

12

NUTRICIÓN E HIDRATACIÓN DEL ENFERMO TERMINAL

María Antonieta Rico, Verónica Kramer

1. OBJETIVOS

- Objetivo General:

Discutir la racionalidad y la práctica de la nutrición e hidratación en el paciente oncológico avanzado en sus últimas semanas o días de vida.
- Objetivos específicos:
 - Actualizar la información disponible en la literatura sobre el tema.
 - Manejo de la anorexia en estos paciente.
 - Analizar el uso de apoyo nutricional y de hidratación artificial en los enfermos terminales.
 - Describir la técnica de hidratación subcutánea o hipodermocclisis.

2. INTRODUCCIÓN

El paciente con cáncer terminal experimenta, en forma gradual, una situación de anorexia, especialmente en las últimas semanas o días de su vida, lo que lleva a una disminución de la ingesta de alimentos y líquidos, con la consecuente desnutrición, caquexia y deshidratación. El uso de la nutrición e hidratación artificial en esta situación es objeto de gran debate porque no ha sido demostrado que esta práctica sistemática prolongue la vida o mejore su calidad.

El síndrome de *Caquexia/Anorexia* (SCA) afecta entre el 50% y 80% de los pacientes con cáncer avanzado, siendo la causa de la muerte en un 20%.

Este síndrome está caracterizado por la presencia de fatiga, anorexia, disminución de peso, pérdida de masa muscular, saciedad precoz, edema y anemia en grado variable. Esto tiene un alto impacto en la funcionalidad, autonomía y, además, en la percepción del deterioro de la imagen corporal, siendo una fuente de gran sufrimiento para el paciente y su familia.

En la fisiopatología de este cuadro se reconocen factores dependientes del huésped y del tumor.

En el organismo se producen sustancias pro inflamatorias, mediadas por citoquinas (interleuquinas 1 y 6), factor de necrosis tumoral (TNF α) o caquectina, factor inhibidor de leucemia y otros. El tumor, por su parte, produce sustancias que producen catabolismo de los tejidos del huésped como factor inductor de proteólisis, (PIF) y factor movilizador de lípidos.

Se produce, además, inhibición de la síntesis de albúmina y transferrina y, en ocasiones, se agregan, además, factores metabólicos que causan anorexia, tales como la uremia, el aumento de cuerpos cetónicos, la hipercalcemia y la hiponatremia, todos los cuales intensificarán la baja ingesta alimentaria.

A la disminución de la ingesta en estos pacientes se asocian, además, otros factores que se clasifican como:

1. *Del tubo digestivo*: alteración del gusto, boca seca, mucositis, disfagia, náusea crónica, constipación. En muchos de estos síntomas están involucradas las citoquinas, ya nombradas.
2. *Factores ambientales, psicológicos y sociales*, que favorecen que el paciente deje de comer, como son: ansiedad, soledad, ambiente poco acogedor, miedo a vomitar, etc.

3. NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO AVANZADO

El uso de nutrición parenteral, en general, no está indicado en este contexto clínico, así como la instalación de sondas digestivas para alimentación enteral, que se utilizan solo excepcionalmente.

La revisión de la literatura reciente muestra que hay pocos estudios de buena calidad que permitan hacer recomendaciones de apoyo nutricional enteral o parenteral de los pacientes en Cuidados Paliativos.

Dentro de los estudios prospectivos no controlados se puede mencionar un estudio cualitativo de Orrevall, realizado en un subgrupo de pacientes con cáncer avanzado, donde se encontró que la nutrición parenteral domiciliaria tenía algunos beneficios, percibidos por los pacientes como que se sentían “menos presionado para comer”. Otro autor, Pironi, compara nutrición enteral o parenteral domiciliaria, encontrando una sobrevida media de 17,2 semanas vs 12,2 semanas a favor de la enteral, explicado por los autores por la mayor tasa de complicaciones, como sepsis y trombosis venosas en la técnica parenteral.

Por tanto, parece razonable solo intentar mejorar los síntomas que llevan al paciente a una baja ingesta de alimentos.

