

Revisión sobre el uso del metilfenidato para el tratamiento de la astenia en pacientes paliativos

Use of methylphenidate in palliative patients with asthenia: a review

A. Saralegui¹, P. Palacio¹, P. Royo²

RESUMEN

La astenia o fatiga es uno de los síntomas más frecuentes en el paciente paliativo. Uno de los tratamientos, actualmente en evaluación, para combatir la misma es el metilfenidato. Este hecho, nos llevó a realizar una revisión de la bibliografía publicada hasta la fecha sobre su manejo, hallando al metilfenidato como un fármaco seguro que, globalmente, puede reducir la fatiga en el paciente paliativo, con un perfil de efectos secundarios tolerable.

Palabras clave. Methylphenidate. Asthenia. Cancer related fatigue. Palliative care. Cancer.

ABSTRACT

Asthenia (or fatigue) is one of the most common symptoms in palliative patients. Methylphenidate is currently being assessed for treating this condition. A review of related literature published to date was performed, revealing methylphenidate to be a safe drug which could decrease fatigue in palliative patients with a tolerable side-effects profile

Key words. Methylphenidate. Asthenia. Cancer related fatigue. Palliative care. Cancer.

An. Sist. Sanit. Navar. 2013; 36 (2): 287-293

1. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Unidad de Medicina familiar y Comunitaria de Navarra. Atención Primaria. Centro de Salud de Ermitagaña. Pamplona.
2. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Clínica San Miguel. Igualatorio Médico Quirúrgico de Navarra. Pamplona.

Recepción: 1 de octubre de 2013

Aceptación provisional: 23 de noviembre de 2013

Aceptación definitiva: 15 de febrero de 2013

Correspondencia:

Ana Saralegui Iglesias
Centro de Salud de Ermitagaña
C/ Ermitagaña, 20
31008 Pamplona
E-mail: ana.saralegui.iglesias@navarra.es

INTRODUCCIÓN

La astenia (o también llamada fatiga) puede definirse como sensación de cansancio, debilidad o falta de energía, según consensuó *European Association of Palliative Care* en 2008¹. Aparece con frecuencia en el paciente paliativo (al menos un 60% de los pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico y en un 50% de los VIH)² limitando la actividad diaria y la calidad de vida en estos pacientes.

La astenia se encuentra infradiagnosticada y no bien tratada en los pacientes paliativos. La dificultad diagnóstica (debido al carácter multidimensional, multicultural, multicausal, y fluctuante de la astenia), las lagunas en el conocimiento de su fisiopatología (la liberación de citoquinas por parte de los tumores o quimioterápicos, es solamente su paso final) y la dificultad en su medición (empleo de escalas diferentes) parecen causas contribuyentes a esta problemática³.

Se han propuesto diversos tratamientos farmacológicos para combatir la astenia en pacientes paliativos, siendo el metilfenidato uno de los actualmente evaluados en la literatura científica^{2,4}. Su mecanismo de acción principal consiste en inhibir la recaptación de dopamina presináptica, aumentando los niveles de ésta a nivel extracelular (y secundariamente también de serotonina y norepinefrina) a nivel del núcleo estriado cerebral, generando así su acción psicoestimulante-simpaticomimética e interfiriendo con la descarga de citoquinas⁵ de manera rápida y con un perfil tolerable de efectos secundarios neurovegetativos (especialmente broncodilatadores y vasopresores)^{4,5}. Este hecho le hace ser considerado la primera opción farmacológica en el tratamiento de la fatiga en pacientes paliativos⁶.

Existen varios preparados farmacológicos disponibles. La mayoría, aportan una mezcla racémica de los isómeros -D y -L, aunque existen preparados solamente con isómero -D (D-MFDT), dos veces más potente farmacodinámicamente. Además, las casas comerciales ofrecen presentaciones en formatos de acción rápida (duración del

efecto 3-5 horas) y retardada (duración del efecto ente 8-12 horas)^{5,7,8}.

Los efectos secundarios del metilfenidato se puede agrupar en cardiovasculares (taquicardia, hiper/hipotensión, arritmias y angina), neurológicos/psiquiátricos (insomnio, ansiedad, mareo, discinesia, psicosis, hipomanía y trastornos del movimiento), gastrointestinales (sequedad de boca, anorexia, náuseas, dolor abdominal y pérdida de peso) y dermatológicos (urticaria y rash cutáneo). La sobredosis y la interacción farmacológica (con alcohol, antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos-inhidores de la monoaminoxidasa y warfarina) son las principales causas de los efectos no deseados del empleo del metilfenidato en contexto paliativo⁵. Pese a todo ello, el metilfenidato oral, es considerado un fármaco seguro, con un bajo perfil de efectos secundarios y con buena tolerancia por parte de estos pacientes^{5,6}.

