

CAMAP

Asociación Canadiense de
Asesores y Proveedores
de AMM

La opción de AMM¹ por vía oral en Canadá
Primera parte: Protocolos de medicación

Revisión y recomendaciones

Harty C, Chaput AJ, Buna D, Trouton K, y Naik VN

Libro blanco sobre la AMM Oral

[Asociación Canadiense de Asesores y Proveedores de Ayuda Médica a Morir](#) (CAMAP)

18 de abril de 2018

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

1 AMM: Ayuda Médica a Morir – traducción del acrónimo inglés MAID: Medical Aid in Dying

INDICE

1. Resumen práctico
2. Elección del método oral para la AMM
 - a. Introducción
 - b. Por qué puede ser deseable la opción de autoadministración por vía oral
 - c. Ventajas e inconvenientes relativos a la opción intravenosa
 - d. Características positivas del método oral para la AMM
 - e. Contraindicaciones relativas a la opción de AMM por vía oral
3. Pautas de medicación que inducen el coma
 - a. Medicaciones inductoras del coma de un solo agente
 - b. Fórmulas combinadas
 - i. Fenobarbital/hidrato de cloral/ morfina
 - ii. DDMP1 y DDMP2
 - c. Otras medicaciones inductoras del coma
 - d. Adyuvantes cardiotóxicos
4. Antieméticos/agentes pro-motilidad
5. Prácticas/experiencias actuales en el mundo
6. Discusión
7. Resumen de las recomendaciones

Resumen práctico

La Ayuda Médica a Morir (AMM) se legalizó en Canadá en junio del 2016. El concepto de AMM en Canadá (regulado y aplicado por las provincias) abarca las opciones de administración intravenosa de medicamentos por parte de médicos o de profesionales de enfermería especializados, o bien la autoadministración de los medicamentos por vía oral. La ventaja principal de ofrecer a los pacientes la opción de AMM por vía oral es la autonomía que les ofrece para tomar ellos mismos la medicación, y así restablecer cierto control en el difícil contexto de su enfermedad o dolencia.

El propósito de este documento es la exploración de los protocolos de medicación por vía oral disponibles para la AMM, con el fin de formular recomendaciones que permitan un enfoque canadiense de la implementación de esta alternativa para los pacientes. Las medicaciones examinadas se limitan a las que se han utilizado o se han considerado potencialmente útiles para la AMM en otras jurisdicciones. Si bien se abordan las recomendaciones relativas a la distribución, la administración y el control de los efectos de la medicación oral para la AMM, estas cuestiones se tratarán de forma más exhaustiva en la parte 2 de esta guía. La revisión de los protocolos de medicación intravenosa se estudiará en una guía posterior.

Canadá ha recibido información con respecto a las opciones de medicación oral para la AMM de países y jurisdicciones donde la muerte médicamente asistida es legal desde hace años. La mayoría de las informaciones sobre las diferentes pautas de medicación oral aplicadas se basan en la experiencia transmitida a través de informes y series de casos. Otras recomendaciones pueden basarse en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los distintos medicamentos. Por último, cualquier recomendación debe en parte tener en cuenta el coste económico de los distintos medicamentos.

He aquí un resumen de las recomendaciones contenidas en este documento:

1. La absorción de la medicación por vía oral es probablemente más eficaz con un estómago vacío.
2. Se debería tomar un antiemético antes de los medicamentos inductores del coma para reducir náuseas, vómitos y regurgitaciones y favorecer así una asimilación óptima de la medicación.

La pauta de antiemético recomendada contempla 20mg de metoclopramida más 8-24mg de ondansetron o bien 8mg de dexametasona tomados por vía oral una hora antes de los medicamentos inductores del coma.

3. Para inducir el coma, la medicación de primera línea recomendada es 15g de secobarbital por vía oral como bebida barbitúrica de agente único que se presenta en una mezcla estable y de sabor aceptable. La llamada "Mixtura Nontherapéutica Pentobarbital" (aplicable al Secobarbital) es una fórmula utilizada en los Países Bajos con experiencia y éxito demostrables.
4. Las medicaciones de segunda línea recomendadas para inducir el coma incluyen:
 - a. DDMP2 que se prepara correctamente (es decir por un profesional) justo antes de la ingestión para garantizar su eficacia. Requiere ser tomada en 1 a 2 minutos para una eficacia máxima.
 - b. Fenobarbital/hidrato de cloral/ morfina.
5. Se recomienda la presencia de un médico en todos los casos de AMM por vía oral para recoger el consentimiento final del paciente, determinar si la administración por vía oral sigue siendo la opción

deseada y si es posible, garantizar que la dosis letal de la medicación se administra con seguridad, verificar la ingestión y confirmar el fallecimiento. Esto significa que el personal sanitario tiene que estar preparado para colocar una vía intravenosa y administrar medicación IV en caso de que la medicación oral falle o que se demore el fallecimiento.

Elección del método oral para la AMM

Introducción

Canadá legalizó la ayuda médica para morir (AMM) en el año 2016 mediante la aprobación de la ley C-14 (Cámara de los Comunes de Canadá, 2016). Desde que se aprobó la ley, han surgido iniciativas en las diferentes regiones de Canadá para solicitar u ofrecer diferentes pautas de medicación oral para la AMM. Se han desarrollado y utilizado diversos métodos, basados en la experiencia mundial, con distintos grados de éxito. La finalidad de esta revisión es explorar los datos referentes a varios medicamentos orales usados en la AMM y formular recomendaciones para los profesionales canadienses. Se abordarán los detalles de la prescripción y la distribución, la garantía de una muerte médicamente asistida con éxito y el papel del profesional, pero una revisión detallada está fuera del alcance de este documento.