Manejo del síntoma: Anorexia

Se usan, como en todos los síntomas del paciente terminal, métodos no farmacológicos y farmacológicos.

Métodos no farmacológicos

Explicar a la familia y enfermo la reducción de las necesidades nutricionales del enfermo en la etapa que está viviendo, para así también lograr disminuir la ansiedad frente a la ingestión de comidas.

Recomendaciones

- Acompañar al enfermo mientras come.
- Adoptar porciones más pequeñas.
- Esmerar una presentación atractiva.
- Flexibilizar y ajustar horarios.
- Adecuar tipo de alimentos y bebidas.
- No adoptar la comida como tema de conversación con el enfermo.

Métodos farmacológicos

Entre los fármacos que pueden favorecer la ingesta de alimentos tenemos:

- **Agentes Proquinéticos:** facilitan el vaciamiento gástrico e inhiben las náuseas, como la domperidona o la metoclopramida, eficaces en pacientes con náusea crónica y saciedad precoz. Se recomiendan para ambas dosis de 5 a 10 mg. cada seis a ocho horas antes de las comidas. Precaución con síntomas extrapiramidales derivados de la acción antidopaminérgica, especialmente en niños y adultos mayores.
- **Corticosteroides:** a través de un mecanismo inhibidor de prostaglandinas proinflamatorias y reducción de interleuquinas, tienen efecto de incremento del apetito, del peso corporal y de la sensación de bienestar. Los más utilizados son la prednisona (10 a 20 mg) y dexametasona (5 a 10 mg). Se recomiendan por periodos cortos y siempre que se aprecie rápidamente un beneficio en mejorar el síntoma.
- **Acetato de Megestrol:** agente hormonal con efecto directo sobre los adipocitos, inhibiendo la acción de las citoquinas y los factores lipolíticos; dosis entre 160 y 1600 mg. Es de alto costo y puede favorecer la hiperglicemia y la trombosis venosa.
- **Cannabinoides:** en los últimos años se han desarrollado estudios y se han aislado compuestos de esta familia, específicamente orientados a mejorar el control de síntomas; cannabidiol y dronabinol (derivados de la cannabis) son los más específicos en el uso clínico para control de dolor neuropático, glaucoma y náuseas. Al tetrahidrocannabinol se le demostraron propiedades orexígenas y antieméticas en pacientes con SIDA, pero sin lograr incremento de peso, además, se reporta que en dosis más altas se presentan efectos psicotrópicos no deseados. El efecto sobre las náuseas ha sido demostrado en pacientes en quimioterapia. No hay estudios que muestren beneficio en anorexia de pacientes con cáncer.
- **Thalidomida:** Se le describe poder modulador del complejo inmune y acción antiangiogénica, siendo utilizado actualmente en oncología en el tratamiento de algunos mielomas; en ellos, paralelamente, se vio una interesante capacidad de incremento del apetito, del peso corporal, de la calidad del sueño y del bienestar general de los pacientes. Gordon la estudió

en pacientes con cáncer de páncreas, demostrando una inhibición del TNF y mejoría de parámetros de función inmune.

Otro estudio de Yennurajalingam comparo thalidomida vs placebo, y no logró observar beneficios en mejorar síntomas ni reducción de citoquinas.

4. HIDRATACIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO TERMINAL

En la etapa terminal hay una disminución progresiva de la ingesta de líquidos por distintas razones, lo que conduce a una deshidratación lenta, que se asocia a disminución del volumen intravascular, oliguria, sed, astenia y agravación de la constipación.

Por otra parte, la etapa terminal se asocia a disminución de los requerimientos de agua porque hay una menor carga de urea al riñón, porque el metabolismo de las grasas de reserva aumenta la producción de agua libre y, en algunos casos, hay migración de líquidos desde el espacio intersticial.

Tradicionalmente, el enfoque del modelo biomédico de atención incluye asegurar un aporte hidroelectrolítico por vía parenteral cuando la ingesta oral no es posible en el medio hospitalario. Esta práctica mantiene a los pacientes hasta el fallecimiento con hidratación endovenosa, apoyada por médicos, enfermeras, familias y, en ocasiones, por deseos expresados por el propio paciente.