Debido a la corta esperanza de vida y a la múltiple sintomatología acompañante que presentan los pacientes paliativos, es importante conocer el manejo del metilfenidato³, motivo que condujo a la realización de la presente revisión bibliográfica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en PubMed, incluyendo los siguientes términos: "methylphenidate", "asthenia", "cancer related fatigue", "palliative care", "cancer". Ante el gran número de estudios recuperados (>200), se acotó la revisión para todos aquellos trabajos que ofrecían un mayor nivel de evidencia científica (al menos grado 2++ según las guías SIGN¹) desde del año 2000 hasta la actualidad, con un resultado final de 22 estudios para revisión definitiva.

RESULTADOS

Conforme a estos criterios, se contemplaron tres grandes grupos de estudios: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y otros estudios clínicos.

Revisiones sistemáticas

Sood publicó en 2006 un trabajo sobre los aspectos farmacológicos básicos del metilfenidato en paliativos oncológicos y centró el manejo de la fatiga en 4 estudios no randomizados de pequeño tamaño, publicados entre 2000 y 2005. Concluye sobre la eficacia y seguridad del metilfenidato en paliativos oncológicos, pese a la limitación metodológica en los estudios revisados⁵.

Breitbart revisó las opciones tratamiento farmacológico de la fatiga en los pacientes oncológicos, entre los que figuran tres ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y controlados con placebo (EC) con metilfenidato, en curso entre 2005 y 2006⁷. Con algunos resultados parciales, el metilfenidato mejora la astenia, pero no difiere significativamente de placebo y ofrece un perfil tolerable de efectos secundarios (exceptuando los efectos cardíacos)⁹.

Hardy, analizó la eficacia y seguridad del metilfenidato en pacientes paliativos (incluyendo 19 ensayos controlados). Concluyó sobre la seguridad del preparado, pero limitó las aseveraciones sobre su eficacia, debido a las limitaciones técnicas, metodológicas y dimensionales de los estudios analizados⁸.

Durante 2010 se publicaron dos revisiones de la *Cochrane Collaboration* sobre medidas farmacológicas para la astenia en relación con el cáncer^{2,3}. En la revisión de Peuckmann se incluyen solamente ensayos clínicos, de los cuales 4 (de un total de 22) son EC para metilfenidato. Además, éstos incluyen pacientes paliativos no oncológicos como HIV, entre otros. Se arrojaron resultados controvertidos, dos de los EC analizados apuntan hacia un beneficio sobre placebo contando con limitaciones metodológicas o de seguimiento^{10,11} y otros dos no demostraron beneficio sobre el placebo^{12,13}. Minton, por su parte, actualizó en 2011¹⁴, una revisión publicada en 2008², donde recogió resultados inicialmente favorables y significativos sobre placebo para 2 EC, aunque metodológicamente li-

mitados^{11,15} y ampló con dos EC más^{9,16} con mejoría pequeña, pero significativa sobre el placebo ($p=0,005$)¹⁴.

Portela en 2011, publicó una revisión sobre el uso de psicoactivos en pacientes con cáncer. Entre los revisados figuran tres de los últimos EC^{9,16} sobre el tema, alguno de ellos todavía inconcluso¹⁷. Refiere resultados sobre una mejoría marginal de la astenia, quizás algo mayor en pacientes con cáncer avanzado (III-IV), avala la seguridad del preparado y evoca la necesidad de estudios de mayor tamaño para un mejor conocimiento⁴.

Ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y controlados con placebo

Se consideraron 8 EC (Tabla 1) con resultados finalizados. Todos los ensayos versaron sobre pacientes paliativos con diferentes tipos de cáncer, excepto uno con pacientes con VIH¹⁰; 4/8 incluyeron a estudio el isómero D-MFDT y 1/8 preparación retard de metilfenidato. Todos los ensayos presentaron diferentes esquemas de dosificación; 4/8 hallaron efecto beneficioso en el grupo de tratamiento. Se apreciaron grandes diferencias en el diseño de los ensayos seleccionados, concretamente, en cuanto a la duración de los mismos (entre una y doce semanas); al número de participantes randomizados (entre 23 y 154 pacientes) y al empleo de las escalas de medición de la fatiga (3/8 FACIT-F, 3/8 BFI y 2/8 VAS/ESAS).

