

PROTOCOLO

ANALGOSEDACIÓN COVID-19

Autoras: Manuela Cid Cumplido, Carmen Gómez González.

Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Intensivos.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Servicio Andaluz de Salud.

Primera versión: 15 de abril de 2020.

Primera revisión: 26 de abril de 2020.

I INTRODUCCIÓN

El dolor y el miedo han sido, y seguirán siendo, los recuerdos más frecuentes que refieran los pacientes tras su ingreso en la UCI, hasta tal punto que recientemente un personaje de la política española actual llegó a calificar la UCI como “la sucursal del infierno”. Este hecho se hace más patente que nunca en esta crisis social y sanitaria mundial que atravesamos. La pandemia por COVID-19 iniciada en China en diciembre de 2019 ha fracturado el esquema de atención integral al paciente y a su familia de una forma inimaginable, llegando a ser a día de hoy una utopía volver a los momentos previos a su inicio, por una pura cuestión de control epidemiológico estricto sobre el contagio.

El motivo de hacer este protocolo es facilitar el manejo en la toma de decisiones sobre analgesia y sedación de pacientes graves por COVID-19 y mejorar, en la medida de lo posible, su recuperación en lo físico y en lo psicológico. Para su elaboración nos hemos basado principalmente en las recomendaciones publicadas recientemente por la SEMICYUC y en protocolos de analgo-sedación de otras UCIs.

Debemos intentar no perder la perspectiva ni el objetivo de realizar una sedación personalizada, dinámica y secuencial momento a momento, adaptada a la evolución clínica.

II CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA

A. Monitorizar la sedación siempre que se pueda, a tener en cuenta las limitaciones de la monitorización disponible en la UCI: (ESQUEMA 1 y 2).

1) NECESARIA: en la SEDACIÓN PROFUNDA (y habitualmente relajación) la estrecha monitorización del nivel de sedación mediante escala BIS® 40-60, para evitar la acumulación del fármaco y la sobre-sedación (Anexo IV).

2) RECOMENDABLE: durante la fase de SEDACIÓN LEVE-MODERADA BIS® 60-80 (Anexo IV).

3) NO NECESARIA: en la SEDACIÓN LEVE. BIS® 80-100. Podemos usar la escala RASS (+4 / -5), mantener entre -3 y -1 (Anexo II).

B. Nunca olvidar las interacciones farmacológicas principalmente: Lopinavir/Ritonavir e hidroxiclороquina y los analgo-sedantes habituales que, en la mayoría de los casos, producen un aumento de los niveles plasmáticos y la necesidad de disminuir su dosis en los primeros días de uso (Anexo 1 Interacciones medicamentosas).

C. La asociación de varios fármacos y la adición de otros no indicados en sedación profunda puede permitir el ahorro de los que tengamos menos disponibilidad en nuestro stock llegado el caso (midazolam y propofol por ejemplo).

D. Tan importante como todo lo demás es hablar con el paciente de forma calmada siempre que tengamos tiempo, nos llevará unos minutos de reflexión intentar tranquilizarlo y es fundamental pues están aterrados al ingreso en la UCI, esto puede ayudar tanto a la hora de la sedación como en el proceso de recuperación, explicándole en la medida de lo posible el procedimiento que se va a realizar en la sedación y en el despertar.

III FASE DE INTUBACION OROTRAQUEAL

Se realizará una secuencia de intubación rápida que incluya relajante muscular desde prácticamente el inicio, debido por un lado a la hipoxemia grave que presentan y, por otro, no provocar tos ni efecto nauseoso, así como la no ventilación con mascarilla, o su uso el menor tiempo posible. Con esto se disminuye la dispersión de microgotas (ESQUEMA 2):

- Ketamina 1-1,5 mg/kg + Rocuronio 1-1,2 mg/kg +/- Propofol 1-2.5 mg/kg (en caso necesario).
- Etomidato 0,2-0,3 mg/kg + Rocuronio 1-1,2 mg/kg.

El fentanilo puede tener su utilidad, aunque sus ventajas máximas se producen si se administra 2 minutos antes del bloqueante neuromuscular, pero por la situación en la que llegan los pacientes esto puede ser poco probable. No sería necesario añadir además midazolam.

La succinil-colina no sería recomendable como primera elección porque muchos de los pacientes provienen de ingreso en planta de varios días, y pueden tener cierto grado de deshidratación y asociarse su uso a lesión renal aguda.

Se recomienda el uso de atropina 0.6mg en bolo para disminuir la aparición de secreciones.

Un efecto adverso, poco frecuente del uso del etomidato es la aparición de *trismus* que cede con el relajante muscular.

IV FASE DE ANALGOSEDACIÓN PROFUNDA: FASE INICIAL DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Se inicia tras la intubación y el comienzo de la ventilación mecánica invasiva, siendo a veces necesarias maniobras de reclutamiento así como el paso a posición de prono.

Se iniciaría la sedoanalgesia con midazolam y fentanilo, con monitorización de la profundidad de la sedación e idealmente también con bloqueo neuromuscular.

A. ANALGESIA (Tabla 1).

- **FENTANILO:** recomendado para la analgesia, su metabolismo puede estar enlentecido con el lopinavir/ritonavir (Kaletra®) siendo en estos casos necesarias dosis más bajas. Se utiliza una dosis de inducción de 100 microgramos (ampolla de 150 microgramos) y una perfusión de 25-50 microgramos/hora (1- 0,5 micrg/kg/hora), algo menor, si se utiliza lopinavir/ritonavir. Idealmente se tendría que monitorizar mediante las distintas escalas disponibles (ESCID (Anexo II) la más utilizada, siendo importante resaltar que no es útil en pacientes relajados teniendo que guiarse en estos casos mediante los parámetros del BIS).
- **REMIFENTANILO:** no sería recomendable en un paciente paralizado, estaría indicado en periodos cortos unos 5 días ya que bloquear los receptores opiáceos durante muchos días puede disminuir su utilidad en las fases en las que por mejoría clínica y por tolerancia a opiáceos podría utilizarse. Es más útil la estrategia secuencial. Debemos tener en cuenta

que puede provocar hiperalgesia y su retirada debe ser progresiva y con apoyo de otros opiáceos.

