



**LOS PROFESIONALES DEL ENFERMO CRÍTICO**

---

**PROTOCOLOS DE ANALGOSEDACIÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 (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).**

**Autoras:**

*Dra. Dña. Manuela García Sánchez. Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla.*

*Dra. Dña. Carola Giménez-Esparza Vich. Jefa de Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Vega Baja (Orihuela), Alicante.*

*Dra. Dña. Sara Alcántara Carmona. Medicina Intensiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.*

## INTRODUCCIÓN

La infección grave por SARS-CoV-2 (COVID-19) cursa en la mayoría de los casos con un SDRA grave que nos obliga a **maniobras** de reclutamiento agresivas (prono, PEEP elevadas), y al empleo de sedación profunda en fases iniciales.

Este nivel profundo de sedación debe mantenerse durante el menor tiempo posible para evitar complicaciones derivadas de la sobre-sedación, reduciéndose las dosis de fármacos sedantes cuando mejore la situación respiratoria del paciente (fase de SDRA leve-moderado), con el objetivo de conseguir una sedación leve-moderada, previa al destete.

Por lo tanto, debemos realizar una sedación personalizada, dinámica y secuencial, adaptada a la evolución clínica y respiratoria del paciente.

## CONSIDERACIONES:

- Durante la fase de SEDACIÓN PROFUNDA (y habitualmente relajación) es **FUNDAMENTAL la estrecha monitorización del nivel de sedación mediante BIS, manteniendo unas cifras entre 40-60**, para evitar la acumulación del fármaco y la sobre-sedación.
- Durante la fase de SEDACIÓN LEVE-MODERADA, el nivel de sedación puede seguir monitorizándose con el BIS (valores entre 60-80 en sedación moderada, valores entre 80-100 sedación leve) o mediante la realización de escalas de sedación tales como el RASS con un objetivo entre -3 y -1.
- Debemos tener en cuenta las diversas interacciones farmacológicas entre los fármacos antivirales (fundamentalmente Lopinavir/Ritonavir e Hidroxicloroquina) y los analgosedantes 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**).
- Debido a la pandemia de COVID-19, estamos sufriendo un desabastecimiento a nivel nacional e internacional, que nos obliga a considerar otras pautas de sedación no tan habituales en función de la disposición de fármacos que vayamos teniendo en cada hospital.
- Las pautas descritas a continuación no siempre son las más deseables, pero están realizadas pensando en la disponibilidad de fármacos que se tenga en cada hospital y deben individualizarse.

- 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 (Midazolam y Propofol, en estos momentos)

## 1. 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 **IOT de secuencia rápida**:

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

## 2. ESTRATEGIAS DE ANALGO-SEDACIÓN Y RELAJACIÓN

### ❖ SDRA SEVERO : ANALGOSEDACIÓN PROFUNDA Y RELAJACIÓN.

#### ▪ **ANALGOSEDACIÓN PROFUNDA.**

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

- ✓ **PROPOFOL** 1,5-4,5 mg/kg/h o **MIDAZOLAM** 0.05 mg/kg/h – 0.25 mg/kg/h

+

**FENTANILO** 0,25-0,75 mcg/kg/h o **REMIFENTANILO** 0,05-1 mcg/kg/min

o **MORFINA ( 0,5-1 mg/kg/h )** , como analgésicos.

Considerar la asociación Propofol y Midazolam junto a morfínicos en caso de sedación difícil.

- ✓ **KETAMINA** 0,5-3 mg/kg/h (tener en cuenta que la Ketamina no afecta al BIS).

+

**PROPOFOL** o **MIDAZOLAM** A DOSIS BAJAS

Considerar asociar algún mórfico como Fentanilo, Remifentanilo o Morfina si precisa mayor nivel de sedación.

- ✓ **REMIFENTANILO** 1-10 mcg/kg/min (dosis anestésicas)

+

**PROPOFOL** A DOSIS BAJAS (puede ser necesario añadir un sedante a dosis bajas)

- ✓ **DEXMEDETOMIDINA** a dosis altas hasta un máximo de 1,4 mcg/kg/h, asociado a otros fármacos analgosedantes (**MIDAZOLAM** o **PROPOFOL**, más estudios con Propofol), permite reducir hasta un 30% la dosis de éstos. También se puede asociar un mórfico si se necesita profundizar el nivel de analgesia y sedación.

