

Uso del metilfenidato en pacientes con cáncer avanzado

Dra. Mercedes Patricia Papa*

Sanatorio Médica Uruguaya. Unidad de Cuidados Paliativos. Montevideo, Uruguay

Resumen

Introducción: el cáncer y su tratamiento se asocian con una serie de síntomas físicos y psicosociales que deben ser identificados y tratados, como fatiga, depresión, somnolencia y delirium hipoactivo para optimizar la calidad de vida de los pacientes.

El metilfenidato, una droga psicoestimulante empleada para el tratamiento del trastorno por déficit atencional, se utiliza en el ámbito de la medicina paliativa para el control de estos síntomas en pacientes con cáncer avanzado.

Objetivos: el objetivo de este artículo es examinar la evidencia que justifica el uso de este fármaco en el manejo sintomático de los pacientes oncológicos, así como su eficacia y seguridad en esta población de pacientes.

Método: se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, Pubmed y Embase en idioma inglés y español desde el año 1990 a la fecha.

Conclusiones: el metilfenidato es el psicoestimulante más usado en medicina paliativa. Al aumentar el nivel de alerta cerebral presenta un beneficio potencial en el manejo de síntomas en pacientes con enfermedad oncológica avanzada como la fatiga asociada al cáncer, sedación vinculada al uso de opiáceos, depresión y delirium hipoactivo.

Palabras clave: METILFENIDATO – uso terapéutico
DEPRESIÓN
DELIRIO
FATIGA
NEOPLASIAS
ATENCIÓN PALIATIVA

Keywords: METHYLPHENIDATE – therapeutic use
DEPRESSION
DELIRIUM
FATIGUE
NEOPLASMS
PALLIATIVE CARE

Introducción

El cáncer y su tratamiento se asocian con una serie de síntomas físicos y psicosociales que deben ser identificados y tratados para lograr optimizar el bienestar y la calidad de vida de los pacientes. La fatiga, depresión, somnolencia y apatía son algunos de los síntomas presentes en pacientes con enfermedad oncológica avanzada y están asociados con aumento de la morbimortalidad en esta población⁽¹⁾.

El metilfenidato es una droga psicoestimulante empleada para el tratamiento del trastorno por déficit atencional e hiperactividad y para el tratamiento de la narcolepsia⁽²⁾.

* Prof. Adjunto del Departamento y Cátedra de Anestesiología. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Mercedes Patricia Papa. Araucana 1379. Montevideo. CP: 11400. Uruguay. Correo electrónico: papapatr@adinet.com.uy

Recibido: 15/6/12

Aprobado : 22/2/13

Sin embargo, esta droga se ha usado extensamente en pacientes adultos con cáncer avanzado para el manejo de una variedad de síntomas como la sedación asociada al uso de opiáceos⁽³⁾, tratamiento de síntomas depresivos y del delirium hipoactivo^(4,5) y de la fatiga asociada al cáncer⁽⁶⁾.

El interés en el posible beneficio que este fármaco puede ofrecer a los pacientes con cáncer, particularmente a aquellos con enfermedad avanzada, ha aumentado sustancialmente en los últimos diez años.

El objetivo de este trabajo es actualizar la evidencia vinculada al uso de metilfenidato focalizada en el manejo de estos síntomas en pacientes con enfermedad oncológica avanzada.

Método

Se realizó una búsqueda en las bases electrónicas de datos Medline, PubMed y Embase de artículos y revisiones sistemáticas en idioma inglés y español desde 1990 a la fecha.

Se desarrolló un método de búsqueda libre que incluyera las siguientes palabras y sus combinaciones: metilfenidato, medicina paliativa, cáncer, sedación por opiáceos, delirium, depresión y fatiga por cáncer.