- **MORFINA:** considerarla como alternativa salvo en situaciones de insuficiencia renal, a intervalos de 4h, y en casos de tolerancia a opiáceos.

También se recomienda el uso combinado de analgésicos no opiáceos, sobre todo en la fase de retirada de sedoanalgesia: paracetamol, metamizol, ibuprofeno (Tabla 2).

En general se recomienda reservar el propofol y el remifentanilo, como estrategia secuencial para analgo-sedación, para cuando el paciente empiece a mejorar, con hemodinámica estable y $FiO_2 < 60\%$.

B. SEDACIÓN (Tabla 3).

- **MIDAZOLAM:** Ajustado para BIS[®] entre 40-60 (valor bien interpretado, sin electromiograma (EMG)). En los pacientes sin relajante muscular y con sedación profunda, puede haber actividad en el EMG que impida una lectura adecuada del valor de BIS, por lo que recomendamos una dosis baja de bloqueante neuromuscular (BNM) no despolarizante (rocuronio o cistracurio), la suficiente para eliminar el posible efecto sobre el EMG.

Sería suficiente, una vez por turno, para comprobar la evolución del valor de BIS (si vemos que va disminuyendo habrá que ir descendiendo la dosis, sobre todo del midazolam y evitar así su acumulación).

- **PROPOFOL:** No se recomienda su uso en fases iniciales, ya que si se utiliza lopinavir/ritonavir; este fármaco puede alterar el metabolismo mitocondrial, pudiendo ser mayor la incidencia de síndrome de infusión al propofol, aún sin llegar a las dosis elevadas. En este sentido, por su posible contribución a provocar acidosis láctica, principalmente en pacientes en situación de shock, con elevación de CK debería ser cauteloso su uso.

- **DEXMEDETOMIDINA:** Con control del intervalo QT. Es aconsejable para progresar en el destete si este proceso está dificultado por la aparición de delirio y/o agitación. En fases anteriores a las desconexiones, se utilizaría si aparece tolerancia a sedantes y no vemos el progresar en la retirada de la ventilación, por necesidad de FiO_2 altas ($>60\%$). También podría utilizarse clonidina IV (Tabla 3).

- **DIAZEPAM:** en perfusión continua a dosis de 0,05-0,2 mg/Kg/h, (en estos casos el peligro de sobre-sedación es extrema por su gran vida media, por lo que la dosificación y monitorización deberá ser muy cuidadosa). Preparación: debe ser en frasco de vidrio, no en plástico o PVC, puede usarse S. fisiológico 0,9% o glucosado 5%, 5 ampollas de 10 mg (50 mg) en 250 cc (0,2 mg/ml). Siendo este un fármaco de 2ª línea a utilizar ante el desabastecimiento de los anteriores.

- **SEDACIÓN INHALATORIA (Tabla 5):** si hay disponibilidad. Hay que tener precaución con los filtros empleados y su colocación y se requiere experiencia:

**Sevoflurano: 4-10 ml/h (bomba perfusión) 0,5-1,4 % (*end-tidal*).

**Isoflurano (más útil al no existir el límite de tiempo de 5 días): 2-7 ml/h (bomba de perfusión) 0,2-0,7% (*end-tidal*).

C. RELAJACIÓN (Tabla7) (ESQUEMAS 1, 2, 3).

- **BLOQUEO NEUROMUSCULAR (BNM):** rocuronio y cistracurio (Tabla 7). Debe ser ajustado a la mínima dosis, se utilizan principalmente para evitar asincronías durante la ventilación mecánica. La monitorización del BNM, puede ser necesaria para ajustar la

dosis a la mínima necesaria. Si hay problemas de suministro de cisatracurio, se puede recurrir al rocuronio en perfusión continua.

En estos pacientes, el acumulo del rocuronio, y por lo tanto su efecto residual, no debe tener trascendencia, ya que el destete de ventilación en estos casos es lento y llevará días. Es decir, no va a ser extubado inmediatamente tras la suspensión del fármaco. Es interesante conocer en qué situación de bloqueo nos encontramos horas más tarde de iniciarla, para así poder explorar correctamente al paciente. En el caso, poco probable, de urgencia de reversión del efecto paralizante, se dispone del Sugammadex®.

D. ADYUDANTES ATENER EN CUENTA (Tablas 6 y 8).

Una adecuada estrategia para el control del dolor debe estar basada en un enfoque multimodal.

Este concepto surge con la idea de proporcionar un control adecuado del dolor utilizando el efecto aditivo y sinérgico de distintos tipos de analgésicos a bajas dosis y diferentes vías (intravenosa, enteral, epidural, bloqueo local, epidural, etc), con la consiguiente reducción de sus efectos secundarios, todo esto sumado a medidas no farmacológicas.

Las ventajas de este enfoque incluyen una analgesia más efectiva, dosis más bajas de opioides y una disminución del riesgo de los efectos secundarios relacionados con su utilización.

El tratamiento no farmacológico debe ser también considerado de gran importancia; la movilización y fisioterapia precoz, adecuación postural, atención emocional, técnicas de relajación, musicoterapia, optimizar las herramientas para mejorar la comunicación con los pacientes adaptándolas a esos escenarios, donde no es posible la introducción de la participación familiar de forma física, haciendo uso de dispositivos telemáticos (teléfonos, tablets etc).

