

CAMAP/ACEPA

Asociación Canadiense de Asesores y Proveedores de Ayuda Médica a Morir

Protocolos de medicación intravenosa en AMM¹ 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, benzodiacepinas, 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 rocuroonio 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, cisatracurio, 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 cardíaco 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 vasoespasmio, 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 cardíaca (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 Eusasobhon 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 benzodiacepinas 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 benzodiacepina de acción corta. Las benzodiacepinas 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 benzodiacepinas 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 benzodiacepinas, no se puede lograr la supresión de ráfagas o un EEG isoelectrico. Las benzodiacepinas 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 benzodiacepinas.

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 intercambios de 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 Eusasobhon 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>

CAMAP

Asociación Canadiense de Asesores y Proveedores de Ayuda Médica a Morir

**Complicaciones en la Ayuda Médica a Morir (AMM)
fuera del ámbito hospitalario en Canadá**

Revisión y recomendaciones

Bakewell, F, Naik VN

Libro blanco sobre la AMM Oral

**Asociación Canadiense de Asesores y Proveedores de Ayuda Médica a Morir
(CAMAP)**

28 marzo de 2019

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

Contenido

1. Resumen práctico
2. Posibles complicaciones de la AMM por vía intravenosa fuera del ámbito hospitalario
 - a. Experiencia mundial
 - b. Experiencia canadiense
 - c. Prevención
 - d. Opciones de tratamiento
3. Posibles complicaciones de la AMM por vía oral fuera del ámbito hospitalario
 - a. Experiencia mundial
 - b. Experiencia canadiense
 - c. Prevención
 - d. Opciones de tratamiento
4. Diagrama del proceso
5. Referencias

1. Resumen práctico

El total de muertes por AMM en Canadá entre el 10 de diciembre de 2015 y el 31 de octubre de 2018 es de 6749 personas, según el informe más reciente de Health Canada (1). Entre el 1 de enero y el 31 de octubre de 2018, se estima que el 55% de esas muertes no han tenido lugar en el ámbito hospitalario sino en el domicilio del paciente, un centro sociosanitario, o un centro de paliativos (*hospice*). Esta información, la más reciente disponible sobre la AMM en Canadá, sigue siendo una estimación ya que es anterior a la supervisión federal y que los informes y los datos presentados por varias provincias y territorios son incompletos o imprecisos. La gran mayoría de fallecimientos han sido a consecuencia del uso de medicamentos parenterales, y sólo en un número muy pequeño de casos se han utilizado preparados orales autoadministrados.

El propósito de este documento es analizar algunas de las potenciales complicaciones que se pueden presentar con la administración de la AMM, tanto de forma intravenosa (IV) como oral, y proporcionar recomendaciones para prevenir y hacer frente a cualquier complicación que surja.

A continuación, un resumen de las recomendaciones resultantes:

1. Todos los pacientes que se sometan a una AMM fuera del ámbito hospitalario deben tener a su disposición, en el momento de la prestación, la documentación en la que conste su solicitud y su consentimiento para la prestación.

Los pacientes deben asimismo tener a mano un formulario actualizado de ONR (Orden de No Reanimar) o una orden equivalente, firmada por ellos y su médico o profesional de enfermería, con el fin de prevenir intentos de reanimación en el caso de tener que ser asistidos por servicios de atención médica de urgencia. (SAMU).

2. La conversación sobre posibles complicaciones debe ser una parte rutinaria del proceso de consentimiento, cuando se aborda los procedimientos de AMM con los pacientes.

3. Antes del inicio de la AMM los médicos deben obtener el consentimiento de los pacientes para cualquier medida terapéutica que pueda ser necesaria aplicar en caso de que surja una complicación (p.ej. pasar de autoadministración a administración intravenosa (IV) en caso de demora en los efectos de la medicación, o necesidad de un traslado inesperado al hospital).

4. Para la realización de la AMM fuera del ámbito hospitalario, los médicos y profesionales no acostumbrados a colocar accesos IV en su práctica habitual deben ir acompañados por otro facultativo experimentado en la colocación de acceso IV, en caso de no existir un catéter central introducido periféricamente (CCIP). Se debe estudiar si es necesario un CCIP funcional a través de un examen físico que se realice antes de la AMM. Médicos experimentados pueden utilizar port-a-cath. Los catéteres de línea media son menos seguros que los CCIP y su buen funcionamiento debe comprobarse antes de uso. La perfusión intraósea (IO) requiere conocimientos técnicos y experiencia, y no está recomendada para la AMM.

5. En los casos de AMM autoadministrada por vía oral, es recomendable la presencia de un profesional clínico, para que pueda intervenir con medicamentos intravenosos para completar el suministro de AMM en caso de demora del efecto de las medicaciones o de complicaciones con el preparado oral.

6. Antes de iniciar cualquier prestación, los facultativos deben tener un plan de contingencia por si falla el acceso vascular o la administración de los medicamentos. Este plan variará dependiendo del contexto

local. Si el facultativo no tiene la capacidad de establecer un acceso intravenoso antes de la administración de la medicación, la AMM deberá aplazarse hasta el momento en que se pueda obtener ayuda.

7. Si se produce una complicación con la IV o la autoadministración oral, y los facultativos son incapaces de colocar un acceso intravenoso de forma inmediata, deben decidir si el estado del paciente permite llamar a otro clínico para que ayude a colocar el acceso. La competencia técnica derivada de la práctica habitual y el uso rutinario es imprescindible antes de considerar la opción de una perfusión intraósea de emergencia ante una complicación de AMM.

8. Si el estado de un paciente no permite esperar a que otro clínico acuda al lugar y se decide que el paciente necesita un acceso intravenoso inmediato, es posible que el médico tenga que llamar al servicio de emergencia (SAMU) o sea, al 112.

9. Si se llama al 112, el médico debe pedir al SAMU que inserte una vía intravenosa y dé de alta al paciente en el lugar de los hechos, y/o pedirles que llamen a su director médico para obtener una orden similar.

10. Si el personal de emergencias no puede insertar una vía intravenosa o dar de alta al paciente en el lugar de los hechos (o se niega a hacerlo), el facultativo que proporciona la AMM debe acompañar al paciente al hospital para participar en los cuidados que le serán dispensados.

En caso de que un paciente necesite que se recurra a un servicio de urgencias como consecuencia de complicaciones de AMM realizada fuera del ámbito hospitalario, y si la validez del proceso de AMM puede ser confirmada de forma satisfactoria por el equipo asistencial, lo adecuado es proporcionar cuidados de apoyo y sintomáticos, sin intentar la reanimación o la reversión de la sobredosis. Sólo el médico que evaluó y obtuvo el consentimiento del paciente para la AMM debe considerar la posible administración adicional de medicamentos para acelerar el fallecimiento.

2. Posibles complicaciones de la AMM IV fuera del ámbito hospitalario

La gran mayoría de las AMM que tienen lugar fuera del ámbito hospitalario se realizan utilizando medicamentos parenterales administrados por vía intravenosa por un médico formado para acompañar procesos de AMM. Las ventajas de la AMM por vía IV son que es un procedimiento adecuado para casi todos los pacientes, se tolera bien, con efectos secundarios mínimos y raras tasas de fracaso. Las desventajas de la AMM por vía IV son que requiere la inserción de una vía intravenosa potencialmente dolorosa al final de la vida, que requiere la presencia de un médico, y que el acto final de la administración de la medicación puede percibirse como una disminución de la capacidad de actuar y una limitación de la autonomía del paciente.

Los protocolos de medicación para la AMM IV se describen en otro documento. Independientemente del protocolo que se aplique, ninguno fallará si se administra correctamente. Por lo tanto, las complicaciones más importantes asociadas con la administración AMM IV son la incapacidad para colocar un acceso IV o la pérdida del acceso IV durante la prestación.