Farmacología del metilfenidato⁽⁷⁻⁹⁾

El metilfenidato es un derivado piperidínico, estimulante del sistema nervioso central (SNC). Del punto de vista químico es una droga quiral con cuatro enantiómeros; la mayoría de las preparaciones contiene una mezcla racémica de d-l, treo metilfenidato, aunque solo el d- treo metilfenidato es el compuesto clínicamente activo. Aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado, ejercería su efecto amplificando la señal dopaminérgica por bloqueo de su recaptación a nivel pre-sináptico. Esta droga también bloquea la recaptación de noradrenalina uniéndose a su transportador específico.

El efecto general es un aumento en el nivel de alerta.

Existen varias preparaciones disponibles de metilfenidato: de acción rápida, intermedia y larga. También están disponibles preparaciones transdérmicas que aún no han sido evaluadas en el ámbito de la medicina paliativa.

Tanto la formulación estándar como la de liberación retardada son extensamente absorbidas sufriendo un significativo efecto de primer paso antes de alcanzar la circulación sistémica.

La preparación de liberación rápida, que es la más ampliamente usada en esta población, alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 3 horas luego de una dosis oral, con una vida media plasmática que varía entre 2,5 a 3 horas y una duración de acción de 3 a 6 horas. La formulación de liberación retardada alcanza con-

centraciones plasmáticas pico en 3 a 4 horas, con una vida media aproximada de 4 horas y duración de acción variable según las formulaciones entre 8 a 12 horas.

El volumen de distribución de metilfenidato es de 6 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es de 10% a 33%.

La droga es rápidamente hidrolizada a su metabolito, el ácido ritalínico, siendo la excreción urinaria la vía principal de eliminación (90%). El resto de la droga madre se elimina incambiada por la bilis. El metilfenidato no tiene metabolitos activos ni hay necesidad de ajustes en presencia de insuficiencia renal.

La dosis habitual utilizada para el tratamiento de síntomas en pacientes oncológicos es de 5 a 10 mg/día de la preparación de liberación rápida, con una dosis de mantenimiento variable, en general no mayor de 30 mg/día, aunque dada la amplia variación interindividual en su respuesta, se recomienda titular la dosis hasta obtener el óptimo efecto clínico. Debido a su corta vida media, el metilfenidato se puede administrar en más de una toma diaria, recomendándose dar la última dosis al mediodía para minimizar eventuales alteraciones del sueño.

Efectos adversos

Se han registrado pocos efectos secundarios a su uso en el ámbito clínico de la población estudiada. La mayor parte de los estudios sugieren que se trata de una droga bien tolerada en adultos mayores y pacientes con cáncer avanzado.

El rango de reacciones adversas reportado varía entre 5% a 30%, la mayor parte son leves y se resuelven discontinuando la droga⁽¹⁾.

Sus efectos adversos más comunes a las dosis recomendadas para esta población (no mayor de 30 mg/día) son insomnio y nerviosismo. Otros efectos reportados en menos de 10% de los pacientes tratados incluyen⁽⁹⁾:

- 1) Cardiovasculares: taquicardia, hipertensión, arritmias y angina.
- 2) SNC: insomnio, nerviosismo, temblores, agitación, cefaleas, disquinesia.
- 3) Gastrointestinal: boca seca, náuseas, anorexia,
- 4) Piel: urticaria y rash.

En general, por debajo de 30 mg no se ven cambios en la esfera cardiovascular o estos son mínimos.

Metilfenidato puede interactuar con warfarina, anti-convulsivantes, antidepresivos tricíclicos y alcohol. El uso de inhibidores de la enzima mono amino oxidasa está contraindicado en conjunto con metilfenidato dado el riesgo de crisis hipertensivas.

A pesar de que está clasificada como una droga con potencial de abuso, esto no se ha constatado en la práctica clínica en pacientes oncológicos.

Con respecto a la falta del apetito, que preocupa particularmente en estos pacientes, los estudios realizados utilizando bajas dosis de metilfenidato reportan un aumento del apetito paralelo a la mejoría de la sensación de bienestar y reducción de la depresión^(1,4).

