

El tratamiento de las infecciones al final de la vida. ¿Puede estar indicada la adecuación del esfuerzo terapéutico?

Treating end-of-life infections. Is optimizing life-sustaining treatment an option?

Alberto Alonso^[1] y Marta Mora^[2]

[1] Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario La Paz, Madrid

[2] Unidad de Infecciosas. Hospital Universitario La Paz, Madrid

Resumen

El tratamiento de las infecciones al final de la vida exige planteamientos distintos de los realizados en otras etapas de la enfermedad. De ahí que tratar las infecciones al final de la vida suponga un gran reto para los clínicos. Parece claro que no siempre está indicado tratar, ya que las infecciones suelen ser un síntoma del avance de la enfermedad. Sin embargo, siempre pueden surgir dudas sobre si el tratamiento puede producir una mejoría significativa de la sintomatología, o también de la supervivencia. Ante esta situación sólo es posible individualizar y contextualizar nuestras decisiones. En este artículo proponemos una serie de pasos metodológicos que facilitan la toma de decisiones individualizada.

Palabras clave: Práctica clínica. Infecciones. Final de la vida. Cuidados paliativos. Deliberación.

Abstract

End-of-life infection treatment requires using different approaches to other stages of illness and, as such, poses an important challenge for physicians. Treatment is clearly not always indicated, given that infections are often symptoms of disease progression. All the same, nagging doubts may remain whether the treatment will lead to a significant improvement in either symptoms or survival. Decisions can only be made on an individual basis and within context as a result. In this article, we put forward a methodological approach to aid individual decision-making.

Keywords: Bioethics, clinical practice, infections, end of life, palliative care, deliberation.

Alberto Alonso(✉)
Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario La Paz, Madrid
e-mail: albertoalonsob@gmail.com

Marta Mora(✉)
Unidad de Infecciosas. Hospital Universitario La Paz, Madrid
e-mail: martamorarillo@gmail.com

William Osler, el padre de la medicina moderna, denominaba a la neumonía “*old man’s friend*” porque los pacientes sin tratamiento morían sin apenas síntomas (Osler, 1901). Cien años más tarde recuerdo al *Profesor Ortiz Vázquez* comentando en un pase de visita en la planta de Medicina Interna lo mal que morían los pacientes ancianos con neumonía, con gran dificultad respiratoria y generalmente en fallo cardiaco. ¿Cómo es posible que hayamos dado este aparente paso atrás en medicina? ¿A qué se debe que estos enfermos mueran con esa sintomatología?

Hace pocos años Smith titulaba un editorial del *British Medical Journal* “*Una buena muerte*” (Smith, 2000). En él trataba de poner de manifiesto la medicalización del final de la vida a la que hemos llegado y lo poco que sabemos acerca de la experiencia de la muerte. El concepto de medicalización de la muerte fue originalmente enunciado por el pensador austriaco Ivan Illich (Illich, 1976) a mediados de los 70, y había venido ganando adeptos lentamente desde entonces. En el mismo año que Smith hablaba sobre la buena muerte, en un editorial del *New England Journal of Medicine*, Daniel Callahan reflexionaba sobre los fines de la medicina (Callahan, 2000): “*La muerte no es el enemigo a batir sino el dolor, las enfermedades crónicas y las discapacidades. Ayudar a los pacientes a tener una muerte digna es tan importante e ideal como tratar de evitarla*”.

Es preciso llamar la atención sobre la medicalización del final de la vida a la que hemos llegado y lo poco que sabemos acerca de la experiencia de la muerte.

Ambos editoriales no eran casuales. En las últimas décadas se ha ido tomando progresiva conciencia de los límites que tiene la ciencia médica y, por tanto, de que el objetivo de recuperar la salud y evitar la muerte para la medicina es simplista e irreal. Dado que la condición humana es inseparable de la enfermedad, el dolor, el sufrimiento y, por fin, la muerte, una práctica médica adecuada a dicha condición ha de empezar por aceptar la finitud humana y enseñar o ayudar a vivir en ella. Estas reflexiones llevaron al prestigioso centro de investigación en bioética, *The Hastings Center* de Nueva York, a convocar a un equipo de estudiosos internacionales con el objetivo de emprender un ambicioso estudio sobre los fines de la medicina. El grupo, liderado por Daniel Callahan, consideró que los nuevos fines de la medicina debieran ser (Cuadernos de la Fundación Víctor Grifols i Lucas, 2005):

1. La prevención de enfermedades y lesiones y la promoción y conservación de la salud.
2. El alivio del dolor y el sufrimiento causados por los males.
3. La atención y curación de los enfermos y los cuidados a los incurables.
4. La evitación de la muerte prematura y la búsqueda de una muerte tranquila.