El ámbito de aplicación de esta revisión se centrará en los medicamentos orales utilizados para la AMM. Una revisión posterior analizará los medicamentos IV utilizados. Un problema inherente al desarrollar estas directrices es la ausencia de una investigación de calidad en la que basar estas recomendaciones. La mayor parte de la documentación publicada en este ámbito se basa en la experiencia de series de casos. En consecuencia, la práctica actual está basada en la opinión de los expertos, en las propiedades farmacológicas de las distintas categorías de medicamentos y en el coste de los mismos.

Por qué puede ser deseable la opción de autoadministración por vía oral

Existen varias razones por las que puede ser deseable la administración de la medicación por vía oral. En primer lugar, para los pacientes esta vía ofrece una oportunidad de ejercer su autonomía en la toma de la medicación y obtener así una mejor experiencia de control sobre el momento y las circunstancias de su muerte. Se ha estudiado ampliamente en la literatura especializada que una de las mayores preocupaciones de las personas al final de su vida es la pérdida de control y un método oral ayudaría a restaurar parte de ese control (Ganzini et al., 2003).

Además, la vía oral puede ofrecer la posibilidad de acceder más fácilmente a la AMM que la vía intravenosa (IV). Canadá es un país enorme con una importante población rural. Aunque la Asociación Canadiense de Asesores y Proveedores de la AMM (CAMAP) actualmente requiere la presencia de un médico a la hora de la administración por vía oral de la medicación, una experiencia más larga en el tiempo permitiría desarrollar un sistema de distribución segura y que garantice el uso adecuado y la eficacia de la medicación, sin requerir necesariamente la presencia del médico. Esto podría mejorar el acceso a la AMM entre la población rural donde la presencia de profesionales puede ser reducida.

Por último, podría facilitar el acceso a la AMM al ser más cómodo para algunos médicos que percibirían el hecho de proporcionar una opción oral como una participación menos activa en la muerte del paciente que la administración intravenosa y, por lo tanto, más aceptable.

Ventajas e inconvenientes relativos a la opción intravenosa

La ventaja obvia de la opción oral de AMM es la recuperación por el paciente de su autonomía en el momento en que el proceso de enfermedad o dolencia está fuera de su control a diferencia de la vía IV en la que el facultativo necesita colocar una vía intravenosa (IV) y administrar la medicación en fecha, momento y lugar acordados previamente con el paciente. Dicho esto, al menos a corto plazo, los médicos prescriptores deben seguir estando presentes en el momento de la administración oral de la AMM para recoger el consentimiento final y garantizar que la dosis letal de la medicación se administra y se ingiere de forma segura y provoca el fallecimiento. Esto implica que los médicos tendrán que seguir estando preparados para instalar un acceso intravenoso y administrar la medicación IV en caso de fallo o demora en el efecto de la medicación oral.

Los inconvenientes de la vía oral en comparación con la administración IV abarcan problemas de absorción o intolerancias. Los problemas vinculados con la capacidad para ingerir el volumen correcto de medicación pueden dar lugar a que el paciente absorba dosis incompletas. Por ello, la preexistencia de náuseas y vómitos significativos o de condiciones que perjudiquen significativamente la absorción (por ejemplo, la enfermedad de Crohn con resecciones intestinales significativas) pueden llevar a dar preferencia a la vía IV en lugar de la vía oral. Otro inconveniente es que no se puede administrar más medicación por vía oral, ya que se trata esencialmente de una dosis única. Si se considerara ineficaz pasado cierto tiempo, sería necesario iniciar una vía IV para asegurar el fallecimiento. Esto contrasta con los protocolos de IV, en los que el acceso IV se ha instalado previamente, lo que facilita la inyección de más medicación en caso necesario.

Características positivas del método oral para la AMM

El debate sobre las medicaciones utilizadas para la AMM debe estar enmarcado en los objetivos principales de la AMM en Canadá. Este proceso está centrado en el paciente y debería buscar:

1. Autonomía máxima
2. Efectos secundarios mínimos (p.ej. quemazones, náuseas, vómitos, regurgitaciones)
3. Acceso rápido a la inconsciencia
4. Plazo de tiempo mínimo entre el sueño y la muerte
5. Alta eficacia (baja ratio de fallos o de necesidad de rescate mediante IV de seguridad)
6. Sabor aceptable y tolerancia
7. Estabilidad del producto
8. Acceso fácil y coste razonable para el sistema sanitario público

Contraindicaciones relativas a la opción de AMM por vía oral

1. Incapacidad de tragar la cantidad de líquido suficiente (p.ej. 120ml)
2. Náuseas agudas preexistentes, esofagitis, o gastritis
3. Deshidratación grave
4. Patología del tracto intestinal susceptible de interferir en la absorción

Pautas de medicaciones inductoras del coma

Salvo indicación contraria, la farmacocinética y la farmacodinámica relativas a las medicaciones enumeradas a continuación son dosificaciones terapéuticas estándar, no son dosificaciones para la AMM. Apenas se ha investigado sobre sus características a dosis tan elevadas como estas. El ámbito de esta revisión contempla las medicaciones comunes en la práctica de la AMM que están normalmente disponibles en las farmacias de Canadá.