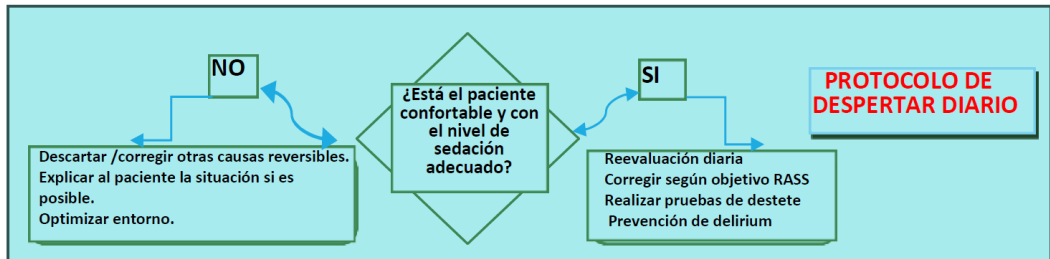
Debemos anticiparnos con la administración de analgésicos previamente a la realización de maniobras como succión de tubos, inserción de catéteres, movilizaciones en los aseos diarios y curas. El tratamiento farmacológico debe realizarse con una combinación de fármacos con mecanismos de acción diferente que incluyan: fármacos derivados de los opiáceos, no opiáceos y en ocasiones anestesia regional, epidural, que en casos CoVID no será llevada a cabo salvo casos de intervenciones quirúrgicas que será valorada la conveniencia de su realización por el equipo de anestesia anticonvulsivantes que si bien está demostrado su uso en el control del dolor crónico, si bien existen ensayos clínicos que sugieren su potencial beneficio en el control del dolor agudo o en la prevención del dolor crónico postoperatorio de cirugía cardíaca.

- Neurolépticos: Tras intubación potencian el efecto de benzodiazepinas y opiáceos, reducen los movimientos voluntarios. En el destete reducen el riesgo de delirio y la necesidad de benzodiazepinas (Tabla 7).
- Antihistamínicos: Desclorfenidramina (Polaramine®) (Tabla 8).
- Anticonvulsivantes: Gabapentina, carbamacepina, levetiracetam, pregabalina (Tabla 8).
- Otros analgésicos: Tramadol, no esteroideos (Tabla 2).
- Sulfato de magnesio: 70 mg/kg en la inducción, seguido de perfusión de 30mg/kg/h para mantener en rango de normalidad 1,7-2,5 mg/dL. Se recomienda solicitar controles de magnesemia a diario en el ionograma (ESQUEMA 2).

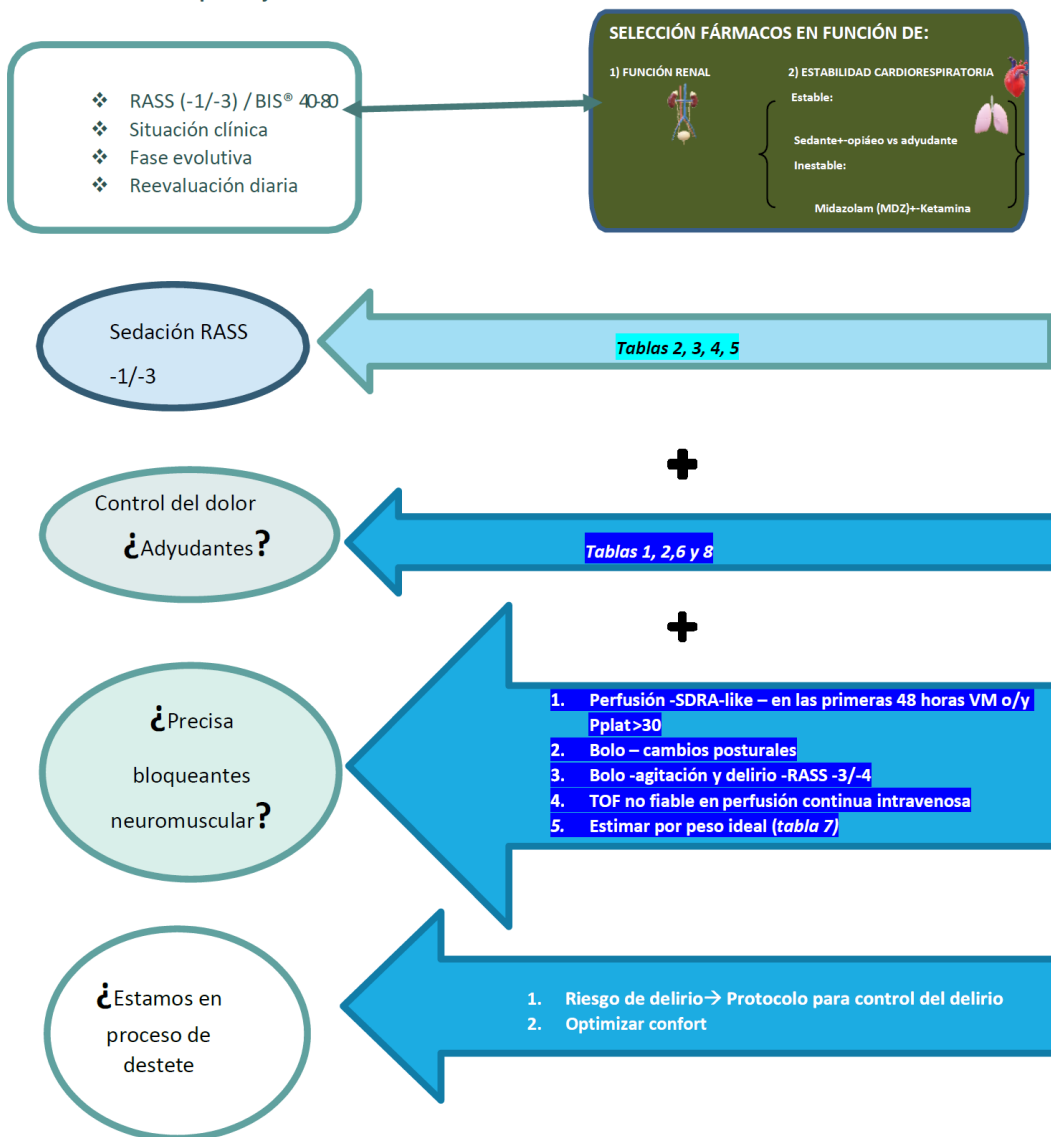
BIBLIOGRAFIA:

