



# **TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS**

**Drs. Wilson Astudillo A. y Carmen Mendinueta A.**



*“La vida sólo puede ser comprendida mirando hacia atrás,  
pero ha de ser vivida mirando hacia adelante”.*

Soren Kierkegaard, 1813-1875

El ambiente que rodea a la fase terminal predispone a que los enfermos desarrollen diversas complicaciones psicológicas como tristeza, ansiedad, delirio y depresión, que se manifiestan por insomnio, abandono, apatía, introversión, agitación, falta de respuesta a los tratamientos y escasa cooperación con los cuidadores. Son muchos los pacientes con dificultades adicionales en el hogar y fatiga familiar, que acusan niveles más elevados de debilidad física que les suponen una carga difícil de soportar, más aún si estos problemas no son atendidos por los servicios de salud tradicionales. **Tabla 1.**

**Tabla 1. Causas predisponentes de los trastornos psiquiátricos<sup>1-3</sup>**

- Enfermedad: progresión rápida, incapacidades presentes o futuras, desfiguración, dependencia física, larga duración
- Paciente: falta de comprensión de la enfermedad y tratamiento, temor al dolor, a fallecer, pérdida de control, desesperanza
- Síntomas: mal control
- Pérdidas sociales: pérdidas actuales o futuras, separación del medio familiar, sensación de aislamiento, sentirse una carga, asuntos inconclusos, temores
- Culturales: barreras de lenguaje, sufrimientos, pérdidas y muerte
- Espirituales: remordimiento, culpabilidad, expectativas no satisfechas
- Tratamiento: retraso diagnóstico, múltiples fracasos, efectos indeseables
- Equipo: pobre comunicación, falta de continuidad de cuidado, exclusión de la familia y cuidadores

La forma como sobrelleva el paciente su mal varía con su personalidad, trastornos psicológicos previos, historia reciente de pérdidas personales, problemas familiares, sistema de valores, apoyo social y religiosidad<sup>2-3</sup>. Existen ciertos temas comunes a todos ellos que debe afrontar como: la pérdida del autocontrol, la amenaza a la supervivencia que representa la enfermedad y la alteración de la autoimagen. Su manejo y apoyo es una dura prueba a resolver para el médico más experto y se realiza mejor mediante el trabajo en equipo.

## INSOMNIO

Se define al insomnio como la dolencia subjetiva de falta de conciliación de sueño que produce un notable deterioro en el funcionamiento diurno o en el estado de ánimo<sup>4</sup>. Está presente hasta en un 23-61 % de los pacientes oncológicos y es uno de los síntomas más molestos que reduce su capacidad para enfrentarse con la enfermedad, baja su umbral doloroso, fatiga a los cuidadores y altera su asistencia en el hogar. El enfermo aqueja sueño de calidad deficiente, somnolencia diurna excesiva, fatiga, irritabilidad, falta de concentración y una mayor tendencia a la depresión. Si bien los individuos varían mucho en la cantidad de sueño que necesitan para mantener el funcionamiento óptimo, algunos estudios encuentran que la fatiga en el cáncer y el deterioro inmunológico están relacionados con la calidad de sueño nocturno<sup>5</sup>. El trastorno consiste en no poder conciliar el sueño (insomnio de conciliación) o una incapacidad para mantener el sueño (despertares frecuentes) y/o despertar temprano (insomnio de mantenimiento) y traduce una alteración endógena en los mecanismos del ciclo sueño-vigilia. Puede ser transitorio (días de duración) e intermitente o de duración corta (1 a 3 semanas) o larga (más de 3 semanas). **Tabla 2.**

**Tabla 2. Causas de insomnio en la terminalidad<sup>4-8</sup>**

- Factores emocionales: depresión, ansiedad, temor a fallecer, estrés situacional, crisis existencial
- Control inadecuado de los síntomas, particularmente el dolor óseo o artrítico, delirio, nicturia, polaquiuria, incontinencia de esfínteres, fiebre, trastornos respiratorios crónicos, tóxico-metabólicos, déficit de hierro, enfermedades cutáneas, síndrome de apnea obstructiva de sueño (SAOS)
- Factores farmacológicos: diuréticos, corticoides, beta estimulantes, teofilina, cafeína, alcohol, sedantes o su suspensión, adicción a drogas
- Factores ambientales, un medio no familiar y ruidoso, incomodidad, luz excesiva, rutina hospitalaria
- Otros factores: siestas largas, ancianidad

**Tratamiento. Medidas no farmacológicas:** Existen varios abordajes con una posible repercusión positiva en la calidad del sueño

como: aumentar la actividad diaria con la intervención del terapeuta ocupacional, reducir la duración de las siestas, suspender las sustancias estimulantes del SNC (cafeína, nicotina, alcohol), conseguir un ambiente favorable en la habitación con reducción de la luz y ruido, mantas más livianas, sábanas bien estiradas y secas, evitar tareas asistenciales nocturnas, usar música suave, terapia de relajación y dialogar sobre los temores y ansiedades que tenga el paciente, porque si está preocupado o temeroso no podrá dormir. Muchos encuentran apoyo compartiendo con otros sus problemas, por lo que se procurará mejorar la comunicación con su familia y romper la conspiración del silencio, si ésta existe<sup>8</sup>. *“Una alegría compartida se multiplica, mientras una pena compartida se divide”*.

La aplicación de diversas técnicas cognitivo-conductuales, entrenamiento de relajación muscular, respiración profunda y diafragmática, hipnosis, meditación, restricción del sueño y la psicoterapia han demostrado tener efectos positivos en el sueño. Así, Cannici 1983<sup>9</sup>, llevaron a cabo un programa de relajación muscular en sesiones individuales por 3 días consecutivos con un grupo control con régimen ordinario. El inicio del sueño del grupo de intervención se redujo significativamente de 124 a 29 minutos, mientras que el grupo control se mantuvo inalterable con una reducción de 116 a 109 minutos.

**Medidas farmacológicas:** La base del tratamiento es corregir las causas, pero como esto no es siempre posible, se procurará modificar el contenido y tiempo de administración de medicamentos como los diuréticos y corticoides en dosis única por la mañana o una benzodiazepina (BZ) en una dosis de inicio por la noche. Si el insomnio produce mucho malestar y no existe una causa clara es posible asumir que puede estar causado por ansiedad o depresión, por lo que se prescribirán BZ, hipnóticos no benzodiazepínicos o antidepresivos (AD). **Tabla 3.** Las BZ son agonistas no selectivos del complejo receptor GABA-A que actúan a nivel de las regiones límbicas, talámicas e hipotalámicas, donde producen grados variables de depresión del SNC. Son ansiolíticos, miorrelajantes y anticonvulsivantes. Son eficaces en la inducción del sueño, para reducir los despertares nocturnos y aumentar el tiempo total de sueño, aunque alteran su arquitectura. Producen una sensación de sueño refrescante, pero la tolerancia es rápida con reaparición de los patrones de sueño anteriores por lo que están indicadas en el insomnio ocasional o en tratamientos inferiores a las 4 semanas<sup>4</sup>.

Las BZ varían en su velocidad de absorción, vida media o metabolitos activos, prefiriéndose las de vida media corta e intermedia de hasta 24 h. Los efectos adversos son dosis dependientes. Son útiles en la insuficiencia hepática y no están indicados en la EPOC descompensada con hipercapnia, miastenia gravis y apnea de sueño. Su empleo prolongado en dosis más elevadas puede llevar a tolerancia, sedación diurna, deterioro cognitivo y psicomotor. Su interrupción brusca provoca insomnio de rebote durante unas pocas noches con síntomas de abstinencia con ansiedad, insomnio, anorexia, trastornos de la percepción, convulsiones y una afección semejante al delirium tremens. Otros efectos adversos poco frecuentes son bradicardia, hipotensión, urticaria, visión borrosa, vértigo, estreñimiento, náuseas y disfunción hepática.

Los hipnóticos no benzodicepínicos, (zopiclona, zolpidem) son agonistas selectivos del complejo receptor GABA-A, lo que les hace hipnóticos sin acción miorrelajante, ansiolítica ni anticonvulsivante. Respetan el sueño fisiológico y a dosis terapéuticas, no producen ni insomnio de rebote ni síndrome de retirada. No producen alteraciones en el SAOS tratado.

**Tabla 3. Clasificación del tratamiento hipnótico<sup>10-12</sup>**

Nombre genérico	Inicio Acción	Dosis inicio mg	V m(h)	Metabolitos activos
<b>BZ ansiolíticas</b>				
Alprazolam	Intermedio	0,25-0,50	12-15 h	No
Clonazepam	Lento	0,5	18-50	No
Clorazepato	Lento	5-10	48	No
Diazepam	Rápido	5-10	20-100	Si
Lorazepam	Intermedio	1-2	11-30	No
Oxazepam	lento	10-20	5-15	No
<b>Bz Hipnóticas</b>				
Flurazepam	Rápido	15-30	40-114	Si
Lormetazepam	Rápido	0,5-2	5-8 h	Si
Midazolam	Rápido	7,5	1-4 h	No
Triazolam	Rápido	0,125-0,25	1,7-5	No
<b>Hipnóticos no Bz</b>				
Zolpidem	Rápido	5-10	1,5-4,5	No
Zopiclona	Rápido	7,5	3-6	Si

En el insomnio de conciliación son útiles por la noche: lorazepam, triazolam, midazolam, zolpidem o zopiclona. Si el insomnio se asocia a ansiedad se empleará el alprazolam 0,25-0,50 mg c/8-12 h o se añadirá un antidepresivo sedante con propiedades ansiolíticas (amitriptilina 25-150 mg, clorimipramina 25-50 mg o trazodona 50-100 mg). Cuando el insomnio es secundario a una depresión confirmada, debe darse prioridad al antidepresivo. En las demencias y síndromes confusionales agudos, hay que valorar la administración de antidepresivos sedativos, luminoterapia y medidas de higiene de sueño y no se darán BZ por sus efectos paradójicos. En el insomnio de mantenimiento, el diazepam es eficaz en dosis de 5-10 mg/ pero tiene efecto acumulativo en ancianos y enfermos frágiles. El clonazepam en dosis de 0,5 mg/ noche es otra opción. En caso de intolerancia a los BZ se puede utilizar el clometiazol, 1-2 cápsulas de 192 mg a la noche. Si el insomnio se debe a sudores nocturnos, se empleará la cimetidina 200-400 mg/ noche o ranitidina 150 mg/ día, y/o naproxeno 250/500 mg c/12 h. La venlafaxina es también útil en esta situación en dosis de 37,5 a 75 mg/día.