Claramente estos “nuevos” fines de la medicina ponen especial énfasis en el tratamiento sintomático de las enfermedades y en la aceptación de la muerte como destino de todos los seres humanos. La medicina ha de considerar como prioridad la creación de unas circunstancias clínicas que favorezcan una muerte en paz. Una muerte en paz puede definirse como aquella en la que el dolor y el sufrimiento se reduzcan mediante unos cuidados paliativos adecuados, en la que al paciente nunca

se le abandone ni descuide y en la que los cuidados se consideren igual de importantes para los que no vayan a sobrevivir como para los que sí. Por supuesto que la medicina no puede garantizar siempre una muerte en paz. Pero, desde luego, debe dejar de considerar la muerte como un accidente biológico evitable o un fracaso médico. Reconocer que la enfermedad está llegando a una fase irreversible y transmitir al paciente su realidad es uno de los deberes más difíciles del médico. En este contexto, se debe sopesar la retirada de tratamientos de soporte vital en función de las necesidades y posibles beneficios y perjuicios para el paciente con el fin de facilitar una muerte en paz. Así pues, para los autores del informe, la muerte no ha de tratarse como enemiga. Es la muerte en el momento equivocado (demasiado pronto en la vida), por las razones equivocadas (cuando se puede evitar o tratar médicamente a un coste razonable) y la que llega al paciente de una forma equivocada (cuando se prolonga demasiado o se sufre pudiéndose aliviar), la que constituye propiamente un enemigo.

El problema es que la experiencia adquirida en el estudio de la medicina no nos ayuda a aceptar la muerte de nuestros pacientes como algo natural. Los pacientes con enfermedades avanzadas se han excluido sistemáticamente de las investigaciones (Callahan, 2000) y la supervivencia se ha convertido en la variable más frecuente para juzgar la bondad de un tratamiento. Sin embargo, el pronóstico medido en términos de supervivencia debe ser un dato más a tener en cuenta. No el único ni siquiera siempre el más importante (Hartzband et al., 2012).

Dado que la condición humana es inseparable de la enfermedad, el dolor, el sufrimiento y, por fin, la muerte, una práctica médica adecuada a dicha condición ha de empezar por aceptar la finitud humana y enseñar o ayudar a vivir en ella.

Si realmente queremos una medicina más centrada en el paciente que en la enfermedad, nuestro deber será replantear los objetivos del tratamiento de acuerdo con el paciente; muchas veces nuestros enfermos no quieren vivir más sino poder vivir algo mejor y, en todo caso, sólo ellos son capaces de definir qué resultados de un determinado tratamiento podrían considerarse útiles (Reuben et al., 2012). La toma de decisiones compartida con el paciente debería ayudar a definir mejor los resultados que merece la pena alcanzar con un determinado tratamiento y, desde luego, nos permitiría tomar medidas mucho más centradas en el enfermo (Barry et al., 2012).

Las infecciones al final de la vida. ¿Causa o consecuencia? ¿Tratamiento fútil?

El desarrollo actual de la medicina nos ha permitido afrontar con éxito el tratamiento de la mayor parte de las infecciones. La existencia de problemas en el tratamiento de las infecciones en pacientes con gran comorbilidad y/o al final de la vida se tiende a valorar como derivada de la aparición de microorganismos más resistentes. Es cuestión de dar con el fármaco más adecuado. No parece ponerse en duda que los antibióticos mejoran claramente la sintomatología. Sin embargo, esta visión no se corresponde con lo aprendido a partir de estudios realizados en pacientes con enfermedades avanzadas. Los resultados de los trabajos existentes obligan a plantearnos si las infecciones que padecen estos enfermos son *causa o consecuencia* de la enfermedad. Considerar adecuadamente los objetivos del tratamiento en estos

pacientes resulta esencial para diseñar una adecuada estrategia que, al menos en algunos casos, no debiera incluir la utilización de fármacos antimicrobianos.