- Pinard AM, Donati F, Martineau R, et al. Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. *Can J Anesth* 2003;50(2):172–8.
- Protocolos de analgo-sedación en pacientes con infección por SARS-CoV2 (COVID-19) en caso de desabastecimiento. Grupo de trabajo de sedación, analgesia y delirium de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).
- Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, et al. Comfort and patient-centre care without excessive sedation: The eCASH concept. *Intensive Care Med* 2016;42:962-71. DOI: 10.1007/s00134-016-4297-4
- Devlin JW, PharmD, Skrobik MD, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46(9):1532-48. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003259.
- Saboya Sánchez A, Martín Vivas A, Silva Obregón JA, et al. Original. Monitorización profunda. *El monitor BIS. Enfermería Intensiva* 2009;20(4):159-66.
- Sessler CN, Gosnell MS, Graup MJ, et al. The Richmond Agitation Scale: validity and reability in adult intensive care united patients. *AM J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338-44.
- Chamorro C, Romera MA. Dolor y Miedo en la UCI. *Med Intensiva* 2015;39(7):442-4.
- Protocolo de perfusión continua de fármacos. 4º ed, 2010. Unidad de Urgencias Hospital V Rocío. Sevilla. ISBN 978-84-676-3643-7.
- <https://www.enfermeriacreativa.com>
- Olmos M, Varela D, Klein F. Enfoque actual de la analgesia, sedación y el delirium en Cuidados Intensivos. *Rev Med Clin Condes* 2019;30(2):126-39.
- www.covid19-druginteractions.org. The Liverpool Drug Interaction Group (Based at the University of Liverpool, UK), in collaboration with the University Hospital of Basel (Switzerland) and Radboud UMC (Netherlands).

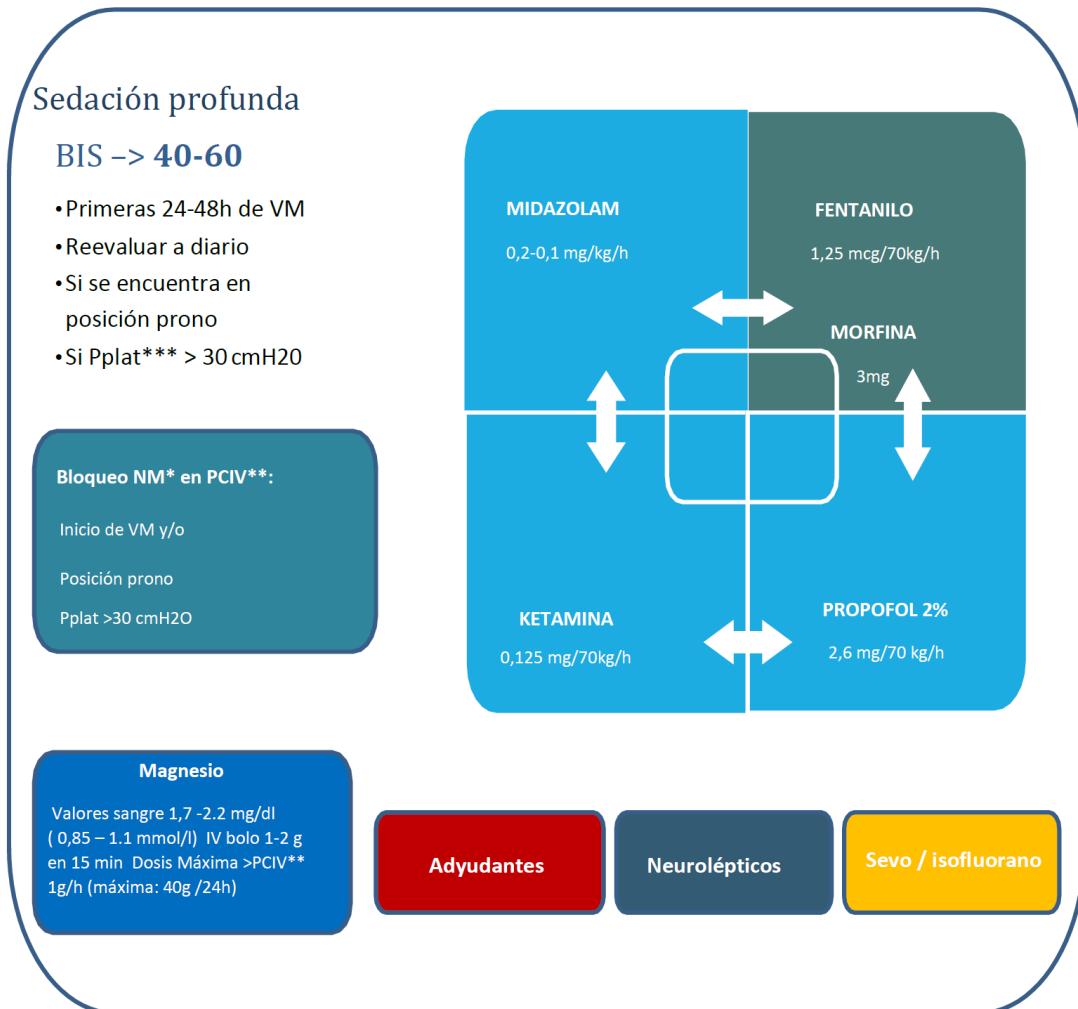
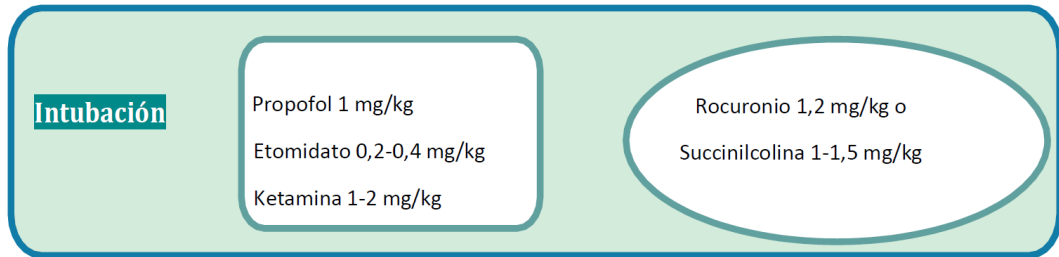
ESQUEMA 1: SEDACIÓN.