Medicaciones inductoras del coma de un solo agente

Se cree que los barbitúricos actúan como agonistas del receptor GABA. La unión directa a receptores en múltiples sitios produce su acción como ansiolítico, hipnótico o anticonvulsivo que puede inducir a la anestesia total. En grandes dosis, los barbitúricos producen paros respiratorios y un consiguiente paro cardíaco. La preparación segura de estos medicamentos es fundamental para garantizar un producto estable y de sabor aceptable. No existe investigación revisada por pares que indique la mejor práctica en la composición de estos medicamentos. En los Países Bajos, un esfuerzo conjunto de los colegios de médicos y farmacéuticos ha permitido el desarrollo de una "Mixtura Nontherapeutica Pentobarbital" (*fórmula no terapéutica de pentobarbital*), que se puede aplicar a todos los barbitúricos. Los componentes de esta fórmula son los siguientes:

Pentobarbital sódico (o secobarbital)	15g
Alcohol de 96% V/V	16,2g
Agua destilada	15g
Propileno glicol	10,4g
Sacarina sódica	250mg
Jarabe simple	65g
Aceite de anís estrellado	1 gota

Instrucciones de preparación:

1. Mezclar el agua destilada, el propileno glicol y el alcohol.
2. Disolver el Pentobarbital sódico (o Secobarbital) en esta mezcla sin dejar de remover.
3. Disolver la sacarina sódica en esta mezcla.
4. Mezclar con el jarabe de azúcar y el aceite de anís estrellado.

Secobarbital

El secobarbital está disponible desde hace poco para su uso en Canadá y actualmente es uno de los barbitúricos más utilizados para la AMM por vía oral en Oregón, Washington y los Países Bajos. La razón del interés por este agente es el rápido inicio del sueño y la parada respiratoria, en comparación con otros barbitúricos como el fenobarbital. Debido a problemas con su precio en los últimos años en Estados Unidos, los pacientes encuentran cada vez más dificultad para conseguirlo. Estos problemas de precios son algo menores en Canadá y actualmente lo distribuye en forma de polvo un único proveedor. El secobarbital está disponible desde 1929, pero en el siglo XXI los derechos de fabricación han cambiado de mano varias veces y son ahora propiedad de Valeant Pharmaceuticals.

Pentobarbital

El pentobarbital se ha utilizado históricamente con mucho éxito en el marco del programa de Muerte Digna de Oregón. Sin embargo, debido a su uso relacionado con la pena capital, los fabricantes ya no lo distribuyen en Norteamérica (Shankaran, 2017). Suiza, que permite el suicidio asistido para

nacionales y extranjeros de todas las edades, suele utilizar el pentobarbital en dosis de 10-15g como producto único (Gauthier, Mausbach, Reisch & Bartsch, 2015). Los Países Bajos también siguen defendiendo el pentobarbital como barbitúrico de elección, también en dosis de 15g (KNMP-KNMG, 2012).

Fenobarbital

El fenobarbital también se ha utilizado para la AMM en varias jurisdicciones como agente único. Sin embargo, problemas con tiempos largos para alcanzar el sueño y la muerte no lo convierten en un agente ideal para inducir el coma en la AMM. Las bases de datos de fármacos indican que el tiempo hasta el inicio de su acción es >1 hora (actualizado 2017).

Fármaco	Tiempo medio de inicio de acción (minutos)	Tiempo hasta la concentración máxima (horas)	Biodisponibilidad (%)	Vida media (horas)
Secobarbital	10-15	2-4	90	15-40
Fenobarbital	>60	0,5-4	95	53-118

Tabla 1. Perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos de agentes barbitúricos seleccionados

Fórmulas combinadas

Fenobarbital/hidrato de cloral/morfina

Esta combinación se ha utilizado en Columbia Británica para la AMM por vía oral con cierto éxito. Sin embargo, ha habido quejas sobre el uso del hidrato de cloral en las mezclas debido a la quemazón de la mucosa oral asociada. Como se ha explicado anteriormente, el fenobarbital tampoco es un medicamento ideal para inducir el coma debido al tiempo medio necesario hasta que empiece a actuar después ingerirlo. Por último, debido a las altas tasas de uso de opioides en pacientes con dolor crónico, la morfina no ofrecerá un nivel homogéneo de sedación y depresión respiratoria para estos.

DDMP1 y DDMP2

Desarrollada en el estado de Washington, la mezcla DDMP1 consistía en 25mg de Digoxina, 0,5g de Diazepam, 10g de Morfina y 2g de Propanolol. Es fruto de un esfuerzo para desarrollar una mezcla para la toma oral que fuera más asequible, tras el aumento de precio del Secobarbital. El tiempo medio hasta el sueño y la muerte era de 9 minutos y 187 minutos respectivamente (n=70) (Wood, 2017). Algunas muertes se prolongaron hasta 1860 minutos, aunque ningún paciente se despertó con la mezcla DDMP1. Esto provocó que se aumentaran las dosis a 50mg de Digoxina, 1g de Diazepam, 15g de Morfina y 2g de Propanolol, lo que se conoce como la mezcla DDMP2. El resultado fue un tiempo medio hasta el sueño y la muerte de 8 y 145 minutos respectivamente (n=14) (Wood, 2017). Todavía algunas muertes con esta mezcla se prolongan hasta 450 minutos, pero, de nuevo, ninguna persona se ha despertado después de ingerir la mezcla DDMP2. La composición adecuada de estas fórmulas combinadas es fundamental para maximizar su eficacia.

