

PROTOCOLO SEDACIÓN PALIATIVA

CLÍNICA FAMILIA
TRINIDAD HONORATO – BECADA MEDICINA PALIATIVA UC

COLABORACION: | Catalina Castro – Interna UC

Tabla de contenido

<u>El rol potencial de la sedación en el cuidado al final de la vida</u>	2
<u>Indicaciones en las cuales la sedación puede o debe usarse</u>	3
<u>Aspectos éticos de la sedación paliativa</u>	5
<u>Síntomas que conducen con frecuencia a la sedación paliativa</u>	7
<u>Selección del medicamento para la Sedación Paliativa</u>	8
<u>Nivel de sedación y herramientas para su evaluación</u>	12
<u>Indicaciones farmacológicas para inicio y titulación del fármaco sedante</u>	14
<u>Ajuste de dosis una vez establecida la sedación</u>	18
<u>Sedación de emergencia</u>	19
<u>Hidratación, nutrición y tratamientos concomitantes durante la sedación</u>	20
<u>Bibliografía</u>	21

1. El rol potencial de la sedación en el cuidado al final de la vida

Los cuidados paliativos tienen como objetivo aliviar el sufrimiento y ayudar al paciente con una enfermedad terminal a vivir su vida de la manera más activa y con la mejor calidad de vida posible, sin apresurar ni prolongar la muerte. Aunque la mayoría de los pacientes que requieren de cuidados paliativos presentan síntomas moderados a severos, la mayoría se manejan bien con un tratamiento farmacológico o intervencional apropiado.

A veces, un síntoma puede ser más difícil de manejar o no responde a los medicamentos habituales para tratar ese síntoma. En estos casos, un abordaje interdisciplinario para el manejo del síntoma puede resultar efectivo. Es importante que el equipo de salud sea capaz de determinar cuando está frente a un síntoma de difícil manejo y cuando está frente a un **síntoma refractario**, entendiéndose este último como aquel síntoma en que todos los posibles tratamientos han fallado o no existe un tratamiento donde los beneficios superen los riesgos.

La Sedación Paliativa debe ser considerada sólo para un paciente con una enfermedad terminal que esté experimentando un síntoma refractario severo. El objetivo de la Sedación Paliativa es aliviar el sufrimiento intolerable causado por un síntoma refractario a través de la disminución de conciencia intencional de un paciente con una enfermedad avanzada o terminal, utilizando dosis proporcionales y monitorizadas de un fármaco sedante no opiáceo. La Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) define la Sedación Paliativa como **“la administración deliberada de fármacos, en las dosis y combinaciones requeridas, para reducir la conciencia de un paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con su consentimiento explícito, implícito o delegado”**. Además, recomiendan, como principio ético ineludible, que la sedación paliativa se realice en el contexto temporal de los últimos días de vida del paciente con enfermedad terminal.

Los opioides no proveen una sedación adecuada y no debieran ser utilizados con ese fin. Las alternativas farmacológicas apropiadas para una sedación paliativa serán descritas más adelante en esta guía.

La Sedación paliativa es una intervención extraordinaria, donde el paciente experimenta alivio de su síntoma hasta que la muerte ocurre a través de su curso natural debido a la enfermedad de base, usualmente entre unas horas y algunos días.

Esta guía no incluye ni sugiere ningún apoyo para la práctica del suicidio asistido por un médico o la eutanasia. Se revisará brevemente la sedación de emergencia para situaciones como hemorragia masiva o asfisia al final de la vida.

2. Indicaciones en las cuales la sedación puede o debe usarse

La Sedación Paliativa debería considerarse sólo bajo las siguientes circunstancias:

1. Tener una enfermedad amenazante para la vida, severa y crónica como, pero no limitada a:
 - a. Cáncer avanzado e incurable
 - b. Falla orgánica terminal, no candidato (o habiendo rechazado) una terapia de reemplazo o trasplante de órgano
 - c. SIDA avanzado, refractario (o rechazo) a terapia antiretroviral, o efectos adversos intolerables a terapia antiretroviral
 - d. Enfermedad neuromuscular avanzada
 - e. Demencia avanzada incapaz de recibir alimentación vía oral.

2. El paciente debe estar sufriendo por uno o más de los siguientes síntomas severos físicos o neuropsiquiátricos como, pero no limitado a, dolor, disnea, vómitos, convulsiones, delirium hiperactivo, ansiedad o depresión.

3. El síntoma que ocasiona el sufrimiento o distrés debe ser refractario a las intervenciones paliativas estándar como, pero no limitado a:
 - a. fármacos como opioides, neurolépticos, anticonvulsivantes, ansiolíticos y antidepresivos.
 - b. procedimientos neuromoduladores para manejo del dolor tales como bloqueo neural o analgesia intratecal
 - c. radioterapia paliativa
 - d. interconsulta para evaluar beneficio de procedimiento endoscópico paliativo o quirúrgico
 - e. haber sido evaluado por especialistas de diferentes áreas relevantes para el síntoma refractario como paliativista, anestesista o psiquiatra; o por aquellos que proveen apoyo psicosocial o espiritual tales como psicólogo, trabajador social o sacerdote

4. El principal objetivo debe ser el confort del paciente y esto debe haber sido acordado previamente con el mismo paciente o con el tutor legal o cuidador principal en caso de que el paciente no tuviese la capacidad de tomar decisiones clínicas relevantes.
 - a. Si existen dudas de la capacidad del paciente de comprender su diagnóstico y pronóstico, se debe solicitar una evaluación psiquiátrica.
 - b. Si el paciente no está capacitado para la toma de decisiones y no existe un tutor legal o familiar cercano presente, el médico es responsable de la decisión la cual debe ser discutida con otro médico, preferiblemente con mayor experiencia que éste e idealmente paliativista y con el comité de ética del recinto en que se encuentre si es que se dispone de uno.

c. En cualquier caso, tanto el objetivo de confort como la discusión que se lleva para la toma de decisión final debe ser documentada en la ficha clínica del paciente.