Sedación por objetivos:



ESQUEMA 2: SEDACION.



*BNM bloqueo neuromuscular **PCIV perfusión continua intravenosa ***Presión plateau

ESQUEMA 3: DESTETE.

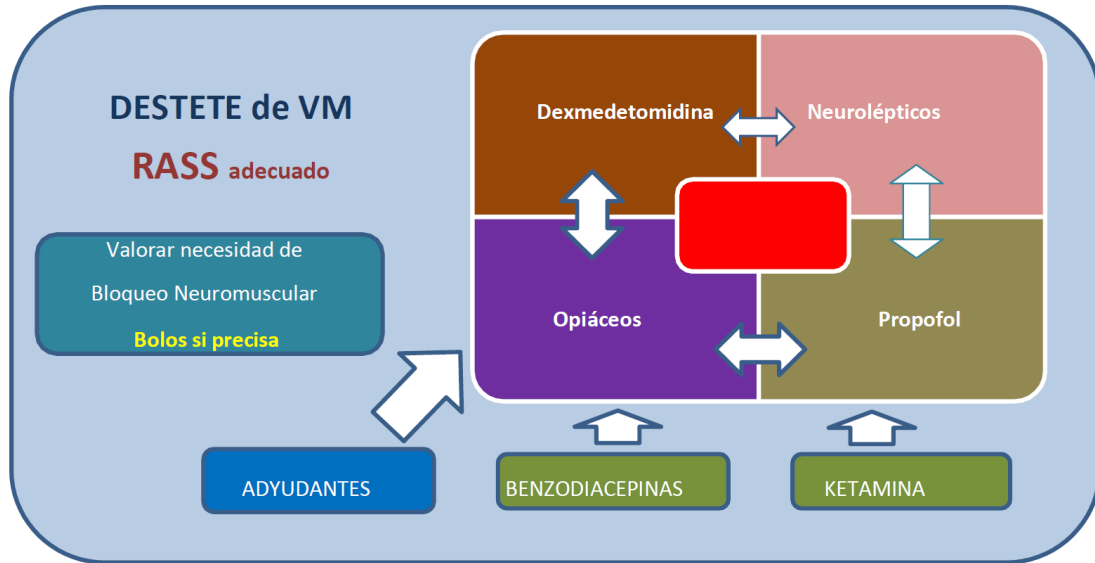


TABLA 1: ANALGÉSICOS OPIÁCEOS.

Fármacos ANALGÉSICOS opiáceos	Dilución	Dosis	OBSERVACIONES
FENTANILO	900 micrg + SG 5% Hasta 50 ml	Bolo 50-100 microg 0.5-5 micrg /kg/h	Hipotensión, buena opción en insuficiencia renal. Tolerancia. Rigidez muscular. Se puede plantear su uso en parches (25-50-100mcg) en pacientes en fases más crónicas, tras retirada de la perfusión intravenosa.
MORFINA	80 mg+ SF 0,9% hasta 500 ml	1-5 mg/h	Hipotensión. Histaminoliberación. Acumulación importante en insuficiencia renal. Valorar paradas periódicas o bolos intermitentes.
REMIFENTANILO	2 mg + SF 0,9% hasta 50 ml	Evitar bolos Dosis sedante 0.03-0.3 micrg/kg/min Dosis analgésica 2-12 micrg/kg/h	Hipotensión, buena opción en insuficiencia renal. Tolerancia. Rigidez muscular.
METADONA	Bolo IV Solo utilizar vía IV si NO es posible la vía oral/ SNG	0.1mg /kg → dosis inicial **Dosis metadona cada 12 horas. +Si es posible SNG/ Oral +Coeficiente de conversión de dosis oral / IV puede ser variable. +Ajustar dosis 5-10 mg/día por encima del umbral de aparición de síntomas de abstinencia a opiáceos.	Hipotensión, T1/2 - 15-60 h. Ojo sobredosificación. Muy útil en destete. Relación Metadona: Fentanilo => 2,5:1. -Dosis decrecientes a corto plazo 30 días. -Dosis decrecientes a largo plazo 180 días. **D fentanilo 24horas*2,5/2= Dosis de metadona cada 12h.

TABLA 2: ANALGÉSICOS NO OPIÁCEOS.