## AGITACIÓN O DELIRIO

Es la complicación neuropsiquiátrica más seria y común en el 25 a 44 % de los pacientes con cáncer, 30-40 % en el SIDA, 22 % de E. de Alzheimer y hasta en un 65-85 % durante la fase terminal<sup>13,14</sup>. Es una disfunción cerebral difusa multicausal caracterizada por trastornos concomitantes del nivel de conciencia, de atención, pensamiento, percepción, memoria, comportamiento psicomotor y del ciclo sueño-vigilia. Comprende una serie de términos como agitación, estados de confusión agudos, encefalopatía, trastornos mentales orgánicos y excitabilidad terminal<sup>14</sup>. Su presencia traduce un déficit de acetilcolina o un predominio de dopamina provocado bien por la enfermedad misma, por déficit cognitivos previos o preexistentes de un trastorno demencial o por un efecto secundario de los tratamientos farmacológicos usados al final de la vida. En su gran mayoría aparece al final, cuando están entrando en inconsciencia, aunque existen algunos pacientes que experimentan una extrema confusión en una etapa temprana de la malignidad y por un tiempo más prolongado<sup>15</sup>. **Tabla 4.**

**Tabla 4. Causas del delirio en pacientes con enfermedad avanzada<sup>2,15-22</sup>**

- Causas directas del sistema nervioso central:
  - Tumor primario cerebral, metástasis al SNC, enfermedades cerebrovasculares, demencia preexistente, efecto de la radiación, infección del SNC
- Causas indirectas
  - Encefalopatía metabólica por fallo de un órgano vital o sistema: uremia, hipercalcemia, hipo- hipernatremia, hipoxia, procesos infecciosos (abscesos, embolismos), fiebre, deshidratación, deficiencia de tiamina, hipoalbuminemia, hipotiroidismo
  - Efectos indeseables de antineoplásicos, corticoides, radiación, opioides (meperidina, morfina), cimetidina, ranitidina, aines, anticomiciales, anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, anti-parkinsonianos, antipsicóticos), relajantes musculares, antiespasmódicos (atropina, hioscina, escopolamina), hidroxicina, difenhidramina, digoxina, teofilina, nifedipino, metoclopramida, antivirales, barbitúricos, betabloqueantes, diuréticos, sulfamidas, quinolonas
  - Anomalías hematológicas: anemia, coagulación intravascular diseminada
- Síndromes paraneoplásicos, tumores productores de hormonas
- Síndromes de abstinencia: alcohol, opioides, corticoides, benzodiazepinas
- Síntomas no controlados: dolor, retención urinaria, estreñimiento, insuficiencia respiratoria o cardíaca
- Cambios ambientales (dejar su hogar, pasar de un servicio a otro)

---

Los cuatro criterios diagnósticos para el delirio según el DSM-IV TR son: cambios cognitivos y/o de percepción, alteración del nivel de conciencia y de la atención, inicio brusco con curso fluctuante y existencia de posibles causas que lo justifiquen. Para detectarlo, hay que valorar el déficit cognitivo con el Mini Mental test o el MMSE 30 y el Memorial Delusión Assessment Scale, útil en Cuidados Paliativos. Su presencia es un factor pronóstico de supervivencia limitada por lo que es necesario identificar el momento evolutivo de la enfermedad para buscar sus posibles causas, tratar de eliminarlas y controlar los síntomas. Es potencialmente reversible hasta en un 50 % de las personas con cáncer avanzado.

**Manifestaciones clínicas:** Varían de paciente a paciente e incluso en el mismo individuo y se presentan como: intranquilidad, trastornos de sueño, enlentecimiento del pensamiento, agitación psicomotriz, alucinaciones, ilusiones y otras anomalías de la percepción con mínimo fallo cognitivo. Se pueden definir 3 tipos de delirio: **el hiperactivo** donde el paciente tiene un aumento de la actividad psicomotora, hipervigilancia, alucinaciones, irritabilidad, parece un “enfermo agitado”, que repite movimientos de brazos, trata de levantarse, se desviste, tira los objetos, vagabundea, actúa como si estuviera fuera del contacto del ambiente y tiene períodos de lucidez que se alternan con episodios de delirio, volviéndose en algunos momentos agresivo, hablador o suspicaz. La desorientación, fluctuación o la reaparición o desaparición de estos síntomas, como también el inicio agudo, son otros caracteres típicos del delirio. En el **delirio hipoactivo** el paciente está apático con un estado de alerta disminuidos, letargia y mayor somnolencia. Ocurre más en caso de demencia previa, ancianidad y alteraciones sensoriales y el enfermo está confuso, desorientado en el tiempo y espacio y se muestra incapaz de prestar su atención, con respuestas monosilábicas. Aunque hay formas puras de delirio hiperactivo e hipoactivo, los más frecuentes son los de **tipo mixto**, con actividad alternante<sup>2,7,16-17</sup>. Cada tipo de delirio lleva riesgos significativos; así los hiperactivos tienen un mayor riesgo de caerse, de retirarse sondas o vías intravenosas y requieren más vigilancia continua porque pueden producirse lesiones, mientras que los hipoactivos sufren más úlceras por presión y neumonías por aspiración y su delirio no es detectado tan precozmente como los hiperactivos.

El factor predictivo más significativo del delirio es la presencia de alucinaciones por lo que se hará un examen médico y de laboratorio, saturación de O<sub>2</sub>, etc., para buscar posibles anomalías metabólicas, deshidratación<sup>18</sup>, hipercalcemia, hipoxia o sepsis, inclusive con estudios de neuroimagen cerebral y de LCR con el uso adecuado de procedimientos invasivos según el estado clínico y el beneficio que puede dar su práctica. Se evaluará una posible retención urinaria, impactación fecal y sordera.

**Tratamiento. Medidas generales.** Una vez reconocido el delirio, se intentará calmar al paciente y ayudarlo a recuperar su capacidad comunicativa con medidas eficaces de protección y prevención de

complicaciones a través del apoyo profesional y familiar, que son más convenientes que la sujeción mecánica<sup>23</sup>. En las primeras etapas, el enfermo es capaz de darse cuenta de sus alteraciones por lo que se le preguntará si se siente confuso y desorientado, si puede comer o beber y se tratarán sus temores, procurando hacerlo en un ambiente tranquilo, con objetos conocidos y seguros y limitando sus visitas. Se explicará con el mayor tacto y respeto a su familia lo que está sucediendo, lo que se piensa hacer y si lo desea, se le involucrará en su cuidado y en el proceso de toma de decisiones. Los enfermos con delirio no son muy comunicativos y a veces son violento. Si la agitación es severa, está muy agresivo o con alucinaciones, además de sujetarle e inmovilizarle, se le sedará, pudiéndose incluso llegar a la sedación profunda hasta que otras terapias hagan su efecto.

**Medidas farmacológicas.** El manejo del delirio es complejo e incluye la búsqueda de todas las causas reversibles particularmente una sepsis, deshidratación, un fallo orgánico mayor y las producidas por medicaciones psicoactivas y opioides que cubren hasta un 50 % de todas ellas<sup>2,16-17,19</sup>. Es importante corregir la deshidratación por vía oral, iv o sc, suspender algunos fármacos (ansiolíticos), cambiarlos (cimetidina y ranitidina por omeprazol) o disminuir sus dosis (corticoides o hipnóticos) y evitar la polifarmacia. Dado que el uso incorrecto de opioides está en la raíz de muchos casos de delirio en enfermos con cáncer al final de la vida, una estrategia que se ha demostrado eficaz es la rotación opioide a otro diferente, con reducción de dosis en 20-30 %, por la tolerancia cruzada incompleta que existe entre opioides distintos<sup>16,17</sup>. El tratamiento farmacológico del delirio se utilizará sólo si los síntomas son marcados, resistentes y causan molestias al paciente y a la familia, con frecuentes revisiones, porque los depresores del SNC pueden exacerbar los estados confusionales y riesgos respiratorios. La mayoría de los pacientes pueden ser manejados con neurolépticos (haloperidol, clorpromazina y metotrimeprazina) y benzodiazepínicos (lorazepam y midazolam). Para seleccionar el tratamiento se tomará en cuenta el tipo de delirio, la vía de administración y los efectos secundarios, así como la gravedad de los síntomas y la expectativa de vida del enfermo (días versus semanas, versus meses) **Tabla 5.**