5. Cuando sea posible, obtener una orden de limitación de esfuerzo terapéutico, especificando la limitación de las siguientes acciones: Compresiones torácicas, Desfibrilación, Intubación endotraqueal, Ventilación mecánica, Ventilación no invasiva

6. Si es posible, se debe informar al resto del equipo de salud el plan de iniciar sedación paliativa

3. Aspectos éticos de la sedación paliativa

Principio del doble efecto

El principio de doble efecto permite guiar las decisiones clínicas cuando todas las posibles acciones tienen un riesgo potencial de consecuencias adversas. La aplicación de este principio para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento para aliviar un síntoma que genera sufrimiento en un paciente moribundo es ampliamente aceptada. Este principio se basa en que una acción con dos o más eventos posibles, incluyendo al menos un posible efecto beneficioso y otro posible efecto perjudicial, es moralmente aceptable si reúne los siguientes 4 requisitos:

- a. La acción en sí misma no puede ser inmoral
- b. La acción debe realizarse con la intención de alcanzar el o los efectos beneficiosos. Los posibles efectos adversos o perjudiciales pueden presentarse, pero no deben ser intencionales.
- c. La acción debe llevarse a cabo por una razón proporcionalmente grave (regla de la proporcionalidad)
- d. La acción no debe alcanzar el efecto beneficioso a través del efecto perjudicial.

Cuando la sedación paliativa es considerada en casos de síntomas y/o sufrimiento refractario en un paciente con enfermedad terminal, con el objetivo de aliviar el sufrimiento, la intención es alcanzar un efecto beneficioso. Existen posibles efectos adversos como depresión respiratoria, hipotensión o aceleración de la muerte que podrían observarse durante la sedación paliativa pero que no fueron intencionados. El acto de administrar un medicamento para aliviar el sufrimiento no es inmoral siempre cuando el paciente o su cuidador principal solicite el alivio y acepte el riesgo de los posibles efectos adversos, y mientras no exista otro método para alcanzar un nivel aceptable de alivio. El riesgo de que aparezcan estos efectos adversos graves solo debe ser aceptado si la razón por la que se está sedando es proporcionalmente grave; en este caso, proporcionar el alivio de un síntoma refractario en un paciente terminal que no desea sufrir es lo suficientemente importante como para aceptar los posibles efectos adversos que la sedación paliativa conlleva.

Para llevar a cabo el principio de doble efecto, el médico debe buscar aquel o aquellos medicamentos con la menor toxicidad posible y en la menor dosis posible para alcanzar el efecto deseado. De esta manera, se intenta evitar o disminuir en lo posible la aparición de efectos adversos no deseados. La respuesta del paciente al fármaco administrado y el nivel de confort alcanzado deben ser documentados frecuentemente en la ficha clínica del paciente, así como también los cambios en las dosis o en el tipo de medicamento utilizado.

De esta forma, las intenciones clínicas se hacen lo más claras posible, se maximizan los beneficios de la intervención y se minimiza el riesgo de efectos negativos¹.

Sedación paliativa es diferente a eutanasia y suicidio asistido

La aplicación del principio de doble efecto a la sedación paliativa también ha sido criticada debido a la suposición asociada con el principio de que apresurar intencionalmente la muerte siempre es incorrecto. Se argumenta que algunos pacientes desean la muerte y que ayudar intencionalmente a un paciente a acortar una existencia intolerable podría ser aceptable. Sin embargo, es ampliamente aceptado que la sedación paliativa debe distinguirse claramente en teoría y en la práctica tanto de la eutanasia activa voluntaria como del suicidio asistido por un médico. En la sedación paliativa, la intención del médico es sólo aliviar el sufrimiento refractario severo utilizando la sedación como último recurso. El objetivo no es terminar con la vida del paciente como en la eutanasia y el suicidio asistido sino más bien administrar y titular medicamentos hasta alcanzar el alivio del paciente. El médico administra sólo la dosis necesaria para inducir una sedación adecuada y así alcanzar el confort. Una vez alcanzado el alivio del paciente, se utilizan las dosis más bajas para mantener ese alivio. En la eutanasia y el suicidio asistido por un médico no se repara en la titulación, ni cálculo ni mantenimiento de las dosis mínimas necesarias para la comodidad, porque el objetivo es la muerte.

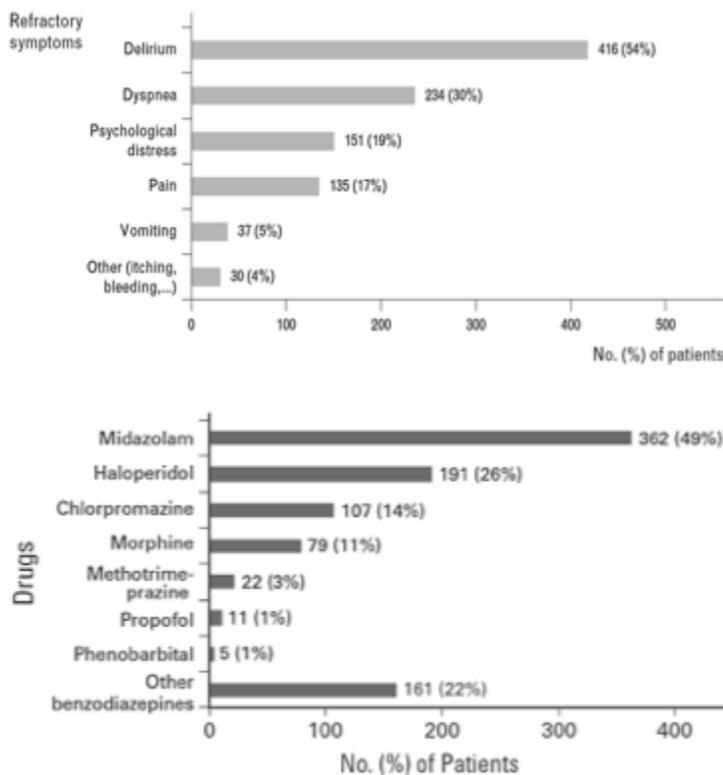
Abuso (o mal uso) de la sedación paliativa