El problema de las complicaciones infecciosas en el paciente con demencia avanzada puede ilustrar bien esta dificultad para tomar decisiones. En el año 2009 se publicaron los resultados de un estudio observacional que pretendía valorar la evolución de pacientes con demencia muy avanzada (Mitchell et al., 2009). Los autores encontraron que las complicaciones más comunes eran las neumonías, los episodios febriles no filiados y los problemas de alimentación. Generalmente todos estos problemas eran tratados de forma agresiva, pero ese tratamiento no influía en el pronóstico de los enfermos. Es decir, la existencia de dichas complicaciones estaba asociada con muy altas tasas de mortalidad en los siguientes meses. Mientras se trataban estos episodios de forma agresiva, sin alterar el curso de la enfermedad, apenas se tomaban medidas para controlar la sintomatología que presentaban los pacientes. Claramente, el enfoque era un intento de curar las complicaciones más que de proporcionar confort al paciente. De hecho, los propios autores demuestran en su trabajo que cuando los cuidadores principales de los pacientes estudiados conocían el pronóstico de los enfermos, los propios cuidadores demandaban medidas menos agresivas, entre las que se incluía no tratar las complicaciones.

A pesar de lo comentado, sabemos que los porcentajes de pacientes con demencia avanzada tratados con antibióticos aumentan a medida que la enfermedad progresa hasta superar el 50% en las últimas semanas de vida (D'Agata et al., 2008). En un trabajo realizado en residencias de ancianos de Boston (Massachusetts, EE.UU.), que incluía a más de 300 pacientes con demencia avanzada, se analizaron los efectos sobre la supervivencia y calidad de vida, medida en términos de control sintomático, del tratamiento de los episodios de neumonía (Givens et al., 2010). Los autores encontraron que los pacientes tratados con antibióticos tuvieron una supervivencia más prolongada pero con peor control sintomático. Es decir, los enfermos vivían más tiempo pero afrontaban mayores complicaciones y su calidad de vida empeoraba dramáticamente. ¿Es ese el objetivo que perseguimos?

Se debe sopesar la retirada de tratamientos de soporte vital en función de las necesidades y posibles beneficios y perjuicios para el paciente con el fin de facilitar una muerte en paz.

Las infecciones son también una causa frecuente de deterioro de la calidad de vida en el paciente con cáncer avanzado. En una revisión de estudios se observó que entre el 40 y el 80% de estos enfermos sufren infecciones, principalmente respiratorias y del tracto urinario (Nagy-Agren, 2002). Como en el resto de las patologías avanzadas, a medida que la enfermedad progresa estas infecciones son más frecuentes. Así, el 90% de los pacientes hospitalizados con cáncer avanzado reciben antimicrobianos en la última semana de vida (Thompson et al., 2012). Estos porcentajes disminuyen un poco cuando los pacientes están recibiendo cuidados paliativos y especialmente cuando son cuidados en domicilio, pero siguen siendo bastante elevados. Más del 80% de estos enfermos reciben tratamiento, la mayoría de forma empírica (Pereira et al., 1998; Chun et al., 2010; Albrecht et al., 2013).

Al igual que en el caso de los enfermos con demencia avanzada, en los pacientes con cáncer avanzado los estudios existentes demuestran que la existencia de episodios de infección es un claro factor que disminuye la supervivencia (Thai et al., 2012). La severidad de la infección está correlacionada, además, con esa disminución de la supervivencia. Por otra parte, no podemos olvidar que si existe una respuesta favorable al tratamiento, la supervivencia también será mayor.

