

Hacia una Terapia Multimodal en el Cansancio Oncológico: Estudio Piloto Fase 2, Prospectivo, Randomizado y Doble Ciego Towards Multimodal Therapy in Cancer Fatigue: A Pilot Phase 2 Study, Prospective, Randomized and Double Blind

Schiappacasse, Guido ⁽¹⁾; González, Patricio ⁽²⁾

Resumen

El cansancio oncológico es uno de los síntomas más frecuentes e incapacitantes en este tipo de pacientes, tanto durante su tratamiento como en estados avanzados de su enfermedad y afecta en forma significativa la dimensión física, afectiva y cognitiva del paciente. Sin embargo, es el síntoma menos estudiado por la oncología moderna.

Actualmente, no contamos con un estándar de tratamiento. La mejor evidencia disponible muestra en pequeño estudio asociado al beneficio de la dexametasona versus placebo en fatiga oncológica en casos con enfermedad avanzada; además, existe evidencia de resultados positivos mediante estrategias no farmacológicas, como los programas de ejercicios aeróbicos y técnicas de manejo del estrés.

Este estudio tiene por propósito investigar la eficacia en el cansancio oncológico en enfermedad avanzada de un tratamiento multimodal (basado en estrategias no farmacológicas más uso de dexametasona) versus tratamiento farmacológico sólo usando dexametasona (terapia unimodal).

Para ello, en estudio prospectivo y doble ciego, se randomizó 1:1 80 pacientes entre 20 y 80 años de edad con neoplasias avanzadas a tratamiento multimodal o brazo A (terapia farmacológica y no farmacológica) versus terapia unimodal o brazo B (terapia farmacológica sola). Al inicio del estudio se permitió el ingreso de pacientes con fatiga 4 o más sobre 10 aplicando instrumento Brief Fatigue Inventory, que es una forma de Escala Visual Análoga (EVA) aplicada al cansancio oncológico; y al menos otros 2 síntomas relacionados (depresión, ansiedad y/o insomnio), con función cognitiva normal, sin infecciones sobreagregadas, sin neoplasia encefálica, con función tiroidea normal y hemoglobina mayor de 9 gr/dl (recuérdese que una disfunción tiroidea o la anemia favorecen la sensación de fatiga y de no excluirse estos factores no permitiría sacar conclusiones válidas). Al mes de tratamiento se reevaluó mediante EVA la fatiga (end point primario). Además, se evaluaron como ends points secundarios al mes de tratamiento síntomas de ansiedad y/o depresión mediante escala HADS, calidad del sueño mediante instrumento PSQI, satisfacción global del paciente con el tratamiento recibido mediante escala de Likert y calidad de vida mediante instrumento QLQc30 versión 3.0. Se estableció nivel de significancia Alfa en 0,05 y se usó estadística Chi 2. La terapia multimodal mostró una mejoría de la fatiga (EVA menos de 4 al mes de tratamiento) en relación a terapia unimodal de 62,5% a 87,5% con p menos de 0,01. Además, hubo un beneficio en los síntomas de ansiedad y depresión, en la calidad del sueño, grado de satisfacción del paciente con tratamiento recibido y en la calidad de vida en forma estadísticamente significativa.

Se acepta la hipótesis alterna, concluyéndose el beneficio de un plan de tratamiento integral (farmacológico y no farmacológico) sobre un plan terapéutico exclusivamente farmacológico (dexametasona).

Sin embargo, este es un estudio piloto fase 2 dado muestreo pequeño, lo que disminuye el poder estadístico, en la validez de las conclusiones obtenidas; por ende, para confirmar definitivamente la hipótesis alterna, proponemos a los grupos de investigación del orbe a seguir investigando en este importante tema y desarrollar investigación fase 3 con mayor tamaño muestral.

Palabras clave: Fatiga oncológica, dexametasona en fatiga oncológica, terapia multimodal en fatiga oncológica.

Abstract

The Cancer Fatigue is one of the most common and disabling symptoms in these patients both during treatment and in advanced stages of their disease; and significantly affect the physical, emotional and cognitive dimension of the patient. And yet it is the symptom less studied by modern oncology.

Currently we do not have a standard treatment. The best available evidence shows benefit in small study of dexamethasone versus placebo in cancer fatigue in patients with advanced disease; there is also evidence of positive results by non-pharmacological strategies such as aerobic exercise programs and stress management techniques.

This study is aimed to investigate the efficacy in cancer fatigue in advanced disease of a multimodal treatment (based on non-pharmacological strategies more use of dexamethasone) versus using dexamethasone treatment alone (unimodal therapy).