En ocasiones, se acude a la sedación paliativa aún cuando el paciente presenta un síntoma no refractario porque puede parecer una alternativa que proporcionará alivio inmediato al paciente o a su familia. El deseo de la familia, del paciente o del equipo médico de aliviar lo más pronto posible un síntoma que genera discomfort puede llevar al médico a tomar una decisión apresurada sin antes haber agotado todas las alternativas posibles para tratar ese síntoma. Por eso es extremadamente importante que los médicos que proveen sedación paliativa documenten la intención clara que se busca al sedar a un paciente, añadiendo también los tratamientos previos que recibió el paciente pero en los que no se obtuvo una respuesta adecuada.

¹ Krakauer, Eric. (2015). Sedation at the end of life. Oxford Textbook of Palliative Medicine (5 ed.)

4. Síntomas que conducen con frecuencia a la sedación paliativa

Existe una gran variabilidad en la literatura respecto a aquellos síntomas que con mayor frecuencia conducen a la sedación paliativa, así como también el porcentaje de pacientes que, recibiendo atención paliativa, reciben sedación al final de sus vidas. También difiere el lugar donde ésta ocurre y el medicamento que se utiliza para su fin. Sin embargo, en reiteradas publicaciones se menciona el **delirium hiperactivo** como el síntoma refractario más frecuente por la cual se realiza la sedación. En una revisión sistemática de 2012² analizó 10 estudios, con un total de 1.807 pacientes. De ellos, 621 (34,4%) fueron sedados. Aunque el delirio fue la indicación más común para sedación paliativa, hubo una amplia variabilidad entre estudios (13.8% a 91.3%). Otros motivos frecuentes de sedación fueron disnea (8.7% a 63.0%) y dolor (rango, 9.5% a 49.2%). De los 10 estudios que informaron los principales síntomas refractarios que requerían sedación, 7 informaron que el distress psicológico era una de las principales razones para indicar la sedación. La duración promedio (mediana) de la sedación varió entre 0,8 a 12,6 días. También encontramos una diferencia significativa en el tipo de medicamento utilizado, sin embargo, el midazolam fue el medicamento más usado. Comparando la sobrevida de pacientes sedados y no sedados, el uso de la sedación no se asoció con una peor sobrevida.



² Maltoni M, Scarpi E, et al. Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. J Clin Oncol 2012; 30: 1378–1383.

5. Selección del medicamento para la Sedación Paliativa

Los medicamentos ideales para la sedación paliativa tienen un inicio de acción rápido y una corta duración de acción que facilitan la titulación del efecto deseado. Deben inducir de manera confiable la sedación y, de ser necesario, alcanzar la inconsciencia, causando efectos secundarios mínimos.

Como se mencionó anteriormente, existen numerosos estudios relacionados a la sedación paliativa, en donde se menciona el medicamento utilizado, las dosis y posterior titulación. Se puede observar gran variabilidad entre estos estudios y aún no existe un consenso respecto a la droga de elección dosis a utilizar. Sin embargo, varias revisiones sistemáticas hacen referencia al Midazolam como el fármaco de elección para la sedación paliativa. Alrededor de $\frac{2}{3}$ de los estudios mencionan el Midazolam como el fármaco más utilizado para este fin.

Los fármacos descritos en la literatura incluyen opioides, benzodiacepinas, neurolépticos, barbitúricos y otros agentes de inducción anestésica general³. En general, los medicamentos para la sedación paliativa deben administrarse mediante infusión intravenosa o **subcutánea**, de manera continua o intermitente. La vía intramuscular generalmente debe evitarse ya que las inyecciones mismas pueden ser dolorosas. La administración de sedantes a través de gastrostomía o yeyunostomía no es adecuada para la sedación paliativa debido al inicio acción tardío y la mayor dificultad para ajustar la dosis al efecto deseado.

A continuación, revisaremos brevemente aquellas características de los fármacos utilizados para la sedación paliativa que los hacen más o menos recomendables al momento de elegir el medicamento a utilizar.

a. **Benzodiacepinas**

El uso de benzodiacepinas está frecuentemente descrito en la literatura sobre sedación paliativa. El lorazepam y midazolam son las benzodiacepinas utilizadas con mayor frecuencia. El midazolam tiene el inicio de acción más rápido, es el más fácil de titular y se usa ampliamente. Además, tiene vida media corta, vías de administración seguras y un amplio rango de dosis permitido (de 5 hasta 120 mg/24 h, con reporte en la literatura de hasta 1200 mg/24 h). La variabilidad de dosis utilizada entre individuos está vinculada a factores metabólicos como la alteración del clearance urinario de metabolitos en casos de hipoalbuminemia y ERC, así como también por la edad o la exposición previa a benzodiacepinas y alcohol. Puede ser administrado en combinación con otros medicamentos (morfina, buscapina, haloperidol), lo que facilita su uso.

³ Garetto, F., Cancelli, F., Rossi, R., & Maltoni, M. (2018). Palliative sedation for the terminally ill patient. *CNS Drugs*, 32(10), 951-961.

Existen estudios que avalan el uso combinado de benzodiazepinas con algún antipsicótico para el manejo del delirium hiperactivo, y que sería más efectivo que el uso de antipsicótico por sí sólo⁴.