Además, existe la percepción de que el tratamiento de los episodios infecciosos supone casi siempre una mejoría en el control sintomático del paciente con cáncer avanzado. Una revisión sistemática analiza esta supuesta mejoría sintomática (Rosenberg et al., 2013). Los autores encontraron una gran dificultad al analizar los diferentes trabajos, derivada de que los criterios empleados para valorar la mejoría sintomática eran muy variables y dificultaban mucho la comparación de los resultados. En ningún trabajo, por razones obvias, existía un grupo control. Además, los resultados dependían mucho del tipo de infección. En cualquier caso, menos del 50% de los pacientes en los distintos estudios parecían experimentar mejoría sintomática.

La toma de decisiones compartida con el paciente debería ayudar a definir mejor los resultados que merece la pena alcanzar con un determinado tratamiento y, desde luego, nos permitiría tomar medidas mucho más centradas en el enfermo.

Otro factor a tener en cuenta en el tratamiento de las infecciones en pacientes con enfermedad avanzada es la percepción de la agresividad del tratamiento, agresividad que depende del balance beneficio/riesgo del mismo. Por un lado, está claro que tendemos a sobrevalorar los efectos del tratamiento

con antibióticos en pacientes al final de la vida. Pero, por otra parte, tendemos a considerar los antimicrobianos como fármacos inocuos, y esto no es así, especialmente entre pacientes frágiles. Un último elemento a tener en cuenta en esta difícil decisión es la posible pérdida de oportunidades terapéuticas de otros futuros pacientes, dado que el uso y sobreuso de los antimicrobianos se asocia con el desarrollo de resistencias a los mismos, lo que resta oportunidades de tratamiento futuro. Así pues, el análisis del balance beneficio/riesgo debe ser individualizado, valorando el pronóstico de la enfermedad y los deseos del paciente.

Quizás debiéramos ver el tratamiento de las infecciones al final de la vida como una oportunidad para el diálogo, ya que son siempre marcadores pronósticos. ¿Quiere el paciente que intentemos prolongar su supervivencia, o le parece más importante conseguir un buen control sintomático? No son decisiones fáciles. Para tomarlas necesitamos tener claro los deseos de nuestros pacientes y la relación beneficio/riesgo del tratamiento. Vale la pena hacer toda esta reflexión porque no tratar es siempre una opción (Juthani-Mehta et al., 2015).

¿Qué preocupa a nuestros pacientes respecto a los cuidados al final de la vida?

En los últimos años algunos estudios han analizado lo que los pacientes consideran importante al final de la vida. La primera conclusión que se puede sacar de estos trabajos es que aunque hay factores considerados importantes para todos, existe una gran variabilidad entre los pacientes, y dichos factores varían durante la evolución de

la enfermedad (Steinhauser et al., 2000). Por tanto, resulta fundamental la comunicación con el enfermo para poder saber lo que quiere y piensa sobre su final. En Canadá se diseñó un trabajo multicéntrico para evaluar la percepción de los enfermos al final de la vida y sus familiares sobre los factores considerados más importantes para conseguir una muerte en paz (Heyland et al., 2006). Los enfermos presentaban como patología de base cáncer e insuficiencias orgánicas y tenían un pronóstico inferior a 6 meses. Se realizaron entrevistas con un total de 434 pacientes y 226 familiares a los que se pedía que contestaran a un cuestionario con 28 ítems que contemplaba diversos factores relacionados con la calidad de atención al final de la vida. Los factores más valorados por los pacientes fueron: *“tener confianza en los médicos que les cuidaban”*, *“no prolongar la vida inútilmente”*, *“ser correctamente informados sobre su proceso”*, *“poder dejar las cosas en orden”* y *“no ser una carga para la familia”*. Existía una gran concordancia con los factores más valorados por la familia, aunque los familiares daban más importancia a: *“tener un plan adecuado de cuidados domiciliarios”* y *“poder reforzar lazos y despedirse de los seres queridos”*, y menos importancia a: *“no ser una carga para la familia”*. Tampoco había grandes diferencias entre los distintos grupos de enfermos.