To do this in prospective, double-blind study 80 patients 1:1 between 20 and 80 years old with advanced malignancies were randomized to arm A multimodal treatment (pharmacological and non-pharmacological therapy) versus unimodal therapy or arm B (single drug therapy). At study entry patients were allowed to fatigue 4 or more out of 10 using Brief Fatigue Inventory instrument, which is a form of visual analog scale (EVA) applied to cancer fatigue; and at least 2 other related symptoms (depression, anxiety and / or insomnia), with normal cognitive function, without a superimposed infections, without brain cancer, with normal thyroid function and increased hemoglobin 9 g / dl (remember that thyroid dysfunction or anemia favors the sensation of fatigue and not excluded these factors would not draw valid conclusions). One month after treatment was reassessed by EVA fatigue (primary end point). Also were evaluated as ends side points per month of symptoms treatment of anxiety and / or depression by HADS, sleep quality by instrument PSQI, global patient satisfaction with the treatment received by Likert scale and quality of life through instrument QLQc30 version 3.0 scale. Alpha level of significance was set at 0.05 and Chi² statistic was used.

Multimodality therapy showed an improvement of fatigue (EVA less than 4 month of treatment) relative to unimodal therapy 62.5% to 87.5% with p less than 0.01. In addition, there was a benefit in the symptoms of anxiety and depression, sleep quality, patient satisfaction with treatment received; and quality of life in a statistically significant manner.

The alternative hypothesis concluding the benefit of a comprehensive treatment plan (pharmacological and non-pharmacological) on a purely pharmacological treatment plan (dexamethasone) is accepted. However, this is a pilot phase 2 study given small sampling, which reduces the statistical power in the validity of the conclusions reached; therefore, to definitively confirm the alternative hypothesis, we propose to global research groups to further research in this important topic and develop research phase 3 larger sample size.

Key words: Fatigue oncology, dexamethasone in cancer fatigue, multimodal therapy in cancer fatigue.

(1) Oncólogo Médico, Centro Médico Integral (CEMIN), Avenida Progreso 279, Villa Alemana; Chile.

(2) Químico Farmacéutico, Laboratorio de Investigación en Ciencias Biológicas, Universidad de Valparaíso, Valparaíso; Chile.

Introducción

El cansancio oncológico se ha definido por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) como un sentimiento subjetivo y persistente de fatiga relacionado

con el cáncer o su tratamiento oncológico que interfiere con la función habitual (1). Se mantiene después de un período de descanso o sueño, tiene una magnitud y persistencia mayor que el cansancio normal, es más lesivo para las actividades cotidianas y tiene una dimensión afectiva más negativa (2).

La Clasificación Internacional de Enfermedades, en su décima revisión, lo define operacionalmente como:

a) Un cansancio significativo, disminución de la energía o mayor necesidad de descansar, desproporcionado a cualquier cambio reciente del nivel de actividad con cinco o más criterios relacionados con el efecto que tiene el cansancio y su presencia cada día o casi cada día durante dos semanas en el mes precedente. Estos criterios son:

- 1) Quejas de debilidad general; extremidades pesadas.
- 2) Concentración o atención disminuida.
- 3) Disminución de la motivación o del interés de participar en las actividades habituales.
- 4) Insomnio o hipersomnia.
- 5) Sueño que no refresca ni restaura.
- 6) Percepción de que se necesita luchar para superar la inactividad.
- 7) Reactividad emocional marcada (tristeza, frustración e irritabilidad) ante la sensación de cansancio crónico.
- 8) La dificultad de llevar a cabo tareas cotidianas se le atribuye a la fatiga.
- 9) Percepción de dificultad con la memoria inmediata.
- 10) El cansancio después del ejercicio extenuante dura varias horas.

b) Los síntomas ocasionan una aflicción clínica significativa o un deterioro en el funcionamiento social, profesional o en otras áreas importantes del comportamiento.

c) Hay signos en la historia clínica, el reconocimiento médico o el resultado del análisis de que los síntomas surgen como consecuencia del cáncer o de su tratamiento.

d) Los síntomas no surgen principalmente como consecuencia de trastornos psiquiátricos simultáneos, como una depresión intensa, trastorno de somatización, trastorno somatoforme o delirio (3).

Es el síntoma más prevalente no tratado que se describe en oncología; con una frecuencia entre 70 a 100% de los pacientes en tratamiento oncológico (4), 17 a 40% de los pacientes que han completado tratamiento (5) y en más del 75% de los pacientes con enfermedad avanzada (6).

De etiología compleja y multifactorial. Puede deberse a la propia neoplasia maligna, al tratamiento oncológico recibido y/o a la anemia asociada a este tipo de enfermedades y su tratamiento.

