



LOS PROFESIONALES DEL ENFERMO CRÍTICO

**PROTOCOLOS DE ANALGOSEDACIÓN EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR
CORONAVIRUS EN CASO DE
DESABASTECIMIENTO. RECOMENDACIONES
DEL GRUPO DE TRABAJO DE SEDACIÓN,
ANALGESIA Y DELIRIUM DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE MEDICINA INTENSIVA, CRÍTICA
Y UNIDADES CORONARIAS (SEMICYUC).**

Autores:

Dra. Dña. Manuela García Sánchez. Coordinadora GTSAD.

Dra. Dña. Carola Giménez Esparza-Vich. ViceCoordinadora GTSAD.

Dra. Dña. Sara Alcántara Carmona. Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda. Madrid.

Dr. D. Carlos Chamorro Jambrina. Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda. Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2, responsable de la pandemia denominada COVID-19, cursa en la mayoría de los casos con un SDRA grave para cuyo manejo puede ser necesario la aplicación de estrategias de decúbito prono, el empleo de PEEP “altas” o el uso de maniobras de reclutamiento. Este tipo de ventilación mecánica precisa, con frecuencia y sobre todo en fases iniciales, de una sedación profunda asociada a un bloqueo neuromuscular para su adecuada tolerancia.

Sin embargo, este nivel profundo de sedación debe mantenerse durante el menor tiempo posible para evitar el desarrollo de complicaciones, de manera que se recomienda realizar un ajuste de las dosis de fármacos hipnóticos-analgésicos en cuanto mejore la situación respiratoria del paciente (fase de SDRA leve-moderado), con el objetivo de conseguir una sedación ligera que nos facilite el destete.

Por lo tanto, el objetivo debe de ser una sedación personalizada, dinámica y secuencial, monitorizada mediante escalas o métodos objetivos, y adaptada a la evolución clínica y respiratoria del paciente.

CONSIDERACIONES:

- Durante la fase de **ANALGOSEDACIÓN PROFUNDA**, la cual se asociará en un porcentaje importante de los casos a bloqueo neuromuscular, de forma puntual o en infusión continua, es **FUNDAMENTAL la estrecha monitorización del nivel de sedación mediante el índice biespectral (BIS®)**. Se recomienda mantener valores de BIS® en torno a 40 – 60 y que dicha **medición sea obtenida en ausencia de actividad en el electromiograma** ya que la presencia de dicha actividad puede falsear al alza los valores del BIS®. En los casos en los que se detecte actividad electromiográfica es conveniente administrar o profundizar el bloqueo neuromuscular de forma puntual previo a la lectura del BIS®. Durante la sedación profunda, la monitorización del dolor podrá realizarse de forma objetiva a través de dispositivos del tipo *Analgesia Nociception Index (ANI®)* en aquellas unidades en las que esté disponible.
- En la fase de **ANALGOSEDACIÓN LIGERA**, el nivel de sedación debe monitorizarse mediante la aplicación de escalas tales como la **Richmond**

Agitation-Sedation Scale (RASS) buscando valores objetivos entre -2 y 0. La valoración del dolor podrá realizarse con escalas verbales en pacientes comunicativos (Ej: Escala Verbal Numérica-EVN) o mediante escalas conductuales en los no comunicativos [Escala de Conductas Indicadoras de Dolor (ESCID)].

- Se deben tener en cuenta las potenciales interacciones farmacológicas existentes entre los fármacos usados en la infección por SARS-CoV-2 (fundamentalmente Lopinavir/Ritonavir e Hidroxicloroquina) y los analgosedantes habituales, ya que su asociación conlleva, en la mayoría de los casos, un aumento de los niveles plasmáticos de estos últimos y a una necesidad de disminuir su dosis en los primeros días de uso (**ANEXO 1 y 2**). De ahí la importancia de monitorizar estrechamente los niveles de sedación con mediciones objetivas y validadas, para evitar la Sobresedación.
- Debido a las peculiaridades de la pandemia COVID-19, se está experimentando, tanto a nivel nacional como internacional, un desabastecimiento en los fármacos analgosedantes de uso más frecuente, lo que puede obligar a los profesionales del enfermo crítico a considerar pautas de sedación fuera de lo habitual en función de la disponibilidad de fármacos de cada hospital.
- Las pautas descritas a continuación, aunque no siempre serán las más deseables, se han elaborado intentando incluir los distintos escenarios posibles y deberán individualizarse según las disponibilidades de cada centro hospitalario.
- La asociación de varios fármacos y la adición de otros no indicados habitualmente en sedación profunda puede permitir el ahorro de aquellos en los que es más probable que se produzca un desabastecimiento (Ej: Midazolam y Propofol).
- La monitorización del dolor, la sedación y el bloqueo neuromuscular es fundamental de cara no solo a disminuir los efectos secundarios, sino como estrategia de ahorro de fármacos.