El diazepam es menos utilizado debido a su larga vida media, contraindicaciones para la administración subcutánea y su absorción impredecible cuando se inyecta por vía intramuscular.

b. Opioides

Los opioides fuertes como la morfina, la metadona o el fentanilo son los mejores agentes disponibles para aliviar la disnea y el dolor, pero no son agentes confiables para inducir la sedación por sí mismos. Si bien los opioides a menudo causan somnolencia y ocasionalmente pueden provocar la pérdida del conocimiento, aumentar la dosis de opioides más allá de la necesaria para el alivio del dolor o la disnea aumenta el riesgo de efectos adversos que pueden generar incomodidad (hiperalgesia, constipación, delirium hiperactivo) o incluso la muerte. Por lo tanto, los opioides deben mantenerse una vez iniciada la sedación si el paciente ya los estaba recibiendo pero no deben utilizarse para la sedación en sí misma.

c. Antipsicóticos

Está descrito en la literatura el uso antipsicóticos disponibles en forma parenteral (haloperidol, clorpromazina y levomepromazina) para la sedación paliativa. La levomepromazina también tiene propiedades analgésicas, mientras que el haloperidol y la clorpromazina son buenos tratamientos para el delirium con agitación. Sin embargo, ninguno de estos medicamentos por sí solos inducen de manera confiable la sedación. Se ha propuesto el uso de haloperidol para controlar las náuseas y los vómitos refractarios, especialmente en casos de oclusión intestinal maligna. También es el fármaco de elección para el manejo del delirium hiperactivo. Sin embargo, se considera un "adyuvante" para los síntomas terminales, por lo que siempre debe ser usado en combinación del midazolam (o lorazepam) cuando se está buscando una sedación farmacológica. Además, es necesario definir mejor la eficacia clínica, riesgos, dosis óptimas y titulación segura del haloperidol, dado que puede causar efectos secundarios extrapiramidales y cardiovasculares (prolongación del QT); debe usarse precaución cuando las dosis son moderadas a altas. Por último, se ha observado en algunos estudios que el uso de antipsicóticos sin asociar para el control de delirium hiperactivo en fase terminal puede incluso empeorar el síntoma^{5,6,7}. El antipsicótico más comúnmente utilizado con el propósito de sedación es la levomepromazina, a menudo en asociación con benzodiazepinas.

⁴ Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, Dibaj SS, Nguyen T, De La Cruz M, et al. Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1047–56.

⁵ Lee J. In patients receiving palliative care, risperidone or haloperidol increased delirium symptoms vs placebo. *Ann Intern Med*. 2017;166.

⁶ Boettger S. Placebo might be superior to antipsychotics in management of delirium in the palliative care setting. *Evid Based Med*. 2017;22.

⁷ Shrikant Kulkarni N. Antipsychotics worsen symptoms in patients with delirium who receive palliative care. *Am Fam Physician*. 2017;95.

d. Barbitúricos

Los barbitúricos (pentobarbital, tiopental y fenobarbital) inducen de manera confiable la inconsciencia. Todos están disponibles en forma parenteral. El pentobarbital y especialmente el tiopental tienen un inicio rápido y una corta duración de acción para facilitar la titulación. El pentobarbital también tiene propiedades antieméticas y anticonvulsivas beneficiosas. Tanto el tiopental como el pentobarbital son excelentes agentes para la sedación paliativa en cualquier grado, incluida la inconsciencia. El pentobarbital puede ser más fácil de obtener fuera de una unidad de cuidados intensivos. El **fenobarbital** es el fármaco de mayor disponibilidad en nuestro setting, sin embargo, debe usarse con precaución por vía subcutánea debido a ser extremadamente irritante y es preferible administrarlo por vía intramuscular. En ocasiones, puede ser difícil de conseguir fuera del ámbito hospitalario.

e. Anestésicos Inductores

Los anestésicos de inducción que se utilizan para la sedación paliativa incluyen propofol y ketamina. Mientras que la ketamina tiene propiedades sedantes y analgésicas y causa menor hipotensión y depresión que el propofol o barbitúricos, comúnmente causa desagradables reacciones disociativas o disfóricas. No se recomienda como agente único para la sedación paliativa. El propofol tiene un inicio de acción, duración de la acción y vida media más corta que el midazolam y cualquiera de los barbitúricos. Esto facilita enormemente la titulación del efecto deseado. El daño hepático y la enfermedad renal no parecen afectar significativamente su farmacocinética. También tiene efectos ansiolíticos, antieméticos, antipruríticos, anticonvulsivantes y relajantes musculares. Por lo tanto, el propofol parece ser un excelente agente para la sedación paliativa. No presenta riesgo de depresión respiratoria con dosis más altas, por lo que no existe límite de dosis a diferencia de las benzodiacepinas. Sin embargo, requiere de un catéter venoso central para su administración, por lo que su uso generalmente se observa en pacientes hospitalizados en unidades de pacientes críticos.

f. Otros

Existe un número pequeño de estudios en que describen el uso de dexmedetomidina (Precedex) para la sedación paliativa. Además de tener un efecto analgésico considerable, es novedoso en cuanto a su capacidad de inducir una sedación reversible si se requiere. A dosis adecuadas, el paciente permanece sedado si se deja en un ambiente tranquilo y sin estímulos, pero despierta con estimulación suave. También tiene la ventaja de poder ser administrado por vía subcutánea; sin embargo, su alto costo limita su uso. Otra desventaja es que, en algunos pacientes, incluso dosis altas pueden no causar pérdida de conciencia.