**Tabla 5. Tratamiento del delirio<sup>2,16-17,21,24</sup>**

Fármaco	Dosis aproximada	Vía
Haloperidol:	0,5- 5 mg c/2-12 h	oral,iv,sc.im.
Clorpromazina	12,5- 50 mg oral c/4-8 horas	oral,iv,im
Levomepromazina	12,5-50 mg c/4-12 h	oral,sc,im,iv
Midazolam	bolus: 2,5-5 mg/ c 5-10 min 30-100 mg/ día infusión continua	sc,iv iv.sc.
Lorazepam	0,5-2 mg c/1-4 h	oral
Diazepam	5-10 mg c/6-8 h	oral, rectal
Risperidona	1-3 mg c/12-24 h	oral
Olanzapina	2,5-20 mg/24 h	oral
Propofol	10-70 mg/h (hasta 200-400 mg/h)	iv

El haloperidol es el fármaco de primera elección en pacientes adultos en estado crítico cerca del final de la vida, para reducir tanto el delirio hiper como el hipoactivo y fluctuante, la agitación psicomotriz, paranoia, aclarar el sensorio y mejorar la cognición<sup>13,14,19-23</sup>. Tiene varias presentaciones siendo la disponibilidad de la forma oral la mitad de la parenteral. Su vida media va de 12 a 35 horas (promedio 16 h), pocos efectos sedantes, anticolinérgicos y una baja incidencia de efectos cardiovasculares. Alcanza un nivel plasmático en 60-90 minutos por vía oral siendo inmediato por vía iv e im<sup>2,13</sup>. La dosis de haloperidol se titulará según sus efectos. 10 gotas equivalen a 1 mg. Un régimen útil puede ser: 0,5-1,5 mg oral (leve), 1,5-5 mg oral, (severo) y 10 mg sc. o iv (muy severo). Las dosis pueden repetirse cada 30-40 minutos hasta que se alivien los síntomas. Una vez obtenido el control, se deja una dosis de mantenimiento del 50 % de la dosis requerida para el control, que fluctúa entre 1,5 y 20 mg oral/día<sup>13,16</sup>. Si existen alucinaciones y agitación, se emplearán 2 mg oral c/ 15 minutos o 1.0 mg c/6 h s.c. con una dosis adicional cada hora. En una emergencia es posible utilizar 5 mg im o iv que se puede repetir a los 30 minutos y a las 4-8 h (máx. 15-30 mg/día), seguidas de 5-10 mg de una preparación oral, con reducción posterior conforme sea la evolución.

En casos de mucha agitación se sugiere añadir el lorazepam 0,5 a 1 mg cada 1-2 horas, según se precise, porque reduce los efectos extrapiramidales del haloperidol<sup>15,16</sup> y parece producir una correc-

ción adicional del desequilibrio acetilcolina/dopamina. Las BZ tienen la ventaja de que su relación dosis/efecto es más predecible que con los neurolépticos y son eficaces en el tratamiento del delirio asociado a convulsiones, hábito alcohólico o privación de sedantes. Así, el clonazepam es eficaz en una dosis inicial de 1-2 mg que se puede repetir c/60 minutos hasta obtener la sedación deseada. Dosis de mantenimiento 2-4 mg/día en tres tomas. El alprazolam en dosis de 0,5-6 mg/día repartidos en 3 tomas, se ha demostrado eficaz en la agitación de ancianos<sup>22-24</sup>. Si se necesita una mayor sedación porque el delirio es muy agitado, o están contraindicadas las Bz, se utilizarán neurolépticos más sedantes como la clorpromazina 12,5-50 mg/4-12 h vo,iv o im, o levomepromazina 12,5-25 mg c/4-12 h por vo,sc,im, iv. El clometiazol, a 60 gotas/min. iv es otra opción utilizada en algunos centros.

Los nuevos neurolépticos son útiles si hay intolerancia a los clásicos. La risperidona en dosis de 0,5-1 mg c/12 h es eficaz en trastornos de conducta provocados por tumores cerebrales y en ancianos, al igual que la olanzapina 2,5 –20 mg/día repartidos en varias dosis para el delirio del cáncer avanzado, o la clotiapina, 50-100 mg /día, en casos de gran agitación, pero requieren un especial control médico<sup>25</sup>. Si el delirio se debe a una toxicidad anticolinérgica está indicada la fisostigmina 1-2 mg IV o IM, con dosis repetidas c/15 o 30 minutos<sup>19</sup>. En la confusión nocturna puede ser necesaria la prescripción de un tranquilizante como el lorazepam 1-2 mg entre las 18 y 22 horas. Se requieren ocasionalmente corticoides, (dexametasona 0,5-4 mg. c/6 h) si la confusión está asociada a un tumor cerebral o a metástasis cerebrales y antibióticos si coexiste un proceso infeccioso. Si la agitación se acompaña de disnea en el cáncer avanzado es razonable aumentar la dosis de morfina oral o s.c que esté tomando por motivos analgésicos en un 25-50 % por sus efectos ansiolíticos. Si no la utiliza, se considera apropiado empezar con 5 mg s.c. En el delirio hipoactivo y si el uso de opiáceos provoca confusión, puede emplearse un estimulante cerebral como la dextroanfetamina o el metilfenidato oral en dosis de 5-10 mg c/12-24 h<sup>21-27</sup>.

**La sedación paliativa.** En un 10 a 30 % de los pacientes el delirio agitado en las últimas 24-48 horas no es reversible (posiblemente porque traduzca una insuficiencia orgánica múltiple) y requiere una sedación paliativa terminal. Para emplearla es esencial que:

- el pronóstico de vida esté limitado de horas hasta una semana
- existencia de síntomas refractarios (delirio, disnea, dolor, náuseas, sufrimiento existencial, hemorragia masiva, asfixia súbita, crisis epilépticas) esto es, que ya se hayan empleado sin éxito todas las opciones terapéuticas razonables y que otras intervenciones adicionales no tengan posibilidades de darles alivio
- exista una orden de no resucitación
- se haya hablado con la familia, equipo de cuidado y el paciente durante sus momentos lúcidos sobre sus preocupaciones y deseos del tipo de cuidado –Testamento Vital– y el uso de la sedación para el control de los síntomas durante el proceso del fallecimiento
- Sea accesible un servicio de consulta de Cuidados Paliativos.

Se debe señalar claramente que la meta de la sedación es proporcionarle confort, un control de los síntomas y del malestar intratable y no producirle la muerte. Los efectos esperados son la disminución de conciencia transitoria o permanentemente, disminución/pérdida de la ingesta y de la comunicación verbal, con mejoría del sufrimiento. Sólo se usarán mayores dosis después de apreciar los efectos de la dosis previa, con posibilidad de revisarla si la situación cambia.

La sedación paliativa se realiza con el uso del midazolam en dosis de 2,5-5 mg por vía s.c. que puede repetirse c/10 minutos o 30 a 100 mg /24 h en infusión continua, con lo que se consigue una inducción rápida de la sedación (1 amp. de midazolam =15 mg en 3 cc. Se diluye en 7 cc de fisiológico para que cada cc corresponda a 1,5 mg). Sus efectos se revierten rápidamente con Anexate<sup>28-30</sup>. Existen delirios complicados que no se resuelven ni con midazolam y/o neurolepticos como los que acompañan a las metástasis cerebrales. En estos casos, el paciente estará paradójicamente agitado y sedado al mismo tiempo. El fenobarbital es útil para inducir la sedación paliativa profunda y controlar la agitación difícil y resistente. Si no se consigue sedarlo, se empleará el propofol (10 mg/cc) un anestésico de acción corta, 20 mg inicial IV, seguidos de 10-70 mg/h en infusión continua solo en hospital<sup>2,15,16</sup>.

## TRISTEZA

La tristeza es una reacción frecuente en pacientes con cáncer. Surge ante situaciones comprometidas tanto internas como externas a las que se enfrenta una persona, como una respuesta emocional normal ante el propio padecimiento. La tristeza “apropiada” guarda relación con la depresión, con la que es difícil diferenciarla, pero es de una intensidad menor y no se acompaña como ésta de ideas de suicidio, de sentimientos profundos de culpa o de desesperanza, pérdida completa de intereses o de la capacidad para experimentar placer (anhedonia). El paciente no presenta un deterioro acusado de la adaptación socio-laboral y su duración no excede de más de dos meses. En la tristeza aparecen dos elementos: a) una reacción de duelo y b) la desmoralización secundaria a enfermedad grave. El duelo anticipado es una experiencia común que da a los pacientes, seres queridos y sanitarios la oportunidad para prepararse para una próxima muerte<sup>30</sup>. La desmoralización se produce porque estos enfermos reconocen las implicaciones de su estado, se vuelven muy confusos o temerosos y se introvierten más fácilmente por la suma de numerosos trastornos emocionales y la dura realidad de saberse próximos a fallecer.

**Tratamiento. Medidas generales.** Es importante diferenciar la tristeza de la depresión clínica porque ésta última mejorará con el tratamiento apropiado, mientras que la tristeza, por ser una reacción natural ante una pérdida, requiere otro enfoque como ofrecer al paciente un cuidado amistoso, considerado, tranquilo, una buena escucha, sin juzgarle, con respeto a su personalidad e individualidad. Es recomendable citarle con más frecuencia y favorecer un diálogo sobre sus miedos, el sufrimiento futuro, expectativa de vida y lo que le preocupa, sin impedirle que llore o se irrite, aunque sí es conveniente contribuir a que ponga límites a su desesperación. Existen dos elementos esenciales para afrontarlo: 1) ayudar a buscar el significado personal de la enfermedad y 2) potenciar las destrezas de afrontamiento que tenga, esto es, lo que piensa y hace para reducir el problema surgido. La presencia confortadora de sanitarios tranquilos y expertos, reduce de manera sensible la necesidad de ansiolíticos. A veces unos pocos minutos de atención concentrada son más valiosos que muchos de conversación superficial o ligera para comprender mejor su enfermedad y tratamiento, lo que le ayuda para

efectuar una reconstrucción de la nueva realidad<sup>31</sup>. No se necesita medicación aunque a veces durante las crisis pueden usarse ansiolíticos de forma esporádica.