Tratamiento de la sedación por opiáceos

La sedación puede ocurrir inmediatamente después de iniciada la terapia opioide o luego de un aumento significativo en la dosis, siendo un efecto secundario al que habitualmente se adquiere tolerancia en la administración crónica al alcanzar dosis estables. Existe, sin embargo, un grupo de pacientes en quienes la sedación excesiva y persistente impide alcanzar la dosis de opioides necesaria para lograr una analgesia adecuada^(8,10).

En estos pacientes hay evidencia de que el uso de psicoestimulantes puede mejorar la función cognitiva y reducir la sedación.

El metilfenidato ha sido el fármaco más extensamente estudiado dentro de este grupo encontrándose que su administración en pacientes con sedación inducida por opiáceos reduce este efecto, permitiendo aumentar la dosis diaria equivalente de morfina (DEMO) y optimizar la analgesia^(3,11).

En el año 2011, Stone y Minton publican una revisión sistemática focalizada en el manejo de los efectos adversos centrales producidos por opioides usados en medicina paliativa. Al analizar la evidencia que respalda el uso de metilfenidato para el tratamiento de la sedación inducida por opiáceos recomiendan su administración cuando otras intervenciones, como disminuir la dosis o rotar opioides, son impracticables o inapropiadas para el caso clínico⁽¹²⁾. Su uso está considerado en las Guías de Prácticas Clínicas en Oncología de la NCCN.2012 para el tratamiento de la sedación diurna en pacientes en cuidados paliativos⁽¹³⁾. Se plantea una dosis de inicio oral de 2,5 a 5 mg administrada dos veces al día, administrándose la última dosis al mediodía.

El mecanismo por el cual el fármaco actúa sobre la sedación sería aumentando los niveles extracelulares de dopamina y potenciando secundariamente otros neurotransmisores como serotonina y sustancias con actividad GABA mimética.

Metilfenidato para el tratamiento de la depresión

La presencia de depresión u otros trastornos mentales en pacientes oncológicos ha sido extensamente documentada a lo largo de las dos últimas décadas y tiene una fuerte influencia en la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado^(14,15).

Aproximadamente el 25% de todos los pacientes oncológicos experimentan síntomas depresivos severos cuya prevalencia aumenta a 77% en las fases avanzadas

de la enfermedad⁽⁴⁾. Adicionalmente, la presencia de dolor clínicamente significativo duplica las probabilidades de desarrollar complicaciones psiquiátricas mayores o estados confusionales⁽¹⁵⁾.

La enfermedad oncológica puede aumentar el riesgo de desarrollar desórdenes psiquiátricos mayores (fundamentalmente depresión, delirium y demencia) a partir de complicaciones (nutricionales, metabólicas, endocrínicas, etcétera), por aparición de síndromes paraneoplásicos o bien como efecto secundario de algunos agentes utilizados en su tratamiento (vincristina, interferón, interleuquina, radioterapia holocraneana, etcétera)⁽⁴⁾.

Sin embargo, en el contexto del paciente oncológico no hay un consenso claro acerca de la aplicación de los criterios diagnósticos de depresión incluidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV-TR).

Los síntomas físicos característicos de este trastorno, como anorexia, insomnio, fatiga y pérdida de peso, pierden especificidad en esta población adquiriendo mayor valor diagnóstico los síntomas psicológicos de depresión así como la historia familiar del paciente, debiéndose evaluar también la incidencia de otros tratamientos o complicaciones vinculados a la enfermedad.

Por esta razón se han desarrollado diferentes herramientas específicas para el diagnóstico de depresión en esta población de pacientes⁽¹⁶⁾ con la intención de identificar y abordar este problema lo más rápidamente posible.

Su manejo terapéutico óptimo se basa en la combinación de psicoterapia de apoyo, técnicas cognitivas/conductuales y fármacos antidepressivos.