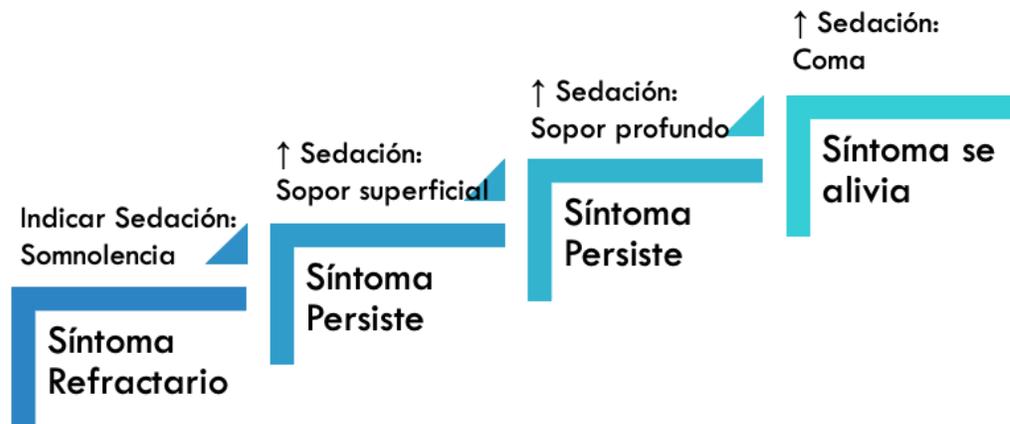
Recomendaciones generales:

- Si el síntoma refractario no es delirium hiperactivo, el fármaco de elección es el midazolam (u otra benzodiacepina).

- Si hay un delirium agitado, prescriba un antipsicótico (por ejemplo, haloperidol) ± midazolam.
- Si es necesario, reemplace el haloperidol por levomepromazina (mucho más sedante)
- Si el midazolam (asociado o no) no logra aliviar el síntoma refractario, reemplace por fenobarbital (sin asociar).

6. Nivel de sedación y herramientas para su evaluación

El tratamiento farmacológico debe ser proporcional a las circunstancias del paciente individual y la dosis debe controlarse cuidadosamente. La sedación debe verse como un continuo, con somnolencia en un extremo y coma en el otro (Figura 1). El nivel de sedación proporcionado debe ser el mínimo posible para alcanzar el alivio sintomático y el estado de conciencia debe ser monitorizado de manera constante una vez alcanzado el nivel de sedación deseado.



La frecuencia de la monitorización del paciente y los parámetros a monitorizar a menudo están determinados del lugar en el que se encuentra el paciente (hogar, hospice, sala de baja complejidad en hospital, Unidad de paciente crítico), las circunstancias y la disponibilidad del personal clínico.

Algunos parámetros deben ser monitoreados de manera rutinaria, mientras que otros son caso por caso. Los parámetros que se evalúan también pueden cambiar con el tiempo. Estos parámetros incluyen:

1. **Nivel de sedación:** Existen varias herramientas validadas para evaluar el nivel de sedación. Estas herramientas estandarizan el método de evaluación y proporciona a los médicos y enfermeras un método estandarizado para comunicarse sobre sedación paliativa, evaluar la efectividad de los tratamientos y establecer objetivos de tratamiento. Dentro de los instrumentos más utilizados en Chile está la Escala de sedación de agitación de Richmond (RASS) y la escala de Ramsay.
2. **Nivel de comodidad o incomodidad:** Evaluar el grado en que el paciente informa (si puede) comodidad o incomodidad. Si el paciente no puede hacerlo, el clínico debe evaluar según lo percibido al examen físico.
3. **Permeabilidad de la vía aérea:** Esto es para evitar la obstrucción de la vía aérea debido a la mala posición del paciente o vómitos.

4. **Los parámetros que pueden monitorearse caso a caso:** frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y diuresis. Es importante tener en cuenta que los cambios en patrones respiratorios, así como las reducciones en la saturación de oxígeno son cambios normales al final de la vida y ocurrirán si el paciente está recibiendo sedación paliativa o no. Por lo tanto, valorar la sedación paliativa de acuerdo con estos parámetros sería inapropiado cuando la muerte es inminente.



7. Indicaciones farmacológicas para inicio y titulación del fármaco sedante

El lugar en donde se encuentre el paciente (hogar, residencia, hospice, servicio de urgencia, hospital, unidad de cuidados críticos) y la disponibilidad de rutas de administración de medicamentos, como la intravenosa o subcutánea, van a determinar el medicamento que se utilizará para la sedación paliativa. También influirá experiencia del médico, la disponibilidad de medicamentos, la política institucional y evidencia en que se sustenta su uso.

El objetivo del tratamiento farmacológico es la reducción proporcional de la conciencia a un nivel suficiente para aliviar los síntomas.

Si un paciente ya está siendo tratado con opioides y / o antipsicóticos, estos medicamentos deben mantenerse durante la sedación de acuerdo con las necesidades del paciente.

1. Midazolam

Benzodiazepina (BZD) hidrosoluble, por lo que puede administrarse por vía sc de forma segura. Es entre 2 y 3 veces más potente que el diazepam. El inicio de acción por vía sc es entre 5 y 10 minutos (EV 2-3min). La vida media plasmática es de 2-4 horas. Se recomienda como dosis de inicio en **infusión continua por vía subcutánea (ICSC)** entre 0,5-1 mg/h y como dosis efectiva habitual 1-20 mg/h. En general, la administración por vía subcutánea es preferible a la vía vía endovenosa debido a las ventajas propias de la vía subcutánea y el mayor riesgo de apnea cuando las inyecciones en bolo se administran por vía endovenosa.