Aparte de las implicancias médicas, hay también aspectos psicológicos y éticos. No olvidemos que para la familia la práctica de hidratación al enfermo tiene un significado emocional y puede mostrarse ansiosa por mantener un aporte de suero endovenoso al paciente. Para el personal médico, esta acción puede, además, tener un significado humanitario. Desde el punto de vista ético, nos debatimos en los principios de:

"Hacer el bien al enfermo, no provocar daños, como prolongar una agonía, ser justos y respetar la autonomía del paciente".

¿Por qué no hidratar activamente a un paciente terminal?

La generación lenta de una hipernatremia y alteraciones del equilibrio ácido básico van contribuyendo a un deterioro del sensorio y del estado de conciencia. La deshidratación es "fisiológica" en el proceso del morir. La deshidratación permitiría,

para algunos, una menor percepción del dolor y otros síntomas, siempre que se mantenga la boca limpia y húmeda. Al no hidratar artificialmente al enfermo, disminuyen las necesidades de cateterismo de la vía urinaria y de vías venosas, impidiendo la prolongación de situaciones de agonía y hospitalizaciones no necesarias. La hidratación parenteral contribuiría a aumentar la tendencia a la formación de edema, de secreciones en las vías respiratorias y el pulmón, favoreciendo el distress respiratorio de la agonía e inmovilizando al paciente con una frágil vía venosa, siempre susceptible a extravasarse.

¿Por qué hidratar activamente a un paciente terminal?

Para evitar la acumulación de metabolitos de morfina, neurolépticos, ansiolíticos, antidepresivos y otros fármacos utilizados en el paciente terminal, como consecuencia de la disminución del débito urinario por deshidratación, que contribuirá a los trastornos cognitivos, mioclonías, delirio agitado y otras condiciones, como sensación de sed, riesgo de impacto fecal, riesgo de escaras observadas en estos pacientes, etc.

El primer estudio en hidratación subcutánea, prospectivo, controlado, multicéntrico, se realiza en pacientes con cáncer metastásico y signos objetivos de deshidratación. Se aplica un esquema de aporte de 1000 ml de suero, pasado en 4 horas por vía sc, en dos días consecutivos vs placebo. Se evalúa la mejoría de los síntomas, como sedación, fatiga, mioclonias y alucinaciones.

Este estudio evidenció una mejoría global de síntomas en un 73% del grupo hidratación vs 49% del grupo placebo (p 0.005). Ver Tabla I.

Tabla I. Mejora de los síntomas en el día 2

Symptom	Treatment Group			Placebo Group			P
	Total No.	Improvement	%	Total No.	Improvement	%	
Hallucinations	11	9	82	14	7	50	.208
Myoclonus	18	15	83	17	8	47	.035
Fatigue	26	14	54	21	13	62	.767
Sedation	18	15	83	15	5	33	.005
Total	73	53	73	67	33	49	.006
NOTE: A decrease of one point from the baseline determination on a 0 to 10 numeric scale was considered an improvement.							

Con el objeto de estandarizar la práctica de la hidratación parenteral en pacientes terminales, Morita y colaboradores desarrollan una guía clínica.

Para el autor, el uso de sueros ha demostrado que grandes volúmenes de hidratación se asocian a mejorar la sequedad de mucosas, pero contribuiría, por otra parte, a agravar los edemas periféricos, ascitis, derrames pleurales y, sobre todo, secreciones bronquiales, que complican el manejo de los pacientes en el fin de vida; por otra parte, volúmenes menores de hidratación se asocian a mayor frecuencia de agitación y delirio.

Un aspecto fundamental de la hidratación es el significado que le atribuyen pacientes y familia o cuidadores. En un estudio de Cohen M, realizado en 85 pacientes y sus cuidadores, se vio que ellos otorgan una gran valoración a esta forma de hidratación. La percepción fue de una mejor calidad de vida, esperanza, dignidad, además de aliviar otros síntomas.