## ANSIEDAD

Es el estado de inquietud o angustia que experimenta el paciente ante un estímulo nocivo o una situación amenazadora que disminuya o ponga en peligro sus posibilidades de adaptación al proceso del fallecimiento y la muerte. Es natural que las personas tengan un alto grado de preocupación sobre su enfermedad, su tratamiento, su soledad, necesidades de su familia, pero también tiende a ser el resultado de un trastorno subyacente, del dolor y otros síntomas no tratados o cuyo tratamiento es deficiente. La ansiedad es una reacción autónoma que puede manifestarse de tres formas: a) fisiológica (taquicardias, disnea, agravación de los síntomas, insomnio); b) cognitiva (pensamientos negativos, distorsionados y recurrentes acerca de la enfermedad, miedo, catastrofismo, desrealización, despersonalización,) y c) conductual (aislamiento social, irritabilidad, mutismo, agitación psicomotriz, hiperactividad o abandono e inactividad)<sup>32</sup>. La ansiedad puede describirse como trastorno de adaptación, trastorno obsesivo compulsivo, fobias, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático o trastorno de ansiedad generalizada.

A efectos diagnósticos y terapéuticos, se suele distinguir la ansiedad en crisis asociada o no a fobias (trastornos de pánico con o sin agorafobia) y la ansiedad continua (trastornos de ansiedad generalizada) por preocupaciones no realistas, con hiperactividad autonómica, aprensión o hipervigilancia. Stiefel, 1994<sup>33</sup>, sugirió que la ansiedad en los pacientes oncológicos se clasifique en cuatro categorías diferentes: la ansiedad situacional, la ansiedad psiquiátrica, la orgánica, y la de tipo existencial, lo que puede resultar útil para que los médicos puedan evaluar mejor cómo los individuos reaccionan a las enfermedades terminales. La ansiedad se torna problemática cuando ésta excede la respuesta esperada de acuerdo a los problemas de salud en variables de intensidad, duración o disfunción. Un trastorno adaptativo con ansiedad está presente hasta en un 20 % de enfermos con cáncer. Existen numerosos trastornos orgánicos que pueden inducir un estado de ansiedad. **Tabla 6.**

**Tabla 6. Causas de ansiedad en la terminalidad 2,7,24,31-36**

- Percepción de la cercanía de la muerte. Temas existenciales
- Complicación de la enfermedad y del tratamiento, anemia, sepsis, hipoglucemias, hipo-hipertiroidismo, déficit de Vitamina B12
- Efectos de fármacos: vasopresores, penicilina, sulfamidas, broncodilatadores, corticoides, quimio y radioterapia, adicción a drogas
- Síntomas pobremente controlados
- Problemas emocionales: anticipación del sufrimiento, dependencia, dificultad para ventilar sentimientos, trastorno de ansiedad subyacente situacional u orgánico, temores sobre la muerte, soledad, caquexia, dificultad respiratoria, relacionados con tratamiento QT/RT
- Tumores cerebrales, ACVA, esclerosis múltiple, tumores tiroideos, de paratiroides y suprarrenales, crisis comiciales complejas, demencias
- Abstinencia de alcohol, de sedantes hipnóticos (benzodiazepinas), clonidina, corticoides, nicotina, opioides
- Factores sociales: económicos, familiares, interpersonales o laborales

**Tratamiento.** Ante todo cuadro de ansiedad se investigará una posible etiología orgánica y otros antecedentes de ansiedad pre-existentes para ofrecer un tratamiento causal. Se explicará al enfermo y a su familia el significado de los síntomas y la forma como se va a tratar de controlar y reducir los diversos factores de tipo médico y social que influyen sobre la ansiedad. Esto incluye una evaluación de los medicamentos que emplee, por posibles reacciones indeseables e interacciones, así, por ejemplo, la acatisia o inquietud motora aparece en relación con fenotiazinas, butirofenonas y metoclopramida, pero estos pacientes a menudo no poseen las características psicológicas propias de la ansiedad, por lo que la interrupción del agente causal concluye con la inquietud motora<sup>34</sup>. Otro hecho reseñable es que conforme evoluciona la fase terminal, los enfermos son cada vez menos reactivos y requieren menos sedantes y opioides, pero se reducirán de forma paulatina para no provocar un síndrome de abstinencia.

**Medidas generales.** Algunos pacientes con ansiedad moderada pueden beneficiarse de medidas de apoyo, siendo esencial la presencia de una persona que les cuide, les escuche activamente y les ayude en la reestructuración de aspectos de su mundo interno a tra-

vés de crear un clima de confianza y contención tranquilizadora. El cuidador debe centrarse en cuatro tareas concretas: 1) fomentar los recursos propios del paciente, enseñándole técnicas de manejo del estrés, la relajación, imaginación, distracción, etc., que sean adecuados para afrontar la situación; 2) detectar las necesidades específicas de cada individuo, siendo las que se observan con mayor frecuencia: soledad, ansiedad/miedo, ira, pérdida de interés, dependencia, depresión, insatisfacción con la apariencia física, problemas de concentración e insomnio; 3) dar apoyo emocional y esperanza, no de curación, lo cual sería un engaño que el paciente detectaría, sino de que se van a atender sus quejas, y a evitar en lo posible el sufrimiento<sup>35,36</sup>; y 4) favorecer la utilización de técnicas de reestructuración cognitiva para tratar de modificar las creencias negativas y sustituirlas por creencias racionales que favorezcan una mejor adaptación y superación de los acontecimientos negativos vividos, así como dirigir su atención a aspectos positivos de su vida, a arreglar sus asuntos pendientes, a despedirse, a reconocer que su vida ha tenido un motivo y ha sido útil<sup>34-36</sup>. La relajación progresiva con imaginación pasiva o activa, el biofeedback electromiográfico, la hipnosis y otras técnicas de autocontrol emocional, son útiles para reducir la activación autonómica producida por la ansiedad. En un estudio comparativo, la práctica de la relajación con respiración pasiva fue tan eficaz como el alprazolam en pacientes con ansiedad leve o moderada<sup>37</sup>.

**Medidas farmacológicas.** En el tratamiento de la ansiedad se debe considerar previamente su impacto en la salud física y psicológica de los pacientes y los beneficios y los riesgos de los ansiolíticos, que serán usados siempre como adjuntos a una buena comunicación y apoyo emocional y nunca como un sustituto. Por ahora la evidencia continúa siendo insuficiente para llegar a una conclusión acerca de la efectividad del tratamiento farmacológico para la ansiedad en pacientes con enfermedades terminales<sup>34</sup>. No obstante, si la ansiedad intensa es capaz de desorganizar al enfermo hasta llegar a interferir con su capacidad diaria de función se utilizarán según se necesiten, las benzodiazepinas (BZ) (**Tabla 3**), neurolépticos, antihistamínicos, antidepresivos y opioides.

Las BZ son útiles para reducir o anular la ansiedad, tratar el insomnio, la abstinencia a opioides y el estatus epiléptico<sup>38-41</sup>. La mayoría de los expertos consideran que las BZ de acción corta com-

binados con técnicas de relajación son los fármacos de elección para la ansiedad en los enfermos terminales por su seguridad, incluso en presencia de enfermedad hepática. Los fármacos de acción corta e intermedia tienen vidas medias de hasta 24 horas y los fármacos de acción prolongada, vida medias superiores a las 24 horas. En las crisis de ansiedad, ataques de pánico y fobias están indicados: el alprazolam 0,25-1 mg c/8 h, el lorazepam 0,5-2 mg c/6-8 h oral, el cloracepato dipotásico: 10-45 mg /día en tres tomas. El midazolam es una BZ de acción rápida utilizada en la sedación de un paciente agitado o ansioso gravemente enfermo. Puede darse por vía sc en una dosis entre 2 y 10 mg/día que se han encontrado seguras. Si los enfermos experimentan ansiedad ocasional o de fin de dosis, se pasará a emplear las BZ de vida media más larga como el diazepam o el clonazepam. El diazepam 2-10 mg c/4-8 h. por vía oral o por microenemas (Stesolid 5-10 mg), es un tranquilizante sin efectos indeseables molestos, muy útil para controlar la ansiedad, intranquilidad y agitación asociada a los últimos días. Es también valioso antes de la reducción de fracturas, paracentesis abdominal o una desimpactación fecal. Por su efecto acumulativo en ancianos, requiere una revisión semanal. El clonazepam 1-2 mg. c/8-12 h, es muy útil en el tratamiento de la ansiedad, despersonalización en pacientes con crisis convulsivas, tumores cerebrales, trastornos mentales orgánicos leves con síntomas de manía y en el dolor neuropático<sup>2,19,33,34</sup>.

Si bien las BZ son el pilar del tratamiento farmacológico de la ansiedad, la bibliografía sobre tratamientos paliativos enumera otros agentes potencialmente útiles que incluyen antidepresivos, (la venlafaxina incluida recientemente), haloperidol, clorpromazina, hidroxicina, betabloqueantes y los opioides. Así, el haloperidol en dosis de 0,5 a 5 mg por vía oral, IV o SC c/2-12 h, conforme sea la respuesta, controla la ansiedad intensa, más aún si se acompaña de agitación, hiperactividad y paranoia, aunque se origine por un tumor cerebral. La clorpromazina 12,5-25 mg oral, im,iv, c/4-12 h, se usará en la ansiedad severa y agitación que no se controla con las BZ, si se sospecha una etiología orgánica o los síntomas psicóticos tales como las alucinaciones se acompañan de ansiedad y en el insomnio<sup>2</sup>.