Nuestro grupo llevó a cabo un estudio semejante en nuestro país preguntando a los familiares de los pacientes que habían sido llevados por un equipo de cuidados paliativos qué factores les habían facilitado o les habían dificultado más una muerte en paz (Alonso-Babarro, 2009). Los resultados que encontramos no diferían de los observados en el trabajo realizado en Canadá. Nuestros pacientes y cuidadores valoraban especialmente *“sentirse apoyados por sus familiares y amigos”* y *“sentirse apoyados por un equipo sanitario en el que confiaban”*. Mientras los factores que consideraban que hacían más difícil una muerte en paz eran *“sentirse sin control ante la situación”*, *“ser una carga para las personas queridas”* y *“pensar que su vida podía prolongarse inútilmente”*. En todos los trabajos se aprecia la importancia que tienen los factores relacionados con la comunicación con el equipo sanitario y con la adecuación del esfuerzo terapéutico.

Incluir en nuestras evaluaciones los factores considerados importantes por nuestros pacientes y sus cuidadores nos permitirá responder mejor a sus necesidades y facilitará la toma de decisiones sobre el tratamiento de las complicaciones (Bayés, 2004). Algunos trabajos han demostrado que el mantenimiento de conversaciones con los pacientes sobre temas del final de la vida está asociado con tratamientos menos agresivos en la proximidad del fallecimiento y con mayor porcentaje de derivaciones a cuidados paliativos (Wright et al., 2008). Además, los tratamientos y cuidados más agresivos se asocian a peor percepción de calidad de vida por parte del paciente y a mayor porcentaje de duelos complicados en los familiares (Wright et al., 2008). Sin embargo, la participación del paciente en la toma de decisiones sigue siendo poco habitual en los países occidentales.

Los pacientes tratados con antibióticos suelen tener una supervivencia más prolongada pero con peor control sintomático, afrontan más complicaciones y, por lo tanto, su calidad de vida empeora dramáticamente.

En general, cuando realizamos presunciones sobre lo que quieren nuestros pacientes

El análisis del balance beneficio/riesgo del tratamiento de las infecciones al final de la vida debe ser individualizado, teniendo en cuenta el pronóstico de la enfermedad y los deseos del paciente, y podría constituir una oportunidad para el diálogo ya que las infecciones actúan como marcadores pronósticos.

no solemos “coincidir” con sus deseos reales. En una encuesta realizada a pacientes con enfermedades avanzadas en seguimiento por equipos de cuidados paliativos sobre si querían ser tratados con antibióticos

ante la posibilidad de tener una infección, sólo el 21% de los enfermos quería ser tratado en todos los casos, frente al 31% que rechazaban su utilización y al 48% que supeditaban su uso a la posibilidad de conseguir una mejoría sintomática (White et al., 2003). La planificación anticipada de las decisiones puede ser, por tanto, un instrumento útil para conocer las preferencias sobre el tratamiento del paciente. De hecho, una revisión sistemática publicada recientemente señala que la elaboración de una planificación anticipada de las decisiones permite una mejor calidad de los cuidados al final de la vida (Brinkman-Stoppelenburg et al., 2014).

Bases para la toma de decisiones

El tratamiento de las infecciones al final de la vida supone un gran reto para los clínicos. Parece claro que no siempre está indicado tratar, ya que las infecciones son la regla a medida de que la enfermedad avanza. Sin embargo, al mismo tiempo surgen dudas sobre si el tratamiento puede producir una mejoría significativa de la sintomatología o también de la supervivencia. Ante esta situación sólo es posible individualizar nuestras decisiones. Pero para realizar una correcta individualización en la práctica clínica resulta necesario seguir alguna metodología que facilite esa toma de decisiones. Proponemos los siguientes pasos:

Los factores más valorados por los pacientes con una enfermedad terminal al final de la vida son: tener confianza en los médicos que les cuidan, no prolongar la vida inútilmente, ser correctamente informados sobre su proceso, poder dejar las cosas en orden y no ser una carga para la familia.

1. **Valorar la situación basal del paciente y el pronóstico de la enfermedad:**

Resulta evidente que no es lo mismo tomar decisiones clínicas ante un paciente recién diagnosticado de una enfermedad progresiva e incurable que en otro que se encuentre próximo al final de la vida. Sin embargo, la realidad clínica nos dice que solemos actuar de la misma forma. Por tanto, necesitamos establecer un pronóstico que nos permita definir los objetivos de cuidados y el mejor lugar para llevarlos a cabo. La propia elaboración del pronóstico nos exige una valoración integral de nuestros pacientes (Alonso-Babarro et al., 2010). Cada vez somos capaces de realizar pronósticos más acertados. Siempre tendremos un cierto grado de inseguridad, pero no considerar el pronóstico aumenta la incertidumbre de nuestras decisiones clínicas (Smith et al., 2013).