Los argumentos a favor o en contra de utilizar hidratación en pacientes paliativos se resumen en la Tabla II.

Tabla II. Argumentos a favor y en contra de la hidratación en pacientes avanzados

ARGUMENTOS A FAVOR	ARGUMENTOS EN CONTRA
• Más confortables si reciben hidratación adecuada. • No hay evidencia de que prolonguen la vida. • La deshidratación causa confusión, incapacidad de descansar, e irritabilidad neuromuscular. • Si se da agua cuando tienen sed, ¿por qué no hidratarlos artificialmente?. • Mínimo estándar de cuidado. Suspenderla puede ser visto como “abandono” del paciente. • Retirarla puede sentar un precedente para retirar otros tratamientos a otros grupos comprometidos de pacientes.	• Interfiere proceso de aceptación de la muerte. • Pacientes en coma no experimentan dolor, sed, hambre,... • Líquidos pueden prolongar el proceso de morir. • Menos orina significa menos necesidad de pañales, orinales, movilizaciones o sondas. • menos líquido en el aparato digestivo supone menos vómitos, ascitis. • Menos secreciones pulmonares: menos tos, edema, estertores. • Un balance negativo de líquidos y electrolitos puede llevar a un descenso de la conciencia y por lo tanto, un descenso del sufrimiento.

El apoyo de la hidratación parenteral se realiza por vía endovenosa en ambientes hospitalarios; pero, cuando el paciente está en el hogar o una institución tipo hospice, la forma más recomendada es a través de la vía subcutánea.

La vía subcutánea, en efecto, representa un modo simple y poco invasivo que asegura, además, una vía adecuada para la administración de medicamentos, que contribuyan al confort del paciente, tales como opioides, sedantes y antieméticos.

Hidratación Subcutánea o Hipodermocclisis

La administración de fluidos por la vía subcutánea es un método fácil y seguro para utilizar en deshidrataciones leves a moderadas, especialmente en pacientes paliativos oncológicos y no oncológicos.

La hipodermocclisis ha sido practicada por casi un siglo; sin embargo, a pesar de su uso exitoso, ha permanecido con un bajo reconocimiento y sub uso como terapia de hidratación.

Durante la década del 50, esta técnica cayó en descrédito debido al reporte de complicaciones en su uso; sin embargo, muchas de ellas fueron debidas a una inapropiada alta velocidad de infusión. En la década de los 80 su uso resurgió, posterior a la publicación de varios artículos en donde se describen sus beneficios cuando es utilizada adecuadamente (Bruera, Morita y Faisinger).

La eficacia de esta técnica fue demostrada en 1991, cuando se comprobó que la absorción de solución salina normal infundida a una velocidad de 167 ml/h fue muy similar a la obtenida por administración endovenosa. Por otro lado, al evaluar la eficacia desde un punto vista clínico y laboratorio, se observó que en pacientes con trastornos cognitivos, que requerían de administración parenteral de fluidos, no existía diferencia en los valores de urea y creatinina entre los que recibieron fluidos por vía endovenosa y subcutánea. (Tabla III).

Tabla III. Ventajas y Desventajas de la Hipodermoclisis en comparación con la vía endovenosa

Ventajas	Desventajas
▪ Simple inserción y reinserción, menos invasivo. ▪ Requiere de menor control por personal especializado. ▪ Más factible de manejar en casa. ▪ No causa tromboflebitis. ▪ Menor riesgo de producir sobrecarga de volumen o edema pulmonar. ▪ Mejor tolerado, más confortable que vía endovenosa. ▪ Bajo costo.	▪ <i>Volumen de administración limitado (máximo 3 L en 24/h en 2 sitios); no útil en deshidratación intensa.</i> ▪ Limitación en administración de electrolitos, fármacos y aditivos nutricionales. ▪ Reacciones locales. ▪ Edema en el sitio infusión.