Otros medicamentos inductores del coma

Opioides

Los opioides son un grupo de medicamentos analgésicos muy utilizados contra el dolor moderado o intenso. Actúan uniéndose a los receptores opioides del sistema nervioso central (SNC) provocando la inhibición de las vías ascendentes del dolor, alterando la percepción y la respuesta al dolor. Producen la depresión generalizada del SNC (LexiComp Online®, 2018). El mecanismo por el cual los opioides producen el coma es a través de la depresión respiratoria central induciendo un paro respiratorio y posterior paro cardíaco.

Los pacientes al final de su vida experimentan a menudo un grado importante de dolor y sufrimiento para el que generalmente están tomando opioides. Estos pacientes son a menudo resistentes al efecto depresor respiratorio de este medicamento, efecto que se espera para la inducción del coma. En consecuencia el uso de estos fármacos para alcanzar el sueño y el coma de manera fiable y rápida no es seguro. Por esta razón, los Países Bajos desaconsejan el uso de opioides en los procesos de AMM por vía oral e intravenosa (KNMP-KNMG, 2012).

Además, existe un conocido efecto secundario de náuseas asociado a los opioides que puede hacer que se produzcan vómitos o regurgitación de los medicamentos utilizados para la AMM antes de que estos fármacos sean completamente absorbidos en el tracto gastrointestinal. También está bien documentado que los opioides provocan una disminución de la motilidad gástrica que puede retrasar la absorción de los medicamentos coadministrados.

Actualmente no hay datos ni experiencia con opioides más potentes (p.ej. fentanilo, sufentanilo, remifentanilo) administrados oralmente para la AMM. Sin embargo, la farmacocinética y la farmacodinámica de esos medicamentos apoyan que se vaya explorando en el futuro su utilización para la AMM.

Fármaco	Tiempo medio de inicio de acción (minutos)	Tiempo hasta la concentración máxima (horas)	Biodisponibilidad (%)	Vida media (horas)
Morfina	30	1	17-33	2-4
Hydromorfona	15-30	<1	24	2-3

Tabla 2. Perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos seleccionados de agentes opioides seleccionados.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas han sido utilizadas con éxito como premedicación en varios casos de inducción de AMM, pero, a causa de las dosis extremadamente altas y de lo impredecible del nivel de reducción de la consciencia, los holandeses no recomiendan las benzodiazepinas como medicación principal para provocar una muerte médicamente asistida (KNMP-KNMG). Las benzodiazepinas usadas solas no son conocidas como causa predecible de depresión respiratoria o cardíaca. En combinación con los opioides pueden producir una depresión respiratoria más profunda que los opioides usados en solitario. Sin embargo, la ansiolisis que producen las convierte en una elección razonable como premedicación en casos de AMM IV. En el paciente que requiera una pequeña dosis ansiolítica previa a la medicación oral prevista para la AMM, el Lorazepam es el agente más apropiado por su rápida absorción por vía sublingual.

Fármaco	Tiempo medio de inicio de acción (minutos)	Tiempo hasta la concentración máxima (horas)	Biodisponibilidad	Vida media (horas)
Lorazepam	30-60	2 (1 en aplicación sublingual)	90	12
Diazepam	No disponible	0.25-2`5	>90%	44-48

Tabla 3. Perfiles seleccionados farmacodinámicos y farmacocinéticos de benzodiazepinas seleccionadas

Hidrato de cloral

Es un depresor general del SNC que deprime también la contractibilidad cardíaca y tiene efectos sedantes y ansiolíticos. Se desconoce cómo funciona exactamente, pero se cree que su acción está relacionada con el metabolito activo, el tricloroetanol (LexiComp Online®, 2018)

Esta medicación ha sido empleada en múltiples jurisdicciones con variados grados de éxito, pero algunas de sus características hacen menos atractivo su uso como agente simple o en combinación con otros agentes para la AMM. Concretamente, es conocida su toxicidad para la mucosa oral y gástrica que ocasiona importantes quemaduras.

Fármaco	Tiempo medio de inicio de acción (minutos)	Tiempo hasta la concentración máxima (horas)	Biodisponibilidad %	Vida media (horas)
Hidrato de cloral	10-20	0.5-1	No disponible	8-10

Tabla 4. Perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos seleccionados del Hidrato de Cloral.

Adyuvantes cardiotoxicos

Digoxina

La digoxina es un glucósido cardiotónico que se utiliza básicamente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular o flutter y la taquicardia auricular paroxística (LexiComp , Online® 2018). La Digoxina en grandes dosis produce arritmia letal y/o bloqueo cardíaco que puede llevar al paro cardíaco.