Los neurolépticos atípicos –risperidona, olanzapina, quetiapina– tienen las mismas propiedades ansiolíticas que los típicos, con una menor frecuencia de efectos extrapiramidales y de disquinesia tardía,

particularmente en la demencia de C. de Lewy. En caso de resistencia a las benzodiazepinas o si su uso está contraindicado como en la insuficiencia respiratoria, es posible utilizar la hidroxicina en dosis de 25-50 mg c/4-6 vo,iv.sc. por sus propiedades analgésicas y ansiolíticas. 100 mg de hidroxicina equivalen a 8 mg de morfina, IV o SC. El propranolol 20-40 mg, 4 veces al día) se usará si fallan otras medidas y si la ansiedad se acompaña de sudoración, palpitaciones y temblor. Los opioides en infusión continua son eficaces ansiolíticos en pacientes moribundos con insuficiencia respiratoria, ansiedad, dolor y agitación, más aún si el dolor es el componente mayor.

## DEPRESIÓN

La depresión es un síntoma común presente hasta en un 15- 30% de pacientes con cáncer, que aumenta en incidencia hasta el 53% conforme progresa el padecimiento, la incapacidad física o el dolor molesto, pero puede ser pasada fácilmente por alto<sup>1,2,38</sup>. Se asocia a una gran reducción funcional y social con un gran impacto sobre las familias y enfermos<sup>35</sup>. Altera enormemente la calidad de vida del paciente con cáncer avanzado y está detrás de muchas peticiones de suicidio asistido y de eutanasia. Existen evidencias que sugieren que está asociada a una menor supervivencia, una mayor fatigabilidad, insomnio, dolor, anorexia y úlceras de decúbito<sup>39</sup>. La depresión es frecuente en el cáncer pancreático, en tumores con desfiguración, dolor intenso y con origen o que metastatizan al sistema nervioso. Otros factores influyentes son historia familiar de depresión o de episodios previos y tratamientos recibidos (corticoides, quimioterápicos, radiación cerebral total), complicaciones endocrino-metabólicas del SNC y síndromes paraneoplásicos. La depresión está infradiagnosticada e infratratada, porque los enfermos terminales no la refieren espontáneamente<sup>39-40</sup>, los médicos tienen dificultad para hablar con los pacientes sobre sus emociones por falta de entrenamiento o la consideran parte de ese estado o no utilizan los fármacos porque creen que éstos no los tolerarán, pero no es así, porque la depresión bien tratada puede mejorar la calidad de vida y no es un elemento natural de la enfermedad crónica. **Tabla 7.**

**Tabla 7. Indicadores de depresión en pacientes terminales<sup>1,2</sup>**

<b>Síntomas psicológicos</b>	<b>Otros indicadores</b>
Disforia	Dolor intratable u otros síntomas
Modo depresivo	Excesiva preocupación somática
Tristeza	Incapacidad desproporcionada
Llanto	Pobre cooperación o rechazo al tratamiento
Falta de placer (anhedonia)	
Desesperanza	<b>Indicadores patológicos</b>
Falta de autoestima	Historia de depresión
Retracción social	Historia de alcoholismo o abuso de sustancias
Culpabilidad	No atribuible a la condición médica o terapia
Ideación suicida	Cáncer pancreático

En el ambiente de los Cuidados Paliativos, la depresión y el dolor pueden coexistir y se influyen entre sí, lo que puede deberse a cambios en los neurotransmisores comunes pero también a la fatiga fisiológica. Los periodos libres de dolor dan a los pacientes una nueva fuerza y reducen su incidencia de trastornos de ánimo y de ideas suicidas. Muchos síntomas de la depresión como el insomnio y trastornos del apetito, pérdida de energía y fatiga, están asociados al dolor y pueden aliviarse de éste por lo que su control es esencial en el manejo de la depresión.

No siempre es posible distinguir la depresión de la tristeza al final de la vida y muchos de los criterios de la depresión usados con otros pacientes no son apropiados en el enfermo terminal. Se considera que el diagnóstico debe contener uno o dos de los síntomas relevantes –humor depresivo y anhedonia (interés reducido o no placer), en casi todas las actividades durante la mayor parte del día, al menos cuatro de los otros síntomas de la lista y cada síntoma necesita ser: severo (la mayor parte del día, casi todos los días) y durable (más de dos semanas), con una causa clínica de un trastorno significativo o alteración<sup>1,40,41</sup>. Chochinov<sup>42</sup> comparó en un estudio la pregunta: ¿"Ha estado usted depresivo la mayor parte del tiempo de las pasadas dos semanas"? con otras 3 escalas de evaluación de depresión, encontrando que ésta era muy útil para identificar correctamente el diagnóstico en 197 pacientes terminales, lo que habla de la importancia de investigar directamente sobre el estado de ánimo de este

grupo vulnerable de población. Es una pregunta sencilla y eficaz que puede afectar su calidad de vida y que debería incorporarse al cuestionario habitual<sup>42,43</sup>.

El espectro clínico de la depresión en la terminalidad comprende: a) los síntomas depresivos normales, que son parte de la respuesta de estrés ante una crisis, que dura 1-2 semanas, y que se resuelven espontáneamente con un cuidado apropiado, b) la depresión reactiva, que es un trastorno del ajuste con modo deprimido que difiere de la respuesta normal del estrés en grado y duración (más de dos semanas) y es capaz de producir alteraciones e interferencias con el funcionamiento diario, actividades sociales y las relaciones con otras personas; c) un trastorno depresivo mayor, que es aquel en el que los síntomas son más severos y el ánimo es incongruente con la enfermedad, no responde al apoyo, comprensión, cuidado o distracción y se correlaciona con un deseo de muerte, y d) los síndromes cerebrales orgánicos, que se caracterizan por la presencia de confusión aguda (delirio) o demencia temprana que pueden exhibir caracteres depresivos y se acompañan de ilusiones y alucinaciones con características de depresión psicótica, a menudo más severos. En estos últimos, el examen mental revela evidencias de disfunción cerebral. Todos los pacientes con demencia deben ser evaluados por depresión siendo sus síntomas: episodios de llanto, expresión facial triste, pérdida de interés, abandono, pérdida de apetito y problemas de sueño.

**Tratamiento. Medidas generales.** Existen todavía pocos estudios aleatorizados y revisiones sistemáticas sobre el tratamiento de la depresión en los cuidados paliativos<sup>44</sup> porque es un tema muy complejo asociado con muchos aspectos no resueltos. En todo caso es necesario evaluar cuidadosamente la presencia de posibles factores físicos, psíquicos y sociales y el grado de variación del ánimo para decidir un tratamiento apropiado. Las intervenciones psicoterapéuticas de apoyo, bien en la forma de counselling individual o grupal cuando se emplean por tiempo suficiente y se controlan lo mejor posible los otros problemas médicos, tienen un efecto discreto o moderado para síntomas depresivos leves en pacientes con cáncer. Es importante asegurar a los enfermos un cuidado continuado, informarles y descubrir sus temores sobre el diagnóstico y pronóstico para explorar las áreas de su vida que no están gobernadas por el cáncer a fin de resaltar ciertos valores y apoyos personales, familiares o

sociales que reduzcan los sentimientos de desesperanza asociada a la enfermedad. La empatía y el apoyo de personas significativas y del equipo son tan importantes como el tratamiento psicofarmacológico.

**Medidas farmacológicas.** Los escasos estudios existentes no permiten sacar conclusiones claras sobre el manejo de la depresión en la terminalidad. En una revisión sobre tratamientos. Lan Ly et al, 2002<sup>44</sup>, encontraron tres ensayos aleatorizados con antidepresivos, con un total de 163 pacientes. Dos de ellos mostraron que los antidepresivos eran mejores que placebo y uno mostró que la fluoxetina era igual de efectiva, pero tenía menos abandonos que la desipramina. Costa, 1988<sup>45</sup>, en 73 mujeres con cáncer avanzado, en su mayoría en estadio IV, compararon el efecto de la mianserina, un tetracíclico, y el placebo, concluyendo que el grupo tratado con el primero tuvo una significativa mejoría en relación con el grupo placebo.

Las actitudes de los médicos pueden variar entre los dos extremos: los que ven a la depresión como una reacción “normal”, una respuesta de ajuste a la pérdida del futuro, y los que consideran que es un trastorno bioquímico, que interfiere con la calidad de vida, que puede responder a un tratamiento que evite su sufrimiento. Lloyd-Williams 1999<sup>46</sup>, tras realizar una evaluación de la prescripción de antidepresivos utilizados en 1046 pacientes de unidades de cuidados paliativos, encontraron que sólo 10 % de todos ellos recibieron antidepresivos, que el modelo habitual fue “demasiado poco, demasiado tarde”, con dosis inadecuadas y que un 76 % de los enfermos fallecieron en las dos primeras semanas de la prescripción, lo que sugería que los clínicos no habían reconocido al paciente depresivo hasta demasiado tarde en el curso de la enfermedad. Hotopf, 2002<sup>39</sup> et al, consideran que los antidepresivos podrían estar siendo infrutilizados en cuidados paliativos y que éstas sustancias mejoran la depresión y la calidad de vida.

