

CAMAP/ACEPA

Asociación Canadiense de Asesores y Proveedores de Ayuda Médica a Morir

## Protocolos de medicación intravenosa en AMM<sup>1</sup> en Canadá

### Revisión y recomendaciones

Libro Blanco sobre AMM Intravenosa

Asociación Canadiense de Asesores y Proveedores de AMM (CAMAP)

**Abril de 2020**

Traducido por la [Asociación DMD](#), abril 2021

---

1

AMM: Ayuda Médica a Morir, traducción del acrónimo inglés MAID: Médical Aid In Dying.

## Contenido

1. Resumen práctico de recomendaciones
2. Antecedentes
3. Experiencia mundial
4. Experiencia nacional
5. Farmacología y fisiología
  - a. Medicamentos comunes: Agentes inductores del coma. Anestésicos locales – lidocaína. Agentes de bloqueo neuromuscular
  - b. Coadyuvantes: Ansiolíticos. Opioides
  - c. Otros medicamentos: Antieméticos. Agentes inductores de paro cardíaco – bupivacaína
6. Recomendaciones
  - a. Seguridad de los medicamentos
  - b. Administración de medicamentos
  - c. Medicamentos esenciales: agentes inductores del coma
  - d. Coadyuvantes con beneficio potencial: bloqueantes neuromusculares, benzodiazepinas, anestésicos
  - e. Coadyuvantes sin beneficio potencial: opioides, antieméticos
  - f. Coadyuvantes con daño potencial; insulina, cloruro potásico
  - g. Recomendaciones del protocolo
7. Referencias

## 1. Resumen práctico de recomendaciones

1. Los errores de medicación son prevenibles y pueden minimizarse utilizando las siguientes estrategias:

- Uso de jeringuillas precargadas o viales de un solo uso para los medicamentos
- Etiquetado claro del medicamento en cuanto al contenido y la dosificación en la jeringuilla
- Uso de jeringuillas de distinto tamaño para cada medicamento
- Uso de etiquetas codificadas por colores para cada medicamento
- Uso de etiquetas de alerta alta para los medicamentos de alto riesgo, como el rocuronio y el cisatracurio
- Desechar las jeringuillas sin etiquetar o devolverlas a la farmacia

2. Un buen acceso intravenoso es esencial en el contexto de la AMM. Para minimizar el riesgo de problemas con la vena, así como la necesidad de lidocaína para mitigar las molestias causadas por los medicamentos, el acceso intravenoso debe establecerse en una vena lo más grande posible. A menos que el paciente tenga acceso venoso central (es decir, una vía CCIP), se recomienda encarecidamente utilizar dos catéteres intravenosos de mayor calibre (es decir, evitar las vías intravenosas de calibre 24 y los juegos de agujas de mariposa). Hay que comprobar que ambos catéteres intravenosos están bien colocados en la vena antes de suministrar la AMM. Esto puede hacerse con una pequeña cantidad de suero salino o el uso de un "goteo" de solución intravenosa por gravedad.

3. Para simplificar el protocolo, todos los medicamentos se administrarán como inyección IV por vía IV periférica. La principal ventaja de una administración acelerada con una sucesión rápida de los fármacos es la mitigación de los efectos secundarios indeseables de cualquier medicamento y una muerte más rápida. El mayor riesgo de una administración acelerada es para la integridad de la vena, que debe vigilarse durante toda la inyección.

4. Los lavados con solución salina entre las medicaciones complican innecesariamente el protocolo. No se producen interacciones ni precipitaciones por la mezcla de los medicamentos recomendados que hagan necesarios lavados de suero salino entre las dosis (es decir los medicamentos subsiguientes sirven como lavado de los medicamentos anteriores). Un lavado de solución salina puede considerarse después de la administración de todos los medicamentos cuando se emplean tubos intravenosos de longitud y volumen significativos.

5. En cualquier circunstancia, cuando un medicamento esencial no está provocando un efecto deseado/terapéutico, lo más probable es que la intravenosa haya migrado intersticialmente. Las mismas dosis recomendadas del segundo kit deben administrarse en el mismo orden a través de otro acceso venoso diferente. Las alternativas y la desviación de la medicación esencial son innecesarias e introducen un riesgo significativo. Consulte las directrices de CAMAP sobre "Fallo de AMM fuera del ámbito hospitalario en Canadá" para una orientación sobre la pérdida del acceso vascular.

6. Todos los medicamentos se mantienen estables a temperatura ambiente. Aunque el rocuronio debe almacenarse en ambiente refrigerado, los viales sin abrir pueden conservarse hasta 90 días a temperatura ambiente.

7. La simplificación y estandarización de medicamentos y dosis minimizan el riesgo de errores de medicación. Las dosis de medicamentos deben administrarse en su totalidad en el orden recomendado, para minimizar los riesgos de

errores de medicación y maximizar los efectos deseados de los medicamentos. No se ha demostrado que sea beneficioso, e incluso puede ser perjudicial, dividir las dosis de medicación.

8. Los medicamentos esenciales y las dosis para inducir la muerte se recomiendan sobre la base de 4 a 10 veces la ED95 de cada fármaco para un individuo de 70 kgs para garantizar el efecto terapéutico y una duración de acción prolongada en una amplia población de pacientes (es decir, de diferentes edades y pesos). La ED95 es la dosis necesaria para conseguir el efecto deseado en el 95% de la población. La dosis sugerida se ha ajustado a estas indicaciones con dosis por vial proporcionada por las compañías farmacéuticas para evitar el desperdicio innecesario de cualquier medicamento. En este documento no se hace referencia a la vida media de los medicamentos, ya que el metabolismo de los mismos es irrelevante en el contexto de la AMM debido a la rápida administración en secuencia de medicamentos que provocarán eficazmente la muerte en el plazo debido.

Orden admin.	Fármaco	Propósito	ED95 mg/kg	Dosis AMM
#1	Midazolam	Sedación (dolor inducido por Propofol)	0,033	10 mg
#2	Propofol	Inducción del coma	2,56	1000 mg
#3	Rocuronio o	Agente bloqueador neuromuscular	0,305	200 mg
	Cisatracurio		0,04	40 mg

Los medicamentos opcionales incluyen lidocaína y bupivacaína.

Agente	Propósito	Dosificación sugerida para AMM
Lidocaína	Evitar dolor por propofol	40 mg
Bupivacaína	Paro cardíaco	500 mg

10. No se requiere que los pacientes estén en ayunas. El protocolo sugerido supone un riesgo mínimo de náuseas/vómitos. Si existe una preocupación por las náuseas/vómitos debido a la condición médica subyacente del paciente, se puede considerar la posibilidad de colocar al paciente en posición vertical.

## 2. Antecedentes

La Ayuda Médica a Morir (AMM) en Canadá se legalizó por primera vez en la provincia de Quebec el 10 de diciembre de 2015 (Gobierno de Canadá, 2016). A continuación, fue legalizada en el resto de provincias y territorios en 2016 (Gobierno de Canadá, 2019). Además de Canadá, la AMM por administración intravenosa es actualmente legal en los Países Bajos, Bélgica, Luxemburgo, Colombia y el estado de Victoria en Australia (Emanuel, Onwuteaka-Philipsen, Urwin y Cohen, 2016; Smith, 2017).

Health Canada ha publicado cuatro informes federales parciales desde la legalización de la AMM. El cuarto y último informe abarca un período comprendido entre el 1 de enero y el 31 de octubre de 2018. El porcentaje de muertes en Canadá atribuibles a la AMM en el último informe parcial fue del 1,12% y la mayoría de los pacientes habían recibido AMM a través de la opción intravenosa (Gobierno de Canadá, 2019). La alta aceptación de la vía intravenosa de administración justifica la elaboración de una guía de prácticas de ámbito nacional para los facultativos.

Las principales ventajas de la opción de medicación intravenosa para la AMM son la facilidad de administración si se dispone de una vía intravenosa que funcione bien, la eficacia para provocar la muerte y la fiabilidad por la presencia de médicos para la administración de los fármacos. También facilita el acceso a la AMM en pacientes que, por cualquier razón, son incapaces de ingerir o no toleran la ingesta de medicamentos orales, así como cuando estos medicamentos son ineficaces. Investigaciones anteriores también han demostrado que sanitarios que practican la AMM se sienten menos cómodos con la AMM por vía oral, debido a la preocupación de que los pacientes no sean capaces de autoadministrarse eficazmente los medicamentos y, por tanto, experimenten complicaciones asociadas. (Kouwenhoven et al., 2013). La principal desventaja de la opción intravenosa es que su administración exige la presencia de un médico cualificado, lo que puede afectar la autonomía y la capacidad de acción del paciente en la última fase de su vida y la muerte puede ser percibida como más clínica que natural.

El objetivo de este documento es explorar las prácticas actuales relativas a la opción de administración intravenosa a nivel nacional y mundial, con el fin de formular recomendaciones para un protocolo canadiense estandarizado. Dicho protocolo estandarizado tendría como objetivo una pauta de medicación basada en la experiencia y que pueda ser utilizada de forma fiable por los facultativos en el contexto de la AMM.

### 3. Experiencia mundial

#### a. Países Bajos

En los Países Bajos, la AMM (tanto oral como intravenosa) se practica desde 1973 y está legalizada desde 2002 (KNMP y KNMG, 2012).