Los factores fisiológicos que contribuyen a la fatiga oncológica son la caquexia, la pérdida de forma física, la anemia; y el estado pro inflamatorio neoplásico determinado por la concentración elevada de citocinas como la interleucina 1, interleucina 6 y factor de necrosis

tumoral alfa (7).

Los factores psicosociales que contribuyen son la ansiedad, la depresión y el insomnio. También se asocia con la sintomatología dolorosa (8).

Actualmente, no existe un estándar farmacológico de tratamiento. Los psicoestimulantes en estudios controlados no han demostrado beneficio sobre placebo (9, 10, 11). Tampoco han mostrado efectividad sobre placebo inhibidores de colinesterasa de acción central (12).

La primera evidencia de beneficio farmacológico en la fatiga oncológica se presenta en ASCO 2012, donde en pequeño estudio con n=84 se randomiza en pacientes con cáncer avanzado a dexametasona versus placebo. El brazo experimental muestra mejoría del cansancio oncológico (p=0,008) y de la calidad de vida (p=0,03), sin diferencia en síntomas psicológicos (p=0,76) y sin diferencia en frecuencia de efectos adversos (p=0,14) (13).

Ahora bien, con respecto al tratamiento no farmacológico, ¿cuál es el estado del arte?

1) Medidas dietéticas:

En estudio fase 3 con n=376, se randomizó en pacientes oncológicos con cansancio moderado o severo a L-carnitina (10 gramos oral al día) versus placebo. A las cuatro semanas no hubo diferencias estadísticamente significativas (14).

En estudio fase 3 con n=364 en pacientes oncológicos en tratamiento o que lo habían concluido se randomizó a ginseng de Wisconsin en forma de raíz molida en cápsulas (2 gramos al día) versus placebo. A las ocho semanas hubo beneficio estadísticamente significativo en el cansancio oncológico sin efectos secundarios a favor del brazo experimental (15).

2) Ejercicio:

Varios análisis sustentan los efectos benéficos del ejercicio en el cansancio oncológico, observándose en ensayo aleatorio una reducción del 35% del cansancio y una mejoría del 30% de la vitalidad (16). Sin embargo, algunos de estos estudios mostraron debilidades metodológicas como sesgo en la selección y muestra no representativa, poca constancia en el desarrollo de ejercicios, evaluaciones muy variadas de las variables a investigar y en las mediciones de los resultados; y carencia de grupo de control adecuado.

Pese a ello, dentro de los estudios mejor llevados destaca ensayo de pacientes sobrevivientes de cáncer de mama (n=545), donde el aumento de actividad física recreativa de moderada a vigorosa se relacionó con menos cansancio y dolor, y mejor funcionamiento físico (17).

3) Conservación de la energía:

Intervención que utiliza el control planificado de los recursos de energía de cada paciente para prevenir su agotamiento. Se establecen prioridades, uso de dispositivos que ahorran trabajo, búsqueda de equilibrio entre períodos de descanso y actividad; y en saber delegar actividades de menor importancia. Existe poca literatura al respecto, sin embargo, destaca estudio randomizado con n=396 en pacientes en quimioterapia, radioterapia o ambas; donde se comparó actividades centradas en conservación de energía

versus grupo control que recibió manejo enfocado en la nutrición. En el grupo experimental decrecieron los síntomas de fatiga considerablemente ($p=0,01$) (18).

4) Manejo del estrés:

Las intervenciones psicosociales destinadas a reducir el estrés reducen el cansancio. Intervenciones en base a grupos de apoyo (19), orientación individual (20), adaptación exhaustiva (21) y entrenamiento contra estrés (22) mejoraron la fatiga oncológica. Son estudios aleatorios y controlados, con tamaño muestral adecuado y que consideraron varias poblaciones oncológicas; sin embargo, se les critica que la fatiga fue un criterio de valoración secundario.

Dada la evidencia disponible, en esta investigación se plantea como hipótesis alterna el beneficio de una terapia multimodal (farmacológica y no farmacológica) en cansancio oncológico versus un tratamiento farmacológico único (dexametasona).

Material y método

Entre los años 2012 y 2013, en la V Región de Chile, fueron reclutados 80 pacientes con cáncer avanzado en cuidados paliativos con fatiga 4 o más sobre 10 aplicando instrumento Brief Fatigue Inventory, que es una forma de Escala Visual Análoga (EVA) aplicada al cansancio oncológico (23); y al menos otros 2 síntomas relacionados (depresión, ansiedad y/o insomnio).

Criterios de inclusión:

ECOG Performance Status (24) menor o igual a 3.

Función cognitiva normal evaluado por Test de Minimental (25).

Hemoglobina más de 9 gr/dl.

Perfil tiroideo dentro de rangos normales.

Dolor Crónico controlado con EVA menos de 4.