Experiencia mundial

Una revisión de 649 casos de eutanasia y suicidio asistido en los Países Bajos publicada en NEJM en el año 2000 suministra algunos datos sobre las tasas de complicaciones con AMM IV (2). En aquella revisión, se plantearon problemas técnicos para la colocación del acceso intravenoso en el 5% de los casos, sea

por la dificultad para encontrar una vena o por problemas con el catéter intravenoso en sí. Surgieron complicaciones como espasmos musculares, mioclonías, cianosis, jadeo o vómitos en el 3% de los casos. Se plantearon también problemas para llevar el procedimiento de AMM a término en un 5% de los casos, en general por un alargamiento inesperado del proceso. Desafortunadamente, esta revisión de casos no proporciona informaciones sobre qué medicamentos se estaban utilizando en cada caso.

Experiencia canadiense

Hasta el momento, no se ha realizado ningún registro sistemático de complicaciones con la AMM IV en Canadá. Sin embargo, en una encuesta a 335 médicos de urgencias canadienses, 3 informaron haber visto pacientes ingresar en urgencias debido a una administración intravenosa fallida en un proceso de AMM o a la imposibilidad de colocar una vía intravenosa fuera del ámbito hospitalario (3). Es probable que la mayoría de los casos de fallo en la colocación de vía intravenosa fuera del ámbito hospitalario se resuelvan ya sea con reinserción o con la ayuda de otro clínico.

Prevención

Se ha definido una serie de medidas que pueden tomar los médicos que practican la AMM para evitar que ocurran las posibles complicaciones descritas anteriormente.

La primera es explicar las posibles complicaciones con la AMM IV en el curso del proceso de consentimiento con los pacientes. Esta conversación deberá incluir las posibles dificultades con la inserción IV, los posibles efectos secundarios de los medicamentos y la posible pérdida del acceso vascular durante la administración de los medicamentos. Los pacientes deben facilitar su consentimiento para la inserción previa al procedimiento de dos accesos IV periféricos en caso de que uno de ellos falle.

A menos que el clínico responsable de la AMM realice inserciones IV como parte de su práctica habitual, debe haber otro sanitario fácilmente accesible que sea especialmente hábil en la inserción de vías intravenosas (por ejemplo, una enfermera). Si los médicos no pueden establecer un acceso intravenoso antes de la administración de la medicación, la prestación debe posponerse hasta el momento en que se disponga de ayuda. No se debe recurrir a Urgencias para una inserción intravenosa de rutina que no sea urgente.

La posibilidad del acceso vascular debe estudiarse en el momento de la evaluación y en un momento cercano a la realización de la AMM si han transcurrido varias semanas o meses desde la evaluación. Se debe disponer del instrumental adecuado para solucionar problemas de acceso intravenoso. Como mínimo, debe incluir cánulas de varios tamaños, y puede también incluir kits para obtener acceso central u otro tipo de instrumental, tales como dispositivos de localización de venas.

El médico debe comprobar que las vías intravenosas sean permeables. Esto se puede hacer retrocediendo hasta que aparezca la sangre. Si esto no es efectivo, se puede inyectar solución salina para evaluar la facilidad de administración y la ausencia de hinchazón cerca del sitio de inserción IV. La permeabilidad también puede ser confirmada por el flujo libre de fluidos intravenosos con la gravedad, nuevamente con la ausencia de hinchazón significativa próxima al sitio de inserción.

El médico debe disponer de cantidades adicionales de medicamentos en caso de que la medicación se inyecte en los tejidos intersticiales durante la administración.

El médico debe tener un plan establecido en caso de que se pierda el acceso intravenoso una vez los medicamentos estén administrados, y no se pueda obtener más acceso. Puede consistir en otro médico de guardia que pueda venir a ayudar, o en un acuerdo con el servicio de emergencia local para que coloque un acceso intravenoso sin llevar el paciente al hospital, o un acuerdo con un hospital local para la admisión directa bajo supervisión del médico que cuente con una autorización especial para tal circunstancia.

En todos los casos de AMM fuera del ámbito hospitalario, debe disponerse de la documentación que demuestra claramente el consentimiento del paciente a la prestación y a cualquier atención vinculada, así

como una orden provincial oficial de no reanimación (ONR) o su equivalente, en caso de posible participación de un Servicio de Urgencias.

Opciones de tratamiento

Dependiendo de la complicación, hay varias opciones de tratamiento disponibles para los médicos de AMM fuera del ámbito hospitalario:

Efectos secundarios o demora del fallecimiento

Como se mencionó anteriormente, las secuencias de medicación intravenosa utilizadas en AMM generalmente son muy bien toleradas y muy eficaces. Sin embargo, si se producen efectos secundarios (jadeos, mioclonías, etc.), los médicos deben estar preparados para aumentar las dosis de medicamentos a través de una vía intravenosa según sea necesario para la comodidad del paciente y para llevar el proceso a término. Los médicos también deben estar preparados para acelerar u omitir partes del protocolo. Por ejemplo, el midazolam ocasionalmente puede causar agitación paradójica, debiendo estar los médicos preparados para administrar propofol rápidamente sin la dosis anterior de lidocaína. Los detalles relativos a los protocolos de medicación se pueden encontrar en otros documentos. Los médicos deben disponer de forma rutinaria de un segundo juego completo de medicación intravenosa en cada asistencia.

Pérdida o incapacidad para obtener acceso intravenoso

Si los pacientes lo aceptan, los médicos deben considerar la posibilidad de establecer un mínimo de 2 periféricos IV, especialmente si el acceso es complicado. Si no se puede instalar el acceso intravenoso, o existe duda sobre la fiabilidad del acceso que se ha colocado, entonces la AMM debe interrumpirse antes de la administración de los medicamentos, hasta que se obtenga ayuda. Se debe considerar la inserción de un acceso venoso central (es decir, CCIP) si el acceso periférico no es posible.

Si se pierde el acceso intravenoso durante la administración de la medicación y se ha establecido una segunda vía intravenosa periférica, la administración de medicamentos debe cambiarse a la segunda vía intravenosa. Si no se ha establecido un segundo IV, se debe intentar obtener inmediatamente otro acceso. Durante este proceso, se pueden administrar sedantes por inyección subcutánea o intramuscular (IM) para el confort del paciente, según criterio del médico.

Si no se puede obtener otro acceso, los médicos deben decidir si el acceso intravenoso es necesario de manera inmediata, o si el paciente puede esperar a que otro médico capacitado en la inserción intravenosa acuda para colocarlo.

Si se requiere acceso inmediato, o si no hay otro médico disponible, el médico tendrá que decidir si llamar a Urgencias para prestar asistencia *in situ* o para el traslado al hospital. Siempre que se llame a Urgencias, se debe examinar si es posible que los médicos de Urgencias puedan establecer el acceso intravenoso y dejar al paciente con el médico responsable de la realización de la AMM sin tener que llevarlo al hospital. El personal de Urgencias puede necesitar consultar con su instancia de control médico para conseguir la autorización necesaria.

Si se requiere transportar al paciente al hospital, el médico debe acompañar al paciente. Si el médico tiene autorización para actuar en el hospital, podrá continuar prestando los cuidados. Si no, podrá ayudar a dirigir la atención que se brinde. En estas circunstancias excepcionales, dependerá del equipo médico del hospital decidir si se puede administrar un acceso IV bajo la supervisión del médico AMM. El médico no podrá administrar medicamentos para AMM en el hospital a menos que esté debidamente autorizado. Puede considerarse el transporte de regreso del paciente a su domicilio o lugar de residencia habitual si no

se espera una muerte inminente, de lo contrario, podría ser admitido para recibir cuidados paliativos. Ningún médico que no haya participado en el proceso de evaluación para la AMM y obtención del consentimiento del paciente debe administrar medicamentos para el final de la vida. Esta afirmación está respaldada por una encuesta realizada a 335 médicos de urgencias canadienses, en la que el 75% dijo que se sentiría cómodo insertando una vía intravenosa en estas circunstancias, y que el propio médico del paciente reanudase luego el proceso de atención. Sin embargo, el 15% dijo que no lo haría, y un 10% adicional expresó serias reservas o un sí con reservas (3).