Fármacos ANALGESICOS No opiáceos	Dosis inicial	Dosis máxima	OBSERVACIONES
PARACETAMOL	500 mg / 4 horas 5-10 minutos	1 gr/6h iv	-Máximo 4 gr/día. -Contraindicado en pacientes con disfunción hepática.
METAMIZOL (Nolotil®)	500 mg/6-8h	1 g/6-8 h	-Hipotensión en administración rápida iv. -Agranulocitosis. -Evitar uso prolongado.
IBUPROFENO	400-800 mg/6h	Máximo 3 g/día	-Evitar en: <ul style="list-style-type: none"> - Disfunción renal. - Hemorragias digestivas. - Trombopenias. - Insuficiencia cardíaca. - Cirrosis. - Asma. - HTA (tratamiento, IECAs).

TABLA 3: SEDANTES.

Fármacos SEDANTES	Dilución	Dosis	OBSERVACIONES
MIDAZOLAM	150 mg + SF 0.9% hasta 50 ml (3mg/ml)	0.05-0.35 mg/kg/h	Se acumula en insuficiencia renal. Reevaluar según BIS. Riesgo de delirio en perfusiones de larga duración.
DIAZEPAM	10 mg/1ml	Bolos repetidos 10 mg Perfusión continua 0- 0.5-0.2 mg/Kg/h	Se acumula, ojo con la sobredosificación. Irritante para las venas. Flebitis. Puede ocluir vías venosas. >>Su uso en perfusión continua se indicaría si ocurriese una situación de desabastecimiento de stock en acuerdo con Farmacia Hospitalaria.
PROPOFOL 2%	Sin diluir vial de 50 ml SF 0.9% (20 mg/ml)	Inducción: 1- 2.5mg/kg Mantenimiento: 1.5-4 mg/kg/h EVITAR >4.5 mg/kg/h	Hipotensión + bradicardia. Ojo con los bolos Riesgo bloqueo mitocondrial en perfusiones de larga duración. Valorar si VM < 72h.
KETAMINA	200 mg + SF 0.9% hasta 50 ml	0.125- 0.5 máximo 2 mg/kg/h	Interacciona con lopinavir/ritonavir. Estabilidad hemodinámica. Aumento de secreciones. Alucinógeno, pero buen control en delirio. Estimula centro respiratorio. A dosis > 0,5 mg/kg puede influir al BIS®.
TIOPIENTAL	1000 mg + SF 0.9% hasta 50 ml	1-5 mg/kg/h	Hipotensión (menos que propofol). Acumulación importante. Tolerancia. Delirio. Inmunosupresión.


TABLA 4: OTROS SEDANTES.

Fármacos BLOQUEANTES Alfa 2	Dilución	Dosis	OBSERVACIONES
CLONIDINA (Catapresan®)	Bolo de 300 microg en 1 h 1000 microg + SF 0.9% hasta 50 ml Es posible VO	0.5-2 mcg/kg/h Valorar vía digestiva→ Iniciar VO 0.150 mg/12 horas	Hipotensión + bradicardia. No en pacientes con disfunción sinusal. Poco estudiado para perfusiones largas. Utilizar en combinaciones y para destete.
DEXMEDETOMIDINA (Dexdor®)	200 microg + SF 0.9% hasta 50 ml	0.2-1.4 microg/kg/h No recomendable bolos	Hipotensión + bradicardia. Poco estudiado para perfusiones larga duración. Utilizar en combinaciones con Propofol o midazolam para destete. Puede reducir hasta un 30% de los requerimientos.

TABLA 5: ANESTÉSICOS INHALATORIOS.

Fármacos BLOQUEANTES Alfa 2	Dilución	Dosis	OBSERVACIONES
CLONIDINA (Catapresan®)	Bolo de 300 microg en 1 h 1000 microg + SF 0.9% hasta 50 ml Es posible VO	0.5-2 mcg/kg/h Valorar vía digestiva→ Iniciar VO 0.150 mg/12 horas	Hipotensión + bradicardia. No en pacientes con disfunción sinusal. Poco estudiado para perfusiones largas. Utilizar en combinaciones y para destete.
DEXMEDETOMIDINA (Dexdor®)	200 microg + SF 0.9% hasta 50 ml	0.2-1.4 microg/kg/h No recomendable bolos	Hipotensión + bradicardia. Poco estudiado para perfusiones larga duración. Utilizar en combinaciones con Propofol o midazolam para destete. Puede reducir hasta un 30% de los requerimientos.

TABLA 6: NEUROLÉPTICOS.

FÁRMACOS Neurolépticos	Vía	T1/2 	Dosis	D MX* 24	QT Largo	Sedación	Sd extra piramidal	Anti colinérgico	Hipotensión ortostática
DROPERIDOL	IV	2 h Hígado	0.625-1.25 mg	5 mg	Bajo	Moderado	Moderado	Bajo	Alto
HALOPERIDOL	IV	21 h Hígado	1-5 mg	35 mg	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
QUIETIAPINA (Seroquel®)	SNG ***	6 h Hígado	25-50 mg Cada 12h	400 mg	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado	Alto
RISPERIDONA (Risperdal®)	SNG	3 h Hígado	0.5-1 mg	2 mg	Moderado	Bajo	Alto	Bajo	Moderado
LEVOMEPRMAZINA (Sinogan®) **	SNG Es possible vía IV	30 h Hígado	5-10 mg	20 mg	Bajo	Moderada Efecto analgésico	Bajo	Moderado	Bajo

OJO: Todos los neurolépticos se asocian a aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia; empeoramiento enfermedad de Parkinson, sd neuroléptico maligno, sd metabólico. Discrasias sanguíneas: neutropenia, trombopenia, raro agranulocitosis.