Criterios de exclusión:

Sin infecciones sobreagregadas (se consideró evaluación clínica; y si se encontró necesario, de laboratorio).

Sin dolor oncológico irruptivo.

Sin enfermedad neoplásica encefálica (se consideró evaluación clínica; y de encontrarse alguna sintomatología de focalidad neurológica, por resonancia magnética nuclear con doble contraste con gadolinio).

Sin criterios de caquexia oncológica.

Estudio prospectivo, doble ciego, con randomización 1:1 para dexametasona 4 mgr cada 12 horas oral por 7 días, siguiendo con 4 mgr al día oral por los 23 días siguientes, tanto para brazo A y B de estudio; más tratamiento no farmacológico estandarizado (sólo para brazo A). Este manejo no farmacológico incluyó:

1) Programa de ejercicio aeróbico moderado domiciliario estandarizado y adaptado individualmente. La prescripción inicial consistió en caminar 15 a 20 minutos al día, 5 días cada semana con intensidad moderada (frecuencia cardíaca entre 60 y 80% de la frecuencia cardíaca máxima entendida como 200 - edad en años). La pauta se modificó según la edad del paciente y su situación física. Cada sesión

comenzó y terminó con 3 a 5 minutos a ritmo lento. Se buscó que los pacientes progresaran según tolerancia hasta paseos de 30 minutos, cinco veces a la semana. Si estaban muy debilitados o eran muy sedentarios se inició sesión de 5 a 10 minutos, 2 veces al día hasta tolerar ejercicio mayor. Se contactó con los pacientes vía telefónica cada 2 semanas para comentar su progresión y los efectos secundarios producto del ejercicio. El programa se ajustó según indicaciones y se les enseñó cómo hacer ejercicio con seguridad, incluyendo cómo monitorizar el pulso y cuándo contactar al médico tratante para comunicar signos y síntomas (mareos o dolor torácico). Se les animó a caminar con un familiar o un amigo en zonas cercanas a su vecindario o instalaciones deportivas.

2) Enseñanza estandarizada personalizada y entrega de CD referente a técnica de respiración y relajación en estado hipnótico superficial para reducir estrés. Se les animó a repetir ejercicio respiratorio y de relajación diariamente, y se monitorizó avances en este ámbito vía telefónica cada 2 semanas.

Se seleccionó estos dos tipos de tratamientos no farmacológicos porque se consideró que contaban con una mayor evidencia de beneficio en la fatiga oncológica, según exposición previa.

Variables randomizadas

Edad, sexo, Status Performance, Índice de Masa Corporal, enfermedades concomitantes de importancia (Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Enfermedad Coronaria, Enfermedad Pulmonar Crónica Restrictiva u Obstructiva), tipo histológico y órgano primario afectado por neoplasia, y tratamiento oncológico recibido previamente.

Al mes de seguimiento se hizo nueva evaluación de fatiga (End Point Primario) mediante Brief Fatigue Inventory. Si el paciente presentó en este instrumento menos de 4 puntos se determinó una mejoría significativa en su fatiga, pero si su puntaje era mayor o igual a 4, se determinó la persistencia de un grado de fatiga moderada o severa.

También se evaluó para ambos brazos al mes de seguimiento los siguientes End(s) Point(s) Secundarios: Síntomas de Ansiedad/Depresión evaluados mediante instrumento Escala Hospitalaria para Ansiedad y Depresión HADS. Sabiendo que los niveles clínicamente relevantes de Ansiedad y Depresión se evalúan de mejor forma en conjunto, dado que no se ha demostrado en forma definitiva un poder discriminativo óptimo de las sub escalas por separado y porque los síntomas de Ansiedad y Depresión tienden a entremezclarse en la clínica habitual, se determinó para el endpoint síntomas de Ansiedad y Depresión un punto de corte en 20 puntos; vale decir, si los casos al mes de evaluación presentaban menos de 20 puntos en el instrumento, se consideró mejoría de los síntomas de ansiedad y depresión, pero si tenían mayor o igual a 20 puntos, se consideró ausencia de mejoría de los síntomas antes señalados (26).

Calidad del Sueño. Se analizó este síntoma mediante

instrumento Cuestionario de Calidad de Sueño de Pittsburg PSQI. Si los casos al mes de evaluación presentaban menos o igual a 5 puntos en esta escala se consideró mejoría de la calidad del sueño, pero si tenían mayor de 5 puntos se consideró sueño no reparador (27). Grado de Satisfacción Global con tratamiento recibido. Se analizó al mes de seguimiento mediante Escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente PGI-I. Si el paciente en relación a su tratamiento recibido contestó que se sentía “mucho mejor” o “muchísimo mejor” se evaluó como intervención considerada exitosa por el paciente, pero si daba otra respuesta, se determinó que el paciente se sintió insatisfecho con el soporte recibido (Tabla 1).