3. Posibles complicaciones de la AMM oral fuera del ámbito hospitalario

Las enmiendas al código penal que legalizan la AMM permiten explícitamente la opción de la autoadministración oral (4). Los argumentos a favor de una opción oral y autoadministrada incluyen facilitar un mayor acceso geográfico a la AMM al aumentar el número de médicos dispuestos a implicarse en procesos de AMM y permitir también una mayor autonomía de los pacientes y una menor medicalización de la experiencia del final de la vida. (5).

Ha habido muy pocos casos reportados de AMM autoadministrada oralmente en Canadá hasta ahora: 5 a finales de 2017 según el 3er Informe Federal Interino (1), y 13 según un libro blanco de CAMAP publicado en abril de 2018 (6). Sin embargo, estos números bajos pueden deberse en parte a la falta de familiaridad con la práctica y a la falta de disponibilidad previa de una medicación oral fácil de administrar. En el otoño de 2017, una empresa farmacéutica recibió la aprobación de Salud Canadá para distribuir secobarbital, el barbitúrico oral de elección para autoadministración de AMM en Oregón, Washington y Países Bajos. Es posible que las tasas de autoadministración aumenten a partir de ahora (7).

Aunque las cifras totales sigan siendo reducidas, es importante estudiar cómo prevenir y cómo responder a las complicaciones en los procesos de AMM por vía oral fuera del ámbito hospitalario dada la tasa generalmente más alta de efectos adversos, el plazo de tiempo más largo hasta el fallecimiento y la mayor tasa de fracaso con este procedimiento de AMM.

Experiencia mundial

En la revisión antes mencionada de casos de AMM en los Países Bajos publicada en la década de 1990, surgieron problemas para llevar a término la AMM oral (usando barbitúricos) en el 16% de los casos (demora hasta el fallecimiento, imposibilidad de inducir el coma o despertar del paciente). El intervalo de tiempo transcurrido hasta el fallecimiento fue desde 1 minuto hasta días, con una media de 30 minutos. En el 3,5% de los casos se presentaron vómitos y en el 2,6% apareció un jadeo extremo. El médico presente eligió administrar medicamentos adicionales por vía intravenosa en el 18% de los casos debido a los problemas anteriores (2).

En una revisión de 165 casos de AMM oral en los Países Bajos entre 2013 y 2015, 9 pacientes presentaron arcadas y 3 pacientes se quedaron dormidos antes de poder ingerir completamente la medicación. En seis casos transcurrieron más de 60 minutos hasta la muerte. Se administraron medicamentos intravenosos adicionales para completar la prestación en el 9% de los casos (8).

Una revisión de los datos de Oregón de 1998 a 2015 (un total de 991 casos de autoadministración dado que la AMM por vía IV no es legal en Oregón) muestra que en aproximadamente la mitad de los casos no estaba presente ningún médico al lado del paciente en el momento de la ingesta (9). En los casos documentados en los que un médico estuvo presente, la tasa de complicaciones (excluyendo la demora del fallecimiento) fue del 4,9%, en su mayoría regurgitación. Hay 6 casos reportados de pacientes que recuperaron el conocimiento después de la administración de los fármacos. En los casos sobre los cuales se dispone de datos, el tiempo transcurrido desde la ingesta hasta el fallecimiento varía de 1 minuto a 104

horas, con una media de 25 minutos. Un servicio de Urgencias estuvo involucrado en al menos el 1% de los casos.

Se publicó en 2017 un informe sobre el caso de un paciente en California que fue llevado al servicio de Urgencias y parcialmente reanimado después de la autoadministración por vía oral en su domicilio de fármacos para la AMM. Sirve para ilustrar los muchos posibles momentos de falta de comunicación o error en caso de que un evento como este ocurra, y la importancia de una documentación y comunicación claras entre los pacientes, familiares y médicos (10).

Experiencia canadiense

Se han reportado 13 casos de AMM autoadministrada oralmente en Canadá, todos en presencia de un médico según el libro blanco publicado por CAMAP en marzo de 2018 (5). Se conocen los detalles en 10 de los casos que se realizaron en Columbia Británica, donde la tramitación y los procedimientos de AMM por vía oral están estandarizados. Según la información disponible:

En la mayoría de los casos se administró fenobarbital, morfina e hidrato de cloral

En tres casos donde se indica el dato, el tiempo medio hasta la muerte fue de una hora o menos. En dos casos, la muerte ocurrió en un intervalo de 60 a 90 minutos.

En cinco casos, la administración oral no tuvo éxito a los 60 minutos y fue necesario recurrir a medicamentos IV para completar el proceso.

En un caso en el cual se utilizó la mezcla DDMP2 (Diazepam 1g, Digoxina 50mg, Propranolol 2g y Morfina 15g), el proceso hasta la muerte duró 135 minutos. No había ningún médico presente.

Se ha informado de un solo caso de llamada al servicio de urgencias médicas y el paciente fue transportado a un hospital como resultado de efectos adversos o una muerte tardía, lo que evidencia la importancia de la presencia de un médico para controlar la ingestión y la progresión del proceso hasta la muerte.

Prevención y preparación

Dado el mayor riesgo en comparación con AMM IV, es especialmente importante que los médicos de AMM oral hablen de los posibles efectos adversos de la administración por vía oral con sus pacientes, dentro del proceso de consentimiento inicial. Los médicos deben obtener por adelantado el consentimiento para cualquier tratamiento que pudiera ser necesario administrar para luchar contra las complicaciones que surjan, lo que incluye las terapias sintomáticas, así como la inserción o reinserción de un acceso IV para la administración de medicamentos parenterales para la AMM.

Recomendamos encarecidamente que los médicos estén presentes al lado de los pacientes durante la autoadministración oral de la AMM y que permanezcan presentes hasta el fallecimiento del paciente (en algunas jurisdicciones, como Columbia Británica, esto ya es obligatorio según las guías de buenas prácticas del Colegio de Médicos). Si el médico principal no está acostumbrado a insertar vías intravenosas, debe haber un médico adicional disponible que sea competente en esta práctica. En caso de que un paciente rechace la presencia de un médico en una provincia o un territorio donde la asistencia del médico no es obligatoria, el médico que prescribe los medicamentos para la AMM debe estar fácilmente disponible para responder a la llamada del paciente o de cualquier otra persona presente en caso de que ocurra una complicación.

Se sugiere que los médicos consideren insertar una vía intravenosa antes de que la autoadministración

oral tenga lugar, en caso de que sea necesario administrar así medicamentos para controlar síntomas o pasar a un proceso de AMM IV.

Los médicos deben estar preparados para poder controlar síntomas, por ejemplo, con antieméticos o sedantes, así como con medicamentos de seguridad para practicar una AMM IV en caso de administración por vía oral. Deben también tener un plan para hacer frente a las posibles complicaciones que puedan surgir, así como haber acordado previamente con el paciente un tiempo límite más allá del cual consideren que el efecto de los medicamentos orales tarda demasiado y proceder entonces a la administración de AMM por vía IV.

El médico debe tener un plan previamente establecido en caso de que se pierda el acceso intravenoso y no pueda colocar otro acceso. Puede consistir en que un médico de guardia venga a prestar asistencia, o en un acuerdo con un servicio de Urgencias local que pueda instalar un acceso intravenoso sin necesidad de trasladar el paciente al hospital, o en un acuerdo con un hospital local para la admisión directa bajo supervisión del médico que cuente con una autorización especial para tal circunstancia.

Todos los pacientes que se someten a la AMM fuera del ámbito hospitalario deben tener con ellos en todo momento la documentación indicando claramente su consentimiento a la AMM y su deseo de no ser reanimados (preferiblemente una directiva oficial para Servicios de Urgencias, si este documento está disponible en su jurisdicción).