2. **Tomar decisiones centradas en el paciente:** Suele resultarnos fácil tener en cuenta los factores clínicos de la enfermedad pero estamos mal entrenados para recabar las voluntades de nuestros pacientes, generalmente basadas en su historia biográfica. Sin embargo, sin tener en cuenta los deseos del paciente no es posible hacer medicina centrada en el enfermo (Reuben et al., 2012). Obviamente, para poder discutir los deseos del paciente habrá que informar previamente sobre el pronóstico y objetivos del tratamiento. Sin esa información, las decisiones del paciente siempre estarán sesgadas. La planificación anticipada de la atención facilita la toma de decisiones clínicas en momentos especialmente difíciles, ayuda a fomentar la sensación de “control” del paciente y mejora la relación clínico-asistencial (Brinkman-Stoppelenburg et al., 2014; Chiarchiaro et al., 2015).
3. **Definir los objetivos del tratamiento:** Enunciar los objetivos fundamentales del tratamiento nos permite valorar la congruencia con el resto de tratamientos y fijar los criterios para evaluar el grado de cumplimiento de los objetivos. Sin fijar esos criterios será imposible considerar la retirada del tratamiento porque no se podrá determinar el grado de cumplimiento de los objetivos. Esta ausencia de criterios explica la dificultad para retirar antibióticos una vez que han sido iniciados (Stiel et al., 2012).
4. **Compartir la toma de decisiones:** La complejidad e implicaciones de nuestras decisiones clínicas con los enfermos al final de la vida aconseja compartir esas decisiones con todos los profesionales sanitarios implicados en los cuidados y con el propio paciente y familiares. La propia exposición de los problemas clínicos nos ayuda a orientar el proceso de reflexión y deliberación. Sólo así estaremos haciendo cuidados centrados en el enfermo (Barry et al., 2012).

El tratamiento de las infecciones al final de la vida exige planteamientos distintos de los realizados en otras etapas de la enfermedad. Muchas veces las infecciones son consecuencia de la enfermedad y no meras complicaciones. Resulta crucial tener en

La planificación anticipada de decisiones puede ser un instrumento útil para conocer las preferencias sobre el tratamiento de los pacientes y permite una mejor calidad de los cuidados al final de la vida.

cuenta los deseos del paciente, definir los objetivos que buscamos con el tratamiento y fijar criterios claros para verificar la consecución de esos objetivos. Siempre debemos valorar la posibilidad de no tratar con

antibióticos pero en ese caso tendremos que diseñar alternativas basadas en la utilización de fármacos para el control inespecífico de los síntomas. Al fin y al cabo el objetivo final no es alargar la supervivencia, sino conseguir una muerte en paz.