*DMX dosis máxima en bolo iv. ** Tiene efecto analgésico importante ***Sonda nasogástrica

TABLA 7: RELAJANTES MUSCULARES.

RELAJANTES No despolarizantes	Dilución	Dosis	OBSERVACIONES
ROCURONIO	250 mg +SF 0.9% hasta 50 ml	0.3-0.7 mg/kg/h	Acumulación en perfusión. Ojo en Insuficiencia renal. Antagonista directo. Para revertir →Sugammadex® (Gamma ciclodextrina → NO utilizarlo en Insuficiencia Renal o I hepática grave).
CISATRACURIO	100 mg +SF 0.9% hasta 50 ml	0.05-0.15 mg/kg/h	Inestable a temperatura elevada. Indicado en Insuficiencia renal.

TABLA 8: OTROS FÁRMACOS.

OTROS FÁRMACOS	Dosis	Dosis Máxima	OBSERVACIONES
DEXCLORFERINAMINA (Polaramine®)	5 mg/ 8h IV	20 mg	Hipotensión ortostática. Efecto anticolinérgico. Potencia efecto sedante sobre otros depresores del SNC.
LEVETIRACETAM (Kepra®)	250 – 500mg/12h IV/ VO	1500 mg/12h	Perfusión de 15 min. Reajuste en Insuficiencia renal según CrCl. Pocos efectos secundarios. Posible discrasia sanguínea.
TRAMADOL (Adolonta®)	2 – 8 ml/h 100 mg + SG5% hasta 50 ml También VO	400 mg (en dosis)	Hipotensión, bradicardia (efecto alfa2). Potencial de convulsiones - en Insuficiencia renal – reducir 50%
GABAPENTINA (Neurontin®)	300 mg VO Cada 8 horas	1800 mg al día (en 3-4 dosis)	Eosinofilia. DRESS. Precisa ajuste en insuficiencia renal.
CARBAMACEPINA (Tegretol®)	200 mg VO /24 h En 3 dosis	800 mg en 24 horas (en 3-4 dosis)	Discrasia sanguínea. Reacciones alérgicas. Ojo bloqueo AV Niveles plasmáticos disminuidos por inductores CYP3A4

ANEXO I: INTERACCIONES.

INTERACCIONES CON TRATAMIENTO ESPECIFICO

Key to abbreviations

ATV	Atazanavir	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITAZ	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin
		TCZ	Tocilizumab

Colour Legend

These drugs should not be coadministered
Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring.
Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment unlikely to be required.
No clinically significant interaction expected

Liverpool Drug Interactions Group

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 20 March 2020 Page 2 of 27

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.
 Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Anaesthetics & Muscle Relaxants

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV	TCZ
Alcuronium	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Bupivacaine	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓
Cisatracurium	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Desflurane	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dexmedetomidine	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Enflurane	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ephedrine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etidocaine	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓
Halothane	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Isoflurane	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ketamine	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓
Minaxolone	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nitrous oxide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Propofol	↔♥	↓♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Rocuronium	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sevoflurane	↔♥	↔♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Sufentanil	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓
Suxamethonium (succinylcholine)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tetracaine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Thiopental	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tizanidine	↔♥	↓♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Vecuronium	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the comedication
 - ↓ Potential decreased exposure of the comedication
 - ↑ Potential increased exposure of COVID drug
 - ↓ Potential decreased exposure of COVID drug
 - ↔ No significant effect
 - ♥ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation. ECG monitoring is advised if coadministered.
- Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

Liverpool Drug Interactions Group

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts produced 4 March 2020 Page 7 of 13

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Anxiolytics/Hypnotics/Sedatives

	DRV/c	LPV/r	FAVI	CLQ	NITAZ	RBV
Alprazolam	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Bromazepam	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Buspirone	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Chlordiazepoxide	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Clobazam	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Clorazepate	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Diazepam	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Estazolam	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Flunitrazepam	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Flurazepam	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Hydroxyzine	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Lorazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lormetazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Midazolam (oral)	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Midazolam (parenteral)	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Oxazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Temazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Triazolam	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Zaleplon	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Zolpidem	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Zopiclone	↑	↑	↔	↔	↔	↔

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the comedication
 - ↓ Potential decreased exposure of the comedication
 - ↑ Potential increased exposure of COVID drug
 - ↓ Potential decreased exposure of COVID drug
 - ↔ No significant effect
 - ♥ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation. ECG monitoring is advised if coadministered.
- Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

Liverpool Drug Interactions Group UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 20 March 2020 Page 3 of 27

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.
 Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Analgesics

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV	TCZ
Alfentanil	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓
Aspirin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Buprenorphine	↑	↑ ~2%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓
Celecoxib	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Codeine	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dextropropoxyphene	↑	↑	↔	↔	↔ ♥	↔ ♥	↔	↔	↓
Diamorphine (diacetylmorphine)	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Diclofenac	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dihydrocodeine	↑	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fentanyl	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓
Hydrocodone	↑↓	↑↓	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Hydromorphone	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ibuprofen	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Mefenamic acid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Methadone	↔ ♥	↓ 53% ♥	↔	↔	↔ ♥	↔ ♥	↔	↔	↔
Morphine	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Naproxen	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nimesulide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxycodone	↑	↑ 160%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓
Paracetamol (Acetaminophen)	↔	↔	↔	↑ 14-16%	↔	↔	↔	↔	↔
Pethidine (Meperidine)	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Piroxicam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Remifentanyl	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tapentadol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tramadol	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the comedication
- ↓ Potential decreased exposure of the comedication
- ↑ Potential increased exposure of COVID drug
- ↓ Potential decreased exposure of COVID drug
- ↔ No significant effect
- ♥ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation. ECG monitoring is advised if coadministered.
- Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

Notes:

Codeine and Tramadol + LPV/r
 Potential decrease of the analgesic effect due to the reduced conversion to the active metabolite.