Las directrices más actualizadas para la prestación de AMM en los Países Bajos fueron publicadas por la Real Asociación Médica de los Países Bajos (KNMG) y la Real Asociación de Farmacéuticos de los Países Bajos (KNMP). El protocolo describe la inducción del coma con tiopental 2.000mg o propofol 1.000mg con 2ml de lidocaína al 1% sin epinefrina mediante inyección, infusión o a través de una bomba elastomérica. La administración tiene que realizarse en 5 minutos, independientemente de método de aplicación. A continuación, se procede al bloqueo neuromuscular con rocuronio 150mg en bolo. Las alternativas al rocuronio incluyen atracurio 100mg o cisatracurio 30mg. Una premedicación opcional está constituida por 2,5mg de midazolam intravenoso (KNMP y KNMG, 2012).

Sólo un médico está autorizado a suministrar AMM intravenoso. Antes de la administración del agente bloqueador neuromuscular, es obligación del médico asegurarse de la efectividad del coma médicamente inducido, que es definido por el KNMP & KNMG (2012) como

- Ausencia de respuesta a los estímulos verbales
- Depresión circulatoria (pulso lento y débil)
- Depresión ventilatoria (respiración lenta y superficial)
- Falta de reflejos de protección (p.ej. el reflejo de las pestañas)

Una vez administrado el agente bloqueador neuromuscular, la muerte suele producirse en breve. Sin embargo, el tiempo entre la parada respiratoria y la parada cardíaca puede prolongarse hasta 20 minutos.

#### b. Bélgica

La legalización de la AMM oral e intravenosa se produjo en Bélgica en 2002 (De Laat, De Coninck, Derycke, Huysmans, & Coupez, 2018).

No existe una directriz nacional formalizada para toda Bélgica, ya que el país está separado en tres regiones muy autónomas: Flandes (norte), Valonia (sur) y la región de Bruselas-Capital (Federación de Cuidados Paliativos y Continuos de Bruselas). Sin embargo, como parte de una iniciativa de la Federación de Cuidados Paliativos de Flandes, se publicaron directrices para esa región en 2018. Estas directrices flamencas describen la inducción del coma a través de 2.000mg de tiobarbital diluido en 20ml de solución salina normal, seguido de un agente de bloqueo neuromuscular, por lo general 100mg de atracurio o 20mg de cisatracurio. Las alternativas para la inducción del coma son propofol 1.000mg y para el bloqueo neuromuscular 20mg de mivacurio o 100mg de rocuronio. La premedicación opcional incluye 5-15mg de midazolam intravenoso (De Laat, De Coninck, Derycke, Huysmans y Coupez, 2018).

### **c. Luxemburgo**

Las opciones de AMM oral e intravenosa están disponibles en Luxemburgo desde 2009 (Ministère de la Santé & Ministère de la Sécurité sociale, 2010). La Comisión de Eutanasia de Luxemburgo publica informes semestrales para resumir las estadísticas relativas a la AMM y hacer recomendaciones para el futuro. En su quinto informe general de 2019, la Comisión de Eutanasia de Luxemburgo informó de un total de 71 casos de AMM oral e intravenosa en la década transcurrida desde su legalización (Commission Nationale de Contrôle et d'Évaluation, 2019). De estos 71 pacientes, 68 optaron por la administración intravenosa frente a la oral. Según el informe, la mayoría de los pacientes recibieron una combinación de un agente inductor del coma, más comúnmente tiopental, y un agente neuromuscular para la opción intravenosa de AMM. No se especificaron más detalles sobre las dosis de la medicación.

### **d. Colombia**

La despenalización inicial de la AMM en Colombia se produjo en 1997, pero no fue hasta 2014-15 que la Corte Constitucional sentenció que el Ministerio de Salud y Protección Social publicara los protocolos nacionales para la administración de la AMM. El cambio más reciente en la legislación se produjo en 2018, cuando se legalizó la AMM para niños (Consejo de Derechos del Paciente, s.f.).

Las directrices nacionales de 2015 del Ministerio de Salud y Protección Social describen el procedimiento de AMM desde la solicitud inicial hasta la muerte del paciente, hacen recomendaciones sobre como determinar el pronóstico de la enfermedad, describen minuciosamente las dosis de medicación sugeridas, y proporcionan fundamentos basados en la evidencia para el protocolo de AMM tanto oral como intravenosa. Para la opción de AMM intravenosa, la guía recomienda la administración de lidocaína (2mg/kg durante 10 segundos), midazolam (1mg/kg durante 30 segundos), fentanilo (25mg/kg durante 30-45 segundos), propofol (20mg/kg durante 30-45 segundos) o tiopental (30mg/kg durante 30-45 segundos), seguido de vecuronio (1mg/kg durante 90 segundos) (Ministro de Salud y Protección Social, 2015). Si cinco minutos después de la administración inicial de estos fármacos se comprueba que el paciente tiene pulso central y una presión arterial determinada por medidas no invasivas, se debe repetir la administración de midazolam, fentanilo y propofol en las mismas dosis que anteriormente (Ministro de Salud y Protección Social, 2015).

### **e. Australia (estado de Victoria)**

Recientemente, en el 2019, el estado de Victoria en Australia legalizó la AMM. Hasta ahora no se ha establecido ningún protocolo y los detalles disponibles son limitados.

Según Greg Mewett, un médico de cuidados paliativos en Ballarat, Victoria (comunicación personal del 13 de agosto de 2019), la administración oral suele incluir pentobarbital 15.000mg, disuelto en 100ml de una solución de mezcla y edulcorante. Para los pacientes incapaces de autoadministrarse o ingerir oralmente la solución, el médico responsable de ese paciente puede solicitar un Permiso de Administración para Facultativos, el cual le permite la administración intravenosa de un agente inductor del coma, como el propofol, y un agente bloqueador neuromuscular, como el rocuronio, o la administración de una solución de pentobarbital por sonda nasogástrica o de gastrostomía endoscópica percutánea.

#### 4. Experiencia nacional

La opción oral, así como la intravenosa, para la AMM se legalizaron en todas las provincias y territorios de Canadá en 2016 (Gobierno de Canadá, 2019). Aunque el método de administración intravenoso se utiliza ampliamente en Canadá, no existe un protocolo nacional y, por tanto, la práctica ha sido heterogénea entre las provincias y territorios.

Canadá atlántico (Nueva Escocia, Nuevo Brunswick, Isla del Príncipe Eduardo y Terranova)

Nueva Escocia tiene una orden preimpresa para la administración de AMM por vía intravenosa que se administra en la siguiente secuencia (Autoridad Sanitaria de Nueva Escocia, 2016):

- 20 mg de midazolam durante 2 minutos
- Anestésico local lidocaína (2%) en una dosis de 40mg durante 30 segundos. Si el paciente es alérgico a la lidocaína, se le administran 1.000mg de sulfato de magnesio.
- 1.000mg de propofol por inyección lenta, o fenobarbital 3.000mg en 5 minutos para inducir el coma
- Lavado con 10mL de cloruro de sodio al 0,9%
- 200mg de bromuro de rocuronio mediante inyección rápida. Si no está disponible, se administran 30mg de besilato de cisatracurio mediante inyección rápida
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%.

La pérdida de conciencia debe producirse en los 1-2 minutos siguientes a la inducción del coma. El coma debe confirmarse antes de la administración de un agente bloqueante neuromuscular y se utilizan los mismos criterios que las directrices holandesas. Si no se puede confirmar el coma después de la primera dosis del agente inductor del coma, se debe administrar una dosis adicional de 500mg de propofol, si se usa propofol, o 3.000mg de fenobarbital, si es lo que se usa. Para asegurar la inyección de la dosis completa y evitar la precipitación del agente bloqueador neuromuscular después de usar fenobarbital, la línea se lava antes de la administración rápida del agente bloqueador neuromuscular.

Nueva Brunswick, la Isla del Príncipe Eduardo y Terranova parecen tener protocolos similares que utilizan ansiolíticos, lidocaína, un agente inductor del coma y un agente bloqueador neuromuscular.

El protocolo de **New Brunswick** sugiere lo siguiente:

- 20mg IV de midazolam lentamente durante 4 minutos (opción de una segunda dosis si es necesario).
- Propofol a la misma dosis utilizada en Nueva Escocia o 1.500mg de fenobarbital durante 5 minutos para inducir el coma.

Si no se puede confirmar el coma, una segunda dosis de 1.000 mg de propofol o una segunda dosis de 1.500 mg de fenobarbital (Horizon Health Network, 2017).

La única diferencia entre **Nueva Escocia y la Isla del Príncipe Eduardo** es:

- Midazolam en un rango de 2,5-10mg IV, más comúnmente utilizado en una dosis de 10mg según el Dr. Baglole en la Isla del Príncipe Eduardo (comunicación personal, 14 de noviembre, 2019; Health PEI, 2016).

La diferencia entre el protocolo de Nueva Escocia y el de **Terranova** es la siguiente (McKim, 2018) :

- Midazolam 2,5-10mg IV durante 1-2 minutos con la opción de repetirlo una sola vez (dosis más baja de midazolam que en Nueva Escocia)
- Repetición de propofol 1.000mg IV en lugar de 500mg IV si se requiere una segunda dosis.