Midazolam (por vía subcutánea)	
Dosis Inicio	<p>En pacientes muy frágiles o sin antecedentes de uso de BZD:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dosis de inducción en bolo: 2.5-5 mg• Dosis de rescate: 2.5-5 mg (puede administrarse cada 30 - 60 min)* <p>En pacientes no frágiles o con antecedentes de uso de BZD:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dosis de inducción en bolo: 5-10 mg• Dosis de rescate: 5-10 mg (puede administrarse cada 30 - 60 min)*
Dosis Mantenimiento Inicial	<p>En pacientes muy frágiles o sin antecedentes de uso de BZD:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dosis inicial en ICSC: 15-30 mg en 24 horas (0.5 - 1 mg/h)• En caso de no contar con infusión continua habitualmente se administran bolos de 2.5-5 mg c/4hrs

	<p>En pacientes con antecedentes de uso previo de BZD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis inicial en ICSC: 30-120 mg en 24 horas (1-5 mg/h) • En caso de no contar con infusión continua habitualmente se administran bolos de 5-20 mg c/4hrs
Titulación	<ul style="list-style-type: none"> • Una forma de titular es ajustar la dosis de mantenimiento cada 1 a 2 horas, según el número rescates necesarios. Si la sedación es insuficiente, la dosis de midazolam se puede duplicar cada 1 a 2 horas hasta que se logre un efecto adecuado. • Ajustar también la dosis de rescate (Aumentar en un 30 - 50% de la dosis previa o 1/3 de la dosis total) • Otra forma (más tradicional) de titulación consiste en, tras 24 h de inducción, calcular la dosis de infusión continua, sumando todas las dosis (de inducción + de rescate) administradas en las últimas 24 h, dividiendo dicha cantidad total en 24, obteniendo así el resultado a administrar en 1 h mediante bomba de infusión continua (o dividir por nº de bolos administrados al día para obtener la dosis por horario) • La dosis habitual es de 30 a 100 mg por día, pero el rango es amplio de 3 a 1200 mg por día.
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis máxima diaria de Midazolam: 240 mg/día. Dosis mayores a 240mg/día se asocian a elevado riesgo de depresión respiratoria. En caso de no lograr el nivel de sedación adecuado con esta dosis, cambiar a fenobarbital o propofol. • Se han informado reacciones paradójales con el midazolam, observando un comportamiento hiperactivo o agresivo (incidencia del 2%).
Consideraciones especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda usar dosis iniciales más bajas en pacientes sin tratamiento previo con benzodiazepinas, caquexia, >65 años, insuficiencia renal, hepática o cardíaca y administración concomitante de opioides. • Es posible que se necesiten dosis más altas en pacientes con exposición previa a benzodiazepinas, pacientes que requieren una larga duración de la sedación o en pacientes jóvenes

* Cuando se requiere una sedación rápida para controlar el síntoma, se puede administrar rescates cada 10 - 15 minutos

2. Lorazepam

El Lorazepam tiene un inicio de acción a los 5 - 10 minutos cuando se administra vía SC o SL (inicio de acción 3 - 5 min vía EV). En comparación con el midazolam y el diazepam, el lorazepam tiene un período relativamente largo de hasta 20-30 minutos para alcanzar un efecto completo cuando se administra por vía intravenosa, así como una duración de acción mucho más larga (6 - 72hrs). El lorazepam puede

administrarse en bolos ev o sc de 4 mg cada 4 horas o una infusión continua a partir de 1 mg / h después de un bolo de inducción. La dosificación a niveles altos puede ser riesgosa debido a acumulación potencialmente tóxica de propilenglicol. Si se usa en sus concentraciones más altas, a niveles superiores a 100 mg / dL, la toxicidad puede provocar hipotensión refractaria, arritmias, hemólisis e insuficiencia multiorgánica. La mayoría de las fuentes respaldan una velocidad máxima de infusión de lorazepam a 7–10 mg / h para evitar toxicidad. En algunos entornos clínicos, se puede preferir una infusión de lorazepam sobre el midazolam porque tiene menos variabilidad interindividual, sin embargo, en la sedación al final de la vida, esta ventaja puede no dejar de ser beneficiosa ya que demora más en alcanzar el efecto máximo y su vida media larga no permite una titulación rápida, dificultando el manejo de síntomas que progresan rápidamente

Lorazepam	
Dosis Inicio	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis de inducción en bolo: 0.5 - 1mg SC o IV • La dosis de carga puede repetirse cada 15 minutos para lograr el efecto deseado • Alternativa: 1 a 4 mg por vía sublingual (SL). • Dosis de rescate: 0.5 a 2mg (puede administrarse cada 2hrs)
Dosis Mantenición Inicial	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar con 1 - 4mg SC o IV c/4hrs o 1 - 8mg SL c/4hrs • La dosis habitual es de 4 a 40 mg por día • Existen guías que sugieren bolos c/6 - 8 hrs⁸
Titulación	<ul style="list-style-type: none"> • Titular con dosis intermitentes de rescate de 0.5 a 2mg c/2hrs según necesidad. Ajustar dosis de mantención hasta lograr efecto deseado.
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda evitar las infusiones continuas de lorazepam debido al riesgo de precipitación.
Consideraciones especiales	<ul style="list-style-type: none"> • La farmacocinética de lorazepam permanece inalterada con la edad, pero los adultos mayores pueden ser más sensibles. • Los pacientes obesos pueden necesitar dosis mayores. • La insuficiencia renal puede requerir un ajuste de dosis. • Insuficiencia hepática: generalmente no es necesario ajustar la dosis, aunque los pacientes con cirrosis pueden requerir dosis menores.

⁸ Palliative Care Formulary. 5th edition. Robert Twycross, Andrew Wilcock, Paul. Howard, Eds. 2014.