Tabla 1:

PGI-I. Patient Global Impression of Improvement Scale (Escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente).	
Acápito 1:	Muchísimo peor
Acápito 2:	Mucho peor
Acápito 3:	Un poco peor
Acápito 4:	Ningún cambio
Acápito 5:	Un poco mejor
Acápito 6:	Mucho mejor
Acápito 7:	Muchísimo mejor

Nota 1: Evaluación consistente en una sola pregunta que solicita al paciente que clasifique el alivio obtenido con el tratamiento que sigue según una escala de Likert de siete puntos, tal como se muestra en la tabla anterior.

Nota 2: Se consideran tratamientos “con éxito” si responden “Muchísimo mejor” (acápito 7) o “Mucho mejor” (acápito 6). Todas las otras opciones de respuesta se definen como fallo de tratamiento.

Calidad de Vida. Se exploró al mes de seguimiento mediante instrumento QLQc30 (versión 3). Si el paciente presentaba puntaje menor de 60 se concluyó que era mejor su Calidad de Vida, pero si el puntaje era mayor o igual a 60, se concluyó un deterioro significativo en este aspecto de significancia global (28).

Dado el uso de variables no paramétricas para el análisis, se utilizó la estadística Chi 2 (se consideró corrección de Yates si alguna frecuencia esperada resultara menos de 5). Para ambos brazos del estudio se asoció cada End Point definido como variable operacional, tal como se estableció en párrafos anteriores. Se definió nivel de significación Alfa en 0,05.

Nota: Todos los procedimientos respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en año 2000) y fueron revisados y aprobados por comité ad-hoc de la institución en que se efectuó el estudio.

Resultados

Con n=80, mediana de edad de 60 años, 52,5% del total de los casos fueron varones y 47,5% del total de los casos fueron mujeres.

En las distintas variables randomizadas no hubo diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Tabla 2: Randomización de variables dependientes

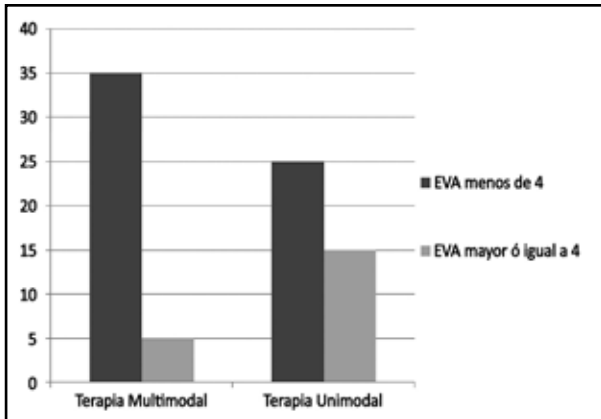
	Edad (en años)			P value
	20-40	40-60	60-80	
Brazo A	10	15	15	N/S
Brazo B	8	17	15	N/S
Sexo				
	Masculino		Femenino	
Brazo A	20		20	
Brazo B	22		18	
ECOG Performance Status				
	0-1		2-3	
Brazo A	10		30	
Brazo B	8		32	
Índice Masa Corporal (en Kilogramos/metros2)				
	20-25		Más de 25	
Brazo A	33		7	
Brazo B	34		6	
Enfermedades concomitantes de importancia				
	Sí			No
Brazo A	30			10
Brazo B	32			8
Tipo histológico				
	Adenocarcinoma		Epidermoide Otro tipo	
Brazo A	18		10 12	
Brazo B	20		12 8	
Localización tumoral primaria				
	Digestivo		Respiratorio Mama Otro sitio	
Brazo A	10		10 12 8	
Brazo B	11		9 13 7	
Tratamiento previo recibido				
	Quimioterapia		Radioterapia Ninguno	
Brazo A	5		5 30	
Brazo B	7		6 27	

Nota 1: Brazo A=terapia multimodal; Brazo B=terapia unimodal (cada valor de los brazos corresponde a número de casos). N/S=diferencia no significativa.

End Point primario

En brazo A hubo mejoría de fatiga (EVA menos de 4 al mes de evaluación) en 35 casos (87,5%) versus en brazo B mejoría en 25 casos (62,5%), siendo diferencia estadísticamente significativa con p menos 0,01(Figura 1).

Figura 1: Evaluación del Cansancio Oncológico al mes de tratamiento mediante Escala Visual Análoga.