### Quebec

Dado que la AMM fue legalizada en Quebec en 2015, antes de en cualquier otro lugar de Canadá, el protocolo de Quebec fue el primero disponible en el país. Sólo la opción intravenosa de AMM está actualmente permitida en Québec (Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, 2017):

- Midazolam en una dosis de 5-10mg por vía intravenosa durante 2 minutos
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%.
- 40mg de lidocaína al 2% durante 30 segundos (si el paciente es alérgico a la lidocaína, sulfato de magnesio 1.000 mg IV durante 5 minutos).
- Lavado con 10mL de cloruro de sodio al 0,9%
- Propofol en una dosis de 1.000mg IV durante 5 minutos para inducir el coma. Si el paciente es alérgico al propofol, la alternativa es el fenobarbital a una dosis de 3.000 mg IV en 5 minutos.
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%
- 30mg de cisatracurio después de la inducción del coma. Si no se dispone de cisatracurio, se administran 200 mg de rocuronio IV.
- Lavado con 10mL de cloruro sódico al 0,9%.

### Ontario

No existe un protocolo estandarizado en Ontario. El muestreo de algunos protocolos en toda la provincia reveló el uso de medicamentos estándar en diferentes dosis y tiempos de administración:

- El ansiolítico midazolam en dosis de 2,5-20 mg en bolo IV o durante 1 minuto.
- El anestésico local lidocaína al 2% en dosis de entre 40 y 60mg IV durante 30 segundos. Si el paciente es alérgico a la lidocaína, en algunos protocolos se utiliza sulfato de magnesio 1.000mg IV durante 5 minutos,
- Propofol 1.000mg IV en bolo o durante 2-5 minutos o fenobarbital 3,000mg IV durante 5 minutos para inducir el coma.
- El agente bloqueador neuromuscular cisatracurio 30-40mg IV durante 10-30 segundos o rocuronio 200mg.

Además de los fármacos estándar, se incluyeron opioides en varios protocolos. Algunos de los opioides sugeridos o recomendados y sus dosificaciones:

- Morfina 5-10mg IV cada 10 minutos según sea necesario para la analgesia o la dificultad respiratoria.
- Fentanilo 100mcg IV durante 5-10 segundos
- Fentanilo 200-500mcg IV
- Hidromorfona 4-10mg en bolo o cada 10 minutos según necesidad.

Otro aspecto de uno de los protocolos de Ontario fue el uso de bupivacaína opcional 400mg IV durante 1 minuto para inducir la asistolia.

### **Manitoba**

Manitoba cuenta con una prescripción normalizada de AMM por vía intravenosa:

- El ansiolítico midazolam a una dosis de 10mg en bolo
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9% vía intravenosa
- 100mg de lidocaína al 2% IV (en caso de alergia sulfato de magnesio 1.000mg diluidos en 10ml con solución salina normal por vía IV lenta durante 5 minutos).
- Propofol 500 mg IV para inducir el coma (si alergia utilizar fenobarbital 300mg diluido en 50ml de suero salino normal, IV durante 5 minutos)
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%
- 300mg de rocuronio IV después de la inducción del coma (si alergia utilice pancuronio 16mg IV en bolo)
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%
- Una segunda dosis de propofol 500 mg IV en el transcurso de 10 minutos (en caso de alergia, ver anterior)
- Lavado con 10 ml de cloruro de sodio al 0,9%
- Una tercera dosis de propofol de 500mg IV puede ser utilizada si el facultativo lo estima necesario (en caso de alergia, ver anterior)

### **Saskatchewan**

El protocolo para la administración intravenosa de AMM en Saskatchewan es el siguiente (Saskatchewan Health Authority, 2019):

- Midazolam a una dosis de 10mg IV durante 30 segundos
- 40mg de lidocaína al 2% durante 30 segundos
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%
- 1.000mg de propofol administrado lentamente
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%
- 200mg de rocuronio por administración rápida
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%
- 400 mg de bupivacaína intravenosa.

## Alberta

Existe un protocolo de medicación AMM en Alberta (Alberta College of Pharmacy, 2017):

- Midazolam a una dosis de 2,5-10mg durante 2 minutos
- 40mg de lidocaína al 1% o 2% por vía intravenosa durante 30 segundos. En caso de alergia a la lidocaína, se administran 1.000mg de sulfato de magnesio durante 5 minutos
- Propofol durante 2,5 minutos a una dosis de 1.000mg 2 minutos después de la administración de lidocaína o magnesio
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%
- Se puede administrar una segunda dosis de propofol de 500mg IV si es necesario. En caso de alergia al propofol, se inyecta fenobarbital a una dosis de 3000mg IV durante 5 minutos.
- Si necesario, se puede administrar una dosis adicional de 3000mg de fenobarbital
- Lavado con 10mL de cloruro sódico al 0,9%
- 200mg de rocuronio IV mediante inyección rápida
- Si no está disponible, 30 mg de cisatracurio por inyección rápida IV

Los opioides son opcionales en el protocolo. Las opciones de premedicación enumeradas incluyen fentanilo a 25-500mcg IV durante 1-2 minutos, sufentanilo a 10-50mcg IV durante 1-2 minutos, o remifentanilo a 10-1.000mcg IV durante 1-2 minutos.

## Columbia Británica

En Columbia Británica se utiliza un protocolo provincial estandarizado. La administración intravenosa de AMM se hace con un ansiolítico, un anestésico local, un agente inductor del coma y un agente de bloqueo neuromuscular en secuencia IV (Daws & Reggler, 2016):

- Midazolam a una dosis de 2,5-10mg durante 2 minutos
- Lavado con 10ml de cloruro de sodio al 0,9%
- 40mg de lidocaína durante 30 segundos
- No se da ninguna alternativa a la lidocaína. Una segunda dosis de midazolam 2,5-10mg puede administrarse antes de la lidocaína si necesario. En la práctica, los facultativos han administrado tanto midazolam como lidocaína IV
- Lavado con 10 ml de cloruro de sodio al 0,9%
- Propofol a una dosis de 1.000mg
- Una segunda dosis de 1.000mg de propofol puede ser administrada si la primera dosis no fue suficiente para inducir un coma médico. La alternativa al propofol, aunque rara vez utilizada, es el fenobarbital 3.000mg en 30 ml de solución salina durante 5 minutos
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%
- 200mg de rocuronio
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%

- En 2019, se añadió la bupivacaína como medicación adicional opcional para los protocolos de la Columbia Británica en una dosis de 400 mg durante 30-60 segundos (College of Physicians and Surgeons of British Columbia, 2019)

### **Yukón, Territorios del Noroeste, Nunavut**

En Yukón, el protocolo consiste en:

- Midazolam IV 2,5-10mg durante 2 minutos
- 40mg de lidocaína IV durante 30 segundos
- En caso de alergia a la lidocaína, se administran 1.000mg de sulfato de magnesio durante 5 minutos
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%
- Propofol en una dosis de 1.000mg IV mediante inyección lenta durante 5 minutos. Si no se puede confirmar el coma, se puede administrar una dosis adicional de 500mg por inyección lenta durante 5 minutos. En caso de alergia al propofol, se inyecta fenobarbital a una dosis de 3.000mg IV durante 5 minutos.
- Si necesario, se puede administrar una dosis adicional de 3.000 mg de fenobarbital.
- Lavado con 10 ml de cloruro de sodio al 0,9%
- 200mg de rocuronio por inyección rápida.
- Si no se dispone de rocuronio, pueden inyectarse rápidamente 30 mg de cisatracurio.
- Lavado con 10mL de cloruro sódico al 0,9%

Los Territorios del Noroeste tienen los '*Protocolos provisionales de medicación para la ayuda médica a morir de los Territorios del Noroeste*' como norma para todos los medicamentos utilizados en AMM (Gobierno de los Territorios del Noroeste, 2018). Este protocolo está en la actualidad disponible para los profesionales implicados en procesos de AMM, así como para farmacias autorizadas:

- El ansiolítico midazolam en una dosis de 2,5-10 mg IV durante 2 minutos, con opción de repetir la dosis
- Lidocaína 40mg IV durante 30 segundos, con opción de una repetición o, en caso de alergia, sulfato de magnesio 1.000mg (diluido con solución salina normal) IV durante 5 minutos
- Lavado con 10 ml de cloruro de sodio al 0,9%
- Propofol 1.000mg IV durante 5 minutos, con una dosis adicional de 500mg IV durante 2,5 minutos o, en caso de alergia, fenobarbital 3.000mg (diluido en solución salina normal) IV durante 5 minutos, con opción de repetir la dosis
- Lavado con 10 ml de cloruro sódico al 0,9%
- Rocuronio 200mg vía inyección IV rápida, con opción de repetir la dosis o, en caso de alergia, cisatracurio 30mg por inyección rápida IV, con opción de repetir la dosis
- Lavado con 10ml de cloruro sódico al 0,9%

En el caso de Nunavut, se revisaron varios protocolos que luego fueron adaptados a las necesidades de Nunavut, según Donna Mulvey, directora territorial de farmacia del Departamento de Salud (comunicación personal, 2 de octubre de 2019):

- El ansiolítico midazolam a una dosis de 10mg IV durante 5-10 segundos.