3. Fenobarbital

El fenobarbital es un fármaco más potente para la sedación que el midazolam y a menudo se usa cuando no se logra la sedación con este último. Tiene una acción de larga duración (variable, pero >24hrs cuando es administración crónica) con un inicio de acción rápido (5 minutos EV, 7 minutos SC), supuestamente más rápido que el midazolam. Se puede administrar por vía intravenosa, por ICSC o bolos intermitentes por vía subcutánea. Sin embargo, al tener propiedades altamente irritativas, hay guías que sugieren administrar un bolo de inducción ev y luego mantener una infusión continua por vía sc. Sus propiedades antiepilépticas pueden tener un valor anticonvulsivo adicional. Antes de iniciar la inducción con fenobarbital, hay que suspender el tratamiento con benzodiazepinas y neurolépticos, y reducir el tratamiento opioide al menos a la mitad de la dosis.

Fenobarbital	
Dosis Inicio	<ul style="list-style-type: none"> • 1 - 10 mg x kg de inducción en bolo (habitualmente 2-3mg/kg) SC, EV o IM ó 100-200 mg en bolo SC o IM • Preferir vía IM a la SC para inducción dado carácter irritativo de Fenobarbital • La dosis de carga puede repetirse cada 1 a 4 horas (máximo 2 veces) con un máximo total de 30 mg x kg en las primeras 24 horas (preferir vía IM) • Dosis de rescate: 50 - 100% de la dosis de inducción c/4 - 8 hrs
Dosis Mantenión Inicial	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar con dosis de inducción c/8hrs o 5-100 mg/hr en ICSC. • Dosis habitual es entre 600 a 1600 mg/día. Pero el rango puede ir entre 200 a 2400 mg/día.
Titulación	<ul style="list-style-type: none"> • Si fuera necesario se puede ir aumentando dosis progresivamente, de 800 hasta 1600 mg/d (250 a 400mg c/8hrs). Sólo en casos excepcionales es necesario emplear dosis máxima de 2400 mg/d.
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> • Puede acumularse debido a su larga vida media, de 1.5 a 5 días, y habitualmente requiere una reducción de la dosis, especialmente después de unos días • La extravasación puede causar irritación de la piel que varía de necrosis tisular leve a franca debido a su pH alcalino (9.2-10.2). Esto ocurre principalmente cuando se administra en bolos por vía sc. Sin embargo, la ICSC generalmente se tolera bien, y genera menor irritación. • La suspensión abrupta luego del uso prolongado de fenobarbital puede precipitar la aparición de convulsiones.
Consideracion es especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada o insuficiencia hepática o renal.

	<ul style="list-style-type: none"> • Revisar los medicamentos concomitantes para detectar posibles interacciones farmacológicas, ya que existen varias.
--	--

8. Ajuste de dosis una vez establecida la sedación

Todos los medicamentos sedantes que utilizamos pueden acumularse en algún grado a medida que va transcurriendo el tiempo. En la sedación al final de la vida, los síntomas a menudo aumentan en intensidad con el tiempo, por lo que una concentración plasmática levemente creciente de nuestro sedante de elección puede no ser una gran preocupación para muchos médicos; sin embargo, en algunos casos, el aumento de dosis puede ser importante en un corto período de tiempo con efectos secundarios resultantes que podrían evitarse si se realiza un ajuste de dosis. Varios estudios^{9 10} han demostrado que la concentración plasmática de fenobarbital aumenta aproximadamente 1.4-1.65 µg/mL por cada mg/kg de la dosis administrada, y durante al menos los primeros días, las concentraciones disminuyen solo 16-23% durante un período de 24 horas. Aún más, la cinética del fenobarbital puede llegar a una eliminación de 0% con concentraciones plasmáticas superiores a 30 µg/ml, lo que resulta en una acumulación aún mayor. En base a esos parámetros, una dosis diaria que es un quinto de la dosis de carga es todo lo que se requiere para mantener una concentración plasmática estable.

Esquema de ajuste de dosis de Benzodiacepinas

Fármaco	Recomendación
Midazolam	Una vez obtenido el nivel de sedación adecuado y el paciente no ha requerido rescates, se puede considerar reducir la infusión en un 20% después de 12 horas de alcanzada la sedación adecuada y nuevamente en otro 20% después de 12 horas adicionales para mantener un nivel plasmático constante
Lorazepam	Una vez obtenido el nivel de sedación adecuado y el paciente no ha requerido rescates, se puede considerar reducir la dosis en un 50% después de 6 horas y en otro 20% después de 6 horas adicionales para mantener un nivel plasmático constante.

⁹ Hammond DA, Rowe JM. Patient Outcomes Associated With Phenobarbital Use With or Without Benzodiazepines for Alcohol Withdrawal Syndrome: A Systematic Review. Hosp Pharm. 2017;52(9).

¹⁰ Shareef S, Ali MN. Pharmacokinetics and Optimal Dosing of Phenobarbital. Pediatr Neurol Briefs. 2018;32:7.

9. Sedación de emergencia

Las urgencias en cuidados paliativos son aquellas situaciones que requieren una acción inmediata para aliviar el sufrimiento del paciente y/o su familia, a pesar de que el paciente se encuentre en situación terminal. Existen diferentes esferas dentro de las emergencias en cuidados paliativos; pueden ser emergencias psicosociales (por ejemplo, claudicación familiar o suicidio) o médicas. Dentro de las emergencias médicas, se encuentran el Síndrome de compresión medular, el síndrome Vena Cava Superior, Hipercalemia, crisis convulsiva, hemorragia masiva y la asfixia. Estas últimas 3 situaciones pueden requerir sedación de emergencia. Es importante intentar anticiparse a estas situaciones (por ejemplo, en pacientes con masa tumoral de tórax o cervical o pacientes con tumores cerebrales primarios o secundarios a metástasis) y poder educar a familiares o cuidadores los pasos a seguir en caso de que esta situación ocurra.