2. INTUBACIÓN OROTRAQUEAL (IOT)

Debido a la hipoxemia de estos pacientes, para ventilar con mascarilla el menor tiempo posible y disminuir la dispersión de microgotas, se recomienda la **IOT de secuencia rápida**:

- **HIPNOSIS:**

- **Ketamina:** 1 – 2 mg/kg. T. acción: 30” (contraindicado patología coronaria y vascular grave, y en aumento de PIC).
- **Etomidato:** 0.2 – 0.3 mg/kg. T acción: 30” (contraindicado en insuficiencia suprarrenal).
- **Propofol:** 1-2 mg/kg. T. acción: 40” (contraindicado en inestabilidad hemodinámica).
- **Thiopental:** 5-7 mg/kg. T. acción: 15” (contraindicado en inestabilidad hemodinámica y broncoespasmo, última opción si no hay otra posibilidad).

- **RELAJACIÓN MUSCULAR:**

- **Rocuronio:** 1-1,2 mg/kg. T acción: 60-75” (precaución en insuficiencia hepática). Duración efecto: aproximadamente 30 min.
- **Succinilcolina:** 1-1.5 mg/kg. T acción: 45” (más efectos secundarios que Rocuronio: hipercaliemia, bradicardia, hipertermia maligna, entre otros). Duración efecto: 8-10 min.

3. ESTRATEGIAS DE ANALGO-SEDACIÓN Y RELAJACIÓN

❖ **SDRA GRAVE: ANALGOSEDACIÓN PROFUNDA Y RELAJACIÓN.**

▪ **ANALGOSEDACIÓN PROFUNDA.**

Dependiendo de la situación hemodinámica del paciente, estas serían algunas pautas orientativas:

A. PROPOFOL hasta 4.5 mg/kg/h o **MIDAZOLAM** hasta 0.25 mg/kg/h

+

FENTANILO 0.25 – 1 mcg/kg/h

○

REMIFENTANILO: analgesia: < 3 mcg/kg/h o sedación: 3 – 12 mcg/kg/h

○

MORFINA 1 – 5 mg/h

Hay que tener en cuenta que, de los tres opioides presentados, por sus características farmacocinéticas, el Remifentanilo será el fármaco que menos acumulación sufra mientras que la Morfina pasará a ser el fármaco de metabolismo “más retardado”. El Fentanilo puede prolongar su vida media en casos en lo que se use en infusiones prolongadas, en pacientes con insuficiencia hepática o en aquellos en los que se haga uso concomitante de lopinavir/ritonavir (ANEXO 2).

B. KETAMINA 0.5 – 2 mg/kg/h (tener en cuenta que la Ketamina no afecta al BIS[®]).

+

PROPOFOL +/- MIDAZOLAM para BIS[®] 40 – 60.

+

FENTANILO, REMIFENTANILO O MORFINA como estrategia analgésica.

El uso de Ketamina dentro de las estrategias de analgosedación profunda puede ayudar a disminuir los requerimientos de los distintos hipnóticos y opioides.

C. DEXMEDETOMIDINA (0.2 – 1.4 mcg/kg/h) asociada a otros fármacos analgosedantes (Midazolam, Propofol y/o opioides) actúa como coadyuvante permitiendo reducir la dosis de estos hasta un 30%, y podría facilitar la sedación profunda con ahorro de hipnóticos. Otro alfa 2 agonista disponible en algunos centros como formulación galénica, es la **Clonidina IV (hasta 3 mcg/kg/h)**, que podría también utilizarse para potenciar el efecto de otros fármacos sedantes, aunque produce mayor hipotensión arterial que la dexmedetomidina.