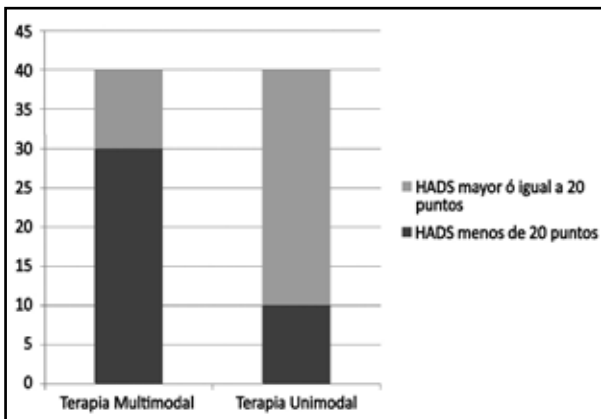


Nota 1: Diferencia estadísticamente significativa a favor de terapia multimodal con p value menos de 0,01.

End(s) Point(s) secundarios

1) En brazo A hubo mejoría de síntomas de Ansiedad y Depresión en Escala Hospitalaria para Ansiedad y Depresión HADS, con puntaje menos de 20 al mes de evaluación en 30 casos (75%) versus en brazo B en 10 casos (25%), con diferencia estadísticamente significativa con p menos de 0,001(Figura 2).

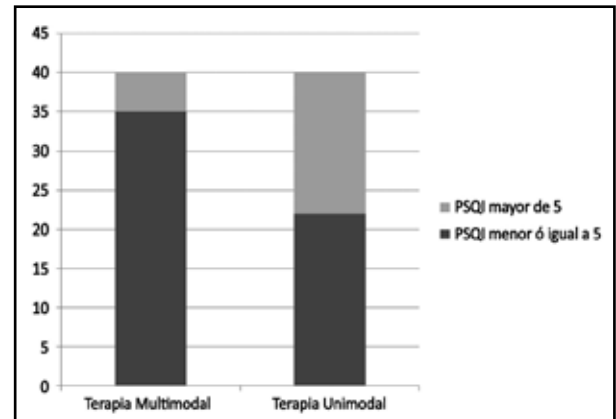
Figura 2: Evaluación al mes de tratamiento de los síntomas de Ansiedad y Depresión mediante escala HADS.



Nota 1: Beneficio estadísticamente significativo a favor de terapia multimodal con p value menos de 0,001.

2) En brazo con manejo multimodal se encontró un beneficio en la Calidad del Sueño (en Cuestionario de Calidad de Sueño de Pittsburg PSQI puntaje menor o igual a 5 al mes de evaluación) en 35 casos (87,5%) y en tratamiento unimodal en 22 casos (55%), con diferencia no debida al azar con p menos de 0,01(Figura 3).

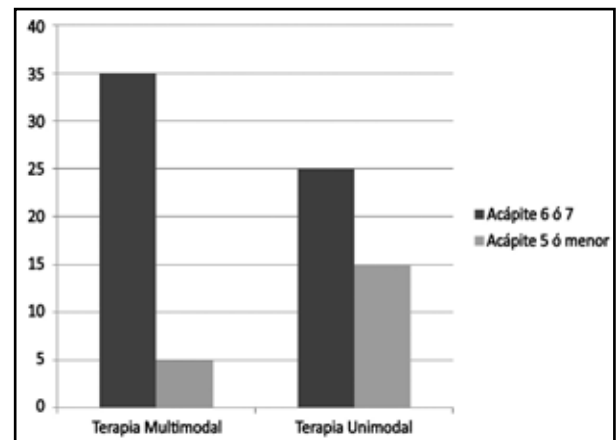
Figura 3: Evaluación del síntoma Calidad de Sueño al mes de tratamiento mediante instrumento PSQI.



Nota 1: La terapia multimodal muestra un beneficio estadísticamente significativo en la calidad del sueño versus terapia unimodal con p value menos de 0,01.

3) En brazo A se midió una mayor satisfacción con el tratamiento recibido (en Escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente PGI-I al mes de evaluación) en 35 casos (87,5%) versus brazo B en 25 casos (62,5%), con diferencia estadísticamente significativa con p menos de 0,01 (Figura 4).

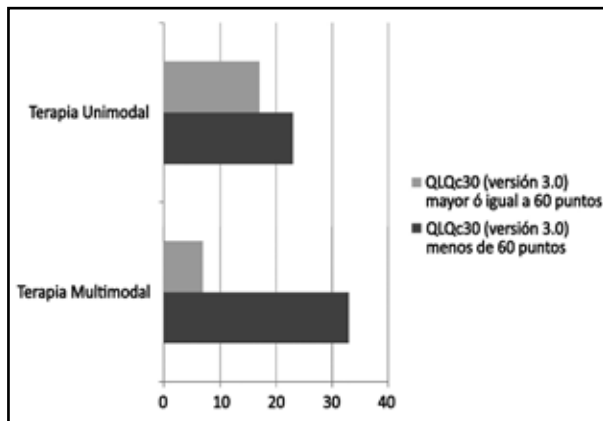
Figura 4: Evaluación por parte de los pacientes de la Satisfacción Global con la terapia recibida al mes de tratamiento.