La Digoxina fue investigada como parte del proceso de AMM en el estado de Washington cuando se intentaba crear una mezcla inductora de la muerte que fuera asequible y pudiera reemplazar al Secobarbital. Una investigación realizada por varios especialistas en medicina interna, un anestesiista y un toxicólogo en Washington encontró informaciones en el Banco Nacional de Datos de la Asociación Americana de Centros de Control de Intoxicaciones (Amerian Association of Poison Control Center's National Poison Data System) según las cuales unas dosis de Digoxina superiores a 25mg tenían un 100% de tasa de mortalidad (Parrot, 2017). En consecuencia, se incluyó este agente como parte de una solución multi-droga.

Fármaco	Tiempo medio de inicio de acción (minutos)	Tiempo hasta la concentración máxima (horas)	Biodisponibilidad %	Vida media (horas)
Digoxina	60-120	1-3	60-80	36-48

Tabla 5. Perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos seleccionados de la Digoxina

Propranolol

El Propranolol es un agente betabloqueante no selectivo que se emplea clínicamente para el control de la hipertensión arterial, en la profilaxis postinfarto y en varias formas de arritmia cardiaca. Uno de los efectos farmacológicos de este compuesto es la reducción de la conductividad y contractividad cardiacas (LexiComp Online®, 2018).

Existen algunos informes de casos sobre su potencial para inducir un paro cardiaco (Srettabunjong, 2017; Dabek et al., 2013; Amundson, 1988) en dosis abarcando de 2,4 hasta 6g. Actualmente se emplea en algunas zonas de Estados Unidos como parte de una mezcla en dosis de 2 g.

Fármaco	Tiempo medio de inicio de acción (minutos)	Tiempo hasta la concentración máxima (horas)	Biodisponibilidad %	Vida media (horas)
Propranolol	60-120	1-4	25%	3-6

Tabla 6. Perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos seleccionados de agentes betabloqueantes

Anti-eméticos/Agentes pro-motilidad

La mayor parte de las formulas orales empleadas en muertes asistidas contienen alguna clase de barbitúricos. Todos los barbitúricos tienen un sabor bastante amargo que provoca que las soluciones compuestas sean desagradables al gusto. El sabor amargo ralentiza el vaciado gástrico y a menudo provoca náuseas. (Peynot des Gachons et al. 2011). Las altas dosis que se requieren para la AMM hacen necesario distribuir el producto que contiene el barbitúrico en forma de suspensión o solución mejor que en cápsulas y este formato aumenta aún más el sabor amargo.

En la mayoría de las provincias canadienses se requiere un consentimiento final previo a la administración de la medicación por vía oral o IV. Por esta razón, la selección de un agente anti-emético o pro-motilidad no debe comprometer la capacidad de la persona para firmar o expresar verbalmente su consentimiento.

El tratamiento previo con agentes anti-eméticos y/o pro-motilidad está recomendado para mejorar la absorción de la medicación y disminuir la probabilidad de nausea o vómito. Estos problemas no sólo contribuyen a incrementar el sufrimiento de los pacientes, sino que interfieren también en la completa absorción de la medicación y pueden aumentar la probabilidad de un fallo. Muchos de los pacientes que optan por una muerte asistida son frágiles y con muchas comorbilidades que afectan su capacidad de tolerar y absorber los medicamentos. Los pacientes al final de sus vidas pueden estar en tratamiento con

opioides, los cuales ralentizan el tránsito intestinal afectando de este modo la absorción de la medicación. Aunque el riesgo de que aparezcan efectos adversos con una única dosis de anti-eméticos previa a la realización de la AMM sea bajo, en pacientes frágiles, de edad avanzada y que toman otras medicaciones de efectos similares, pueden aparecer y sumarse, contribuyendo así a que se produzcan síntomas o sufrimientos innecesarios en el momento de la AMM. Algunos pacientes pueden estar siguiendo tratamientos con agentes anti-eméticos o procinéticos por lo que la elección de una fórmula medicamentosa apropiada debe tomar en cuenta las particularidades de cada paciente.

Metoclopramida

La Metoclopramida bloquea los receptores de dopamina y serotonina para prevenir y tratar la náusea y el vómito, y mejora el vaciado gástrico y la motilidad intestinal (LexiComp , Online® 2018). El protocolo holandés recomienda la metoclopramida como fármaco de primera línea por estos dos mecanismos de acción. (KNMG/KNMP Guidelines 2012). La metoclopramida puede causar somnolencia, confusión y/o síntomas extra-piramidales como temblores, inquietud, distonía y puede estar contraindicada en la enfermedad de Parkinson o en pacientes que muestran ya estos síntomas. La dosis generalmente recomendada es de 20mg., tomada 1 hora antes de la AMM porque empieza a actuar al cabo de 30 a 60 minutos y su efecto máximo se da en 1 a 2 horas.

Ondansetron

El Ondansetron es un receptor selectivo 5-HT₃ antagonista que bloquea la serotonina para prevenir y tratar las náuseas severas y el vómito. (LexiComp Online®, 2018). Pueden administrarse dosis de 4 a 8mg. una hora antes de la AMM, teniendo en cuenta que empieza a actuar al cabo de aproximadamente 30 min y alcanza su máximo en 1 ó 2 horas. El ondansetron puede causar dolor de cabeza, fatiga, somnolencia y síndrome de serotonina (agitación, taquicardia, rubor, temblor, rigidez), especialmente si se administra conjuntamente con otras medicaciones que refuercen la serotonina. Dosis altas (es decir superiores a 24mg.) pueden ser consideradas para pacientes de alto riesgo de náusea y vómito. Los efectos agudos en altas dosis son mínimos.