Opciones de tratamiento

Efectos secundarios o retraso en la finalización del procedimiento

Dada la tasa bastante alta de efectos secundarios y el tiempo que puede tardar en ocurrir el fallecimiento con la AMM oral, los médicos deben estar preparados para administrar dosis adicionales de medicamentos a través de un IV según sea necesario para la comodidad del paciente y para llevar el proceso a término. Informaciones detalladas sobre los protocolos de medicación se pueden encontrar en otros documentos.

No existe un límite claro para definir "demora hasta el fallecimiento" o "proceso de AMM oral fallido". Como se ha mencionado anteriormente, los médicos deben acordar previamente con los pacientes en qué momento deberán insertar una vía intravenosa y llevar el proceso a término con medicación parenteral.

Demora del fallecimiento e incapacidad para conseguir acceso intravenoso

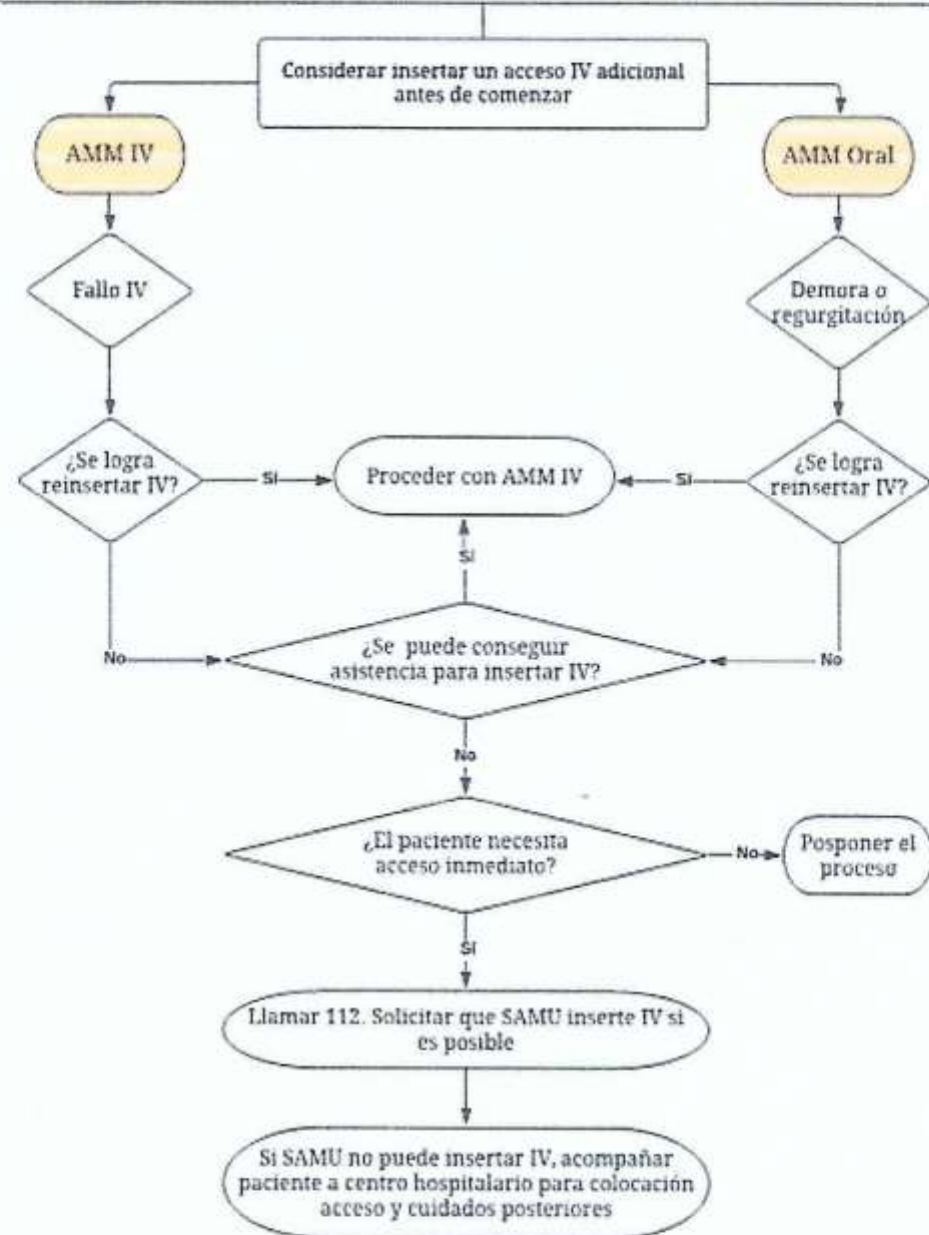
Si los médicos deciden administrar medicamentos intravenosos para la AMM debido a un alargamiento del proceso por autoadministración oral, el acceso debe ser preexistente o conseguirse rápidamente. Sin embargo, si el proceso tarda, se pueden administrar medicamentos sedantes por vía subcutánea o intramuscular para comodidad del paciente y según el criterio del médico.

Puede ocurrir que pacientes que se autoadministran los fármacos para la AMM por vía oral fuera del ámbito hospitalario se presenten en un servicio de urgencias sin estar acompañados por un médico. En estas circunstancias, el médico de urgencias tiene que decidir si hay pruebas suficientes de que el estado del paciente es el resultado de un proceso de AMM aprobado. Lo ideal es que los pacientes lleven con ellos en todo momento una documentación clara relativa al proceso de AMM, así como una orden legal de no reanimar en caso de disponer de ella. En la encuesta antes mencionada realizada con médicos de urgencias canadienses, las tres pruebas para demostrar un proceso de AMM válido fueron la presentación de la documentación elaborada por el médico prescriptor (91%), el contacto directo con el médico prescriptor (81%) y la presentación de las directrices anticipadas del paciente declarando su intención (70%) (3).

5. Referencias: ver [original](#)

Diagrama Resumen:

En todos los casos de AMM fuera de un hospital es imprescindible tener Informe completo del proceso de AMM; tener formulario ONR firmado por el paciente; haber ya comentado posibles complicaciones con el paciente; tener consentimiento firmado para el tratamiento de posibles complicaciones; asegurarse de la presencia de un profesional con experiencia en colocación IV y sus posibles complicaciones; disponer de suficiente medicación para pasar a AMM IV, si necesario.



CAMAP

Asociación Canadiense de Asesores y Proveedores de Ayuda Médica a Morir

La opción AMM*¹ Oral en Canadá

Parte 2: Procedimientos de administración

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: Médical Aid In Dying.

Contenido

1. Resumen Práctico
2. Mejora del acceso a la AMM por vía oral en Canadá
 - a. Brindando opciones a los canadienses
 - b. Mejorando el acceso a la AMM en Canadá
3. Colaboraciones clave en la prestación de la AMM por vía oral
 - a. Médico y paciente
 - b. Médico y farmacéutico
 - c. Farmacéutico y paciente
4. Adquisición y administración seguras de medicamentos para la AMM por vía oral
 - a. Composición segura
 - b. Dispensación
 - c. Administración
5. Optimización de la experiencia de AMM por vía oral para el paciente y sus familiares
 - a. Preparativos para un proceso exitoso
 - b. Obtener el consentimiento final antes de la AMM
 - c. Preparación para una demora o un fallo en el proceso de AMM oral
6. Experiencia de proveedor de AMM oral en Canadá

Resumen práctico

La Asistencia Médica a Morir (AMM) es legal en Canadá desde que el Proyecto de Ley C-14 recibió la aprobación Real en junio de 2016. Una vez aprobados los requisitos de acceso, la AMM puede ser practicada en la mayoría de las provincias y territorios canadienses, ya sea mediante la administración intravenosa de la medicación por un médico o una enfermera especializada, o por auto-administración oral de la medicación por el propio paciente. La principal ventaja de ofrecer una opción oral es la autonomía que proporciona a los pacientes ya que les permite tomar la medicación ellos mismos, y restablecer así cierto control en el difícil contexto de su enfermedad o dolencia.