Nota 1: Se observa una mayor satisfacción global por parte de los pacientes con el tratamiento recibido de tipo multimodal con diferencia estadísticamente significativa con p value menos de 0,01.

4) En brazo con manejo multimodal se encontró un beneficio en la Calidad de Vida (en instrumento QLQc30 versión 3.0 puntaje menos de 60 al mes de evaluación) en 33 casos (82,5%) y en tratamiento unimodal 23 casos (57,5%), con diferencia no debida al azar con p menos de 0,05 (Figura 5).

Figura 5: Evaluación de la Calidad de Vida al mes de tratamiento mediante instrumento QLQc30 (versión 3.0).



Nota 1: El tratamiento multimodal mejora la calidad de vida en relación al tratamiento unimodal en forma estadísticamente significativa con un p value menos de 0.05.

5) No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos del estudio en reporte de efectos adversos de consideración (grado mayor o igual a 3). Vale decir, en Brazo A se reportó 1 caso (2,5%) y en brazo B 2 casos (5%).

Discusión

Los resultados de este estudio son muy interesantes, dado el actual conocimiento que tenemos de la fatiga oncológica. Si bien no existe un estándar de tratamiento farmacológico en esta condición, la mejor evidencia apunta al beneficio de dexametasona sobre placebo en pacientes con cánceres avanzados, debido a que contrarresta el estado pro-inflamatorio de la neoplasia de base. Se le critica a este estudio su escasa muestra que disminuye la validez estadística de su conclusión y que se comparó frente a placebo.

Con respecto al tratamiento no farmacológico también existen avances, ya sea el uso de suplemento alimenticio (Ginseng americano), terapia basada en programas de ejercicio, manejo conductual basado en conservación de la energía y diversas técnicas de manejo del estrés. De toda la evidencia disponible, la de mayor peso

estadístico para medidas no farmacológicas (por número de trabajos realizados y varios de ellos con metodología bien planificada y llevada a cabo) apoya las terapias enfocadas en programas de ejercicio y manejo del estrés. De hecho, el año pasado se publica un primer estudio que plantea en pacientes con cáncer de mama que sufren de fatiga crónica una intervención no farmacológica multimodal, que incluye programa de ejercicio aeróbico y psicoeducación para manejo del sueño. Se obtiene una mejor calidad de sueño, pero no mejora la sensación de fatiga (29). Corresponde a un estudio con escasa muestra, que puede explicar por qué no se obtuvo beneficio en la fatiga dado su escaso poder estadístico. Pero el valor de esta aproximación es la concepción de la necesidad de una terapia multimodal para manejar la fatiga oncológica. Por ello, es que se elaboró este estudio, pensando en un manejo racional, integral y holístico del cansancio oncológico (síntoma frecuente e invalidante que empeora la calidad de vida en pacientes con neoplasias terminales) que incluya un tratamiento multimodal basado en terapia no farmacológica (programa de ejercicio aeróbico y técnicas de relajación) y un tratamiento farmacológico (dexametasona). Pese a la limitación de este estudio (n pequeño) se concluye que el tratamiento de la fatiga oncológica debe empezar a considerar un manejo multimodal. De hecho, esta investigación demuestra que la multimodalidad es más beneficiosa que dexametasona sola en los síntomas de fatiga, síntomas de ansiedad y depresión, calidad de sueño, satisfacción del paciente con la terapia recibida; y por último, en la calidad global de vida, en forma estadísticamente significativa.

Se requiere aún más investigación y de mayor n para confirmar la hipótesis alterna planteada ya en la introducción de nuestro estudio (el mayor beneficio de un tratamiento farmacológico y no farmacológico sobre uno farmacológico puro en el cansancio oncológico). Creemos que estamos por buen camino en nuestro concepto de la multimodalidad terapéutica y que nos encontramos en la posición de estimular a los diferentes grupos de investigación en esta materia del orbe para continuar con el desarrollo de este tema.

Agradecimientos

Un especial reconocimiento a Laboratorio Grünenthal, filial Chile que, si bien no contribuyó en la ideación ni en ninguna fase de esta investigación y en ningún aspecto, estuvo dispuesto a auspiciar viaje de expositor de este estudio que se presentó en las plenarias orales del VII Congreso Latinoamericano de Cuidados Paliativos, en la ciudad de Medellín, Colombia, entre el 12 y 15 de marzo de 2014. Se recalca que el único interés del laboratorio fue exclusivamente de índole académico-científico, sin obtener ningún beneficio por su auspicio, ni siquiera de índole publicitario.