Haloperidol

El Haloperidol es una butirofenona antipsicótica que bloquea de manera no selectiva los receptores postsinápticos dopaminérgicos D₂ en el cerebro. (LexiComp Online®, 2018). Se cree que su acción antiemética es debida al bloqueo de los receptores de dopamina en la zona de activación de quimiorreceptores (CTZ). El haloperidol es empleado a veces fuera de sus indicaciones en casos de náuseas y vómitos asociados con cuidados paliativos y en post operatorios. La guía del Final de la Vida del Estado de Washington recomienda la toma de 2mg. de haloperidol junto a 20mg. de metoclopramida por vía oral una hora antes de tomar la medicación para inducir la muerte. El haloperidol está contraindicado en pacientes con alto riesgo de reacciones extrapiramidales (distonía, rigidez, temblor, inquietud) y debe ser evitado en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

Cannabinoides

Los cannabinoides han demostrado tener efectos antieméticos a través de su acción en la zona de activación de los quimiorreceptores (CTZ) de la médula (Navari et al. 2006) y disminuir la motilidad gástrica y la contractibilidad del intestino (Goyal et al. 2017). El dronabinol y la nabilona, cannabinoides de calidad farmacéutica, han demostrado tener algunos beneficios en las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia. El dronabinol ya no está en el mercado canadiense. Muchos pacientes que emplean la marihuana medicinal o recreativa con múltiples fines, incluyendo combatir las náuseas o como ansiolítico, podrían preferir esta opción al iniciar un proceso de muerte asistida. El consumo oral de los cannabinoides no es adecuado para esta situación debido a su lenta y errática absorción, biodisponibilidad variable, inicio de acción lento y demora en alcanzar el pico de acción. (Grotenhermen F. 2003). El cannabis inhalado, sea

fumado o vaporizado, inicia su acción casi de inmediato y el pico de la acción se produce en minutos, por lo tanto, debería ser administrado aproximadamente 5 o 10 minutos antes de consumir la medicación de AMM. En Canadá se ha usado cannabis inhalado como único agente anti-emético en dos casos de proceso de AMM oral sin ningún efecto colateral de náuseas o vómitos posteriores.

Proclorperazina

La proclorperazina es una fenotiazina piperazínica que bloquea los receptores postsinápticos mesolímbicos dopaminérgicos D1 y D2 en el cerebro incluyendo la zona de activación de los quimiorreceptores (CTZ). Inicia su acción en 30-40 minutos y por lo tanto puede ser administrada al menos 1 o 2 horas antes de la AMM. Tiene una alta incidencia de hipotensión y efectos extrapiramidales que podrían limitar su uso en algunos pacientes (p.ej. está contraindicada en pacientes con enfermedad de Parkinson).

Dexametasona

La dexametasona es un corticosteroide de amplio espectro que se emplea a menudo con un antagonista 5HT3 en quimioterapia altamente emética. El mecanismo de su acción antiemética es desconocido. (Lexi-Comp Online®2018). No hay casos reportados ni datos en cuanto a su eficacia o utilidad como antiemético en la AMM. Sin embargo, hay una gran cantidad de pruebas que apoyan el uso de la dexametasona tanto contra las náuseas/vómitos post-operatorios como post-quimioterapia. Tiene un índice relativamente bajo de efectos secundarios agudos. Dado el mecanismo de acción similar de los medicamentos utilizados para la AMM y el de fármacos anestésicos, la dexametasona debe ser seriamente considerada y estudiada para su uso en los procesos de AMM oral.

Aprepitant

Aprepitant es una sustancia antagonistas del receptor de la neurocinina 1 (NK1) que ha sido estudiada y empleada en un primer momento para tratar las fases agudas y retardadas de la émesis inducida por quimioterapia. (LexiComp Online®, 2018). Puede también aumentar la actividad antiemética del receptor antagonista 5-HT3 y de corticoesteroides. No se ha informado de casos ni existen noticias referentes a su eficacia o utilidad como anti-emético en procesos de AMM y su coste puede ser prohibitivo. Tiene también un tiempo de alcance del pico de concentración plasmática lento y un efecto (en horas) que limita su utilidad en la AMM.

Dimenhidrinato

El dimenhidrinato tiene múltiples mecanismos de acción anti-emética incluyendo el agonismo competitivo del receptor histamínico H1, el bloqueo de la zona de activación de los quimiorreceptores, la disminución de la estimulación vestibular y la depresión de la función laberíntica a través de su acción anticolinérgica (LexiComp Online®, 2018). Es empleado normalmente como antiemético barato, en dosis de 25 a 50mg., con un inicio de acción en aproximadamente 15 a 30 minutos. No se ha informado de casos, ni existen noticias referentes a su eficacia o utilidad como anti-emético previo en procesos de AMM, pero su tendencia a provocar somnolencia y efectos anticolinérgicos puede limitar su utilidad para la AMM.

Prácticas actuales en el mundo/Experiencias

Países Bajos

En los Países Bajos la administración oral e intravenosa de la AMM se practica desde 1973 y fue legalizada formalmente en 2002.