La medicación antidepressiva tradicional es similar a la utilizada en la población médica general, sin embargo no siempre tiene utilidad en etapas avanzadas de la enfermedad por su demora relativa en lograr efectos terapéuticos máximos. Esto ha focalizado el interés en el uso de psicoestimulantes, que ofrecen un enfoque farmacológico alternativo particularmente útil para el tratamiento de la depresión en pacientes oncológicos con enfermedad avanzada^(4,7).

Los estudios de metilfenidato en esta población muestran rápida mejoría de los síntomas depresivos sin toxicidad significativa⁽⁷⁾.

A bajas dosis presentan beneficios adicionales dado que promueven mejoría del apetito, favorecen la percepción de bienestar y reducen la sensación de fatiga en los pacientes oncológicos^(4,8,17).

La dosis de inicio recomendada es de 5 mg dividida en dos tomas de 2,5 mg administradas a primera hora de la mañana y al mediodía. Esta puede aumentarse hasta la obtención del efecto clínico deseado, siendo alcanzado en general a dosis menores a 30 mg/día.

Los pacientes habitualmente son mantenidos con metilfenidato por un período de uno a dos meses, luego del cual se retira. En las dos terceras partes de la población tratada no se constata reaparición de los síntomas al suspender el fármaco⁽⁴⁾. Con la administración prolongada se puede desarrollar tolerancia y ser necesario ajustar la dosis.

La evidencia que surge de ensayos clínicos randomizados y revisiones sistemáticas respalda su efectividad en el tratamiento de la depresión en los pacientes con cáncer avanzado, logrando una rápida respuesta con un perfil de efectos adversos mínimos y pasibles de ser revertidos al discontinuar el tratamiento^(4,18,19).

Delirium hipoactivo

El delirium es un cuadro clínico definido en el manual DSM- IV por los siguientes criterios⁽²⁰⁾:

- alteración del estado de conciencia con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención;
- cambio en las funciones cognitivas (memoria, orientación, lenguaje) o alteración perceptiva que no se explica por la existencia de demencia previa o en desarrollo;
- presentación en un corto período de tiempo (horas o días) con tendencia a fluctuar a lo largo del día;
- evidencia de la historia, examen físico o laboratorio de que la alteración es una consecuencia fisiológica de la condición médica del paciente.

Su prevalencia en los pacientes oncológicos hospitalizados es alta (25% a 44%). A diferencia de la demencia, el delirium es conceptualmente un proceso reversible aun en el paciente con cáncer avanzado, siendo su génesis multifactorial. La importancia de su reconocimiento y diagnóstico radica que hasta en 50% de los casos, intervenciones como hidratación, rotación de opioides o discontinuación de drogas psicotrópicas, pueden revertir este cuadro^(21,22).

Más de 80% de los pacientes con cáncer avanzado eventualmente desarrollan este cuadro clínico en el fin de su vida (delirium o agitación terminal). Su reversión habitualmente no es posible en este período, ya que forma parte de la falla multiorgánica que ocurre en las últimas horas de vida.

El delirium hipoactivo se caracteriza por tendencia al sueño, disminución de la actividad psicomotora con sensación de fatiga severa, alteración del ciclo vigilia-sueño y disminución de la función cognitiva (dificultad en mantener la atención, pensamiento y habla desorganizados, alteración de la memoria, etcétera) con ausencia de agitación o alucinaciones. Puede simular una

depresión (humor triste, sedación, apatía, retardo en el lenguaje) por lo que deben ser empleados tanto elementos clínicos como tests de evaluación adecuados (Confusion Assessment Method, Memorial Delirium Assessment Scale, etcétera) para definir el diagnóstico previo al inicio del tratamiento.

Dada su capacidad de mejorar el nivel de concentración y atención, el metilfenidato también ha sido usado en el tratamiento paliativo del delirium hipoactivo, solo o en combinación con neurolépticos^(23,24).