- Después de haber esperado 3-5 minutos, 60mg de lidocaína IV durante 5-10 segundos
- Después de esperar 10-15 segundos, 1.000mg de propofol IV durante 2-3 minutos
- 200 mg de rocuronio administrados IV durante 30 segundos
- 400 mg de bupivacaína al 0,5% pueden administrarse IV en 30-60 segundos, pero es opcional.

## 5. Farmacología y fisiología

La medicación habitual incluye un ansiolítico (midazolam), un anestésico local (lidocaína), un agente inductor del coma (propofol o barbitúrico), y un agente bloqueante neuromuscular (rocuronio, cisatracuro, atracurio, vecuronio). Los fármacos coadyuvantes utilizados incluyen opioides (morfina, fentanilo, hidromorfona) para sedación y depresión respiratoria. Otros medicamentos utilizados son la bupivacaína para inducción de asistolia y metoclopramida para las náuseas.

Para estos agentes farmacológicos se analizará el mecanismo de acción, los efectos fisiológicos, las dosis terapéuticas y la velocidad de la inyección, la dosificación para la AMM y los efectos secundarios.

### **Agentes inductores del coma: propofol y barbitúricos.**

#### **Propofol**

Propofol es un anestésico general de corta duración. El mecanismo de acción propuesto es la depresión generalizada del sistema nervioso central resultante del agonismo del receptor GABA(A) y de la posible inhibición de los receptores NMDA (Kotani, Shimazawa, Yoshimura, Iwama, & Hara, 2008).

Sus efectos se pueden resumir de la siguiente forma (Abola, Geralemou, Szafran, & Gan, 2017):

*Sistema nervioso central:* produce una depresión generalizada del SNC. Tiene propiedades neuroprotectoras y anticonvulsivas. Disminuye el flujo de sangre en el cerebro, la presión intracraneal, y la velocidad de consumo de oxígeno por el cerebro. Propofol también provoca la supresión de las pulsaciones en el electroencefalograma.

*Cardiovascular:* disminuye significativamente la resistencia del sistema vascular, el ritmo cardiaco y el volumen sistólico.

*Respiratorio:* conduce a una depresión respiratoria dependiente de la dosis (que va desde la disminución del volumen corriente y el aumento de la frecuencia respiratoria hasta la apnea) y es un potente broncodilatador. Propofol también mitiga la respuesta del cuerpo a la hipoxia y la hipercapnia.

Propofol es un fármaco muy versátil que puede utilizarse como sedante para la inducción de la anestesia, así como para la inducción del coma en pacientes críticamente enfermos. La dosis utilizada depende del contexto. Para la inducción de la anestesia general, la dosis terapéutica sugerida en el entorno clínico de rutina es de 2-2,5 mg / kg para adultos sanos con una puntuación ASA de 1-2 y pacientes menores de 55 años (Pharmascience, 2017). La velocidad de inyección sugerida es de 40 mg de propofol cada 10 segundos con un inicio de acción de un tiempo de

circulación brazo-cerebro, en promedio aproximadamente 40 segundos (Pharmascience, 2017; Liew, Joffe y Coursin, 2012). El perfil farmacocinético de propofol se caracteriza por un inicio rápido y un tiempo medio predecible sensible al contexto (Abola, Geralemou, Szafran y Gan, 2017). La ED95 (la dosis requerida para lograr el efecto deseado en el 95% de la población) para el propofol es de aproximadamente 2,56 mg / kg calculado en base a la masa de tejido magro (Leslie & Crankshaw, 1990). La dosis para la AMM es de 5 a 10 veces la dosis normal para la inducción de la anestesia general.

Los efectos adversos comunes incluyen dolor en la inyección en aproximadamente el 60-70% de los pacientes (si propofol es el único fármaco administrado periféricamente), hipotensión dependiendo de la dosis, apnea y movimientos corporales involuntarios (Jalota et al, 2011; Marik, 2004; (Pharmascience,2017). Otro efecto adverso es el desarrollo de fenómenos similares a convulsiones inducidos por propofol, cuya incidencia se estima en 1 de 47.000 (Hickey, Martin y Chuidian, 2005).

Un efecto adverso poco común de propofol es la anafilaxia. Esto se ha observado principalmente con formulaciones que contienen metabisulfito (Marik, 2004). Un efecto adverso asociado con la alergia a metabisulfito o la administración de dosis altas de propofol es una serie de hallazgos clínicos denominados "síndrome de jadeo". Este síndrome incluye depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica, respiración entrecortada y niveles elevados de alcohol bencílico y sus metabolitos en la orina y la sangre (Liew, Joffe y Coursin, 2012). Las respiraciones jadeantes pueden ser preocupantes para la familia del paciente y, por lo tanto, son un efecto adverso con el que los médicos deben estar familiarizados.

Otro efecto adverso poco común de la administración de propofol es el desarrollo del síndrome de infusión de propofol (SIPR), que no es relevante en el contexto de la AMM (Abola, Geralemou, Szafran y Gan, 2017).

### **Barbitúricos (fenobarbital, tiopental)**

Los efectos de los barbitúricos incluyen sedación, hipnosis y prevención de convulsiones (Sandoz Canadá, 2015). Los barbitúricos actúan sobre el receptor GABA(A), lo que resulta en una depresión generalizada del SNC (Lewis y Adams, 2019).

Sus efectos se pueden resumir de la siguiente manera (Abola, Geralemou, Szafran y Gan, 2017):

*Sistema nervioso central:* provocan una depresión generalizada del SNC. También tienen propiedades anticonvulsivas y son neuroprotectores. Disminuyen el flujo sanguíneo cerebral, la presión intracraneal y la tasa de consumo de oxígeno por el cerebro. También se ha observado que el tiopental provoca la supresión de las pulsaciones en el encefalograma.

*Cardiovascular:* disminuyen la presión arterial media, el tono vascular venoso y el ritmo cardíaco.

*Respiratorio:* provocan depresión respiratoria dependiente de la dosis.

La dosis terapéutica para la sedación con fenobarbital, barbitúrico de acción prolongada, es de 30-120 mg/día en 2-3 dosis divididas con un máximo de 400 mg/día (Gennaro, 1995, citado en Organización Mundial de la Salud, 2001). El inicio de acción para la administración intravenosa es de 5 minutos y el efecto máximo ocurre después de 15 minutos

(West-Ward Pharmaceuticals Corp., 2018). La dosis en AMM en Canadá para el fenobarbital es 1.000-3.000 mg IV, administrados en el transcurso de 5 minutos.

Actualmente, el tiopental no está disponible en América del Norte. El tiopental es un análogo del tiobarbital. La dosis terapéutica para la inducción de la anestesia general para el tiopental es de 3-6 mg/kg (Yoo et al., 2015). La variabilidad entre pacientes determina la dosis de inducción requerida. La dosis para la AMM en los Países Bajos es de 2.000 mg IV administrados en el transcurso de 5 minutos o en Colombia de 30mg/kg durante 30-45 segundos (Ministro de Salud y Protección Social, 2015). Actualmente, el tiobarbital solo se usa en Bélgica para la AMM en una dosis de 2.000mg de tiobarbital diluido en 20ml de solución salina normal (De Laat, De Coninck, Derycke, Huysmans y Coupez, 2018).

Los efectos adversos de todos los barbitúricos utilizados en el marco de la AMM incluyen hipotensión, somnolencia, depresión del impulso respiratorio y coma (Lewis & Adams, 2019). La administración accidental de tiopental en una arteria puede provocar la formación de cristales y el subsiguiente vasoespasmó, la formación de trombos, dolor y necrosis tisular (Abola, Geralemou, Szafran, & Gan, 2017). Aunque tiopental no está disponible actualmente en Norteamérica, es importante tener en cuenta que todos los barbitúricos pueden formar un precipitado con el agente bloqueador neuromuscular, si se ha producido un lavado inadecuado de la vía intravenosa con solución salina (KNMP & KNMG, 2012). Las directrices holandesas para la AMM mencionan el dolor provocado por la inyección de barbitúricos como otro efecto adverso de estos fármacos. Según Abola, Geralemou, Szafran y Gan (2017), metohexital suele inducir dolor, mientras que tiopental principalmente es doloroso si se inyecta fuera de la vena en el tejido subcutáneo.

### **Anestésicos locales - Lidocaína**

La lidocaína es un anestésico local del tipo amida e inhibe el inicio y la conducción de los impulsos nerviosos mediante el bloqueo de los canales de sodio activados por voltaje en las membranas neuronales (Lin & Liu, 2017).

Sus efectos pueden resumirse como sigue (Lin & Liu, 2017):

*Sistema nervioso central:* los anestésicos locales atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. Los efectos sobre el SNC están determinados por la concentración plasmática del anestésico local. Pueden producirse leves alteraciones sensoriales a bajas concentraciones plasmáticas.

*Cardiovascular:* hipotensión, disritmias y depresión miocárdica. Todos los anestésicos locales afectan al sistema de conducción del corazón a través de una inhibición de los canales de sodio dependiente de la dosis.

*Respiratorio:* hipertensión arterial pulmonar. Esto sólo ocurre a dosis tóxicas y no es relevante en la dosificación clínica rutinaria o en el marco de la AMM.