El propósito de este documento es describir las mejores prácticas para la distribución segura de los medicamentos, la administración por vía oral de la AMM y su evaluación. Se dirige tanto a médicos como a farmacéuticos y proporciona una orientación para la correcta realización de la AMM por vía oral. Los medicamentos recomendados para la AMM por vía oral se indican en la primera parte de esta guía.

Resumen de las recomendaciones:

1. Actualmente se recomienda la presencia de un médico para todas las prestaciones de AMM por vía oral con el fin de poder evaluar el éxito y la eficacia del procedimiento y, si necesario, poder intervenir con medicamentos intravenosos en caso de demora o fracaso del procedimiento.
2. Con una mayor experiencia con las medicaciones orales en Canadá y un mayor conocimiento de la eficacia de las pautas orales, puede llegar un momento en que no sea necesaria la presencia del médico para la prestación de AMM por vía oral.
3. Los médicos deben recetar medicamentos tanto orales como intravenosos para los pacientes que soliciten la AMM oral.
4. Se debe mantener un contacto continuado con el paciente para confirmar la preferencia del paciente y que vía de administración oral es adecuada y se mantienen hasta la fecha y hora previstas para la prestación.
5. Para optimizar la absorción de los medicamentos que inducen el coma, los pacientes deben abstenerse de comer 6 horas antes. Pueden seguir tomando líquidos claros no carbonatados.
6. Se recomienda al paciente tomar un antiemético al menos 1 hora antes de consumir el agente inductor del coma.
7. La distribución segura de los medicamentos es importante para evitar daños a otras personas, debidos a la medicación letal. La entrega segura de la medicación puede llevarse a cabo mediante su dispensación directamente al médico, cuando vaya de camino al lugar de la prestación, o mediante el suministro por un farmacéutico al médico ya presente en el lugar de la prestación.
8. En previsión de un posible alargamiento en el tiempo del proceso por vía oral o de su fracaso, se debe evaluar la posibilidad del acceso vascular, como en todos los pacientes que solicitan AMM. Si el acceso vascular presenta dificultades, los médicos, de acuerdo con el paciente, pueden optar por colocar una vía intravenosa antes de la ingestión oral.

9. Antes de proceder a la AMM, los médicos deben acordar con los paciente un tiempo máximo -por ejemplo 1 hora- al término del cual, si no ha ocurrido el fallecimiento, se pondrá en marcha un procedimiento intravenoso mediante la medicación letal estándar.
10. Cuando corresponda, se deben seguir explícitamente las instrucciones dadas por las farmacias respecto a la reconstitución de los medicamentos utilizados para la AMM oral.
11. Inmediatamente antes del inicio del procedimiento, los médicos deben obtener el consentimiento final para la AMM, que debe precisar tanto la elección del procedimiento de AMM por vía oral, como el consentimiento para una posible administración por vía intravenosa.
12. Los médicos deben estar presentes durante la ingestión del medicamento. El paciente debe adoptar la posición estándar de Fowler (60 grados) al consumir el medicamento y permanecer sentado durante al menos 20 minutos, incluso si está inconsciente, para optimizar la absorción y prevenir la regurgitación.
13. El paciente debe consumir todo el medicamento en 4 minutos. Se debe evitar el uso de pajita, ya que puede ralentizar el consumo. Se permiten la toma de líquidos claros entre tragos siempre que no prolongue la duración de la toma.
14. Después de consumir todo el medicamento, el regusto se puede mitigar con el consumo de un licor fuerte (1/4 vaso de vodka o whisky) o una bebida no carbonatada a temperatura ambiente (1/2 vaso). Deben evitarse los licores o bebidas cremosos y lechosos.
15. Cualquier medicamento no utilizado debe ser devuelto a la farmacia para su correcta destrucción.

Mejorando el acceso a la AMM oral en Canadá

Brindando opciones a los canadienses

La práctica de la AMM a través de la administración de medicación intravenosa por parte del personal sanitario, aunque segura y altamente efectiva, puede parecer demasiado “institucionalizada” y/o “un procedimiento demasiado estricto” a muchos pacientes. Aunque el personal sanitario siempre se esfuerza por lograr una experiencia centrada en el paciente realizando la prestación en el hogar, algunos pacientes pueden percibir el procedimiento de AMM por vía intravenosa como demasiado medicalizado. Esta percepción es inevitable dado el requisito de acceso vascular y la necesaria presencia de un médico junto al paciente, lo que puede interferir con la vivencia de este momento íntimo con el círculo de amigos y familiares. Algunos pacientes quieren poder controlar este último acto de su vida. La disponibilidad de medicaciones orales para la AMM puede permitir un proceso más íntimo y autónomo para el paciente al eliminar algunos aspectos del procedimiento y la necesidad de la presencia del médico junto al paciente.

Mejorando el acceso a la AMM en Canadá

Actualmente no hay datos precisos o fiables sobre la cantidad de médicos que brindan la AMM en Canadá. En una encuesta previa a la regulación realizada por la Asociación Médica Canadiense (CMA), solo el 29% de los médicos encuestados dijeron que considerarían proporcionar la AMM, y hasta el 63% dijo que se negarían (Vogel, 2015). La encuesta no diferenciaba entre la prescripción o la administración de los medicamentos intravenosos y atender una consulta de AMM. El hecho de que algunos médicos optan por participar solo en la parte de evaluación del proceso y no en la prestación real de la AMM aumenta la complejidad de los datos. Si bien estos datos pueden haber cambiado desde la entrada en vigor de la ley C-14, se puede inferir que en este momento hay mucho menos médicos que brindan servicios de AMM que médicos objetores.

Si bien la opción oral ha estado disponible en la mayoría de las provincias y territorios desde que se promulgó la ley C-14, casi todas las prestaciones realizadas en Canadá hasta la fecha han sido a través de la administración intravenosa de la medicación. La desproporción entre los médicos que aceptan completar evaluaciones y proporcionar físicamente la AMM y los que sólo acceden a completar evaluaciones se debe probablemente a multitud de factores e incluye la carga psicológica que supone participar de manera más activa en la muerte, así como la dificultad presentada por el acceso vascular y el desconocimiento de los medicamentos a utilizar. Con un porcentaje estimado de entre el 0.3% y el 4.6% del total de fallecimientos en países con una historia más larga y mayor experiencia (Health Canada, 2017), podemos afirmar con seguridad que actualmente no hay suficientes médicos dispuestos a proporcionar la AMM en Canadá. Encuestas recientes han sugerido que la introducción de medicamentos orales fiables para la provisión de la AMM puede facilitar el acceso a la prestación al permitir que los profesionales que aceptan intervenir “sólo como asesores” amplíen su práctica a la prestación misma dado que se mitigan algunas de las preocupaciones descritas anteriormente. Esta suposición puede ser incorrecta, al menos a corto plazo, ya que los médicos prescriptores tienen aún la obligación de estar presentes para obtener el consentimiento final y garantizar que la dosis letal de la medicación se administre de manera segura y exitosa. Esto implica también que los médicos deben estar preparados para colocar un acceso vascular o, de lo contrario, insertar una vía intravenosa antes de la administración de la medicación por vía oral, y administrar medicación por vía intravenosa en caso de fracaso o demora excesiva del fallecimiento.

Geográficamente, Canadá es el país de mayor tamaño en haber regulado la AMM. La población está muy repartida en el territorio. Si bien la AMM es un derecho regulado para todos los canadienses, es muy

probable que el acceso a él, tanto desde el punto de vista de la evaluación como de la prestación, sea desigual, ya que la mayoría de los proveedores de estos servicios se concentran en los centros urbanos. Las autoridades reguladoras médicas han ordenado la derivación adecuada de cualquier paciente que solicite la AMM. Desafortunadamente, sin disponibilidad de médicos asesores sobre la AMM en todas las comunidades, la mayoría de las derivaciones deben dirigirse a los centros urbanos antes mencionados. Si bien reconocemos que esto puede ser igualmente cierto para muchos servicios médicos y quirúrgicos, uno de los objetivos principales de cualquier servicio de AMM es permanecer centrado en el paciente. Debido a la naturaleza de los requisitos para ser elegible a la AMM, muchos pacientes que quieren acogerse a ella no pueden viajar. La existencia de alternativas a las consultas presenciales (por ejemplo, consulta telefónica o electrónica) para mitigar la imposibilidad de viajar, varía según las regulaciones provinciales. Sin embargo, la prestación de la AMM, al menos a corto plazo, requerirá que el médico o el paciente se desplacen. Con una experiencia mayor respecto a la efectividad y fiabilidad de las medicaciones orales, así como con regulaciones para guiar la práctica de su dispensación segura, puede llegar un momento en que los medicamentos orales se puedan ofrecer a los pacientes para su administración en ausencia de médicos y aumentar así el acceso equitativo en todo Canadá.