El protocolo oral actual, en uso desde 2012, describe una premedicación con metoclopramida, un agente antiemético y promotilidad, en una dosis oral de 10mg cada 8 horas a lo largo de las 24 horas previas al procedimiento de la AMM. Luego el paciente ingiere una solución barbitúrica que contiene 15gr. de pentobarbital o 15gr. de secobarbital. Como los barbitúricos tienen un sabor amargo se añaden uno o dos ingredientes para mejorar el sabor, neutralizar el pH y prevenir la cristalización.

Un médico tiene que estar presente durante la administración de los agentes orales al paciente y si en un plazo de tiempo predeterminado el agente oral no produce efecto, el médico puede iniciar un protocolo IV para llevar a término el proceso de AMM. La guía holandesa sugiere que se admite un período máximo de 2 horas antes de poner en marcha un protocolo IV. (KNMP-KNMG, 2012).

Una revisión de los problemas clínicos asociados a la práctica de la eutanasia y el suicidio médicamente asistido en los Países Bajos, realizada a partir de los datos obtenidos de casos reales, se publicó en los años 90 (Groenewoud, 2000). En los casos de suicidio asistido, el 3,5 % de los pacientes experimentaron náuseas y vómitos y el 2,6 % jadeo extremo. Se plantearon problemas para llevar a término el proceso en 16% de los casos, incluyendo un lapso de tiempo más largo de lo esperado hasta el fallecimiento, fallo en la inducción del coma o inducción de coma seguido de despertar del paciente. El médico presente decidió administrar medicación IV en 18% de los casos debido a dificultades o incapacidad del paciente para ingerir la totalidad de la medicación.

Antes del 2012, KNMP y KNMG recomendaban emplear dosis de 9 gr. de barbitúrico. La dosis se incrementó a 15gr. para aumentar su eficacia. La probabilidad de inducir la muerte en 60 minutos aumentó del 87% con 9gr. al 94% con 15gr.

Tiempo hasta la muerte	N=245 1998-2011 (%) (9-10g dosis)	N=165 2013-2015 (%) (15g. dosis)
<30	70	82
31-60 minutos	17	12
60 -120minutos	9	4
>120	3	2

Tabla 7. Comparación del tiempo hasta la muerte entre dosis de 9-10gr. de barbitúricos y 15gr. en Países Bajos. (2013-2015)

Entre 1998 y 2011, el apoyo intravenoso se empleó en el 20% de los casos. Entre 2013 y 2015 se empleó en el 9% de los casos. La posibilidad del apoyo intravenoso es abordada previamente al procedimiento y paciente y médico deciden de común acuerdo el plazo de tiempo hasta su utilización. En algunos casos

son dos horas, sin embargo, algunos pacientes pueden preferir 1 hora o incluso menos. En consecuencia, las tablas que recogen los plazos de tiempo hasta el fallecimiento registran de manera indiferenciada los procedimientos en los cuales se empleó AMM IV y los procedimientos en los cuales no se empleó.

Entre 2013 y 2015, de un total de 165 casos, 9 pacientes presentaron arcadas, 3 pacientes se durmieron antes de acabar los 100ml. de bebida barbitúrica y 2 pacientes presentaron contracciones musculares (Horikx, 2016). 3 pacientes se quejaron del mal sabor de la preparación, 1 paciente manifestó dolor de garganta y 1 manifestó dolor de estómago.

Bélgica

La eutanasia y la muerte asistida por médicos han sido legalizadas en 2002 (Emanuel EJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Urwin JW, Cohen J, 2016). La administración de un antiemético seguido de pentobarbital está registrada como el método habitual para la AMM por vía oral en Bélgica. La dosificación de los fármacos no está disponible (Bilson et al. 2011). Entre 2002 y 2007 sólo el 1% de los casos de AMM se realizaron por vía oral (n=34) (Rurup et al, 2011).

Luxemburgo

La eutanasia y la asistencia médica a morir se legalizaron en Luxemburgo en 2009 (Emanuel EJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Urwin JW, Cohen J, 2016). Se ha publicado muy poca información sobre las medicaciones empleadas para la AMM por vía oral desde su legalización. Tampoco hay estadísticas disponibles.

Suiza

Suiza legalizó el suicidio asistido en 1918 y es el único país que permite que personas no sanitarias asistan los procesos de suicidio (Hurst and Maroun, 2003). En los informes de salud pública los suizos no diferencian entre suicidio asistido y suicidio no asistido y por lo tanto es difícil encontrar datos específicos sobre suicidios médicamente asistidos. Las declaraciones del Colegio de Médicos de Suiza en 2002, en las que se afirma que el suicidio asistido no forma parte de la actividad normal de los médicos, impiden que Suiza desarrolle protocolos formales para la AMM por vía oral. Algunos médicos siguen participando a pesar de este clima, pero no existen protocolos formalizados. La AMM por vía intravenosa sigue siendo ilegal.

Discusión

En general, la calidad de las informaciones disponibles es baja. La mayoría de las informaciones no están publicadas o se limitan a la opinión de los expertos, a los datos empíricos y datos sacados de la experiencia de otras jurisdicciones. Existe cierta dificultad para determinar cuál es la mejor mezcla inductora del coma, debido a la falta de datos comparativos entre las fórmulas farmacológicas existentes y sus diferentes dosificaciones en procedimientos de AMM. Esto constituye un amplio campo para la investigación en el futuro, pero se pueden prever dificultades debido a las implicaciones éticas de tales estudios. En Canadá existe la oportunidad de documentar claramente nuestra experiencia tanto para la mejora de la calidad como para difundir nuestros aprendizajes a nivel mundial. Como tal, las recomendaciones de este análisis se basarán en gran medida en la experiencia y en las características deseables descritas al principio de este documento.