Si bien se necesitan más evidencias sobre el tipo de antidepresivos y la severidad de la afección en la cual puedan tener efecto, estos fármacos estarán indicados en la depresión particularmente severa o prolongada, si existe historia de depresión, si la expectativa de vida es mayor a las 4 semanas, en el dolor neuropático o cuando se han tomado analgésicos opioides por largo tiempo. En estos casos, los antidepresivos (A.D.) serán prescritos en dosis terapéuticas y junto a un apoyo emocional simple, siendo más eficaces que sólo con este último. Serán cambiados por otros si tras de 2-3 semanas de utiliza-

ción no producen una respuesta apropiada. No cambiarán la situación física del paciente, pero le serán de ayuda para adaptarse mejor a la idea del fallecimiento<sup>47</sup>. Si la esperanza de vida es de unos meses, puede usarse un antidepresivo de inicio lento, pero si es menor a las 3 semanas, será mejor usar un psicoestimulante de acción más rápido<sup>48</sup>. En los pacientes con ansiedad asociada puede emplearse el alprazolam o un antidepresivo sedante. El tratamiento farmacológico constituye sólo una parte de todo el manejo, que incluye apoyo personal, atención y consejos personales y familiares, aun cuando el diagnóstico sea de un trastorno depresivo mayor.

**Tabla 8.**

**Tabla 8. Tipos de antidepresivos, dosis y R. indeseables<sup>2,7, 10-13,22,24,41</sup>**

Medicación	Dosis/día	Efectos secundarios		
		Sedación	Anticolinérgicos	Cardíacos
<b>A. tricíclicos</b>				
Amitriptilina	25-125 mg	++++	++++	+++
Imipramina	25-150 mg	++++	++++	+++
Nortriptilina	25-125 mg	+++	+++	+
<b>Heterocíclicos</b>				
Mianserina	30-90 mg	++	++	+
Trazodona	50-150 mg	+++	o	o/+
<b>ISRS</b>				
Fluoxetina	10-40 mg	o/+	o	o
Paroxetina	10-40 mg	o/+	o	o
Fluvoxamina	50-300 mg	+ /+++	o	o
Sertralina	50-200 mg	o/+	o	o
Citalopram	20-60 mg	o/+	o	o
Escitalopram	10-20 mg	o/+	o	o
<b>IRSN</b>				
Venlafaxina	37,5-150 mg	o	o	o
<b>A. noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos</b>				
Mirtzapina	15-45 mg	+++	+	+

Los antidepresivos tanto antiguos como nuevos son útiles por lo que los efectos indeseables y las propiedades farmacológicas deberán determinar su elección. Los tricíclicos son eficaces en un 70 % de pacientes con depresión no psicótica pero necesitan entre 3 a 6 semanas para actuar, salvo en el dolor neuropático con insomnio concomitante donde el beneficio puede obtenerse tan temprano como 3-5 días. Las dosis empleadas deben ser más bajas que las habituales en otros pacientes. El empleo concomitante con atropina, difenhidramina, fenotiazinas está contraindicado por el riesgo de producir un delirio anticolinérgico. La nortriptilina en dosis de 25-125 mg/día es preferida a la amitriptilina o imipramina. La mianserina es de elección en patología cardíaca y ancianos en dosis de 30-40 mg/día en una o varias tomas. La trazodona es también útil en el anciano con insomnio y el paciente débil no cardiópata.

Los ISRS tienen varias ventajas sobre los tricíclicos por su menor afinidad con los receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, lo que les hace mejor tolerados, con menos efectos indeseables y más seguros y les confiere un importante papel en la depresión moderada a severa de los pacientes con cáncer avanzado y SIDA. Todos son inhibidores de la isoenzima hepática P450, siendo la sertralina y el citalopram los menos potentes en este aspecto. Deben empezar a usarse con las dosis mínimas eficaces. La fluoxetina tiene un inicio de acción lento pero una vida media prolongada (2-4 días) por lo que puede darse cada dos días, particularmente en los ancianos. Se iniciará con 5 mg/día por la mañana. Este fármaco, como la paroxetina, posee una acción inhibidora sobre las enzimas hepáticas responsables de su propio aclaramiento por lo que no se deben administrar con los tricíclicos, fenotiazinas, antiarrítmicos y quinidina que son dependientes de este sistema enzimático. La sertralina se iniciará con 50 mg en la mañana (50-200 mg/día)<sup>2</sup>. El citalopram 20-40 mg/día y escitalopram 10-20 mg/día, tienen menos interacciones farmacológicas y son eficaces en el trastorno depresivo mayor. La venlafaxina 75-150 mg/día es un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) que actúa más rápidamente sin los efectos sedantes, anticolinérgicos o cardíacos de la amitriptilina. La mirtzapina de acción rápida, 15-45 mg/día es útil en las depresiones severas que se combinan con ansiedad<sup>2</sup>.

La depresión presente en pacientes que reciben analgésicos opioides será tratada con la mitad de la dosis de antidepresivos para evitar

la confusión y desorientación con las dosis regulares. La dextroanfetamina y el metilfenidato, simpaticomiméticos de acción central, constituyen una alternativa eficaz en el tratamiento de la depresión en estos enfermos con severo enlentecimiento motor, apatía, alteración cognitiva leve y una expectativa corta de vida. Tienen un inicio de acción rápido de 2-3 días y escasas reacciones secundarias. Estos fármacos reducen la sedación secundaria a los analgésicos opioides y actúan como coadyuvantes de éstos en los pacientes con cáncer, mejoran el apetito, las funciones cognitivas, contrarrestan los sentimientos de debilidad y fatiga y promueven un sentimiento de bienestar general<sup>21,21,27,49-52</sup>. Parecen restablecer el equilibrio perdido entre los circuitos neuronales dopaminérgicos y serotoninérgicos, pero su uso es todavía considerado experimental. Se podría empezar con una dosis de 2,5 mg a las 8 de la mañana y al mediodía con incrementos graduales hasta los 30 mg día. Olin, 1996<sup>53</sup> realizó un estudio retrospectivo en 59 pacientes con cáncer y depresión tratados con dextroanfetamina o metilfenidato, y obtuvo en el 73 %, una mejoría de los síntomas depresivos ya en los dos primeros días. Estos fármacos no deberán usarse en pacientes agitados o con delirio hiperactivo y las dosis serán individualizadas. Producen nerviosismo, inquietud, insomnio. El modafinilo es un psicoestimulante empleado en la narcolepsia. La dosis inicial será de 50 mg para los ancianos y es una alternativa cuando los psicoestimulantes habituales están contraindicados y la depresión se acompaña de fatiga<sup>52,54</sup>.

## IDEAS SUICIDAS

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo aumentado de suicidio en relación con la población general, particularmente en las fases finales de la enfermedad por la mayor incidencia de las complicaciones del cáncer, dolor, depresión y delirio. Los pensamientos suicidas pasivos son relativamente comunes en pacientes con cáncer. La relación entre la tendencia suicida y el deseo de una muerte apresurada, peticiones de suicidio bajo la asistencia del médico y/o la eutanasia es compleja y está todavía poco comprendida. Los varones con cáncer tienen más probabilidades de cometer suicidio comparados con la población general<sup>55</sup>. Farberow, 1971<sup>56</sup> encontró que 87 % de los suicidios ocurrían en las fases preterminales o terminales de la

enfermedad, a pesar de su reducida capacidad física. La sobredosis con analgésicos y sedantes es la forma más común de suicidio en el cáncer y el propio domicilio el lugar más habitual. **Tabla 9.**

**Tabla 9. Factores de riesgo de suicidio en el cáncer<sup>2,55-59</sup>**

- Dolor no controlado, sufrimiento
- Etapa avanzada de la enfermedad, pronóstico precario
- Depresión, desesperanza
- Delirio, confusión
- Pérdida de control, tristeza
- Psicopatología previa
- Historia de alcoholismo, de abuso de drogas
- Historia previa de intentos de suicidio, historia familiar
- Agotamiento, fatiga
- Cáncer oral, faríngeo y pulmonar
- Pérdida sensorial, paraplejía
- Incontinencia vesical y anal
- Falta de soporte social, aislamiento social

El suicidio es más frecuente en los pacientes con cánceres orales, faríngeos y de pulmón (especialmente relacionados con abuso de alcohol y tabaco) y en VIH positivos con el sarcoma de Kaposi, posiblemente por el impacto psicológico profundo de la desfiguración y la alteración funcional. Los portadores del virus del SIDA entre los 25 y 59 años, acusan un riesgo 36 veces mayor que la población general<sup>2,55-61</sup>. Los estados confusionales y la presencia de un delirio leve con pérdida del control de impulsos son factores contribuyentes mayores en los intentos suicidas, particularmente en los pacientes previamente depresivos (50 % de las causas de suicidios<sup>2</sup>). Los que sufren depresión grave tienen 25 veces más riesgo de suicidio que la población general<sup>2</sup>. Son importantes los antecedentes psicológicos, siendo raro que un paciente con cáncer cometa suicidio si no tiene algún grado de psicopatología premórbida. Aunque el dolor severo pobremente controlado se ha identificado como causa del suicidio, la fatiga, la depresión, el delirio, los problemas financieros, el temor a la pérdida de control, una sensación de desesperanza frente al cáncer y la sensación de ser un estorbo son otros importantes factores

predisponentes<sup>2,57-60</sup>. Un estudio sueco encontró que la mayor incidencia de suicidios se producía en los enfermos con cáncer a los que no se les había ofrecido otro tratamiento ni contacto posterior con el sistema de sanidad público<sup>61</sup>.