Indicaciones hidratación subcutánea

- Pacientes con deshidratación leve a moderada.
- Con dificultad en la ingesta oral por náuseas, vómitos, déficit de la deglución, alteración de conciencia y/o delirio.
- Alternativa en pacientes con difícil o imposibilidad de insertar vía venosa.

Contraindicaciones

- No indicada cuándo se requiere de administración rápida y de grandes volúmenes de fluidos.
- En pacientes con riesgo de edema pulmonar.
- En trastornos de coagulación.

Formas de administración

La infiltración de líquidos subcutáneo puede realizarse por:

- Infusión a caída libre o con bomba de infusión continua.
- Administración intermitente, por ejemplo, durante la noche se pueden administrar 1000 a 1500 ml, lo que contribuye a la comodidad del enfermo.
- O administrar bolos de 500 ml en una a dos horas, tres veces al día.
- O una modalidad de administración de 1000 ml, por ejemplo, día por medio.

Fluidos y aditivos

- Solución salina normal (0.9%).
- Mezclas de solución salina (1/3 ó 1/2, con solución glucosada al 5%, o glucosalina).
- No se recomienda usar solución glucosada 5% ó 10%.
- Cloruro de potasio: la adición de 20 a 40 mmol. por litro puede ser segura en pacientes que necesiten un aporte extra de potasio.

Fármacos susceptibles de administrarse con la infusión subcutánea

Morfina, metadona, tramadol, haloperidol, beta o dexametasona, midazolam, metoclopramida y escopolamina, son los fármacos más comúnmente usados por esta vía.

Sitios

La gran extensión del tejido subcutáneo permite la rotación de puntos de administración.

En pacientes ambulatorios:

- Abdomen superior.
- Tórax superior.
- Sobre la mama.
- Sobre un espacio intercostal.
- Área escapular.

En pacientes con reposo en cama:

- Muslos (cara anterior y lateral).
- Abdomen.
- Cara externa del brazo.

En la Figura 1 se localizan las zonas recomendadas para inyección subcutánea.

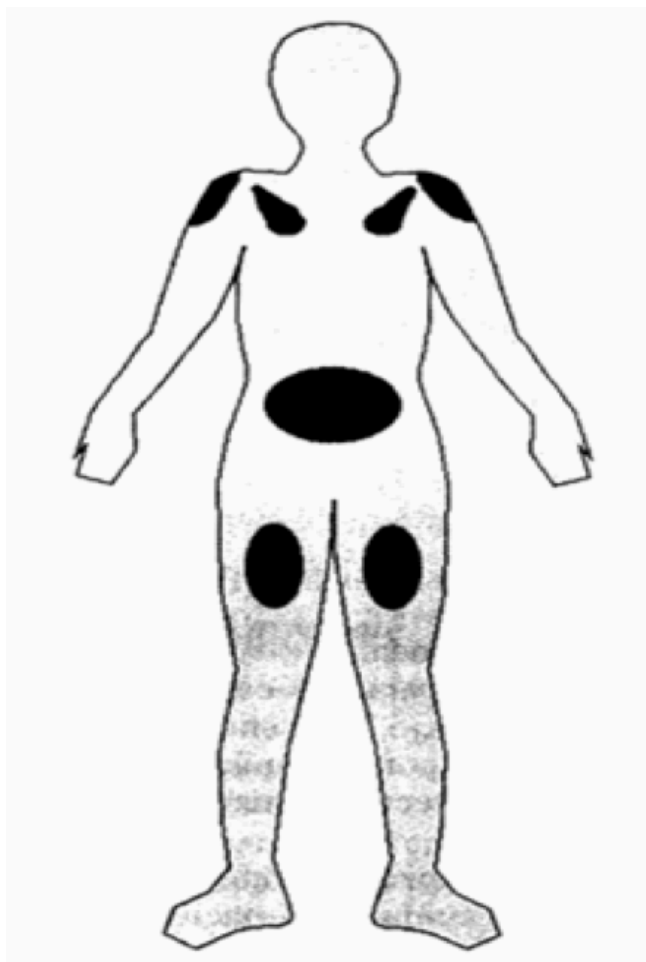


Figura 1. Zonas recomendadas para la inyección

En nuestra práctica, los sitios más usados para ambos tipos de pacientes son los muslos y el abdomen, que pueden utilizarse alternadamente.