Colaboraciones clave en la provisión de la AMM por vía oral

La planificación y provisión de una muerte asistida con medicación oral requiere comunicación y colaboración entre el paciente, su familia, el médico, el farmacéutico y posiblemente otros profesionales sanitarios de apoyo, como personal de enfermería y trabajo social. Una vez que se evalúa a un paciente como elegible y se decide por la opción oral, se establece una fecha para la prestación que convenga al paciente, al médico y al farmacéutico. Esta fecha debe respetar el período de reflexión obligatorio de 10 días, a menos que exista el peligro de que el paciente pierda la capacidad de dar su consentimiento informado dentro de ese período de tiempo o que el paciente esté en riesgo inminente de muerte antes de que finalice dicho período de espera de 10 días (Cámara de los Comunes de Canadá, 2016). Sin embargo, en el intervalo entre la confirmación de la elegibilidad y la selección del método, la condición clínica puede cambiar y debe evaluarse periódicamente. El paciente puede preferir la opción intravenosa si no puede ingerir una dosis oral en la fecha prevista.

Médico y paciente

Los pacientes que eligen la AMM oral a menudo tienen el deseo de planificar su muerte asistida como un momento especial. Esto puede requerir cierta coordinación entre varias personas y probablemente requiera cierta flexibilidad por parte del médico, ya que este tipo de muerte asistida por un médico puede requerir más tiempo. Dependiendo de la enfermedad, dolencia o discapacidad, el estado clínico del paciente puede variar entre el momento de la toma de decisión de recibir la AMM oral y la fecha establecida para ingerir el medicamento. Si el paciente no puede tolerar la AMM oral, pero quiere una muerte asistida, el médico debe plantear la opción de comenzar directamente la AMM con los medicamentos intravenosos.

Los médicos deben plantearse la premedicación con un antiemético para ayudar a prevenir o para tratar cualquier náusea o regurgitación potencial. Idealmente, el paciente debe abstenerse de comer 6 horas antes de la prestación. Esto optimiza la absorción de la medicación inductora del coma.

Los médicos deben acordar con el paciente y la familia el tiempo aproximado hasta el coma y el fallecimiento, y deben explicarle al paciente que la vía oral tiene un mayor riesgo de fallo. Los médicos deben acordar el plazo de tiempo para practicar una intervención intravenosa en el caso de demora o fallo

de la prestación por vía oral. Idealmente, el marco de tiempo predeterminado debe establecerse antes del día de la prestación de la AMM (por ejemplo, 1 hora o 2 horas como marco temporal). Se puede colocar una vía intravenosa antes del procedimiento oral o sólo después de que el procedimiento oral haya fallado. Esta decisión debe tomarse teniendo en cuenta la experiencia del médico en la colocación de una vía intravenosa, la posible dificultad de esta colocación y la actitud favorable o no del paciente frente a la colocación de una vía intravenosa antes del inicio de la ingestión oral.

Se debe recalcar la importancia de continuar con la medicación habitual hasta el momento de la ingestión de los medicamentos letales, especialmente la medicación contra el dolor, los antieméticos y los procinéticos.

Si bien seguir tomando medicaciones cardiológicas puede no parecer necesario, los médicos quieren evitar que el paciente experimente dolor en el pecho o dificultad para respirar antes de la AMM, ya que esto sólo contribuiría a hacerle sufrir. Para evitar que se prolongue el tiempo hasta el fallecimiento, los marcapasos y desfibriladores deben desactivarse si es posible. Si no se tiene acceso a servicios de cardiología, el médico debería poder obtener un imán de un hospital local para colocarlo sobre el dispositivo y apagar la función DCI (desfibrilador cardioversor implantable). El oxígeno debe suspenderse inmediatamente después de que la persona pierda el conocimiento. La familia debe estar preparada para los signos y síntomas que la persona moribunda puede presentar, como ronquidos, gorgoteos, cambios en la frecuencia respiratoria y aumento de la palidez, del color grisáceo o del oscurecimiento de la piel. Como en todos los casos de AMM, las decisiones sobre procedimientos posteriores, como los referentes al cuerpo, también deben abordarse y confirmarse con la familia previamente.

Médico y farmacéutico

Antes de ofrecer la AMM, y en particular la AMM oral, los médicos deben identificar las farmacias que estén dispuestas y sean competentes para intervenir. Las organizaciones colegiales provinciales de farmacéuticos establecen los estándares específicos en torno a la AMM y varían de una provincia a otra. Algunas farmacias no colaboran con los médicos que brindan la AMM, ni con el departamento de coordinación de la AMM debido a la objeción de conciencia o a no disponer de las instalaciones adecuadas para elaborar fórmulas magistrales. Las farmacias habilitadas para preparar fórmulas magistrales están sometidas a una mayor regulación debido a casos de dosificación errónea y de contaminación con otros productos (Riley, 2017). Las variaciones existentes conciernen múltiples aspectos de la prestación de la AMM, como protocolos, preparación de medicamentos, almacenamiento, distribución, destrucción, documentación e inclusión de técnicos de farmacia regulados en la preparación (Verweel L et al., 2018). Cada médico debe estar familiarizado con las disposiciones provinciales tanto en temas médicos como farmacéuticos.

La comunicación temprana entre el médico y el farmacéutico sobre la fecha prevista de la prestación es clave para el éxito. Esto permite que la farmacia tenga todos los medicamentos e ingredientes apropiados disponibles para preparar la receta y disponer del personal adecuado disponible para realizar la preparación. Las formulaciones que se materializan en suspensiones o soluciones tienen una fecha de caducidad limitada y no deben prepararse hasta inmediatamente antes de la fecha programada para la muerte asistida. El médico y el farmacéutico deben acordar el tratamiento antiemético apropiado, así como la necesidad y el formato del kit de respaldo intravenoso. Esto debe hacerse antes de escribir la receta para la AMM.

La seguridad de los procedimientos de entrega de estos medicamentos letales debe estar claramente diseñada y el médico y el farmacéutico deben controlarla plenamente. Lo ideal es que el medicamento se

prepare y luego se recoja inmediatamente antes de la provisión programada para que no sea necesario vigilarlo durante un tiempo prolongado después de su dispensación por el farmacéutico. Se podría también organizar la entrega de los medicamentos en el sitio donde se va a practicar la AMM, lo que requeriría la presencia del médico para recibir en mano los medicamentos.

Farmacéutico y paciente

La ley C-14 (Cámara de los Comunes de Canadá, 2016) describe el papel de los farmacéuticos en la dispensación de los medicamentos y no incluye su participación directa en la administración de los mismos. Sin embargo, los farmacéuticos tienen que asegurar la dispensación y si no tienen la capacidad de realizar la fórmula magistral o son objetores de conciencia tienen la responsabilidad de ayudar al médico y/o al paciente a encontrar una farmacia alternativa que pueda proporcionar este servicio.

Los farmacéuticos tienen la responsabilidad de proporcionar a los pacientes y sus familias información sobre la AMM cuando se les consulta, sobre qué medicamentos se usan, sobre cómo mantener la seguridad de los mismos y sobre los procedimientos correctos de administración.