La presencia de ideas suicidas requiere una cuidadosa valoración del paciente para determinar si refleja una enfermedad psiquiátrica (la depresión es el diagnóstico más común)<sup>2,57-63</sup> o un deseo de tener control sobre su padecimiento. Farberow<sup>56</sup> apreció que los suicidas tenían una mayor necesidad de controlar aun los detalles más mínimos de su cuidado y una escasa capacidad de adaptación a los cambios producidos por la enfermedad. Los pacientes pueden hablar de suicidarse hasta en un 7 % de los casos y se ha observado que algunos sacan el tema del suicidio para asegurarse de que el que escucha comprende la profundidad de su sufrimiento, por lo que el médico debe preguntar de forma abierta y delicada, si existe alguna circunstancia que le induciría a tomar esa opción, y establecer la susceptibilidad de tratamiento con apoyo externo (acompañamiento) o necesidad de internamiento. Los pacientes reconsideran a menudo su decisión y rechazan la idea de suicidio cuando el médico reconoce la legitimidad de su opción y la necesidad de retener un sentimiento de control sobre su enfermedad.

Kissane y col, 2001<sup>64</sup>, han descrito un síndrome de “desmoralización” en el paciente terminal que proponen como distinto de la depresión y que consiste en una tríada de desesperanza, falta de sentido y sufrimiento existencial, expresado como un deseo de morir. Se asocia con una enfermedad crónica que pone en peligro la vida y se manifiesta con incapacidad, desfiguramiento corporal, temor, pérdida de dignidad, aislamiento social y sensación de ser una carga. A causa de su impotencia y desesperanza, aquellos pacientes con el síndrome, progresan predeciblemente a un deseo de morir o de cometer suicidio. Su reconocimiento podría ayudar a desarrollar posibles intervenciones.

**Tratamiento. Medidas generales:** El establecimiento de una buena relación clínica es de importancia básica para trabajar con pacientes con cáncer con tendencias suicidas pues sirve de fundamento de otras intervenciones a fin de contrarrestar la desesperanza, la pérdida de sentido y propósito que les invade. La escucha con simpatía sin parecer crítico ni señalar a los pensamientos suicidas como inapropiados, para poder discutir sobre los mismos, reduce a menu-

do el riesgo de suicidio. Si se sospecha esta posibilidad, deberá iniciarse una estrategia psicoterapéutica orientada a poner en marcha todo lo que pueda servir de apoyo para el paciente, movilizando, cuando sea posible, a su sistema familiar de soporte para ayudarle a encontrar un sentido a la existencia, invitándole a dejar hábitos insanos como el alcohol, limitar las distorsiones cognitivas y a mantener las relaciones sociales. La presencia de un fuerte apoyo social es capaz de actuar como un control externo del comportamiento suicida que reduce su riesgo de un modo significativo.

**Medidas farmacológicas.** Como el sufrimiento prolongado por síntomas pobremente controlados conduce a la desesperanza –el mayor indicador del suicidio–, una medida preventiva de máxima importancia es el empleo apropiado de fármacos que actúen rápidamente para aliviar la aflicción –analgésicos (opioides si es necesario), neurolépticos, ansiolíticos o antidepresivos, un estimulante para la fatiga– y tratar el dolor, la agitación, psicosis, ansiedad, depresión mayor y otras causas subyacentes del delirio, con la mayor especificidad posible. Se procurará una administración regular de medicamentos particularmente antiálgicos, con duración más prolongada, a través de parches transdérmicos, bombas de infusión subcutánea portátiles o iv. Se limitarán las cantidades de medicamentos letales en sobredosis y se aumentará el contacto de la familia con el enfermo de modo que éste no pase mucho tiempo solo<sup>2,57-62</sup>. Una vez conseguido un ambiente seguro, se hará una evaluación del estado mental y lo adecuado del control del dolor, así como la respuesta psicológica al tratamiento. Es importante mantener un contacto frecuente con el paciente y supervisarle de cerca. Se ingresarán a los pacientes con trastorno psiquiátrico severo, intento de suicidio grave o repetido, riesgo de suicidio inminente, plan suicida claramente letal, expresión de decidida intención autolítica, o aumento de los pensamientos suicidas<sup>2,23</sup>.

Es importante mantener un proceso compartido de toma de decisiones desde el principio de la relación profesional. A los pacientes que solicitan específicamente el suicidio con la asistencia del médico se les debe prescribir medidas que aumenten su comodidad e intentar un alivio de los síntomas físicos y síntomas psicológicos más significativos para evitar que tomen medidas drásticas<sup>58,63</sup>. Un estudio de pacientes con cáncer avanzado que insistentemente expresaron su deseo de morir sugiere que este deseo está relacionado con la presencia de depresión<sup>65</sup> y se les deberá tratar con antidepresivos.

Nuestro papel como sanitarios será darles la sensación de haber comprendido el significado de sus pérdidas potenciales y / o actuales y asegurarles que cualquier eventualidad que surja, intentará ser manejada de la mejor manera posible. La meta de la intervención del equipo de ayuda no deberá ser prevenir el suicidio por todos los medios, sino evitar que sea hecho por desesperación debido a síntomas mal controlados<sup>2,33,5758,62-65</sup>. Tales pacientes podrían requerir sedación para aliviar su aflicción.

## PUNTOS CLAVE

- La enfermedad terminal predispone al paciente a varias complicaciones psiquiátricas por la posibilidad de pérdida de autocontrol, amenaza a la supervivencia y alteración de la autoimagen que acompaña al padecimiento.
- El insomnio reduce la capacidad del paciente para enfrentarse a la enfermedad, baja su umbral doloroso y altera su asistencia.
- La agitación o delirio es la alteración neuropsiquiátrica más seria. Está provocada por la enfermedad o por un efecto secundario de los tratamientos.
- Existen formas puras de delirio hiperactivo e hipoactivo, pero los más frecuentes son los de tipo mixto o fluctuante. El haloperidol es el fármaco de primera elección para su tratamiento.
- El manejo del delirio incluye la búsqueda de sus causas, cambios farmacológicos y tratamiento si los síntomas son marcados, resistentes y causan molestias al paciente y a la familia.
- Para la tristeza se recomienda ayudar a buscar el significado personal de la enfermedad y potenciar las destrezas de afrontamiento del enfermo.
- La ansiedad se torna problemática cuando llega a interferir en la capacidad diaria de función del paciente y excede la respuesta normal de adaptación.
- La depresión se asocia a una gran reducción funcional y social con un gran impacto en la vida de enfermos y familias. Altera enormemente la calidad de vida y está infradiagnosticada e infra-tratada.

- Los antidepresivos están indicados en la depresión severa o prolongada, si existe historia de depresión, expectativa de vida mayor a 4 semanas, si existe dolor neuropático y toma de opioides por mucho tiempo.
- Los ISRS son antidepresivos mejor tolerados y más seguros que los a.tricíclicos.
- Los simpaticomiméticos son una opción para el paciente depresivo con cáncer, apático, que recibe opioides y tiene una expectativa corta de vida.
- El suicidio es más frecuente en los cánceres orales, faríngeos y de pulmón y con VIH positivo.
- El síndrome de desmoralización incluye la tríada de desesperanza, falta de sentido y sufrimiento emocional, expresado como un deseo de morir.
- La meta del equipo médico es evitar que el suicidio sea hecho por desesperación debido a síntomas mal controlados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The IAHPC Manual of Palliative care. 2<sup>nd</sup> Edition. Psychological Distress. <http://www.hospicecare.com/manual/principles-main.html>.
2. BREITBART, W., CHOCHINOW, H., PASSIK, K. Psychiatric symptoms in Palliative Medicine. En: D. Doyle, G. Hanks, N. Cherny and K. Calman. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Third Edition. 2005. 746-771.
3. MILLARD, R., WALSH, D. Psychosocial Aspects of Palliative Care in Advanced Cancer. J. of Pain and Symptom Manage. 1991, 6:1, 24-39.
4. HIRST, A., SLOAN, H.R. Benzodiazepinas y fármacos relacionados con el insomnio en Cuidados Paliativos. Biblioteca Cochrane Plus, 2005, N°2, Revisión Cochrane Plus traducida Disponible en [www.update-software.com](http://www.update-software.com).
5. SIMEIT, R., DECK, R., CONTA-MARCX, B. Sleep management training for cancer patients with insomnia. Support Care Cancer, 2004; 12:176-183.
6. MATÉ, J., GIL, F.L., HOLLENSTEIN, F., PORTA, J. Síntomas psiquiátricos. Insomnio: En: J. Porta, X. Gómez Batiste, A. Tuca. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Arán. Madrid., 2004, 181-188.