Evitar sitios edematosos, dolorosos, erosionados, endurecidos o muy cerca del tejido mamario (el fluido puede drenar a linfonodos axilares).

Agujas y bajadas de fleboclisis deberían ser reemplazados entre 3 y 7 días o tan pronto como se detecten signos de inflamación/infección. En un estudio usando cánula de teflón, la duración fue de 11,9 +/- 1.7 días vs 5.3 +/- 0.5 días usando una aguja mariposa.

La hidratación subcutánea se adapta para ser usada en el medio hospitalario y en el hogar del paciente después de una capacitación de los cuidadores del enfermo, junto con el apoyo de material gráfico educativo y supervisión de enfermería.

Complicaciones

El riesgo de complicaciones es mínimo cuando es administrado según recomendaciones expuestas, las que dependen especialmente del tipo, volumen y velocidad de infusión de la solución (ver Tabla IV). La mayor parte de los problemas asociados con la hipodermocclisis son menores y fácilmente solucionables al cambiar el sitio de inserción.

Tabla IV. Efectos adversos de la hipodermocclisis

Efecto	Comentarios
Edema local, acumulación del fluido	<i>Secundario a pobre absorción y/o alta velocidad infusión.</i> <i>Resuelto por masaje; si es poco, suspender transitoriamente la infusión</i>
Reacciones locales al catéter: eritema, obstrucción	Menos frecuente que vía endovenosa. Cambiar sitio inserción.
Dolor o discomfort local	Raro, relacionado con punción del músculo o alta velocidad de infusión.
Celulitis	Riesgo mínimo al usar técnica aséptica y cambio según lo recomendado.
Punción de vaso sanguíneo	Raro.
Edema pulmonar	Raro, si volumen y velocidad no exceden lo recomendado.
Alteración concentración electrolitos plasmáticos	Raro, menos que con infusión endovenosa.
Equimosis	Cambio de sitio de inserción, mayor precaución en hipoprotrombinemia y trombocitopenia.

5. CONCLUSIONES

La decisión de apoyar la nutrición e hidratación del paciente terminal tiene implicancias fisiopatológicas, emocionales y éticas. Entregar hidratación subcutánea puede favorecer una mejor calidad de vida, aunque es una práctica sobre la que aún no hay consenso de beneficio en la literatura de Cuidados Paliativos. Mantenernos al día en el conocimiento, encontrar un justo equilibrio en aliviar a nuestro enfermo, y permitir la muerte cuando es el momento adecuado, es un desafío permanente en la Medicina Paliativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sasson M, Shvartzman P. Hypodermoclysis: a useful technique for the family physician. *Am Fam Physician*, 2001; 64:1575-8.
2. Steiner N, Bruera E. Methods of hydration in palliative care patients. *J Palliat Care*, 1988; 14: 6-13.
3. José Pereira, Eduardo Bruera. "The Edmonton Aid to Palliative Care". Ed. Division of Palliative Care. University of Alberta; 1997. p. 59-61, 69-71.
4. Doyle D, Hanks W, Mc Donald. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1995.
5. Dunlop RJ, Ellershaw JE, Baines MJ et al. On withholding nutrition and hydration in the terminally ill. A reply. *J Med Ethics*, 1995; 21:141-3.
6. Waller A, Hershkowitz M, Adunsky A. The effect of intravenous fluid infusion on blood and urine parameters of hydration and on state of consciousness in terminal cancer patients. *Am J Hospice Palliat Care*, 1994; 11:622-7.
7. Farrand S, John Campbell A. Safe, simple subcutaneous fluid administration. *Br J Hosp Med*, 1996; 55:690-2.
8. Bruera E, Belzile M, Watanabe S, Fainsinger RL. Volume of hydration in terminal cancer patients. *Support Care Cancer*, 1996; 4:147-50.
9. Rochon PA, Gill SS, Litner J, Fischbach M, Goodison AJ, Gordon M. A systematic review of the evidence for hypodermoclysis to treat dehydration in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1997 May; 52(3): M169-76.
10. Lipschitz S, Campbell AJ, Roberts MS, Wanwimolruk S, McQuenn EG, O'Keeffe ST, Lavan JN. Subcutaneous fluids in elderly hospital patients with cognitive impairment. *Gerontology*, 1996; 42:36-9.
11. Fainsinger RL, MacEachern T, Miller MJ, Bruera E, Spachynski K, Kuehn N et al. The use of hypodermoclysis for rehydration in terminally ill cancer patients. *J Pain Sympt Manag*, 1994; 9:298-302.
12. Ferry M, Dardaine V, Constans T. Subcutaneous infusion or hypodermoclysis: a practical approach. *J Am Geriatr Soc*, 1999; 47:93-5.
13. Schen RJ, Singer-Edelstien M. Subcutaneous infusions in the elderly. *J Am Geriatr Soc*, 1981; 29:583-5.