Estudios clínicos sobre efectos secundarios y tolerabilidad

Se revisaron los apartados correspondientes a efectos secundarios y tolerabilidad de las revisiones sistemáticas y EC relatados anteriormente. Asimismo, se analizaron 3 estudios de diversas metodologías considerando este fin, realizados entre los años 2009 y 2011 (Tabla 2).

Tabla 1. Cuadro resumen ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y controlados con placebo.

Referencia	Estudio	Intervención	Resultados	Comentarios
Wagner 2000 ¹⁰	n=23 VAS HIV	D-MFDT 2,5-40 mg/día 2 semanas	Disminución astenia grupo tto. (p=0,026)	Heterogeneidad grupos (12/23 con depresión mayor)
Bruera 2006 ¹¹	n=112 FACIT-F ESAS Cáncer	MFDT 5 mg/2h máx 4c/día 1 semana	Disminución astenia en los dos grupos (p=0,001)	Autores refieren seguir estudio <1 semana para diferencias
Butler 2007 ¹²	n=68 FACIT-F Cáncer rxt	D-MFDT 5-15 mg/día 12 semanas	No diferencias en grupos (p=0,64)	Muestra heterogénea. Profilaxis. RXT: confusión 9% secundarios
Auret 2009 ¹³	n=50 BFI Cáncer	D-MFDT 20 mg/día 8 días	No disminución de astenia en el grupo tto. (p=0,267)	No se evidenciaron predictores de respuesta
Lower 2009 ¹⁵	n=154 FACIT-F Cáncer	D-MFDT 10-50 mg/día 8 semanas	Disminución astenia grupo tto. (p=0,02)	63% efectos secundarios en tto. postQMT
Roth 2010 ⁹	n=32 BFI Cáncer	MFDT 5-30 mg/día 6 semanas	Disminución astenia grupo tto. (p=0,03)	Necesario monitorizar tensión arterial
Moraska 2010 ¹⁶	n=148 BFI, SED,SF-36 Cáncer	MFDT retard 54 mg/día 4 semanas	No mejoría global significativa	Perfil retard no efectivo, no comparable
Kerr 2012 ²²	n=30 PFS, VAS, ESAS Cáncer	MFDT 10-40 mg/día 2 semanas	Mejoría global significativa	Efecto dosis y duración estudio-dependiente. No toxicidad

Globalmente, a dosis de 10-20 mg/ día, el perfil de efectos secundarios es considerado menor^{14,18}. Un 30 % (5-90%) de los pacientes los presentan, aunque la mayoría de estudios randomizados no encuentran diferencias respecto del placebo^{4,7}.

Hardy revisa los efectos secundarios de estudios que versan sobre metilfenidato entre 1956 y 2009. Los más frecuentemente descritos son el nerviosismo/insomnio y anorexia^{8,16,19}, taquicardia-palpitaciones, mareo-confusión^{8,19}. Otros como cefalea o diarrea/dolor abdominal¹⁵ pueden llegar a presentarse hasta en un 63% de los casos (siendo el estudio de Roth⁹, el más reciente EC con mayor incidencia de efectos secundarios). Los más graves descritos son los referidos al ámbito cardiovascular (hipertensión y arritmias) siendo infrecuentes y reversibles al cese de tratamiento, aunque descritos en casi un 40 % de los tratados (31% de hipertensión y 2% de taquicardia),

en algunos estudios como el de Roth⁹. Min-ton no encuentra diferencias en las tasas globales de efectos adversos respecto de placebo tras revisión sistemática de la literatura publicada en 2011¹⁴. Pese a estar descritos fallecimientos en el contexto de tratamiento con metilfenidato no existe la constatación en la literatura de muertes debidas a primariamente al metilfenidato como tratamiento en pacientes paliativos⁸.

En la tabla se recogen los efectos secundarios de pacientes paliativos tratados con metilfenidato, el EC de Lower¹⁵ y dos estudios retrospectivos^{18,20} muy similares y recientes. Ambos analizan retrospectivamente 2 cohortes de pacientes con metilfenidato y placebo, en esquemas similares de tratamiento. Se puede comprobar como el mayor número de efectos adversos se concentran en los grupos neuro-psiquiátricos y gastrointestinal, al igual que en las series más antiguas revisadas por Hardy en 2009⁸.