D. DIAZEPAM (0.05 – 0.2 mg/kg/h). Benzodiacepina de vida media larga, utilizada hace años en sedación profunda, podría utilizarse en caso de desabastecimiento del resto de fármacos sedantes. En estos pacientes el peligro de sobre-sedación es extrema por lo que la dosificación y monitorización deberá ser muy estricta. **Preparación:** debe ser en frasco de vidrio, evitando el plástico o el PVC, pudiendo usarse para su dilución SSF o D5%. 5 amp de 10 mg (50 mg) en 250 cc (0.2 mg/ml)

+

MORFINA o **FENTANILO** como estrategia analgésica.

E. SEDACIÓN INHALATORIA, si hay disponibilidad. Hay que tener precaución con los filtros empleados y su colocación y se requiere experiencia (consultar Protocolo de Sedación Inhalatoria).

- **Sevofluorano:** 4 – 10 ml/h (bomba perfusión). 0.5 – 1,4% (end tidal)
- **Isoflurano:** 2 – 7 ml/h (bomba de perfusión). 0.3 – 0.7% (end tidal)

F. THIOPENTAL SÓDICO (hasta 3 mg/kg/h). Esta opción puede considerarse en caso de extrema necesidad, debido a sus efectos cardiovasculares e inmunosupresores. Se recomienda una monitorización estricta de la profundidad de la sedación mediante BIS[®].

▪ **RELAJACIÓN CON BLOQUEANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES (BMND).**

El uso de BMND está encaminado a evitar las asincronías con la ventilación mecánica, lo que en muchos casos se conseguirá con dosis bajas o incluso con bloqueos puntuales. Si es necesaria la perfusión continuada de BMND se recomienda una monitorización de la dosis a través del *train of four* (TOF) buscando conseguir de 3 a 4 respuestas.

Las **dosis recomendadas** en caso de perfusión continua son:

A. CISATRACURIO (0.1 – 0.2 mg/kg/h). Es el **BMND de elección**.

B. ROCURONIO (0.3 – 0.75 mg/kg/h). Aunque se acumula tras un uso prolongado y en casos de insuficiencia renal y/o hepática, puede ser una opción en estos pacientes ya que, por regla general, no serán extubados una vez suspendida la perfusión.

Otras alternativas de segunda línea, en caso de desabastecimiento de los fármacos anteriores, podrían ser el Atracurio o el Vecuronio en caso de disponibilidad hospitalaria de los mismos.

El **Atracurio** es un fármaco que se metaboliza a través de esterases plasmáticas y entre sus efectos secundarios destaca la liberación de histamina

y la producción de un metabolito neurotóxico, el Laudanósido. En el caso del **Vecuronio**, la presencia de insuficiencia hepática y/o renal pueden favorecer su acumulación.

C. ATRACURIO (0,6-0,8 mg/kg/h). Rango de dosis muy variable, se debe individualizar.

E. VECURONIO (0,8-1,4 microgr/kg/min).

❖ **SDRA LEVE-MODERADO: ANALGOSEDACIÓN SECUENCIAL Y DINÁMICA.**

En aquellos casos en los que se alcance la estabilidad del paciente, con disminución de los parámetros ventilatorios, $FiO_2 < 0.6$, sin bloqueo neuromuscular y sin necesidad de sesiones de prono, es recomendable realizar una **ANALGO-SEDACIÓN SECUENCIAL**, con uso de sedantes de menor vida media buscando un RASS objetivo de -2 a 0.

Podemos hacer uso de **distintas pautas**:

A. PROPOFOL hasta 4.5 mg/kg/h

+

FENTANILO hasta 1 mcg/kg/h o **MORFINA** (puede valorarse pauta en bolos cada 4 – 6 h)

B. REMIFENTANILO hasta 12 mcg/kg/h

+/-

PROPOFOL hasta 4.5 mg/kg/h

Se debe valorar el empleo de **DEXMEDETOMIDINA**, si la situación hemodinámica lo permite, de forma progresiva y para facilitar el destete, disminuyendo otras dosis de sedantes. Así mismo, puede considerarse la **Clonidina VO** o por **SNG** hasta una dosis máxima de 300 mcg/4 – 6h. Se recomienda la monitorización del ECG cuando se haga uso de un alfa 2 agonista para descartar la existencia de QTc prolongado.

El uso de estrategias de **ANALGESIA MULTIMODAL** haciendo uso de fármacos como Paracetamol o Metamizol, puede ser planteado en estos momentos con idea de disminuir la dosis total de opioides.