El mecanismo invocado para ejercer este efecto sería el bloqueo del transporte de catecolaminas, redistribución de transportadores dopaminérgicos en las terminales nerviosas y bloqueo de la recaptación de dopamina extrasináptica.

La investigación acerca del uso de psicoestimulantes en pacientes con cáncer avanzado con delirium hipoactivo ha sido revisada recientemente por Elie y colaboradores y respalda el uso de metilfenidato para lograr mejoría sintomática en estas situaciones clínicas⁽⁵⁾.

Metilfenidato y fatiga

La fatiga es uno de los síntomas más comunes y devastadores en los pacientes con cáncer. En estadios avanzados su incidencia es muy alta, presentándose en 60% a 90% de los pacientes. Es para los pacientes un síntoma severo y angustiante, siendo un predictor independiente de disminución de la calidad de vida relacionada con la salud. Estudios enfocados a este síntoma realizados en sobrevivientes al cáncer, indican que en 30% de los casos se reporta decaimiento y fatiga a lo largo de los años (luego de completado el tratamiento y con su enfermedad en remisión), lo que tiene profundo impacto en su vida diaria⁽²⁴⁾.

La fatiga relacionada al cáncer se define como una persistente y subjetiva sensación de decaimiento físico, emocional y/o cognitivo vinculada al cáncer o sus tratamientos, que no es proporcional a la actividad reciente e interfiere significativamente con el funcionamiento normal⁽¹³⁾.

Se trata de un síntoma multifactorial interviniendo en su etiología causas potencialmente reversibles y otras no reversibles: alta carga de citoquinas pro inflamatorias, efectos directos del tratamiento, así como síndromes concurrentes y comorbilidades (hipogonadismo, anemia severa, desacondicionamiento muscular, etcétera).

Desafortunadamente a pesar del tratamiento de las causas reversibles de fatiga (anemia, infección, desórdenes metabólicos, etcétera), el síntoma persiste en esta población de pacientes, debiéndose recurrir al tratamiento sintomático no farmacológico y farmacológico para mejorar la calidad de vida.

Dentro de los agentes farmacológicos utilizados para el abordaje sintomático de la fatiga, el metilfenidato ha sido de los más estudiados.

Las publicaciones que revisan las distintas opciones de tratamiento reportan mejoría clínica en la fatiga evaluada por escalas específicas (Functional Assessment for Chronic Illness Therapy- Fatigue -FACIT-F; Brief Fatigue Inventory – BFI, etcétera) así como en el nivel de actividad en pacientes con cáncer avanzado tratados con metilfenidato⁽²⁵⁻²⁷⁾. Los últimos estudios apuntan a que el perfil de pacientes más beneficiados es el de aquellos con estadios más avanzados de cáncer y astenia intensa, particularmente los que responden positivamente el primer día de tratamiento⁽²⁸⁾.

Su uso está considerado por las guías clínicas de la NCCN una vez descartadas y tratadas otras posibles causas específicas de fatiga. Minton y colaboradores publicaron en el año 2011 una revisión sistemática y metaanálisis de la bibliografía acerca de los psicoestimulantes en el abordaje de la fatiga asociada al cáncer, concluyendo en la ventaja del uso de metilfenidato y su rápido inicio de acción. Plantean su utilización en casos de enfermedad avanzada o bien por cortos períodos en pacientes bajo tratamiento activo⁽²⁵⁾. Hasta el presente, los estudios son consistentes en que aquellos pacientes con enfermedad avanzada y mayores niveles de fatiga son los que van a mostrar una respuesta significativa a metilfenidato.

Conclusiones

El metilfenidato es el psicoestimulante más usado en medicina paliativa. Su mecanismo de acción al incrementar los niveles de neurotransmisores encefálicos tiene como consecuencia aumentar el nivel de alerta cerebral. Este efecto tiene un beneficio potencial en el manejo de síntomas de los pacientes con enfermedad oncológica avanzada, ya sea como agente farmacológico para reducir la sedación asociada al uso de opiáceos, colaborando en el tratamiento de la depresión (como monoterapia o en combinación con antidepresivos clásicos) o bien en el tratamiento del delirium hipoactivo.