Diamorphine and Morphine + ATV
 No effect on systemic exposure but inhibition of P-gp by atazanavir at the blood-brain barrier could potentiate the opiate effect in the CNS.

Diamorphine and Morphine + LPV/r
 Ritonavir could reduce systemic exposure of diamorphine and morphine due to induction of glucuronidation. Ritonavir also inhibits P-gp at the blood-brain barrier and could potentiate the opiate effect in the CNS.

Hydrocodone + ATV or LPV/r
 Hydrocodone concentrations are increased, but concentrations of the metabolite hydromorphone (which has also analgesic activity) are reduced.

Paracetamol + FAVI
 The daily dose of paracetamol in adults should be no more than 3000 mg/day (rather than 4000 mg/day).

Key to abbreviations

ATV	Atazanavir	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITAZ	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin
		TCZ	Toziluzumab

Colour Legend

	These drugs should not be coadministered.
	Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring.
	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment unlikely to be required.
	No clinically significant interaction expected.

© Liverpool Drug Interaction Group, University of Liverpool, Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF
 We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 20 March 2020

Page 14 of 27

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Antipsychotics/Neuroleptics

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV	TCZ
Amisulpride	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Aripiprazole	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Asenapine	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Chlorpromazine	↔♥	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Clozapine	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Fluphenazine	↔♥	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Haloperidol	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Iloperidone	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Levomepromazine	↔♥	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Olanzapine	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Paliperidone	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Perazine	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Periciazine	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Perphenazine	↑♥	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Pimozide	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Pipotiazine	↔♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Quetiapine	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Risperidone	↑♥	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Sulpiride	↔♥	↔♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Thioridazine	↑♥	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Tiapride	↔♥	↔♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Ziprasidone	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Zotepine	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Zuclopenthixol	↑♥	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the comedication
- ↓ Potential decreased exposure of the comedication
- ↑ Potential increased exposure of COVID drug
- ↓ Potential decreased exposure of COVID drug
- ↔ No significant effect
- ♥ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation. ECG monitoring is advised if coadministered.
- Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

Notes:

Ambrisentan + ATV or LPV/r

Start ambrisentan at 5 mg and closely monitor the patient for tolerability.

Bosentan + LPV/r

When coadministered patients should be closely observed for bosentan toxicity, especially during the first week of co-administration. For patients on bosentan, the US product label for LPV/r suggests to discontinue bosentan at least 36 hours prior to initiation of LPV/r and after at least 10 days of LPV/r, to resume bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability.

Riociguat + ATV or LPV/r

The European product label for riociguat does not recommend its use in presence of strong inhibitors of CYPs, P-gp and BCRP; the US product label recommends to start riociguat at a dose of 0.5 mg three times daily and to monitor for signs and symptoms of hypotension.

Tadalafil + ATV

The US product label for ATV suggests for patients receiving atazanavir for at least one week, to start tadalafil at 20 mg once daily and increase to 40 mg once daily based on individual tolerability. For patients on tadalafil, avoid the use of tadalafil when starting atazanavir. Stop tadalafil at least 24 hours before starting atazanavir. At least one week after starting atazanavir, resume tadalafil at 20 mg once daily and increase to 40 mg once daily based on individual tolerability.

Tadalafil + LPV/r

The European product label for LPV/r does not recommend tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension, but the US product label suggests for patients on tadalafil, to avoid use of tadalafil during the initiation of LPV/r and to stop tadalafil at least 24 hours prior to starting LPV/r. After at least one week following the initiation of LPV/r, resume tadalafil at 20 mg once daily. Increase to 40 mg once daily based upon individual tolerability.

Key to abbreviations

DRV/c	Darunavir/cobicistat	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	NITAZ	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin

Colour Legend

Red	These drugs should not be coadministered.
Orange	Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring.
Yellow	Potential interaction predicted to be of weak intensity. No a priori dosage adjustment is recommended.
Green	No clinically significant interaction expected.

© Liverpool Drug Interaction Group, University of Liverpool, Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF. We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

ANEXO III: La ESCala de Conductas Indicadoras de Dolor (ESCID):

Fue desarrollada por Nacho Latorre en 2010, y se basa en la observación de comportamientos y conductas de dolor en pacientes críticos, no comunicativos y con ventilación mecánica. Consta de 5 ítems:

- Musculatura facial
- Tranquilidad (si el paciente se mueve o no)
- Tono muscular
- Adaptación a la ventilación mecánica
- Confortabilidad

Esta escala se valora en tres tiempos: 5 minutos antes, durante y 15 minutos después de realizar al paciente algún procedimiento.

ESCID	0	1	2
MUSCULATURA FACIAL	Relajada	En tensión, ceño fruncido/gesto de dolor	Ceño fruncido de forma habitual, dientes apretados
TRANQUILIDAD	Tranquilo, relajado, movimientos normales	Movimientos ocasionales, inquietud y/o posición	Movimientos frecuentes, incluyendo cabeza o extremidades
TONO MUSCULAR	Normal	Aumento de la flexión de dedos de manos y/o pies	Rígido
ADAPTACIÓN A VENTILACIÓN MECÁNICA	Tolera la ventilación mecánica	Tose, pero tolera la ventilación mecánica	Lucha con el respirador
CONFORTABILIDAD	Confortable, tranquilo	Se tranquiliza al tacto y/o a la voz. Fácil de distraer	Difícil de controlar al tacto o hablándole

- a) No dolor: 0
- b) Dolor leve-moderado: 1-3
- c) Dolor moderado-grave: 4-6
- d) Dolor muy intenso: >6

ANEXO IV: BIS.

Guía de intervalos del BIS