A las dosis bajas utilizadas, los efectos adversos de los anestésicos locales son increíblemente raros. La toxicidad de los anestésicos locales depende de la dosis y se manifiesta desde el mareo, el tinnitus y el entumecimiento perioral, hasta las convulsiones, la sedación excesiva, el coma y la parada respiratoria y cardiaca (Yin y Liu, 2017).

La lidocaína se utiliza a menudo para reducir el dolor asociado a la inyección de agentes como propofol o fenobarbital, aunque una revisión sistemática realizada en 2011 por Joleta et al. afirmó que uno de los métodos más eficaces para disminuir el dolor de la inyección era utilizar una vena más grande o realizar un tratamiento previo con lidocaína solo en combinación con un bloqueo de Bier modificado para las venas más pequeñas de la mano. Un metanálisis Cochrane posterior realizado por Euasobhon et al. en 2016, que incluía a más de 10.000 pacientes, confirmó que proporcionar lidocaína por cualquier medio para reducir o prevenir el dolor inducido por el propofol es mejor que no proporcionar lidocaína. En Canadá, se administran entre 20 y 100mg de lidocaína IV en bolo o durante 30 segundos como parte de la dosificación de la AMM.

### **Agentes de bloqueo neuromuscular**

Los agentes bloqueantes neuromusculares de elección son relajantes musculares no despolarizantes, que inhiben eficazmente los receptores de acetilcolina en la membrana postsináptica para paralizar el músculo esquelético (Naguib, Lien y Meistelman, 2014).

Sus efectos pueden resumirse como sigue (Brull, 2017; Cheong & Wong, 2000):

*Sistema nervioso central:* no se han notificado efectos sobre el SNC.

*Cardiovasculares:* rocuronio y cisatracurio, ambos utilizados en AMM, tienen un efecto cardiovascular mínimo. Los efectos vagolíticos y simpaticomiméticos directos sólo los presenta el pancuronio.

*Respiratorio:* todos los agentes de bloqueo neuromuscular paralizan los músculos esqueléticos, provocando eficazmente apnea.

*Otros:* rocuronio se asocia a dolor en la inyección.

Todos los agentes bloqueantes neuromusculares utilizados en la AMM se consideran de acción intermedia con una duración de 20-50 minutos (Naguib y Lien, 2004). Las dosis terapéuticas en mg/kg son de 0,6-1 para rocuronio y de 0,15-0,2 para cisatracurio. Lo más habitual es utilizar rocuronio o cisatracurio para la AMM en Norteamérica. La ED95 para el rocuronio es de 0,305mg/kg y para el cisatracurio de 0,04mg/kg (Naguib, Lien y Meistelman, 2014).

Las dosis sugeridas para AMM son aproximadamente 10 veces la ED95 para una persona de 70 kg o 200mg de rocuronio, 30mg de cisatracurio y 100 mg de atracurio. Colombia utiliza vecuronio, con una dosis terapéutica de 0,1-0,2mg/kg, a razón de 1 mg/kg en 90 segundos para la AMM (Naguib, Lien, & Meistelman, 2014; Ministro de Salud y Protección Social, 2015). Bélgica también hace uso del mivacurio de acción corta como alternativa a los agentes bloqueantes neuromusculares más comunes, con dosis terapéuticas de 0,2-0,25 mg/kg, a 20mg para AMM (Naguib, Lien, & Meistelman, 2014; De Laat, De Coninck, Derycke, Huysmans, & Coupez, 2018).

Los efectos adversos o los agentes bloqueantes neuromusculares varían según el agente elegido (Naguib, Lien, & Meistelman, 2014): Hipotensión con la administración de atracurio y mivacurio relacionada con la liberación de

histamina; bradicardia o raramente asistolia tras la administración de vecuronio o atracurio y un riesgo poco frecuente de anafilaxia con rocuronio y atracurio.

## **Fármacos coadyuvantes**

### **Ansiolíticos**

Aunque las directrices holandesas no recomiendan el uso de benzodiazepinas para inducir la inconsciencia en la AMM, hablan de su uso como ansiolíticos y como premedicación en la AMM por vía intravenosa (KNMP & KNMG, 2012). El medicamento más utilizado para este fin es el midazolam, una benzodiazepina de acción corta. Las benzodiazepinas se unen a receptores específicos en la neurona GABA postsináptica dentro del SNC y conducen a la potenciación del efecto inhibitor del GABA (Abola, Geralemou, Szafran, & Gan, 2017).

Sus efectos pueden resumirse como sigue (Abola, Geralemou, Szafran, & Gan, 2017):

*Sistema Nervioso Central:* sedación y la ansiolisis. El efecto depresor del SNC de benzodiazepinas depende de la dosis, siendo necesaria una ocupación del 30-50% del receptor para la sedación, mientras que una ocupación del 20% del receptor es suficiente para la ansiolisis. Debido al efecto techo de benzodiazepinas, no se puede lograr la supresión de ráfagas o un EEG isoeléctrico. Las benzodiazepinas también tienen propiedades anticonvulsivas.

*Cardiovasculares:* mínima disminución de la resistencia vascular sistémica. Este efecto es menor, ya que los reflejos homeostáticos se conservan con la administración de benzodiazepinas.

*Respiratorio:* deprimen el impulso respiratorio central y disminuyen los reflejos de las vías respiratorias superiores.

La dosis habitual de midazolam para fines de ansiolisis es de 0,5-2 mg por vía intravenosa durante 2 minutos con un ajuste lento hasta que surta efecto (Waring et al., 2003). Con esta dosis, el midazolam rara vez produce depresión respiratoria. En la AMM, la dosis en los protocolos oscila entre 2,5-20 mg IV. En esos casos, el midazolam IV debe ser administrado en bolo IV o durante 2 minutos. El inicio de la acción, cuando se administra por vía intravenosa, es rápido y el tiempo hasta el efecto máximo es de 2-3 minutos (Abola, Geralemou, Szafran y Gan, 2017).

Los efectos adversos incluyen bradipnea debido a la depresión del impulso respiratorio central, somnolencia y disminución del volumen corriente. Este efecto puede ser complementario al propofol en el contexto de la AMM, y es poco probable que afecte negativamente al paciente en la AMM cuando los medicamentos se administran en rápida sucesión. A pesar de su hidrosolubilidad, midazolam también puede provocar dolor con la inyección debido a su formulación ácida (Abola, Geralemou, Szafran y Gan, 2017). Los efectos adversos poco frecuentes incluyen la anafilaxia.

### **Opioides**

Los opioides incluyen la morfina, el fentanilo, la hidromorfona, el sufentanilo y el remifentanilo. Los opioides actúan sobre los receptores específicos de opioides en el SNC y los tejidos periféricos para producir efectos analgésicos. Los

agonistas opioides puros, como la morfina, el fentanilo y la hidromorfona, estimulan los receptores mu y tienen los efectos analgésicos más potentes (Trescot, Datta, Lee y Hansen, 2008).

Los efectos de los opioides pueden resumirse de la siguiente manera (Dahan, Niesters, Smith, & Overdyk, 2017):

*Sistema nervioso central:* pueden provocar efectos difusos en el SNC, como mareos, euforia o disforia, sedación, somnolencia, alucinaciones y disfunción cognitiva (pérdida de memoria, incapacidad de concentración).

*Cardiovascular:* afectan al sistema cardiovascular tanto a nivel central como periférico. A nivel central, este efecto está relacionado con la activación de los núcleos vagales y la depresión de las áreas vasomotoras en el tronco cerebral. A nivel periférico, los opioides pueden provocar hipotensión ortostática, bradicardia leve y una reducción de la resistencia sistémica y pulmonar cuando se administran a la dosis clínica habitual. Si se administran a dosis supraclínicas, los opioides pueden provocar una depresión miocárdica directa y una dilatación arterial y venosa.

*Respiratorio:* provocan una depresión respiratoria central y una disminución del tono muscular en las vías respiratorias superiores debido a la inhibición de las neuronas implicadas del tronco cerebral (Dahan, Niesters, Smith y Overdyk, 2017). Además, los opioides deprimen los reflejos de quimio y excitación, lo que provoca una respuesta retardada y más débil a la obstrucción de las vías respiratorias superiores. La administración rápida de opioides potentes en el contexto de la anestesia también puede provocar rigidez del músculo esquelético, lo que puede contribuir a la insuficiencia respiratoria.

En el caso de los opioides intravenosos, la dosis terapéutica depende de la indicación. El inicio de la acción de la morfina intravenosa se produce en 5 minutos, con un tiempo hasta el pico de 20 minutos (Aubrun, Mazoit y Riou, 2012). Para el fentanilo IV, el inicio es inmediato con efectos que duran entre 1/2 y 1 hora (Sandoz Canada Inc., 2018). La hidromorfona IV tarda 5 minutos en iniciar su acción con un tiempo hasta el pico de 10-15 minutos (Ganzberg & Haas, 2017). Remifentanilo por vía intravenosa tiene un inicio de acción de 1 a 2 minutos con concentraciones en sangre de remifentanilo que disminuyen en un 50% en 3-6 minutos (Abbott, 2001). Sufentanilo tiene un rápido inicio de acción con una rápida recuperación en comparación con fentanilo (Akorn Inc, 1995). Las dosis utilizadas en la AMM son variadas: la morfina se utiliza a razón de 5-10mg IV o 5-10mg IV cada 10 minutos según sea necesario, fentanilo se utiliza a razón de 25-500mcg IV en segundos o minutos, sufentanilo a razón de 10-50mcg IV en 1-2 minutos, o el remifentanilo a 10-1000mcg IV durante 1-2 minutos (en Canadá) o a 25mcg/kg de fentanilo durante 30-45 segundos (en Colombia según la publicación de 2015 del Ministro de Salud y Protección Social), y la hidromorfona a 4-10mg IV o 4-10mg IV cada 10 minutos según sea necesario.