Referencias Bibliográficas

- (1) Mock V, Atkinson A, Barsevick A. Cancer-related fatigue clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Comp Cancer Network* 2003; 1: 308-331.
- (2) Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Eur J Cancer Care* 1996; 5: 8-23.
- (3) Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: Prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3385-3391.
- (4) Curt G, Breitbart W, Cella D. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: New finding from the fatigue coalition. *Oncologist* 2000; 5: 353-360.
- (5) Bower J, Ganz P, Desmond K. Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000; 18: 743-753.
- (6) Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients. *Support Care Cancer* 2000; 8: 175-179.
- (7) Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer* 2001; 92: 1678-1683.
- (8) Blesch K, Paice J, Wickham R. Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 1991; 8: 81-87.
- (9) 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.
- (10) Breitbart W, Alici Y. Psychostimulants for cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 933-942.
- (11) Boele F, Douw L, Groot M, Van Thuijil H, Cleijne W, Heimans J, et al. The effect of modafinil on fatigue, cognitive functioning, and mood in primary brain tumor patient: A multicenter randomized controlled trial. *Neuro Oncol* 2013; 10: 1420-1428.
- (12) Bruera E, Osta B, Valero V, Driver L, Pei B, Shen L, et al. Donepezil for cancer fatigue: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3475-3481.
- (13) Yennurajalingam S, Frisbbe-Hume S, Palmer J, Delgado-Guay M, Bull J, Phan A, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: A Double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3076-3082.
- (14) Cruciani R, Zhang J, Manola J. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: An eastern cooperative oncology group phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3864-3869.
- (15) Barton D, Liu H, Dakhil S. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: A randomized, double-blind trial. *J Natl Cancer Inst* 2013; 115:1230-1238.
- (16) Berger A, Abernethy A, Atkinson A. Cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 904-931.
- (17) Alfano C, Smith A, Irwin M. Physical activity, long-term symptoms, and physical health-related quality of life among breast cancer survivors: A prospective analysis. *J Cancer Surviv* 2007; 1: 116-128.
- (18) Barsevick A, Dudley W, Beck S, Sweeney C, Whitmer K, Nail L. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer* 2004; 100: 1302-1310.
- (19) Fawzy F, Cousins N, Fawzy N, Kemeny M, Elashoff R, Morton D. A structured psychiatric intervention for cancer patients: Changes over time in methods of coping and effective disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 720-725.
- (20) Given B, Given C, McCorkle R. Pain and fatigue management: Result of a nursing randomized clinical trial. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: 949-956.
- (21) Gaston-Johansson F, Fall-Dickson JM, Nanda J. The effectiveness of the comprehensive coping strategy program on clinical outcomes in breast cancer autologous bone marrow transplantation. *Cancer Nurs* 2000; 23: 277-285.
- (22) Jacobsen PB, Meade CD, Stein KD, Chirikos TN, Small BJ, Ruckdeschel JC. Efficacy and costs of two forms of stress management training for cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2851-2862.
- (23) Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; 85: 1186-1196.
- (24) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mcfadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.
- (25) Molloy W, Standish T. Mental status and neuropsychological assessment: A guide to the standardized Mini-Mental State examination. *International Psychogeriatrics* 1997; 9: 87-94.
- (26) Le Fevre P, Devereux J, Smith S. Screening for psychiatric illness in the palliative care in patient setting: A comparison between the Hospital Anxiety and Depression Scale and the General Health Questionnaire. *Palliat Med* 1999; 13: 399-407.
- (27) Beck SL, Schwartz AL, Towsley G, Dudley WN, Barsevick A. Psychometric evaluation of the Pittsburgh sleep quality index cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004; 27: 140-148.
- (28) Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez N, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-376.
- (29) Kröz M, Fink M, Reif M, Grobbeck S, Zerm R, Quetz M, Frühwirth M, Brinkhaus B, Bartsch C, Girke M, Gutenbrunner C. Multimodal therapy concept and aerobic training in breast cancer patients with chronic cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther.* 2013 Jul;12(4):301-311.

Conflicto de Interés:

Autor(es) no declaran conflictos de interés en el presente trabajo.

Recibido el 28 de abril de 2014, aceptado para publicación el 03 de septiembre de 2014.

Correspondencia a:
 Dr. Guido Schiappacasse Cocio,
 Oncólogo Médico de la Universidad de Chile
 Santiago, Chile.
 E-Mail: gk.schiapp@hotmail.com
 Teléfono: + 56 9 5902 1201