A continuación, revisaremos brevemente el protocolo de sedación frente a estas emergencias:

a. Asfixia o Sofocamiento (Obstrucción o compresión aguda irreversible de vías respiratorias altas)

- Midazolam 10 - 20mg IM ó IV.
- Repetir cada 5 minutos (ev) o 10 minutos (im) en caso de no lograr sedación
- Puede asociarse además el doble de dosis indicada de Morfina SOS por vía ev o sc.
- Puede asociarse además O2 en caso de hipoxia

b. Hemorragia Masiva: Prevalencia del 10% en pacientes con cáncer avanzado

- Midazolam 10 - 20mg IM ó IV.
- Repetir cada 5 minutos (ev) o 10 minutos (im) en caso de no lograr sedación
- Puede asociarse además el doble de dosis indicada de Morfina SOS por vía ev o sc.
- Puede asociarse además O2 en caso de hipoxia

c. Convulsión

La primera crisis convulsiva produce siempre un gran impacto en la familia por lo que es importante conseguir su control lo más rápidamente posible. Inicialmente pueden emplearse para controlar la primera crisis:

- Midazolam IV ó IM 10 mg, luego 10 mg IM ó SC cada hora si persisten las crisis.
- Alternativa: Diazepam IV 5-10 mg (pasar lento)
- Si no responde: Fenobarbital 200mg i.m, e.v o s.c.
- Posteriormente se emplean anticonvulsivantes en dosis suficientes para mantener niveles plasmáticos terapéuticos (ejemplo: levetiracetam, ácido valproico, fenobarbital, midazolam).

10. Decisiones sobre hidratación, nutrición y tratamientos concomitantes durante la sedación en fin de vida

La decisión de mantener la alimentación enteral, iniciar hidratación en quienes han perdido vía oral o mantenerla en quienes ya la estaban recibiendo previo a la sedación paliativa debe basarse en los valores del paciente y su familia, su condición médica y en los objetivos de atención acordados.

Generalmente, pacientes con enfermedad terminal que son incapaces de comer, rechazan nutrición artificial e hidratación. Iniciar estas intervenciones contra los deseos del paciente no sólo vulnera su autonomía, ya que estas intervenciones podrían también causar daño prolongando el proceso de muerte o exacerbando edema pulmonar, derrame pleural, secreciones respiratorias, ascitis o anasarca resultando en disnea o dolor, generando riesgos que violarían el principio de no maleficencia. La situación no es moralmente distinta cuando un paciente recibe sedación paliativa por sufrimiento severo refractario.

Pacientes aún capaces de comer previo a la sedación, será la enfermedad terminal del paciente la que haga necesaria la sedación y por ende le impida continuar comiendo. Cuando el objetivo es la comodidad y el paciente o sustituto no solicitan nutrición o hidratación parenteral, no debería asumirse una intervención no deseada y potencialmente dañina. Al negar o retirar la nutrición artificial o hidratación, los pacientes mueren por la enfermedad terminal, no por eutanasia, no por suicidio asistido. Cuando se considera la sedación paliativa, el médico debe comentar al paciente o sustituto que la nutrición artificial e hidratación debe negarse o retirarse de implementarse.

Puede haber pacientes o familiares que creen que la hidratación artificial y/o nutrición no deben negarse o retirarse durante la sedación paliativa basados en sus creencias religiosas, normas culturales o historia personal. No debe haber prohibición absoluta de nutrición artificial e hidratación en pacientes recibiendo sedación paliativa siempre y cuando el daño de esta intervención médica no sobrepase groseramente los potenciales beneficios de los valores del paciente. Las creencias personales del paciente deben ser exploradas tan cuidadosamente como sea posible y todo esfuerzo debe ir en concordancia con los valores y creencias apreciados.

11. Bibliografía

1. Beller EM, van Driel ML, McGregor L, Truong S, Mitchell G. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(1)
2. Garetto, F., Cancelli, F., Rossi, R., & Maltoni, M. (2018). Palliative sedation for the terminally ill patient. *CNS Drugs*, 32(10), 951-961.
3. Maltoni M, Scarpi E, et al. Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1378–1383.
4. Krakauer, Eric. (2015). Sedation at the end of life. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (5 ed.)
5. Vivat B et al. Palliative care specialists in hospice and hospital/community teams predominantly use low doses of sedative medication at the end of life for patient comfort rather than sedation: Findings from focus groups and patient records for I-CAN-CARE. *Palliat Med.* 2019;33(6):578–588.
6. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, Dibaj SS, Nguyen T, De La Cruz M, et al. Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:1047–56.
7. Franken LG, Mathot RAA, Masman AD, Baar FPM, Tibboel D, van Gelder T, et al. Population pharmacokinetics of haloperidol in terminally ill adult patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:1271–7.
8. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177:34–42.
9. Lee J, Holbrook A. In patients receiving palliative care, risperidone or haloperidol increased delirium symptoms vs placebo. *Ann Intern Med.* 2017;166:JC32.
10. Boettger S, Jenewein J. Placebo might be superior to antipsychotics in management of delirium in the palliative care setting. *Evid Based Med.* 2017;22:152–3.
11. Shrikant Kulkarni N. Antipsychotics worsen symptoms in patients with delirium who receive palliative care. *Am Fam Physician.* 2017;95.
12. Twycross R. Wilcock A. *Hospice and Palliative Care Formulary USA 2nd Edition.* Palliativedrugs.com Nottingham, United Kingdom; 2008.
13. Hammond DA, Rowe JM, Wong A, Wiley TL, Lee KC, Kane-Gill SL. Patient Outcomes Associated With Phenobarbital Use With or Without Benzodiazepines for Alcohol Withdrawal Syndrome: A Systematic Review. *Hosp Pharm.* 2017;52(9).
14. Shareef S, Ali MN. Pharmacokinetics and Optimal Dosing of Phenobarbital. *Pediatr Neurol Briefs.* 2018;32:7.
15. SECPAL. *Guía de Cuidados Paliativos. Los últimos días: Atención en la agonía. Guia de sedación paliativa.* OMC y SECPAL. 2011