Tabla 2. Cuadro resumen de efectos secundarios

	Yennnura. 2011 ⁽²⁰⁾	Lasheen 2010 ⁽¹⁸⁾	Lower 2009 ⁽¹⁵⁾
Efectos cardiovasculares			
Taquicardia/palpitaciones	-	1,24/62 (2%)	-
HiperTA/ HipoTA	-	-	-
Arritmias	-	-	-
Efectos neurológicos y psiquiátricos			
Ansiedad	2/82 (2,4%)	9.9/62 (16%)	10/76 (13,2%)
Insomnio	5/82 (6,09%)	9.9/62 (16%)	14/76 (18,4%)
Mareo	4/82 (4,8%)	-	15/76 (19,7%)
Trastornos movimiento	-	3.7/62 (6%)	10/76 (13,2%)
Somnolencia/Depresión	3/82 (3,65%)	-	-
Cefalea	-	-	31/76 (40,8%)
Efectos gastrointestinales			
Sequedad de boca		9,3/62 (15%)	20/76 (26,3%)
Anorexia	4/82 (4,8%)	3,1/62 (5%)	-
Náuseas	1/82 (1,2%)	6,2/62 (10%)	21/76 (27,6%)
Vómitos	-	-	-
Pérdida de peso/Diarrea	-	-	11/76 (14,5%)
Dolor abdominal	5/82 (6,09%)	1,24/62 (2%)	-
Efectos dermatológicos			
Rash cutáneo	-	-	-
Urticaria	-	-	-

DISCUSIÓN

Desde su síntesis en la década de los 40 del siglo XX, el metilfenidato ha sido objeto de realización de numerosos estudios, de una gran heterogeneidad tanto en el diseño de su metodología, como en la selección de sus participantes y en la valoración de los resultados^{3,8}.

Teniendo en cuenta los estudios mas recientes y de mayor calidad de evidencia, se aprecia que 7/8 ensayos versan sobre pacientes oncológicos, evidenciándose la falta de estudios con metilfenidato sobre otros tipos de pacientes paliativos no oncológicos (VIH, cardiorrespiratorios, neurológicos...). Además dentro de los EC con pacientes oncológicos, la mayoría están

referidos a diferentes tipos de tumor y con diferentes tratamientos, o en diferentes estadios^{4,15,16,21}, donde se encuentra mayor alivio del dolor con metilfenidato en estadios más avanzados o mayor fatiga basal), motivos que puede limitar la interpretación de resultados comparables sobre el beneficio del metilfenidato sobre placebo de los EC estudiados.

Solamente 3/8 de los EP estudian más de 100 pacientes (50 con metilfenidato vs 50 placebo). Es constante, en toda la literatura revisada, la necesidad de ensayos clínicos de mayor tamaño para extraer conclusiones con soporte de evidencia^{3,8}. Además, con respecto a los preparados estudiados, se han empleado metilfenidato con dos formas isoméricas distintas, con patrones de dosificación y duración diferentes, pudiendo contribuir también a una menor comparabilidad de las intervenciones. Bruera y Lower^(11,15) afirman que el beneficio del metilfenidato en los estudios cortos (<7 días) puede influir en la falta de respuesta al metilfenidato.

Hardy⁸ recomienda como pauta, tras publicar la mayor revisión de estudios sobre el metilfenidato en paliativos publicada hasta la fecha, iniciar metilfenidato en primera dosis (desayuno) de 5 mg (o 2,5 mg si existe enfermedad cardiovascular significativa) e ir realizando incrementos de 2,5-5 mg cada uno o dos días, repartidas entre el desayuno y la comida, si es bien tolerado y hasta un máximo de 20-30 mg/día. recomienda interrumpir y abandonar el tratamiento, si éste es inefectivo tras uno a tres días a dosis máxima según diferentes estudios^{8,20}. También recomienda control de tensión arterial y pulso antes y durante el tratamiento así como controlar la coagulación y los niveles de fármaco en sangre en pacientes con anticoagulantes y anti-convulsivantes concomitantes^{8,13}. Kerr²² sin embargo, no halla predictores de respuesta al metilfenidato para el control de la fatiga tras realizar EC.

El perfil de efectos secundarios más grave hallado es el cardiovascular (hipertensión y taquicardia) como destaca Roth⁹ en su estudio de 2010, siendo éste el principal motivo de abandono de la terapia

con metilfenidato en control de la astenia, y de frecuencia de aparición muy baja⁹ (Tabla 2).

La duración óptima del tratamiento en respondedores no está determinada. En pacientes agudos y subagudos, la administración puede ser interrumpida una vez estabilizada la causa. El riesgo de dependencia es mínimo en el uso del metilfenidato a corto plazo, pero a su vez, el riesgo es mayor en su uso a largo plazo, dado que en ellos es más frecuente el aumento de dosis para mantener el beneficio. El control médico durante la administración debe estar siempre presente^{2,8,13,22,23}.