Los efectos adversos incluyen depresión respiratoria, sedación y náuseas/vómitos. A efectos de la AMM los clínicos utilizan estos fármacos por sus efectos sedantes y sus efectos sobre la depresión respiratoria. La administración de opioides también afecta a las capas de músculo liso del tracto gastrointestinal, lo que provoca un retraso en el vaciado gástrico, estreñimiento, distensión intestinal e íleo paralítico. Además, pueden causar retención urinaria aguda (Dahan, Niesters, Smith y Overdyk, 2017). Ni los efectos adversos gastrointestinales ni los urológicos son motivo de preocupación en el contexto de la AMM.

## Otros medicamentos

### Antieméticos

La metoclopramida inhibe los receptores de dopamina y serotonina en la zona desencadenante de los quimiorreceptores del SNC y aumenta la respuesta a la acetilcolina en el tejido del tracto gastrointestinal superior (Zabirowicz & Gan, 2019). Los efectos de la metoclopramida pueden resumirse como sigue (Zabirowicz & Gan, 2019):

*Sistema nervioso central:* puede provocar somnolencia e inquietud.

*Gastrointestinal:* previene y trata las náuseas y los vómitos. También mejora la motilidad gastrointestinal y acelera el vaciado gástrico.

En el protocolo holandés, se incluye como antiemético de elección (KNMP & KNMG, 2012). La metoclopramida sólo se menciona en un protocolo de Ontario, como agente a administrar antes de los opioides, supuestamente para disminuir los efectos secundarios de los mismos. La dosis terapéutica es de 10-20 mg IV, con un inicio de acción de 1 a 3 minutos, un tiempo de pico de 1 a 2 horas para los adultos y una duración de acción de 1 a 2 horas (Baxter Healthcare Corporation, 2009). Sin embargo, varios estudios han demostrado que no hay un efecto antiemético clínicamente significativo con 10 mg. Un estudio publicado en el BMJ en 2003 defendió el uso eficaz de metoclopramida a una dosis de 25-50mg con mínimos efectos secundarios, entre los que se incluyen efectos extrapiramidales, como la distonía (Wallenborn et al., 2006; Zabirowicz & Gan, 2019).

### Agentes inductores de paro cardíaco – Bupivacaína

En algunos protocolos de Ontario, el anestésico local bupivacaína se utiliza opcionalmente para inducir la asistolia. En 2019, se añadió como complemento opcional en el protocolo de Columbia Británica a discreción del prescriptor como agente inductor de paro cardíaco a una dosis de 400 mg. Bupivacaína es un anestésico local del grupo amida e inhibe el inicio y la conducción de los impulsos nerviosos mediante el bloqueo de los canales de sodio activados por voltaje en las membranas neuronales (Lin y Liu, 2017). Bupivacaína se utiliza ampliamente para la anestesia local y regional en la práctica habitual.

Los efectos de los anestésicos locales se han resumido previamente en la sección sobre la lidocaína y no se reiterarán. Sin embargo, es importante señalar que la bupivacaína tiene varias características que pueden potenciar su cardiotoxicidad y predisponer a arritmias y colapso cardiovascular. La cardiotoxicidad de bupivacaína se ve potenciada por la mayor afinidad de unión a los canales de sodio en comparación con lidocaína y su lenta disociación de los canales de sodio durante la diástole. También tiene un mayor efecto depresor miocárdico directo (Lin y Liu, 2017).

Bupivacaína también se ha asociado a complicaciones del SNC (por ejemplo, ansiedad, mareos, convulsiones). En el uso clínico rutinario, bupivacaína por vía intravenosa está contraindicado debido a los informes de paro cardíaco y/o muerte (Pfizer Canadá, 2019); sin embargo, este efecto es la razón por la que este medicamento se utiliza en algunos protocolos de AMM, a una dosis de 400mg IV administrados durante 30-60 segundos.

## 6. Recomendaciones

Como AMM en Canadá es y seguirá siendo facilitada por una variedad de facultativos, resulta de suma importancia una directriz nacional basada en la evidencia, fácil de usar y que dé como resultado la muerte rápida del paciente. Antes de discutir nuestras recomendaciones para los protocolos de medicación, abajo sigue un planteamiento sobre la seguridad en la medicación y administración de medicamentos.

### a. Seguridad de los medicamentos

Wahr y al. (2017) en un artículo del British Journal of Anesthesia afirmó que se producen errores en la administración de medicamentos en el 5,3% de las cirugías, errores considerados prevenibles en el 70% de los casos. Los errores comunes de medicación incluyen una dosificación incorrecta debida a un error de cálculo de la dosis o de la concentración, así como la sustitución de fármacos debido a intercambiode jeringuillas o viales. Hay pocos ensayos aleatorios controlados que demuestren que una técnica específica es más eficaz que otra para reducir los errores de medicación. Este documento de 2017 hizo 35 recomendaciones basadas en su revisión sistemática, que también examinó una directriz canadiense del Instituto para Prácticas Seguras de Medicación (Institute for Safe Medication Practices, 2015). Estas recomendaciones incluyeron entre otras:

- 1) etiquetar cada medicamento con nombre, fecha y concentración
- 2) desechar inmediatamente las jeringuillas sin etiquetar
- 3) preferiblemente utilizar viales de un solo uso
- 4) utilizar etiquetas de alerta alta para medicamentos concentrados o de alto riesgo
- 5) la forma más segura de reducir un error de medicación es que el facultativo proveedor prepare jeringuillas con viales del fabricante siguiendo las buenas prácticas mencionadas anteriormente, pero sólo si lo suele hacer habitualmente. Las jeringuillas preparadas por el fabricante o la farmacia son una alternativa adecuada para los proveedores que no están acostumbrados a esta práctica.
- 6) tener un procedimiento para los medicamentos no utilizados

Aunque estas recomendaciones se hicieron para el entorno de los quirófanos, las mejores prácticas dictarían la incorporación de algunas de las recomendaciones para entornos fuera de las salas de operaciones. Recomendamos un etiquetado claro de las jeringuillas para evitar situaciones como la administración de un agente bloqueador neuromuscular antes de un sedante en un proceso de AMM. Además, una etiqueta de alerta máxima para el agente bloqueador neuromuscular facilitará la seguridad de la medicación. El precargado y etiquetado de las jeringuillas por la farmacia disminuiría la posibilidad de error del proveedor y disminuiría la eventual administración de dosis incorrectas y potencialmente ineficaces. Si las jeringuillas precargadas están proporcionadas como parte de los kits específicos para AMM, recomendamos que se coloque cinta adhesiva en los viales vacíos de medicamento junto con sus respectivas jeringuillas para una identificación y seguridad adicionales. Según la experiencia de los expertos, también recomendamos en el protocolo el uso de jeringuillas de diferentes tamaños para diferentes medicamentos y así tener una segunda señal visual además del etiquetado del fármaco para mantener todos los medicamentos separados.

En la mayoría de las provincias, se recomienda una provisión adicional de todos los medicamentos intravenosos para que esté disponible en el momento de la administración, por lo que a menudo se entregan 2 kits AMM al médico. Además, los medicamentos no utilizados deben devolverse a una farmacia o desecharse; no se deben reutilizar. Fomentamos esta práctica por razones de seguridad. En lo posible, el segundo kit no se debe preparar para evitar un posible desperdicio si no se necesita. Este protocolo está diseñado para proporcionar mensajes claros y directos sobre qué medicamentos usar y cómo, para facilitar la práctica de todos los proveedores de AMM en Canadá. En consecuencia, hemos eliminado las indicaciones de dosis de medicamentos y la división de medicamentos en varias dosis.

## **b. Administración de los medicamentos**

Un buen acceso intravenoso es fundamental en el contexto de la AMM. A menos que un paciente tenga un catéter central introducido periféricamente (CCIP), se recomienda fuertemente dos sitios de catéter intravenoso de mayor calibre (es decir, evite las vías intravenosas de calibre 24 y los kits de agujas de mariposa). Se debe comprobar que ambos catéteres intravenosos estén en la posición correcta dentro del lumen de la vena antes de proporcionar la AMM. Esto se puede hacer con una descarga de solución salina de una sola vez o el uso de una solución intravenosa por "goteo".

En cualquier circunstancia, cuando un medicamento esencial no esté provocando un efecto terapéutico deseado, lo más probable es que la intravenosa haya migrado intersticial. Los medicamentos utilizados en el segundo kit deben ser iguales a los del primero y administrados en el mismo orden, pero a través de una vía intravenosa diferente. Toda variación es innecesaria y presenta riesgos innecesarios. Consulte las pautas de CAMAP sobre "Fallos en los procesos de AMM en Canadá" para más información sobre la pérdida de acceso vascular.