7. ASTUDILLO, W., MENDINUETA, C. El tratamiento de los trastornos psicológicos. En: W. Astudillo, C. Mendinueta, E. Astudillo. Cuidados del enfermo en fase terminal y atención a su familia. EUNSA, 4ª Edición. Barañain. 2002, 181-190.
8. DOYLE, D. Domiciliary terminal Care. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1987.
9. CANNICI, J., MALCOM, R., PEEK, L.A., Treatment of insomnia in cancer patients. J. Behav. Ther Exp. Psychiatry 1983, 14:251-256.
10. Consenso sobre el tratamiento farmacológico del insomnio. Clinical Drug Investigation, 20003; 23;6:351-417.
11. VILLA, F. Medimecum, 2004. N06. Psicoanalépticos. 2004, Einsa, Madrid.
12. WHOOLEY, M.A. Managing Depression in Medical Outpatients. N. Engl. J. Med. 200;343: 1942-50.
13. BRINCAT, J.V., MCLEOD, A.D. Haloperidol in Palliative care. Pall Med 2004; 18;195-201.
14. JACKSON, K.C., LIPMAN, A.G. Tratamiento farmacológico para el delirio en pacientes en fase Terminal. Revisión Cochrane traducida. Biblioteca Cochrane 2005, nº 2. Oxford. www.update-software.com.
15. PLUM, F., POSNER, J.B. The Diagnosis of Stupor and Coma. F. A. Davis. Philadelphia. Third Edition. 1980.
16. CENTENO, C., SANZ, A., BRUERA, E. Delirium in advanced cancer patients. Pall Med 2004; 18;3:184-194.
17. CENTENO, C., SANZ, A., VARA, F., PÉREZ, P., BRUERA, E. Abordaje terapéutico del delirium en pacientes con cáncer avanzado. Med Pal (Madrid) 20 03, 10:3: 149-156.
18. MAC DONALD, N., FAISINGER, R. Indications and ethical considerations in the hydration of patients with advanced cancer. En: Bruera E. Higginson I. Eds. Caquexia-anorexia in cancer patients. Oxford. Oxford University Press, 1996, 94-107.
19. VALLEJO, J. Psiquiatría en Atención Primaria. Ars Médica, Barcelona, 2005.
20. FAINSINGER, R., BRUERA, E. Treatment of Delirium in a Terminal ill patient. J. Pain and Symptom Manage 1992, 7:1, 54-56.
21. PORTA, J., LOZANO, A. Delirium. En: J. Porta, X. Gómez Batiste, A. Tuca. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Arán. Madrid, 2004, 162—170.
22. TWYXCROSS, R.G., LACK, S. Therapeutics in Terminal Cancer. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1990.

23. MINGOTE, J.C Situaciones problema en psiquiatría de interconsulta y enlace. En *Psiquiatría de enlace*. Coordinado por. J. Emilio Rojo, 2003, Pfizer, 199-239.
24. LOZANO, M., SOTO, H., RUANO, B., VÁZQUEZ, J.J., GOPAR, J. Psicofármacos y enfermedad somática. En: *Utilización de los psicofármacos en Psiquiatría de enlace*. Editado por M. Lozano y J. Ramos. Masson SA. Barcelona. 2001, 19-44.
25. MCLEOD, A.D. The management of delirium in hospice practice. *Eur Jour of Pal. Care*, 1997: 4;4, 116-121.
26. VILCHES, Y., FERRÉ, F., CAMPOS, L. Utilización de metilfenidato en Cuidados Paliativos. *Med Pal. (Madrid)* 2004, 11:2:107-121.
27. BRUERA, E., BRENNEIS, C., PATERSON, A.H. and MC.DONALD, R.N. Use of methilphenidate as an Adyuvant to narcotic analgesics in Patients with Advanced Cancer. *J. of Pain and Symptom Manage.* 1989: 4,1,3-6.
28. VIGURIA, J.M., ROCAFORT, J., ESLAVA, E., ORTEGA, M. Sedación con midazolam. Eficacia de un protocolo de tratamiento en pacientes terminales con síntomas no controlados con otros medios. *Med. Pal*, 2000, 7:1;2-5.
29. MC.NAMARA, P., MINTON, M., TWYXCROSS, R.G. Use of midazolam in Palliative Care. *Palliative Medicine*. 1991. 4: 244-249.
30. PALAO, D., MÁRQUEZ JÓDAR, T. *Guía Psiquiátrica en Atención Primaria*. Litofinter S.A, 1996, 53.
31. ASTUDILLO, W., MENDINUETA, C. *Cómo ayudar a un enfermo en fase terminal*. Sociedad Vasca de Cuidados Paliativos. 4º Edición. San Sebastián, 2003.
32. HOLLENSTEIN, M.F., GIL, F.L., MATÉ, J., PORTA, J. Ansiedad. En: J. Porta, X. Gómez Batiste, A. Tuca. *Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. Arán. Madrid., 2004, 188-192.
33. STIEFEL, F., RAZAI, D. Common psychiatric disorders in cancer patients. II. Anxiety and Acute confusional states. *Supportive Care in cancer* 1994: 2:233-7.
34. JACKSON, K.L., LIPMAN, A.G. Fármacos para la ansiedad en el tratamiento paliativo. Revisión Cochrane traducida. En: *La Biblioteca Cochrane Plus* 2005, n º2, Oxford Update software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>.
35. BARRETO, P., MARTINEZ E., PASCUAL, A. Pautas de acción psicoterapéutica en la asistencia a enfermo terminal. En *II Congreso del Colegio Oficial de Psicólogos. Área 5. Psicología y Salud: Psicología Clínica*, Valencia, 104-107.
36. BAYES, R. *Psicología Oncológica*. Martinez Roca, Barcelona, 1991.

37. HOLLAND, J.C., MORRO, G.R., SCHMALE, A. et al. A randomized clinical trial of alprazolam versus progressive muscle relaxation in cancer patients with anxiety and depressive symptoms. *Journal of Clinical Oncology*, 1991; 9,6, 1004-11.
38. LING CHEN, M., CHANG, H.K. Physical symptom profiles of depressed and nondepressed patients with cancer. *Pall Med*, 2004, 18:712-718.
39. HOTOPIF, M., CHIDGEY, J., ADDINGTON HALL, LY K.L. Depression in advanced disease: a systematic review. Part 1. Prevalence and case finding. *Pall Med* 2002; 16:2:81-97.
40. BLOCK, S.F. Assessing and managing depression in the terminally ill patient. *Ann Intern. Med* 2000, 132:209-18.
41. GIL, F.L., HOLLENSTEIN, M.F., MATÉ, J., PORTA, J. Depresión. En: J. Porta, X. Gómez Batiste, A. Tuca. *Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. Arán. Madrid, 2004, 192-198.
42. CHOCHINOV, H.M. et al, Are you depressed?, Screening for depression in terminally ill. *American Journal of Clinical Oncology*, 1997, 16:1594-1600.
43. LLOYD-WILLIAMS, M., SPILLER, J., WARD, J. Which depression screening tools should be used in palliative care?. *Pall Med* 2003, 1:40-43.
44. LAN LY, K., CHIDGEY, J., ADDINGTON HALL, J., HOTOPIF, M. Depression in palliative care. A systematic review. Part 2. treatment. *Pall Med* 2002; 16:279-284.
45. COSTA, D., MOGOS, I., TOMA, T. Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. *Acta Psychiat Scandinava*, 1988, 72, suppl 30, 85-92.
46. LLOYD, D., WILLIAMS, M., FRIEDMAN, T., RUDD, N. A survey of antidepressant prescribing in the terminally ill. *Pall Med*. 1999; 13(3), 243-248.
47. CODY, M. Depression and the use of antidepressants in patients with cancer. *Palliative Medicine*, 1990, 4: 271-278.
48. STIEFEL, F., DIE TRILL, M., BERNEY, A. et al. Depression in palliative care: a pragmatic report from the Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *Support Care Cancer*, 2001; 9,477-88.
49. FERNANDEZ, F., ADAMS, F., HOLMES, V.F. et al. Methyl phenidate for depressive disorders in cancer patients. An alternative to standard antidepressants. *Psychosomatics*, 1987; 28:455-61.
50. MARTIN, D. The use of psychostimulants in terminal ill patients. *Eur Jour Pal Care*, 2001. 6:228-232.
51. PORTA, J., RODRIGUEZ, D., SALA, C. Dolor. En: J. Porta, X. Gómez Batiste, A. Tuca. *Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. Arán. Madrid. 2004, 33-89.

52. GONZÁLEZ, J. Astenia. En: J. Porta, X. Gómez Batiste, A. Tuca. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Arán. Madrid. 2004, 203-210.
53. OLIN, J., MASAND, O. Psychoestimulants for depression in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 1996, 37;1:, 57-61.
54. MENZA, M.A., KAUFMAN, K.R., CASTELLANOS, A.M. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000, 61-286-292.
55. BREITBART, W. Cancer Pain and Suicide. En: *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. 16. editado por K. Foley. Raven Press. N.Y. 1990, 395-412.
56. FARBEROW, N.L. et al. An eight year survey of hospital suicides. *Suicide in Life Threatening- Behavior*, 1971, 1-20.
57. BREITBARD, W. Suicide in Cancer Patients. *Oncology*, 1982, 1:49-54.
58. Cáncer y suicidio. [Http://imsdd.meb.uni-bonn.de/Cancernet/spanish/305546.html](http://imsdd.meb.uni-bonn.de/Cancernet/spanish/305546.html).
59. WEISMAN, A.D. Coping Behavior and Suicide in Cancer. En: Cullen, J. W., Fox B.H. et al. (Eds). *Cancer: The Behavioral dimensions*. N.Y. Raven Press, 1976.
60. MARZUK, P.M., TIERNEY, H., TARDIFF, L. et al. Increased risk of Suicide in persons with AIDS. *JAMA*, 1988; 258:133-137.
61. ALEXANDER, V.C. One physician's response to the subject of suicide. *The Hospice Professional*, 1997, 12-13. Summer.
62. BOLUND, C. Suicide and cancer. II. Medical and care factor in suicide by cancer patients in Sweden. *Journal of Psychosocial Oncology*, (1973-1976) 3, 17-30.
63. GRZYBOWSKA, P., FINLAY, I. The incidence of suicide in palliative care patients. *Pall Med*, 1998; 11: 313-316.
64. KISSANE, D., CLARKE, D., STREET, A. Desmoralization syndrome relevant psychiatric diagnosis for palliative care. *Journal of Palliative Care*, 2001: 171;12-21.
65. CHOCHINOV, H.M., WILSON, K.G., ENNS, M. et al. Desire for death in the terminally ill. *American Journal of Psychiatry*, 1995, 152,(8): 1185-1191.