La evidencia preliminar indica que el metilfenidato es el agente con mayor respaldo y que más se ha estudiado en la fatiga por cáncer.

Sin embargo, los números absolutos siguen siendo pequeños, por lo que es necesario un mayor número de trabajos con un diseño adecuado que consoliden estos resultados. Los datos actuales sugieren que la población oncológica con enfermedad avanzada con mayores niveles de fatiga es la que presentará una respuesta clínica más significativa.

Los datos presentados en este trabajo provienen de estudios realizados en el ámbito de la medicina paliativa, por lo cual hay que tener en cuenta en su valoración las limitaciones éticas y prácticas que existen al intentar conducir estudios de investigación en pacientes con cáncer avanzado.

En esta rama de la medicina, que se basa en el riguroso control de síntomas, es necesario medir los resultados de las intervenciones para optimizar la calidad del cuidado que se brindará al paciente. Al mismo tiempo es esencial tener en cuenta que se trata de una población particularmente vulnerable, muchas veces con elevada carga sintomática tanto física como psicológica, por lo que el número de pacientes en ensayos clínicos es reducido y muchas veces el abandono de los estudios de investigación es alto, lo que puede limitar la obtención de diferencias estadísticamente significativas y evidencia concluyente.

Summary

Introduction: Cancer, both the disease and its treatment are associated with a series of physical and psychosocial symptoms such as fatigue, depression, drowsiness and hypoactive delirium that need to be identified and treated in order to optimize the patients' quality of life.

Methylphenidate, a psychostimulant drug used for the attention deficit disorder, is used within the context of palliative medicine to control these symptoms in patients suffering from advanced cancer.

Objectives: The present articles aims to explore the evidence that justifies the use of this drug in the symptomatic handling of oncological patients, as well as its efficacy and safety in this population.

Method: We conducted a search in the Medline, Pubmed y Embase databases, both in English and in Spanish, from 1990 until today.

Conclusions: Methylphenidate is the most widely used psychostimulant in palliative medicine. As it increases the level of brain alert it results in a potential benefit for the handling of symptoms in patients with advanced cancer, such as the cancer associated fatigue, sedation associated to the use of opioids, depression and hypoactive delirium.

Resumo

Introdução: O câncer e seu tratamento estão associados a uma série de sintomas físicos e psicossociais como fadiga, depressão, sonolência e delírio hipoativo que devem ser identificados e tratados para otimizar a qualidade de vida dos pacientes.

O Metilfenidato, uma droga psicoestimulante utilizada no tratamento do transtorno por déficit de atenção,

é empregado na medicina paliativa para o controle destes sintomas em pacientes com câncer avançado.

Objetivos: O objetivo deste artigo é examinar a evidência científica que justifica o uso deste fármaco no manejo sintomático de pacientes oncológicos, bem como sua eficácia e segurança neste grupo de pacientes.

Método: Uma pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Medline, Pubmed e Embase em inglês e espanhol desde 1990 até o momento da apresentação do artigo.

Conclusões: O Metilfenidato é o psicoestimulante mais usado em Medicina Paliativa. Como aumenta o nível de alerta cerebral apresenta um benefício potencial no manejo de sintomas em pacientes com patologia oncológica avançada como a fadiga associada ao câncer, sedação vinculada ao uso de opiáceos, depressão e delírio hipoativo.