Bibliografía

- Albrecht, JS; McGregor, JC; Fromme, EK; Bearden, DT y Furuno, JP. (2013). A nationwide analysis of antibiotic use in hospice care in the final week of life. *J Pain Symptom Manage*, 46, 483-90.
- Barry, MJ y Edgman-Levitan, S. (2012). Shared decision making--pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med*, 366, 780-1.
- Alonso-Babarro, A. (2009). Estudio de los factores determinantes del lugar de fallecimiento en enfermos oncológicos (Tesis Doctoral). Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.
- Alonso-Babarro, A; Rexach Cano, L y Gisbert Aguilar, A. (2010). Criterios de selección de pacientes con enfermedades no oncológicas en programas y/o servicios de cuidados paliativos. *Med Pal.*, 17, 161-171.
- Bayés, R. (2004). Morir en paz: evaluación de los factores implicados. *Med Clin (Barc)*, 122, 539-41.
- Brinkman-Stoppelenburg, A; Rietjens, JA y van der Heide, A. (2014). The effects of advance care planning on end-of-life care: A systematic review. *Palliat Med*, 28, 1000-25.
- Callahan, D. (2000). Death and the research imperative. *N Engl J Med*, 342, 654-6.
- Chiarchiaro, J y Arnold, RM, (2015). White DB. Reengineering advance care planning to create scalable, patient- and family-centered interventions. *JAMA* 313, 1103-4.
- Chun, ED; Rodgers, PE; Vitale, CA; Collins, CD y Malani, PN. (2010). Antimicrobial use among patients receiving palliative care consultation. *Am J Hosp Palliat Care*, 27, 261-5.
- Cuadernos de la Fundación Víctor Grífols i Lucas (2005). *Los Fines de la Medicina*. Barcelona: Fundación Víctor Grífols i Lucas.
- D'Agata, E. y Mitchell, SL. (2008). Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advanced dementia. *Arch Intern Med*, 168, 357-62.
- Givens, JL; Jones, RN; Shaffer, ML; Kiely, DK y Mitchell, SL. (2010). Survival and comfort after treatment of pneumonia in advanced dementia. *Arch Intern Med*, 170, 1102-7.
- Hartzband, P y Groopman, J. (2012). There is more to life than death. *N Engl J Med*, 367, 987-989.

- Heyland, DK; Dodek, P; Rocker, G; Groll, D; Gafni, A; Pichora, D et al., for the Canadian Researches, End-of-Life Network (CARENET). (2006) What matters most in end-of-life care: perceptions of seriously ill patients and their family members. *CMAJ*, 174, 627-33.
- Illich, I. (1976). *Limits to medicine: medical nemesis: the expropriation of health*. London: Marion Boyars.
- Juthani-Mehta, M; Malani, PN y Mitchell, SL. (2015). Antimicrobials at the End of Life: An Opportunity to Improve Palliative Care and Infection Management. *JAMA*, Oct 1, 1-2. [Epub ahead of print]
- Mitchell, SL; Teno, JM; Kiely, DK et al. (2009). The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med*, 361, 1529-38.
- Nagy-Agren, S. (2002). Haley H. Management of infections in palliative care patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*, 24, 64-70.
- Osler, W. (1901). *The Principles and Practice of Medicine*. 4th ed. London: Henry Kimpton.
- Pereira, J; Watanabe, S y Wolch, G. (1998). A retrospective review of the frequency of infections and patterns of antibiotic utilization on a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*, 16, 374-81.
- Reuben, DB y Tinetti, ME. (2012). Goal-oriented patient care--an alternative health outcomes paradigm. *N Engl J Med*, 366, 777-9.
- Rosenberg, JH; Albrecht, JS; Fromme, EK et al. (2013). Antimicrobial use for symptom management in patients receiving hospice and palliative care: a systematic review. *J Palliat Med*, 16, 1568-74.
- Smith, R. (2000). A good death. An important aim for health services and for us all. *BMJ*, 320, 129-30.
- Smith, AK; White, DB y Arnold, RM. (2013). Uncertainty-the other side of prognosis. *N Engl J Med*, 368, 2448-50.
- Steinhauer, KE; Christakis, NA; Clipp, EC; McNeilly, M; McIntyre, L y Tulsky JA. (2000). Factors considered important at the End of Life by patients, family, physicians and other care providers. *JAMA*, 284, 2476-2482.
- Stiel, S; Krumm, N; Pestinger, M et al. (2012). Antibiotics in palliative medicine--results from a prospective epidemiological investigation from the HOPE survey. *Support Care Cancer*, 20, 325-33.

- Thai, V; Lau, F; Wolch, G; Yang, J; Quan, H y Fassbender, K. (2012). Impact of infections on the survival of hospitalized advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 43, 549-57.
- Thompson, AJ; Silveira, MJ; Vitale, CA y Malani, PN. (2012). Antimicrobial use at the end of life among hospitalized patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*, 29, 599-603.
- White, PH; Kuhlenschmidt, HL; Vancura, BG y Navari, RM. (2003). Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage*, 25, 438-43.
- Wright, AA; Zhang, B; Ray, A et al. (2008). Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA*, 300, 1665-73.