- ✓ **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 o glucosado. 5 amp de 10 mg (50 mg) en 250 cc (0,2 mg/ml)

+

**MORFINA** (0,5-1 mg/kg/h) o **FENTANILO** (0,5-1 mcg/kg/h)

- ✓ **SEDACIÓN INHALATORIA, si hay disponibilidad.** Hay que tener precaución con los filtros empleados y su colocación y se requiere experiencia:
  - **Sevofluorano:** 4-10 ml/h (bomba perfusión)  
0,5-1,4 % (end tidal)
  - **Isoflurano** (mas útil al no existir el límite de tiempo de 5 días): 2-7 ml/h (bomba de perfusión)  
0,2-0,7% (end tidal)
  
- ✓ **THIOPENTAL SÓDICO** (esta opción la consideramos en caso de extrema necesidad, debido a sus efectos cardiovasculares y de inmunosupresión) a DOSIS de 1-3 mg/kg/h
  - **RELAJACIÓN CON BLOQUEANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES (BMND).** Debemos ajustar la dosis para evitar las asincronías con el respirador, probablemente no sea necesario profundizar mucho y podamos utilizar dosis bajas, preferiblemente en bolos IV. Si es necesaria perfusión:
  
- ✓ **Cisatracurio** a 2-3 µgr/kg/min, preferiblemente.
  
- ✓ **Rocuronio** a 5-12 µgr/kg/min, aunque se acumula tras un uso prolongado, en estos casos no tendrá mucha trascendencia ya que estos pacientes por regla general no serán extubados una vez suspendida la perfusión del bloqueante.
  
- ❖ **SDRA LEVE-MODERADO: ANALGOSEDACIÓN SECUENCIAL Y DINÁMICA.**

Uso de la **ANALGO-SEDACIÓN SECUENCIAL**, en caso de estabilidad del paciente, con disminución de los parámetros ventilatorios, con  $FiO_2 < 0,6$ , sin bloqueo neuromuscular y sin episodios de prono, es recomendable la analgo-sedación secuencial, con uso de sedantes de menor vida media.

- ✓ Sedación con **PROPOFOL**, en caso de pacientes sedados con Midazolam, Debemos cambiar a Propofol ajustando la dosis para no tener al paciente en sedación profunda y mantener un RASS de -3.
- ✓ Añadir **DEXMEDETOMIDINA**, si buena tolerancia hemodinámica, de forma progresiva y para facilitar el destete, disminuyendo otras dosis de sedantes. DOSIS: 0,2-1,4 mcgr/kg/h

✓ **ANALGESIA:**

- Si mantenemos el Fentanilo o Morfina, debemos tener en cuenta su uso prolongado y su acumulación, por lo que se hace necesario disminuir las dosis de perfusión.
- En estos momentos, podremos plantearnos la analgesia multimodal (Paracetamol, Metamizol).

❖ **DESTETE DIFICULTOSO POR AGITACIÓN Y/O DELIRIUM**

- ✓ **DEXMEDETOMIDINA** si no la llevaba el paciente, a las dosis necesarias para el control del cuadro de agitación. DOSIS: 0,2-1,4 micrgr/kg/h
- ✓ **FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS**, tipo Haloperidol, Olanzapina, serían de uso muy limitado debido a sus interacciones farmacológicas, con aumento del QT, que nos obliga a una monitorización estricta de sus efectos. La Quetiapina, estaría contraindicada por estas mismas razones. Esto siempre y cuando el paciente se mantenga aún con tratamiento antiviral.
- ✓ En estas situaciones, con desconexión dificultada por agitación y/o delirium no controlado, con riesgo de auto-extubación, estaría indicado la traqueotomía precoz.

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

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](http://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](http://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

	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 3 of 27

Please check [www.covid19-druginteractions.org](http://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

Red	These drugs should not be coadministered.
Orange	Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring.
Yellow	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment unlikely to be required.
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 excludes 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](http://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	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Zuclophenthixol	↑♥	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔

#### 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: 25 – 100 µg/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: 1.5 – 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: 0.05 mg/kg/h – 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 2 µg/kg/h	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. Existen dudas con los filtros empleados. 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. Existen dudas con los filtros empleados.

			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. Monitorizar la profundidad de la sedación (BIS). Podrían ser necesarias dosis inferiores de ketamina para alcanzar la profundidad de sedación deseada.