La mayoría de los protocolos recomiendan el lavado de vías intravenosas periféricas, tubos de extensión o adaptadores con 10 ml de solución salina normal después de cada medicamento, con especial énfasis en el lavado entre el agente inductor del coma y el agente bloqueador neuromuscular. El lavado tiene el fin de evitar la mezcla de soluciones incompatibles o de limpiar la acumulación de sangre en el lumen del catéter (RNAO, 2005). En el contexto de la AMM, esto último no es relevante. Aunque se sabe que la precipitación de barbitúricos y agentes bloqueadores neuromusculares se produce debido a interacciones ácido-base, es importante tener en cuenta que esto no es así para el propofol y los agentes bloqueadores neuromusculares (Vuyk, Sitsen y Reekers, 2014). De ello se deduce que el lavado entre los diferentes medicamentos defendidos en estas recomendaciones y para este propósito no son necesarios.

Parece que el lavado antes y después de la administración de medicamentos también tiene sus raíces en guías de enfermería publicadas. El lavado previo a la administración del medicamento confirma permeabilidad y proporciona una superficie intraluminal limpia mientras que el lavado después de la administración de la medicación evita depósitos de fármaco en la línea periférica (Goossens, 2015). En procesos de anestesia, la administración de fármacos para la inducción a través de vías intravenosas periféricas requiere una vía abierta pero no utilizan un lavado salino normal entre cada medicamento. En tubos/adaptadores de un sólo uso para la AMM, no se aplica el lavado con los fines expuestos en las guías de enfermería. Añadiría pasos innecesarios. Si no se utiliza una línea recta, se puede

considerar un lavado con solución salina después de la administración de todos los medicamentos cuando se emplea un tubo intravenoso con longitud y volumen significativos.

El Instituto para Prácticas Seguras de Medicamentos en sus pautas para medicamentos IV (2015) afirman que los medicamentos intravenosos deben administrarse como "recomienda el fabricante, respaldado por evidencia en literatura biomédica revisada por pares, o de acuerdo con directrices institucionales aprobadas". Como todas las recomendaciones y pautas se hicieron para el entorno clínico y no para el contexto de la AMM, recomendamos para simplificación y facilidad de uso del protocolo, que se administren todos los medicamentos de forma IV.

### **c. Medicamentos esenciales**

Los pasos esenciales de un proceso de AMM incluyen coma, luego paro respiratorio seguido de paro cardíaco. Según KNMP y KNMG (2012), el tiempo entre paro respiratorio y paro cardíaco puede prolongarse hasta 20 minutos. Para evitar este lapso de tiempo, los medicamentos para la administración intravenosa de AMM deben abordar tanto el sistema respiratorio como cardíaco y por lo tanto incluir un agente inductor del coma, así como eventualmente un agente para inducir un paro cardíaco.

#### **Agentes inductores del coma**

Para lograr un coma inducido médicamente, es de suma importancia seleccionar un agente (y una dosificación) que reduzca significativamente la conciencia. Las características de un coma médicamente inducido son las descritas anteriormente por KNMP y KNMG (2012):

- Ausencia de respuesta a los estímulos verbales
- Depresión circulatoria (pulso lento y débil)
- Depresión ventilatoria (respiración lenta y superficial)
- Falta de reflejos de protección (p.ej. el reflejo de las pestañas)

Los agentes más comunes para la inducción del coma incluyen propofol o barbitúricos. Ambos, el propofol y los barbitúricos pueden causar dolor cuando se inyectan (KNMP y KNMG, 2012). Los barbitúricos también pueden formar un precipitado con el agente bloqueante neuromuscular si se ha producido un lavado inadecuado de la vía intravenosa con solución salina (KNMP y KNMG, 2012). Además, según KNMP y KNMG (2012), no se puede garantizar un efecto letal con tiopental. Esto contrasta con la fiabilidad de propofol para inducir el coma. El tiempo de recuperación de la depresión respiratoria también fue mucho más corto con tiopental que con propofol (Abola, Geralemou, Szafran, Gan, 2017). Los efectos inductores del coma de propofol dependen de la dosis, y a la dosis recomendada para la AMM, el coma debe persistir hasta el paro respiratorio y circulatorio.

Según Graham, Myles, Leslie, Chan, Paech, Peyton y Dawlatly (2011), propofol también era mucho más económico que tiopental, pero una vez más no se hicieron comparaciones con otros barbitúricos. La mayoría de los anestesiólogos, médicos de urgencias y de cuidados intensivos parecen más familiarizados con el propofol que con los barbitúricos, al contrario de los médicos generalistas. Sin embargo, los barbitúricos se consideran sustancias controladas que requieren más documentación, control administrativo y almacenamiento seguro.

En consecuencia, recomendamos que propofol sea el fármaco de elección de primera línea y la única opción para inducir el coma en un protocolo intravenoso para la administración de AMM. El debate en torno a que una verdadera alergia al propofol es una contraindicación y la razón para tender hacia un barbitúrico puede ser rebatido por dos razones: 1) La verdadera alergia al propofol es increíblemente rara con 1:60.000 casos de incidentes (Asserhøj, Mosbech, Krøigaard y Garvey, 2016) y 2) En los raros casos en que ocurriera una alergia, se podría argumentar que el paciente estaría ya muy sedado y/o amnésico después de la administración de midazolam.

## **d) Coadyuvantes con beneficio potencial**

### **Agentes de bloqueo neuromuscular**

La adición de un agente de bloqueo neuromuscular podría ser tema de debate. Un agente de bloqueo neuromuscular solo se puede administrar una vez que el paciente ya se encuentra en un coma inducido médicamente. Varios agentes no despolarizantes son utilizados en la AMM, en particular rocuronio y cisatracurio. La elección entre uno y otro, según sea un anestesiólogo o un médico de cuidados intensivos quien practica la AMM, parece estar relacionada con qué fármaco los profesionales médicos administran con más frecuencia y, por lo tanto, se sienten más cómodos (KNMP & KNMG, 2012). La administración de vecuronio en el protocolo colombiano se basa en la opinión experta expresada en un artículo de Lossignol (2008). El texto completo de este documento no está disponible y, por lo tanto, no se puede debatir. La preferencia de rocuronio o cisatracurio sobre vecuronio en Canadá se basa principalmente en la disponibilidad de estas drogas.

En las dosis utilizadas de propofol y barbitúricos en la AMM, la parada respiratoria probablemente ocurrirá incluso sin la administración de un agente de bloqueo neuromuscular. Algunos pacientes no tendrán una circulación eficaz antes de la administración de un agente bloqueador neuromuscular. También se puede argumentar que el lapso de tiempo entre la parada respiratoria y la parada cardíaca (incluso con agentes de bloqueo neuromuscular) es de aproximadamente 20 minutos, por lo que resulta más importante un agente para inducir la parada cardíaca que un agente de bloqueo neuromuscular. Dicho esto, puede haber un beneficio y seguridad en la redundancia de incluir un agente de bloqueo neuromuscular para asegurar y mantener el paro respiratorio más allá de los 20 minutos. Mientras que el regreso de la respiración antes del paro cardíaco es casi inexistente, éticamente no puede ser estudiado para justificar la eliminación de este fármaco bien establecido en la mayoría de los protocolos.

### **Benzodiazepinas**

Como ya se ha mencionado, las directrices holandesas no recomiendan el uso de benzodiazepinas para inducir la inconsciencia en la AMM. Sin embargo, las benzodiazepinas pueden utilizarse como ansiolíticos y como premedicación en AMM intravenoso (KNMP & KNMG, 2012).

El midazolam es la benzodiazepina más comúnmente utilizada para este propósito. Cuestionamos la limitación del uso de midazolam a sus propiedades ansiolíticas, especialmente en las dosis utilizadas en algunos protocolos canadienses que son mucho más altas que en las directrices holandesas. No obstante, las características de la población de pacientes y el uso previo de benzodiazepinas influirán en esta decisión según un artículo de Morita, Tei

y Inoue publicado en 2016 sobre el desarrollo de la tolerancia al midazolam en cuidados paliativos con administración prolongada.

El ED90 del midazolam con fines de sedación está actualmente bajo investigación, pero todavía en fase de reclutamiento de voluntarios, como indica un ensayo clínico registrado en ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov, 2019). El ED95 de midazolam con fines de amnesia es de aproximadamente 0.044mg/kg (Yan, Gao y Yue, 2016). El ED95 para midazolam requerido para borrar el recuerdo del dolor inducido por inyección de propofol fue de 0,061mg/kg en pacientes de 30-40 años, 0,049 mg/kg en pacientes de 40-50, 0,033mg/kg en pacientes de 50-60 años y 0,033mg/kg en pacientes de 60-70 años (Boku et al., 2016). Dado que uno de los principales argumentos de este trabajo es incluir el midazolam para la sedación y efectos amnésicos y la gran mayoría de los pacientes tienen más de 50 años, la DE95 utilizada en lo sucesivo es de 0,033mg/kg.

### **Anestésicos locales (agente inductor del pre-coma)**

De acuerdo a KNMP y KNMG (2012), tanto propofol como los barbitúricos pueden causar dolor cuando se inyectan. Rocuronio también puede provocar un dolor significativo en la inyección (Zhang, Wang, Wang y Wang). El anestésico local más común utilizado para aliviar el dolor de la inyección es lidocaína.