14. Bruera E, Sala R, Rico MA, Moyano J, Centeno C. Effects of Parenteral Hydration in Terminally Ill Cancer Patients: A Preliminary Study. *Clin Oncol*, 2005; 23:2366-2371.
15. Cardona D. Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa. *Nutr Hosp*, 2006; 21 (Supl. 3): 17-26.
16. Morita T, MD. Development of a National Clinical Guideline for Artificial Hydration Therapy for Terminally Ill Patients with Cancer. *J Palliat Med*, 2007; 10:770.
17. Marlene Z. Cohen et al. The Meaning of Parenteral Hydration to Family Caregivers and Patients With Advanced Cancer Receiving Hospice Care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2012; 43(5): 855-862.
18. Macmillan K, Bruera E, Kuehn N, Selmsler P, Macmillan A. A prospective comparison study between a butterfly needle and a Teflon cannula for subcutaneous narcotic administration. *J Pain Sympt Manag*, 1994; 9(2):82-4.
19. Overall Y, Tishelman C, Permert J et al. Home Parenteral Nutrition. A qualitative interview study of experiences of advanced cancer patients and their families. *Clinical Nutrition*, 2005; 24 (6): 961-70.
20. Pironi L, Ruggieri E, Tannenbergs S et al. Home artificial nutrition in advanced cancer. *Journal of Royal Society of Medicine*, 1997; 90 (11) 597-603.
21. Chamberlain JS. Cachexia in cancer-zeroing in on myosin. *N Eng J Med*, 2004; 351 (20):2124-2125.
22. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomized placebo controlled trial. *Gut*, 2005; 54:540-545.
23. Jatoi A, Rowland K, MacDonald N et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting. Cancer Institute of Canada. *Clin Oncol*, 2004; 22:2469-2476.
24. Volkow N, Baler R, Compton W. Health Effect of Marihuana Use. *NEJM*, 2014; 370 (23): 2219-2227.
25. Yennurajalin S, Willy S, Palner JL. The role of thalidomide and placebo for treatment of cancer related anorexia, caquexia symptoms. *J Palliative Med*, 2012; 15:1059-1064.
26. Takashi Yamaguchi T, MD, Tatsuya Morita, MD, Takuya Sh. Effect of Parenteral Hydration Therapy Based on the Japanese National Clinical Guideline on Quality of Life, Discomfort, and Symptom Intensity in Patients With Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage*, 2012; Vol. 43(6): 1001-1012.

27. Marlene Z. Cohen, PhD, RN. The Meaning of Parenteral Hydration to Family Caregivers and Patients With Advanced Cancer Receiving Hospice Care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2012; 43 (5): 855-865.
28. Del Río MI, Shand B, Bonati P, Palma A, Maldonado A, Taboada P and Nervi F. Hydration and nutrition at the end of life: a systematic review of emotional impact, perceptions, and decision making among patients, family, and health care staff. *Psycho-Oncology*, 2012; 21: 913-92.