Otro aspecto presente de manera constante en los estudios es el empleo de diferentes escalas de intensidad de la fatiga. Yennurajalingam y col²⁰ analizan cómo el empleo de dos de las escalas más validadas (FACIT-F, 13 ítems y ESAS, 10 ítems) pueden influir en la valoración de los resultados (dado que tienen en cuenta diferentes ítems para medir la fatiga en los últimos 7 días o 24 horas respectivamente), a diferencia de BFI usado por Moraska¹⁶ (que recoge el grado de fatiga 0-10 en un solo ítem 30-60 minutos antes de la toma de la primera dosis de metilfenidato de ese día).

En conclusión, 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 más actuales EC, en conjunto con la heterogeneidad de sus participantes, las diferencias en las pautas de dosis evaluadas, y 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 EC con D-MFDT sobre grupos definidos de pacientes paliativos para poder extraer conclusiones terapéuticas más detalladas.

BIBLIOGRAFÍA

1. RADBRUCH L, STRASSER F, ELSNER F, GONÇALVES JF, LØGE J, KAASA S, NAUCK F, STONE P. Research steering committee of the European Association for Palliative Care (EAPC). Fatigue in palliative care patients – an EAPC approach. *Palliat Med* 2008; 22: 13-32.
2. MINTON O, RICHARDSON A, SHARPE M, HOTOPF M, STONE P.A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2008 20; 100: 1155-1166.
3. PEUCKMANN V, ELSNER F, KRUMM N, TROTTEBERG P, RADBRUCH L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11): CD006788.
4. PORTELA MA, RUBIALES AS, CENTENO C. The use of psychostimulants in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5: 164-168.
5. SOOD A, BARTON DL, LOPRINZI CL. Use of methylphenidate in patients with cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2006; 23: 35-40.
6. HARRIS JD. Fatigue in chronically ill patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2: 180-186.
7. BREITBART W, ALICI Y. Pharmacologic treatment options for cancer-related fatigue: current state of clinical research. *Clin J Oncol Nurs* 2008; 12 (5 Suppl): 27-36.
8. HARDY SE. Methylphenidate for the treatment of depressive symptoms, including fatigue and apathy, in medically ill older adults and terminally ill adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7: 34-59.
9. ROTH AJ, NELSON C, ROSENFELD B, SCHER H, SLOVIN S, MORRIS M et al. Methylphenidate for fatigue in ambulatory men with prostate cancer. *Cancer* 2010; 116: 5102-5110.
10. WAGNER GJ, RABKIN JG, RABKIN R. Dextroamphetamine as a treatment for depression and low energy in AIDS patients: a pilot study. *J Psychosom Res* 1997; 42: 407-411.
11. 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: 2073-2078.
12. BUTLER JM JR, CASE LD, ATKINS J, FRIZZELL B, SANDERS G, GRIFFIN P et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1496-1501.
13. AURET KA, SCHUG SA, BREMNER AP, BULSARA M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial assessing the impact of dexamphetamine on fatigue in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 613-621.
14. 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: 761-767.
15. 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.
16. 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.
17. LAVAL G, PARIS A. [Methylphenidate in palliative care in cancer patient: a double-blind randomised trial versus placebo]. *Bull Cancer* 2008; 95: 241-246.
18. LASHEEN W, WALSH D, MAHMOUD F, DAVIS MP, RIVERA N, KHOSHKNABI DS. Methylphenidate side effects in advanced cancer: a retrospective analysis. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27: 16-23.
19. CUEVA JF, CALVO M, ANIDO U, LEÓN L, GALLARDO E, ARESES C et al. Methylphenidate in the management of asthenia in breast cancer patients treated with docetaxel: results of a pilot study. *Invest New Drugs* 2012; 30: 688-694.
20. YENNURAJALINGAM S, PALMER JL, CHACKO R, BRUERA E. Factors associated with response to methylphenidate in advanced cancer patients. *Oncologist* 2011; 16: 246-253.
21. JOHNSON RL, BLOCK I, GOLD MA, MARKWELL S, ZUPANCIC M. Effect of methylphenidate on fatigue in women with recurrent gynecologic cancer. *Psychooncology* 2010; 19: 955-958.
22. KERR CW, DRAKE J, MILCH RA, BRAZEAU DA, SKRETTYNY JA, BRAZEAU GA et al. Effects of methylphenidate on fatigue and depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 68-77.
23. PORTELA MA, SANZ A, MARTÍNEZ M, CENTENO C. Astenia en cáncer avanzado y uso de psicoestimulantes. *An Sist Sanit Navar* 2011; 34: 471-479.