Como se expuso anteriormente, una revisión sistemática de Jalota et al. (2011) señaló que utilizar una vena de mayor diámetro, como la vena antecubital, fue uno de los métodos más eficaces para disminuir el dolor con la inyección de propofol. De acuerdo a un posterior metanálisis de Cochrane por Euasobhon et al. en 2016, no hubo diferencia entre dosis baja ( $\leq 20\text{mg}$  o  $\leq 0,2\text{mg/kg}$ ) y dosis alta ( $> 20\text{mg}$  o  $> 0,2 \text{ mg/kg}$ ) de lidocaína sola como pretratamiento, pretratamiento con oclusión venosa o con una mezcla de propofol-lidocaína. Sin embargo, al observar su análisis de subgrupos, hubo una diferencia estadística para los grupos de pretratamiento (dosis baja/alta y con/sin oclusión venosa) con una sugerencia de que la lidocaína sola en dosis bajas de pretratamiento ( $\leq 20\text{mg}$  o  $\leq 0,2 \text{ mg/kg}$ ) pareció proporcionar una eficacia menor. Aunque la diferencia en su análisis de subgrupo fue estadísticamente significativa para los subgrupos de pretratamiento, la heterogeneidad para este cálculo en particular fue bastante alta y, por lo tanto, no se podrían extraer de él conclusiones reales que respalden las conclusiones del autor. No se encontraron efectos adversos significativos a dosis inferiores a 1mg/kg.

Dado que la conclusión es que proporcionar lidocaína por cualquier medio, para reducir o evitar el dolor inducido por propofol, es mejor que no proporcionar lidocaína, la lidocaína continuará siendo un componente opcional de nuestra propuesta de guía nacional. Aunque la oclusión venosa ha demostrado un gran beneficio, la comodidad para los pacientes inmersos en un proceso de AMM debe ser la prioridad. Mezclarla con propofol puede ser un desafío para los proveedores fuera del ámbito hospitalario. Por otra parte, hubo un informe sobre un ensayo in vitro de coalescencia de gotas de aceite dependiente de la dosis -y del tiempo- 30 minutos después de la adición de 40mg de lidocaína al propofol con el efecto potencial de causar embolia pulmonar. Además, existía preocupación por la posible disminución de la concentración de propofol pasadas 3 horas después de la mezcla con 40 mg de lidocaína (Masaki, Tanaka y Nishikawa, 2003). Dados estos inconvenientes, recomendamos usar la lidocaína como pretratamiento en lugar de mezclarla. Como la dosis alta parece tener efectos secundarios mínimos cuando no se utiliza con oclusión venosa, en caso de utilizarse lidocaína, recomendamos usar una dosis alta. La dosificación

sugerida en un artículo de Xing y al. (2018) es de 40mg. Además, el uso de una vena de mayor diámetro reducirá aún más el dolor inducido por propofol.

### **Anestésicos locales (paro cardíaco)**

Bupivacaína, a pesar de su contraindicación como medicación intravenosa en el uso clínico habitual, se utiliza en AMM a una dosis de 500 mg durante 1 minuto con el propósito de inducir paro cardíaco. Como se señaló anteriormente, bupivacaína también disminuiría el lapso de tiempo entre paro respiratorio y cardíaco. El-Boghdadly, Pawa y Chin (2018) sostienen que dosis tan bajas como 1,6 mg/kg de bupivacaína, cuando se pretende como anestesia regional intravenosa o bloqueo de Bier, provoca un paro cardíaco si la bupivacaína entra en la circulación. Esto significaría que potencialmente una dosis tan baja como 112 mg podría provocar un paro cardíaco para una persona de unos 70 kg. Ya que en la práctica de AMM generalmente se utilizan dosis de al menos 4-5 veces la DE95 para el efecto deseado, esto significaría una dosis mínima de 560mg. Como la concentración de bupivacaína disponible suele ser de 5 mg/ml, esto requeriría un volumen total de 100 mL para una inyección de 500 mg. Es importante considerar los desafíos asociados a la administración de un volumen tan grande.

## **e) Coadyuvantes sin beneficio potencial**

### **Opioides**

El protocolo de los Países Bajos ha desaconsejado el uso de opioides tanto en vía oral como en el protocolo de AMM intravenoso debido a la incertidumbre con respecto al uso de opioides para la inducción segura del coma. La preocupación es que los pacientes terminales a menudo son tolerantes a los opioides y a los efectos depresores respiratorios asociados (KNMP & KNMG, 2012). Además, existe una preocupación con respecto a efectos secundarios importantes como náuseas/vómitos (KNMP y KNMG, 2012). Por otra parte, los opioides no son necesarios en la AMM por sus propiedades analgésicas. Además, deben evitarse los opioides debido al riesgo de mal uso y la necesidad de un almacenamiento seguro, especialmente teniendo en cuenta la crisis de opioides ya existente, así como los desafíos regulatorios y administrativos.

### **Agentes antieméticos**

Como ya se planteó, la metoclopramida se ha incluido principalmente en protocolos que también incluyen opioides para tratar las náuseas o los vómitos inducidos por estos últimos. En el protocolo intravenoso, ya que se recomienda que todos los medicamentos se administren por vía IV, el paciente estará inconsciente antes de desarrollar síntomas importantes de náuseas o vómitos.

## f) Coadyuvantes con daño potencial

### Insulina

Dosis suficientemente altas de insulina pueden provocar la muerte por inducción de un coma hipoglucémico. Sin embargo, la profundidad del coma y el tiempo hasta la muerte son muy variables y depende del estado de salud del paciente (KNMP y KNMG, 2012). Durante periodos poco profundos de coma, el paciente puede agitarse y sufrir calambres. Recomendamos no utilizar insulina para la AMM.

### Cloruro potásico

Aunque el cloruro de potasio en dosis altas puede inducir un paro cardíaco, su administración a través de una vena periférica es muy dolorosa si se usa como agente único. Además, el cloruro de potasio puede provocar espasmos musculares que no se alivian con agentes de bloqueo neuromusculares (KNMP y KNMG, 2012). Una alta dosis de cloruro de potasio se considera un fármaco de "alto riesgo" y, por lo tanto, solo está disponible en un modo limitado.

Desaconsejamos el uso de cloruro de potasio para la AMM en nuestro protocolo. Aunque no sea parte de este documento en particular, la donación de órganos después de la AMM se ha convertido en un tema de debate importante en Canadá durante los últimos años (Downar y al., 2019). Dadas las reglas estrictas referentes a la donación de órganos y las limitaciones impuestas en torno a la viabilidad de los órganos y del papel del donante en el contexto de la AMM (Downar y al., 2019), se puede considerar el uso de cloruro de potasio para acortar el tiempo hasta la parada circulatoria. Como ya se ha dicho, la bupivacaína podría usarse alternativamente por sus efectos inductores del paro cardíaco, pero plantea problemas importantes debido al volumen requerido para lograr una dosis adecuada.

## g. Recomendaciones del protocolo

A continuación, se muestra una tabla resumen del protocolo recomendado por CAMAP relativa a la administración de medicación intravenosa para la AMM. Los medicamentos y dosis esenciales para inducir la muerte se recomiendan en base a 4 a 10 veces la ED95 de cada fármaco para un individuo de 70 kg para garantizar un efecto terapéutico y una duración prolongada de la acción en una amplia población de pacientes (es decir, diferentes edades y pesos). ED95 es la dosis requerida para lograr el efecto deseado en el 95% de la población. La dosis sugerida ha sido ajustada en función de esos objetivos teniendo en cuenta la dosis por vial proporcionada por el farmacéutico para evitar el desperdicio innecesario de cualquier medicamento. Es importante tener en cuenta que ED95 de propofol se basa en la masa magra corporal, que para una persona de 70 kg significa una masa magra corporal de 50 kg para las mujeres y 54 kg para los hombres, según la ecuación de Boer (analizado en Boer, 1984).

Todos los medicamentos son estables a temperatura ambiente. Aunque el rocuronio debe ser almacenado en ambiente refrigerado, los viales sin abrir se pueden almacenar hasta 90 días a temperatura ambiente. Si se perfora el vial, se debe utilizar el rocuronio en un plazo de 30 días. (Sandoz Canada, 2015). También es importante tener en cuenta que los pacientes no están obligados a estar en ayunas antes de la AMM.

Orden de administración	Agente	Propósito	ED95mg/kg	Dosis AMM
#1	Midazolam	Ansiolisis, Sedación, dolorPropofol	0,033	10 mg
#2	Propofol	Inducción del coma	2,56	1000 mg
#3	Rocuronio	Agente bloqueador neuromuscular	0,305	200 mg
	Cisatracurio		0,04	40 mg

### Medicamentos opcionales

La dosificación de lidocaína se basa en 0,2 mg/kg para una dosis individual y adecuada a 70 kg. Bupivacaína en unadosis de 1,6 mg/kg resultó en paro cardíaco cuando se diseñó como anestesia regional intravenosa o bloqueo de Bier, si la bupivacaína entró en la circulación central.

Agente	Propósito	Dosificación sugerida para AMM
Lidocaína	Reducción del dolor inducido por inyección de Propofol	40 mg
Bupivacaína	Paro cardíaco	500 mg

### Sobre los autores y referencias: consultar original:

<https://camapcanada.ca/wp-content/uploads/2020/05/IV-protocol-final.pdf>