El mayor conjunto de datos y, por tanto, la mayor experiencia en cuanto a la predictibilidad clínica de la AMM es con los barbitúricos. Basándose en la farmacodinámica, parece que para la AMM, el pentobarbital y el secobarbital tienen un perfil más favorable, y en dosis de 15g los proveedores de los Países Bajos han comprobado que el 94% de las veces provocan la muerte en menos de 30 minutos. Esto contrasta con las dosis más bajas de 9-10g, que según el KNMP y el KNMG provocan la muerte en 30 minutos en el 87% de los casos. Es difícil obviar el efecto que este aumento de dosis ha tenido sobre la tasa de éxito del procedimiento.

No se han recogido datos con dosis estandarizadas más altas (es decir, 20 gramos), con la ventaja potencial de una mayor disminución del tiempo transcurrido hasta la muerte. Sin embargo, esta hipótesis no está respaldada por los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de estos medicamentos, y añadiría complejidad al método oral debido a la necesidad de preparar los fármacos en una suspensión de mayor volumen.

El pentobarbital no está disponible actualmente en Canadá. La ventaja del pentobarbital como fármaco para la AMM requiere su búsqueda como opción para la administración oral. Según los informes, el secobarbital tiene resultados similares a los del pentobarbital en dosis similares con una seguridad en el plazo de tiempo hasta la muerte de menos de 30 minutos (98% de los casos). Los Estados Unidos tuvieron problemas con la distribución del Secobarbital en cápsulas de 100mg. En Canadá, el Secobarbital se suministra en forma de polvo en unidades de 1g, 5g, 25g y 100g a las farmacias que preparan una solución que puede ser premezclada y suministrada a los pacientes. El secobarbital puede ser más amargo que el Pentobarbital; sin embargo, esto no ha sido verificado por ninguna opinión experta publicada hasta la fecha. Se han realizado varias modificaciones del cóctel de barbitúricos para hacerlo más agradable al paladar y actualmente la mayor experiencia en este sentido parece ser la del preparado holandés.

Para asegurar la máxima absorción de medicación por el estómago, es importante prevenir la regurgitación. Esto se ha conseguido administrando 20mg de metoclopramida cada 8 horas durante 24 horas por vía oral antes del procedimiento, o bien 20mg de metoclopramida y 2mg de haloperidol una hora antes de la ingesta. No se ha realizado ningún estudio comparativo para determinar el mejor procedimiento contra la regurgitación y podría ser interesante investigarlo en el futuro. Los proveedores de AMM han informado que en su experiencia práctica, el Haloperidol en dosis de 1-2mg por vía oral 1 hora antes de tomar una solución de barbitúricos puede proporcionar antiemesis así como cierta ansiolisis en comparación con la toma de 4-8mg de Ondansetron 1 hora antes del procedimiento (Parott, 2017). Es preciso considerar la posibilidad de aumentar el Ondansetron hasta dosis de 8-24mg y/o 8mg de dexametasona en función del paciente y de los riesgos de náuseas y vómitos. Con la legalización pendiente de los cannabinoides en Canadá, la aplicación de la marihuana inhalada deberá explorarse e investigarse como antiemético para la AMM oral, dado que su vía de administración no pasa por el tracto gastrointestinal.

Recomendaciones resumidas

1. La absorción oral de la medicación es probablemente más eficaz con un estómago vacío.
2. Se debería tomar un antiemético antes de los medicamentos inductores del coma para reducir el riesgo de náuseas, vómitos y regurgitaciones, favoreciendo así una asimilación óptima de la medicación.

La pauta de antiemético recomendada es de 20 mg de metoclopramida más 8-24 mg de ondansetron o 8mg de dexametasona tomados por vía oral una hora antes de los medicamentos inductores del coma.

3. Para inducir el coma, la medicación de primera línea recomendada es 15g de secobarbital por vía oral como bebida barbitúrica de agente único que se presenta en una mezcla estable y de sabor aceptable. La llamada "Mixtura nontherapeutica pentobarbital" (aplicable al Secobarbital) es una fórmula utilizada en los Países Bajos con experiencia y éxito demostrables.
4. Las medicaciones de segunda línea recomendadas para inducir el coma incluyen:
 - a. DDMP2 que se prepara de manera correcta (es decir por un profesional) justo antes de la ingestión para garantizar su eficacia. Requiere ser tomada en 1 a 2 minutos para una eficacia máxima.
 - b. Fenobarbital/hidrato de cloral/ morfina.
5. Se recomienda la presencia de un médico en todos los casos de AMM por vía oral para recoger el consentimiento final del paciente, determinar si la administración por vía oral sigue siendo la opción deseada y si es posible, garantizar que la dosis letal de la medicación se administra con seguridad, verificar la ingestión y confirmar el fallecimiento. Esto significa que el personal sanitario tiene que estar preparado para colocar una vía intravenosa y administrar medicación IV en caso de fallo o demora significativa de la medicación oral.

Referencias: [ver original](#)