Adquisición y administración segura de la medicación para AMM oral

Preparación segura

La preparación de las formulaciones magistrales para la AMM oral obliga a respetar procedimientos estrictos para proteger la seguridad del personal que prepara el producto y asegurar un producto preciso, estable y agradable al gusto. En ausencia de literatura específica publicada, estas recomendaciones se apoyan en referencias como la *Guía de Farmacotecnia para Preparaciones No Esteriles* (US Pharmacopeia 2016) y la *Guía de Preparaciones No Estériles de la Sociedad Canadiense de Farmacéuticos Hospitalarios* (Canadian Society of Hospital Pharmacist 2014). Estas referencias recomiendan basarse en monografías sobre preparaciones de la farmacopea estándar o en artículos de revistas ya revisados. También se recomienda que un profesional sanitario (médico o enfermera) y un farmacéutico o técnico de farmacia participen en la preparación. Algunas provincias no permiten la participación de técnicos de farmacia en la preparación y la dispensación de formulaciones para la AMM.

Como la preparación de productos para la AMM oral requiere, a menudo, la manipulación de polvos con fuertes acciones farmacológicas, el personal debería vestir equipos de protección personal (EPI) como batas, guantes protectores de polvo, mascarilla, protector de barba (si fuera necesario) y protector de ojos para evitar la inhalación o absorción a través de la piel. Un doble chequeo independiente de todas las medidas es recomendable para asegurar la exactitud en el peso de los polvos/dosis.

Dispensación segura

Existen algunas normas generales de seguridad en la dispensación de preparados orales que deben aplicarse en todos los casos de preparaciones orales. Lo más idóneo es que los preparados se deben dispensar en un formato "preparado para su uso" que pueda ser fácilmente consumido por una persona en menos de 4 minutos. El mejor formato es una suspensión o solución de menos de 120 ml. Esto permite una cadena ajustada de seguridad y minimiza el tiempo requerido de almacenamiento de la medicación en casa. La desventaja de este formato es que no se puede garantizar la estabilidad del medicamento más allá de un determinado período de tiempo. Si los medicamentos para la AMM oral son dispensados en

polvo, se debe mezclar el polvo con agua y zumo antes de su consumo, lo que incrementa los riesgos de complicaciones debidas a un empeoramiento del sabor, fallos en el consumo total de la dosis y fallo en su terminación. En esas situaciones, se recomienda que la preparación del compuesto se realice justo antes del momento programado para la muerte asistida.

La combinación de fenobarbital, hidrato de cloral y morfina se debe de realizar en suspensión ya que el fenobarbital tiene cierta solubilidad en agua y alcohol, pero la solución acuosa no es estable (Gerald 2018). El hidrato de cloral es bastante soluble en agua, pero se volatiliza fácilmente cuando es expuesto al aire y se descompone cuando se expone a la luz. Por lo tanto, se recomienda dispensar esta formulación en una botella de cristal color ámbar con el mínimo espacio para el aire en la parte superior. Siendo este preparado una suspensión, se debe de agitar bien antes de consumir. No existe farmacopea estandarizada que nos indique cuál es la fecha de caducidad, por tanto, nos basamos en la aproximación indicada en la Farmacopea de EEUU (2016) para los preparados acuosos de moderada complejidad. Indica que los preparados orales que contengan agua se deben usar un máximo de 14 días desde su preparación si se almacenan a temperaturas de frío controlado y 7 días si se almacenan a temperatura ambiente. Los protocolos de Columbia Británica han adoptado un plazo de caducidad de 72 horas para estar seguros de la estabilidad y la potencia de la preparación y disuadir de la dispensación del preparado en un momento alejado de la fecha programada para la muerte asistida (MAiD BC Pharmacy, 2018). La formulación debe incluir etiquetado auxiliar con las siguientes indicaciones: “remover bien antes de usar”, “dosis letal” y “protégase de variaciones extremas de temperatura”.

La dispensación de secobarbital difiere de otros agentes y las prácticas se basarán en la amplia experiencia Holandesa. El protocolo Holandés proporciona un procedimiento de composición para pentobarbital y secobarbital (KNMG/KNMG, 2012). Este aconseja su utilización en 1 mes para una botella sin abrir y almacenada a temperatura ambiente. Esta formulación NO debe conservarse en frigorífico. La solución de secobarbital NO debe agitarse ya que el alto pH de la solución provoca burbujas a modo de jabón. Por lo tanto, el etiquetado auxiliar debe indicar: “dosis letal, NO remover y NO almacenar en frigorífico. Manténgase a temperatura ambiente.”

La combinación Digoxina/ Diazepam/ Morfina/ Propranolol (DDMP) fue desarrollada en el estado de Washington y ha sido adoptada en algunas provincias canadienses. No hay formulación que guíe su composición en suspensión o solución. Se dispensa, por tanto, como una mezcla de los polvos de las cuatro drogas con la indicación de mezclarlos en 100-125 ml. de agua, zumo ligero o bebida alcohólica. La bebida se debe remover o agitar bien hasta que parezca uniformemente mezclada y con apariencia de leche. El contenido completo se debe beber en 1-2 minutos. El requisito de realizar la mezcla justo antes del consumo hace que esta opción sea menos adecuada dado que los polvos se pueden transformar en aerosoles y ser inhalados por el preparador o la familia o amigos presentes. El paciente puede también tener dificultades para consumir la cantidad total en 1-2 minutos, debido al sabor amargo. El incremento de riesgo de dosis incompleta alarga el proceso hasta la muerte y/o provoca el fracaso de la AMM.

Los agentes antieméticos se deben dispensar en pastillas un cierto tiempo antes del momento programado de la AMM y consumirse directamente. Podría ser necesario dispensarlos en forma de solución, dependiendo de las características del paciente. Este requisito puede ser abordado con el fármaco durante la fase de planificación.

Cuando se toma la decisión de acabar el proceso con medicaciones IV, se pueden emplear Kits de seguridad IV en formato “listo para usar” (medicación ya en jeringuillas), apropiadamente etiquetados para permitir una rápida administración. Esto elimina posibles errores *in situ* y acorta el tiempo de preparación de los medicamentos.

Por razones de seguridad, los medicamentos para la AMM oral deben pasar directamente del farmacéutico al médico, quien lo administra al paciente. Esto evitará que la medicación sea utilizada o administrada por otra persona y asegurará el uso correcto de la medicación en el momento correcto, por la persona competente y la administración a quien estaba destinada. El médico debe devolver cualquier cantidad no utilizada al farmacéutico para su registro y destrucción. Esto evitará que posibles cantidades residuales sean consumidas por otra persona del entorno del paciente, o por mascotas u otros animales.

Administración segura

La administración segura de estos medicamentos garantiza su óptima absorción, la cual es crucial para maximizar su efectividad. Para optimizar la absorción de los medicamentos, los pacientes, si es posible, deberán abstenerse de comer 6 horas antes de tomar la medicación para el coma inducido. Se puede seguir tomando bebidas ligeras no carbonatadas. Asegúrese de que el tratamiento antiemético se tome al menos 1 hora antes de consumir el agente que provoca el coma inducido. El paciente puede seguir tomando su medicación habitual, especialmente los analgésicos, los antieméticos y los procinéticos. Seguir con medicación para el corazón puede parecer innecesario, sin embargo experimentar dolor de pecho o dificultad para respirar antes de la AMM sólo aumentaría el sufrimiento.

Lea las instrucciones de la medicación para el coma inducido: algunos compuestos como las suspensiones necesitan agitarse bien antes de su administración y otros NO deben agitarse. Los pacientes deben permanecer en la posición de Fowler (60 grados) mientras consumen la medicación y durante por lo menos 20 minutos después de su consumo, incluso si están inconscientes, para optimizar la absorción de la medicación y prevenir posible regurgitación. Después de ese tiempo, se pueden colocar en una posición de semi-reclinada.