- ❖ En casos de **DESTETE DIFÍCIL POR AGITACIÓN Y/O DELIRIUM** será de elección la **DEXMEDETOMIDINA** pudiendo emplearse dosis de inicio algo más bajas (0.2 – 0.4 mcg/kg/h), sobre todo en pacientes ancianos.
 - Los **antipsicóticos** tanto típicos (Haloperidol) como atípicos (Quetiapina, Olanzapina y Risperdal) podrán ser usados como estrategias de control de la agitación. Hay que recordar que el Haloperidol, al igual que los alfa 2 agonistas favorece la prolongación del QTc lo que nos obliga a una monitorización estricta más aún si el paciente está recibiendo Hidroxicloroquina.
 - En estas situaciones, con desconexión dificultada por la agitación y/o delirium no controlado, con riesgo de auto-extubación, considerar la realización de traqueotomía.

ANEXO 1. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ANALGÉSICOS, SEDANTES, HIPNÓTICOS Y RELAJANTES MUSCULARES.

Liverpool Drug Interactions Group UNIVERSITY OF LIVERPOOL

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.

Key to abbreviations

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

Colour Legend

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

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.

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	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 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 2: DOSIS FÁRMACOS Y ASPECTOS A CONSIDERAR

FÁRMACO		DOSIS ORIENTATIVAS	ASPECTOS A CONSIDERAR
Remifentanilo		Evitar bolo Dosis analgésica: 0.5 – 3 µg/kg/h Dosis sedante: 3 – 12 µg/kg/h	No hay descritas interacciones con lopinavir/ritonavir. Se recomienda evitar su uso en paciente que requieran de bloqueo neuromuscular continuado y reservarlo para fases de destete con idea de evitar los fenómenos de tolerancia/hiperalgesia.
Fentanilo		Bolo: 50 – 100 µg Perfusión: 0.25 – 1 mcg/kg/h	Metabolismo ralentizado en pacientes en tratamiento concomitante con lopinavir/ritonavir. Puede ser suficiente con dosis en perfusión continua de 25 - 50 µg/h. Si se dispone de sistemas objetivos para la monitorización del dolor (ANI, NOL) se recomienda su aplicación.
Propofol		Bolo: 0.5 – 1 mg/kg Dosis de mantenimiento: hasta 4.5 mg/kg/h Evitar dosis > 4.5 mg/kg/h	Puede interaccionar con lopinavir/ritonavir. Monitorizar la profundidad de la sedación (BIS). Pueden ser necesarias dosis inferiores de propofol para alcanzar la profundidad de sedación deseada. Vigilar estrechamente la aparición de síndrome de infusión a propofol incluso con dosis < 4.5 mg/kg/h.
Midazolam		Bolo: 1 – 5 mg Dosis de mantenimiento: hasta 0.25 mg/kg/h Evitar dosis > 0.25 mg/kg/h	Interacciona con lopinavir/ritonavir. Monitorizar la profundidad de la sedación (BIS). Habitualmente son necesarias dosis inferiores de MDZ para alcanzar la profundidad de sedación deseada.
α –2 agonistas	Dexmedetomidina	Evitar bolo Dosis de mantenimiento: hasta 1.4 µg/kg/h	Vigilar el QTc. Sobre todo en pacientes que estén recibiendo hidroxiclороquina.
	Clonidina	Bolo de 300 µg en 1h Dosis de mantenimiento: hasta 3 µg/kg/h	Sólo se recomienda el bolo en pacientes hemodinámicamente estables. Vigilar el QTc. Sobre todo en pacientes que estén recibiendo hidroxiclороquina.
Anestésicos inhalatorios	Isoflurano	Fracción <i>end tidal</i> : 0.3 – 0.7%	No hay interacciones descritas con lopinavir/ritonavir. Podría ser una alternativa en UCIs con amplia experiencia en sedación inhalatoria.
	Sevoflurano	Fracción <i>end tidal</i> : 0.5 – 1%	Puede interaccionar con lopinavir ritonavir. Podría ser una alternativa en UCIs con amplia experiencia en sedación inhalatoria.
Ketamina		Dosis sedante: 0.5 – 2 mg/kg/h	Interacciona con lopinavir/ritonavir. Podrían ser necesarias dosis inferiores de ketamina para alcanzar la profundidad de sedación deseada.