencia científica, como se explica en la sección Material y Métodos, con una finalidad utilitaria para el lector clínico.

Asimismo, en la sección Resultados se puede apreciar que la amplia mayoría de los estudios recuperados versan sobre pacientes oncológicos, por ello, nuestra orientación secundaria fue centrar la revisión en el uso exclusivo del metilfenidato para el tratamiento de la astenia en pacientes oncológicos que reciben cuidados paliativos, hecho que podría haberse substituido complementariamente.

Con respecto a la denominación *paciente paliativo* que nos indican, estamos completamente de acuerdo con su puntualización. Es un término demasiado amplio e impreciso en concepto, tanto, como la heterogeneidad de los estudios analizados en la presente revisión, hecho que como saben, limita la generalización de los resultados y la extracción de conclusiones.

Por lo relativo a las expresiones *diversas sobre el efecto del metilfenidato en pacientes cansados* referidas por ustedes, podemos decir que:

- *Es uno de los tratamientos farmacológicos actualmente evaluados.* Esta frase forma parte de la sección Introducción, nos parece pertinente y lógico su empleo en este contexto.
- *Es considerado la primera opción farmacológica en el tratamiento de la fatiga en pacientes paliativos.* Esta aseveración forma parte de la sección Introducción. Pertenece y es referenciada al estudio de Harris publicado en 2008¹.
- *Puede reducir la fatiga en el paciente paliativo.* Esta expresión forma parte de la primera frase de la sección Conclusión con la que los autores finalizamos la presente publicación, en nuestra opinión, prudentemente.

Correspondencia:

Ana Saralegui Iglesias
Centro de Salud de Ermitagaña
C/ Ermitagaña, 20
31008-Pamplona (Navarra)
ana.saralegui.iglesias@navarra.es

Como autores, nos gustaría citar de nuevo y textualmente la conclusión de nuestra revisión, en aras de concordancia con las tres puntualizaciones de nuestros apreciados críticos: heterogeneidad de los estudios publicados, prudencia en la extrapolación de resultados y la necesidad de futuros estudios de calidad:

El metilfenidato es un fármaco seguro que, globalmente, puede reducir la fatiga en el paciente paliativo, de una manera rápida, pudiendo ser administrado de una manera sencilla y con un perfil de efectos secundarios tolerable.

El escaso número y tamaño de los mas actuales PCDBRCT, en conjunto con la heterogeneidad de sus participantes, las diferencias en las pautas de dosis evaluadas, así como los diferentes métodos de evaluación de la intervención sobre la fatiga, limitan la comparabilidad de los mismos y por lo tanto, se dista mucho todavía de hallar el régimen idóneo para cada grupo de paciente paliativo en concreto.

Para alcanzar este objetivo parece necesario la realización de grandes colaborativos

PCDBRCT con MTDFE sobre grupos definidos de pacientes paliativos para poder extraer conclusiones terapéuticas mas detalladas².

A su vez, comunicarles que esperamos con gran interés los resultados del ensayo multicéntrico que están llevando a cabo, dado que contribuirá en gran manera a conocer con detalle el efecto del metilfenidato sobre la astenia de los pacientes oncológicos avanzados³.

BIBLIOGRAFÍA

1. HARRIS JD. Fatigue in chronically ill patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2: 180-186.
2. SARALEGUI A, PALACIO P, ROYO P. Revisión sobre el uso del metilfenidato para el tratamiento de la astenia en pacientes paliativos. *An Sist Sanit Navar* 2013; 36: 287-293.
3. CENTENO C, SANZ A, CUERVO MA, RAMOS D, HERNANDEZ S, GONZÁLEZ J et al. Multicenter, double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial on the efficacy of methylphenidate on depressive symptoms in advanced cancer patients. *BMJ Support Palliat Care* 2012; 2: 328-333.