Los pacientes deben consumir la medicación tan rápidamente como sea posible para asegurar que hayan consumido la dosis completa antes de estar sedados o perder la conciencia. El uso de una paja ralentiza el consumo. Sorbos de agua o de zumo ligero deben de ser tomados entre tragos siempre que se haga de forma rápida y no prolongue el consumo de la medicación para el coma inducido.

La medicación para la AMM tiene habitualmente un sabor amargo. Para ayudar a mitigar este sabor amargo y mejorar el efecto de los medicamentos, se puede suministrar a continuación de la medicación ¼ de taza de licor fuerte como vodka o whisky o media taza de una bebida no carbonatada a temperatura ambiente.

Optimización de la experiencia de AMM oral para pacientes y familiares.

Preparación para un proceso exitoso

Los individuos elegibles para la AMM pueden indicar su preferencia por la medicación oral, sin embargo pueden cambiar su decisión preferente de la vía de administración en cualquier momento. Además, su preferencia puede ser alterada por un cambio en su estado que les vuelva incapaces de sostener un vaso en las manos o tragar eficazmente. En previsión de estos posibles cambios, se debe solicitar simultáneamente la medicación oral y IV y se deben recoger los dos preparados, ya que los dos pueden ser útiles en el momento de la realización de la AMM. En cualquier proceso de AMM, una comunicación

continuada con el paciente garantiza la capacidad y el consentimiento para actuar en la fecha y hora planeadas.

El día previsto para la realización de la AMM oral, los pacientes suelen pasar sus últimos momentos con familiares y amigos. La situación puede incluir el deseo de consumir comida, bebidas alcohólicas, y/u otras sustancias. En cualquier tipo de AMM (por vía oral o IV) cualquier tipo de consumo debe adecuarse a la necesidad de mantener la capacidad de expresar oralmente o por escrito el consentimiento final al acto planificado. Si la vía oral es la elegida, se debe informar a los pacientes de que la eficacia de los medicamentos es mejor con el estómago vacío, por lo cual se aconseja evitar la ingesta de sólidos o líquidos espesos en las 6 horas previas a la AMM. Se puede seguir tomando bebidas ligeras hasta el final. Se debe informar a los pacientes de los riesgos de náuseas y vómitos asociados con el amargor de los medicamentos, y también de la posible sensación de quemazón asociado al hidrato de cloral. La toma de antieméticos es fundamental para garantizar el éxito del procedimiento oral.

Obtención del consentimiento final antes de la AMM

En todas las provincias y territorios de Canadá, el proceso de AMM requiere tanto una solicitud escrita del paciente como un plazo de 10 días naturales entre la solicitud del paciente y la fecha del acto. El consentimiento final se debe obtener justo antes de la administración de los medicamentos IV, y de la misma manera se debe obtener antes del suministro de cualquier medicación oral. Estos requisitos aseguran que no haya coerción y que el paciente tenga total capacidad para recibir la medicación que va a provocar la muerte. Sugerimos que el profesional que va a practicar la AMM esté presente a la hora del suministro oral para confirmar la capacidad y el consentimiento. Su presencia durante la ingesta de la medicación es altamente recomendable, ya que es el responsable último de la prescripción de la medicación.

Preparación para una demora o un fallo en el proceso de AMM oral

Examinando la experiencia Canadiense en el uso del fenobarbital, hidrato de cloral y morfina, el coma se produce normalmente en 15-20 minutos y la muerte entre 45 y 75 minutos (Trouton 2018). La variabilidad en el momento de la muerte está bien documentada en la literatura. Al coma profundo le sigue de manera gradual una respiración lenta y superficial, una respiración agónica, una respiración obstruida, episodios de apnea y la muerte. Estos últimos estados pueden durar varios minutos y pueden ser difíciles de soportar para los familiares. Considerando estos factores, el consentimiento final para la administración de la AMM oral debe incluir el consentimiento para la colocación de un vía IV antes de la toma de la medicación o en un tiempo razonable después. Un acceso vascular seguro puede garantizar que todos los procesos de AMM en Canadá sean exitosos, y que cualquier riesgo de fallo ha sido reducido al nivel más bajo posible. Esto también garantiza un proceso más compasivo tanto para los pacientes como para sus familiares.

Casos de AMM por vía oral en Canadá

Ha habido 11 casos de suministro de AMM oral en Canadá -1 en Ontario, 1 en Saskatchewan, 1 en Yukón y 8 en Columbia Británica. A continuación resumimos los 8 casos de Columbia Británica:

	Medicación oral utilizada	Tiempo desde el momento de consumo hasta la muerte	Pre medicación	Diagnóstico
1	Fenobarbital, Morfina e hidrato de cloral	60	Ondansetrón	Glioblastoma
2	Pentobarbital, Morfina e hidrato de cloral	60	Ondansetrón y Lorazepam	Estenosis espinal, CAD (enfermedad arterial coronaria)
3	Fenobarbital y Morfina sólo	45	Marihuana	Estado final EPOC
4	Fenobarbital, Morfina e hidrato de cloral	75*	Marihuana	Estado final EPOC
5	Fenobarbital, Morfina e hidrato de cloral	el paciente estaba demasiado enfermo para sostener o ingerir	Ninguna	Cancer de mama metastásico
6	Fenobarbital y Morfina sólo	60*	Ninguna	Fragilidad, CAD y EPOC
7	Fenobarbital y Morfina solo	83	Ondansetrón	Parálisis progresiva supranuclear
8	Fenobarbital y Morfina sólo	90*	Ninguna	Carcinoma hepatocelular

* se inicio un proceso IV con propofol y rocuronio hasta el fallecimiento.

En el caso 5, todavía el día anterior al día programado el paciente expresaba un claro deseo de AMM oral. El médico llegó provisto con la medicación necesaria y con un kit IV de seguridad. Las 4 medicaciones fueron administradas, como en caso de AMM IV.

Los pacientes fueron contactados aproximadamente una hora antes de la llegada del médico. A su llegada reafirmaron su consentimiento y se les ofreció la oportunidad de renunciar. En caso de expresar el deseo de seguir adelante, debían reafirmar su deseo de la vía oral. En todos los casos, tomaron la bebida directamente de la botella del medicamento, sin usar vaso.

En los ocho casos un médico estaba presente. Todos los pacientes estaban fuertemente motivados a no recibir la medicación por vía IV, pero aceptaron la colocación de una vía IV para la eventualidad de una muerte prolongada. En los primeros tres casos no se utilizó la vía IV. En los casos 4, 6 y 8 se utilizó la vía IV por respiración agónica durante más de 60 minutos. 6 pacientes de 7 notaron sabor amargo, y 6

pacientes de 7 tomaron el volumen total en menos de 4 minutos. El que no fue capaz de tomárselo en 4 minutos estaba pre-medicado con alcohol como parte del acto y continuaba tomando alcohol entre sorbos de la medicación. No se observaron regurgitación ni vómitos en ninguno de los casos. En el caso 2, fue utilizada una prueba con Benzocaína en spray (Hurricane), pero no pareció mitigar significativamente el amargor. En ningún momento algún paciente perdió el control de la vejiga o de los intestinos. En todos los casos, la medicación para el coma inducido fue suministrada por el médico porque ninguno de los pacientes la podía sostener debido a su deterioro físico.

En esta pequeña serie de casos, los pacientes y sus familias comentaron positivamente la experiencia de AMM oral en su conjunto. Entre la entrada en coma y el fallecimiento, la familia habló del sufrimiento, reflexionó sobre una vida bien vivida y compartió condolencias. El tiempo total pasado con el paciente y su familia no fue significativamente mayor que con una AMM IV, pero el tiempo se distribuyó de forma diferente.

Referencias. Consultar original:

<https://camapcanada.ca/wp-content/uploads/2019/01/OralMAiD-Process.pdf>

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 ansiólisis 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 fármacocinéticos 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 fármacocinéticos seleccionados del Hidrato de Cloral.

Adyuvantes cardiotóxicos

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 anestesista 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

Propanolol

El Propanolol 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)
Propanolol	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.

Prochlorperazina

La prochlorperazina 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](#)