Bibliografía

1. **Hardy SE.** Methylphenidate for the treatment of depressive symptoms, apathy and fatigue in medically ill older adults and terminally ill adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7(1):34-59.
2. **Jensen PS.** Review: methylphenidate and psychosocial treatments either alone or in combination reduce ADHD symptoms. *Evid Based Ment Health* 2009; 12 (1):18.
3. **Bruera E, Fainsinger R, MacEachern T, Hanson J.** The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates: a preliminary report. *Pain* 1992; 50(1):75-7.
4. **Breitbart W.** Identifying patients at risk for, and treatment of major psychiatric complications of cancer. *Support Care Cancer* 1995; 3(1):45-60.
5. **Elie D, Gagnon P, Gagnon B, Giguère A.** Using psychostimulants in end-of-life patients with hypoactive delirium and cognitive disorders: a literature review. *Can J Psychiatry* 2010; 55(6):386-93.
6. **Portela MA, Sanz A, Martínez M, Centeno C.** Astenia en câncer avanzado y uso de psicoestimulantes. *Anales Sis San Navarra* 2011; 34(3):471-9.
7. **Prommer E.** Methylphenidate: established and expanding roles in symptom management. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 29(6):483-90.
8. **Rozans M, Dreisbach A, Lertora JJ, Kahn MJ.** Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review. *J Clin Oncol* 2002; 20(1):335-9.
9. **Sood A, Barton DL, Loprinzi CL.** Use of methylphenidate in patients with cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2006; 23(1):35-40.
10. **Sweeney C, Bogan C.** Assessment and management of opioids side effects. En: Bruera E, Higginson I, Ripamonti C, von Gunten Ch, eds. *Textbook of palliative medicine*. London: Hodder Arnold, 2006. p. 390-401.
11. **Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, O'Fallon JR, Miser AW, van Haelst C, et al.** A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. *Support Care Cancer* 1995; 3(2):135-8.
12. **Stone P, Minton O.** European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? *Palliat Med* 2011; 25(5):431-41.
13. **National Comprehensive Cancer Network.** *Clinical Practice Guidelines in Oncology: palliative care, Version 2.* 2011. Fort Washington: NCCN, 2012.
14. **Fisch M.** Treatment of depression in cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;(32):105-11.
15. **Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piaetsky S, Schmale AM, et al.** The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249(6):751-7.
16. **Fish M.** Depression/anxiety. En: Bruera E, Higginson I, Ripamonti C, von Gunten Ch, eds. *Textbook of Palliative Medicine*. London: Hodder Arnold, 2006. p. 675-87.
17. **Bruera E, Valero V, Driver L, Shen L, Willey J, Zhang T, et al.** Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(13):2073-8.
18. **Olin J, Masand P.** Psychostimulants for depression in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 1996; 37(1):57-62.
19. **Centeno C, Sanz A, Cuervo MA, Ramos D, Hernansanz S, González J, et al.** Multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled clinical trial on the efficacy of methylphenidate on depressive symptoms in advanced cancer patients. *BMJ Support Palliat Care* Published Online First: 31 May 2012.
20. **American Psychiatric Association.** *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994. p. 123-33.
21. **Centeno C, Sanz A, Bruera E.** Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med* 2004; 18(3):184-94.
22. **Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Suarez-Almazor ME, et al.** Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000; 160(6):786-94.
23. **Breitbart W, Friedlander M.** Confusion/Delirium. In: Bruera E, Higginson I, Ripamonti C, von Gunten Ch, eds. *Textbook of Palliative Medicine*. London, Hodder Arnold 2006. p. 688-700.
24. **Escalante CP, Manzullo EF.** Cancer-related fatigue: the approach and treatment. *J Gen Intern Med* 2009; 24(Suppl 2):S412-6.
25. **Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone PC.** Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41(4):761-7.
26. **Portenoy RK, Itri LM.** Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999; 4(1):1-10.
27. **Breitbart W, Alici Y.** Psychostimulants for cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(8):933-42.
28. **Yennurajalingam S, Palmer JL, Chacko R, Bruera E.** Factors associated with response to methylphenidate in advanced cancer patients. *Oncologist* 2011; 16(2):246-53.