

RECOMENDACIONES SOCIETARIAS

Recomendaciones para la analgosedación en niños críticos en general y con COVID-19

CLAUDIA BERRONDO,^{1*} SOFÍA LUCINI,² MARÍA ANA MEZZENZANI,³ ROXANA ROMERO,¹ MARÍA EUGENIA TERÁN¹

¹ Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Farmacia, Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce Dr. Néstor Kirchner", Buenos Aires, Argentina

³ Farmacia, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

* Correspondencia: claudia.berrondo@gmail.com

Recibido: 12 junio 2020. Revisado: 13 junio 2020. Aceptado: 19 junio 2020.

Resumen

En las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos, el adecuado manejo de la analgosedación cobra vital importancia, porque es necesario mantener al niño sin dolor y tranquilo. La valoración del dolor y la sedación debe ser una práctica rutinaria. Es fundamental conocer las drogas disponibles, el manejo correcto de las dosis, así como sus principales efectos adversos e interacciones. También es necesaria la detección precoz del delirium y del síndrome de abstinencia para asegurar una adecuada atención de calidad. La actual pandemia de COVID-19 afecta, de manera grave, a una escasa proporción de la población pediátrica y requiere su internación en Terapia Intensiva. Ante la gravedad de este cuadro y de otras entidades críticas, el empleo de una analgesia y sedación correctas junto con otras medidas terapéuticas se impone firmemente. Debido a todo lo expuesto, se elaboraron las recomendaciones que comunicamos en este artículo.

Palabras clave: COVID-19; población pediátrica; sedación; analgesia; delirium; abstinencia; cuidados críticos; interacciones medicamentosas.

Abstract

In the Pediatric Critical Care Units, the adequate management of analgesia and sedation becomes very important, because it is necessary to keep the child quiet and without pain. Evaluation of pain and sedation must be a common practice. It is essential to know the available drugs, the correct use of doses, and also their main adverse effects and interactions. Likewise delirium and withdrawal must be detected early in order to ensure an adequate care. The current COVID-19 pandemic, although it affects the pediatric population in a small proportion, could require the admission of these children in the PICU. The proper management of analgesia and sedation together with other therapeutic measures becomes vitally important. Due to all the above, we developed the recommendations reported in this article.

Key words: COVID-19; pediatric population; sedation; analgesia; delirium; withdrawal; critical care; drugs interactions.

Introducción

En las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), el adecuado manejo de la analgosedación es de vital importancia, pues es necesario mantener al niño sin dolor y tranquilo, y a fin de evitar sus complicaciones y efectos adversos. El monitoreo con escalas de dolor y sedación más la detección precoz del delirium y la abstinencia forman parte fundamental de la adecuada atención de calidad del paciente crítico en pediatría.

En el último tiempo, se han sumado situaciones puntuales relacionadas con la actual pandemia de COVID-19. Si bien inicialmente los reportes mencionaban a la población pediátrica como "portadores" que podían esparcir la enfermedad, la mayoría solo con síntomas leves o asintomáticos, a mediados de mayo de 2020, dos pacientes requirieron internación en una UCIP en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ambos con asistencia ventilatoria mecánica al ingresar. Por lo tanto, pese a la baja incidencia demostrada hasta

el momento, los pacientes pediátricos pueden enfermarse de gravedad.

Desde el Comité de Analgesia, Delirium y Sedación, se decidió redactar las siguientes recomendaciones, que son válidas para todos los pacientes pediátricos críticos, teniendo en cuenta, además, el manejo diferenciado que los niños con COVID-19 requieren.

Secuencia de intubación rápida

Para la intubación se recomienda la secuencia de intubación rápida. Se debe asegurar tener definido el personal que la realizará, la colocación del equipo de protección personal respiratorio completo para cada miembro y todos los elementos necesarios para el procedimiento y el monitoreo. Luego de elevar la cabecera y posicionar adecuadamente al paciente, se lo preoxigena, entre 3 y 5 min, mediante una máscara con reservorio con O₂ al 100%, y se administran agentes sedantes, analgésicos y relajantes antes de la intubación. Este procedimiento estará a cargo del profesional más avezado para evitar principalmente las intubaciones fallidas y, con ello, el aumento exponencial de exposición en la maniobra. En el caso de los pacientes sin COVID-19, la secuencia de intubación rápida se efectuará con las medidas habituales de aislamiento respiratorio y de contacto.

La sedación se realizará con midazolam 0,1-0,2 mg/kg/dosis, que es la droga habitualmente más disponible. Si la institución acostumbra a utilizar etomidato o propofol, que son otras opciones, deben administrarse con precaución si se sospecha sepsis, en el primer caso, y compromiso cardiovascular, en el segundo. Para la analgesia se puede administrar fentanilo 1-2 µg/kg o ketamina 1-2 mg/kg, sobre todo este último agente si el paciente está hipotenso o con broncoespasmo. Se recomienda firmemente la relajación muscular, siempre después de la sedación y la analgesia, para facilitar el procedimiento y evitar mayor aerosolización por tos o vómitos del paciente durante la maniobra. Se aconseja utilizar rocuronio, ya que es el bloqueante no despolarizante de comienzo de acción más corto (entre 30 seg y 2 min, más rápido a mayor dosis), es seguro y no tiene contraindicaciones, salvo la hipersensibilidad a este fármaco. Su rango de dosis es de 0,6 a 1,2 mg/kg, se prefiere administrar entre 1 y 1,2 mg/kg para que comience rápidamente su acción relajante. Si bien la succinilcolina no está contraindicada, se desalienta su uso en pediatría por los efectos adversos posibles (hiperkalemia, alteración hemodinámica, hipertermia maligna, hipertensión endocraneana y ocular).¹ Por una cuestión de costos, el rocuronio no se administra en infusión continua, por lo que, luego de la intubación, si es necesario mantener la relajación muscular, se pueden indicar otros

relajantes, como vecuronio, atracurio o pancuronio, según la disponibilidad en la institución.

Al terminar la intubación se infla el balón del tubo endotraqueal y se conecta al ventilador verificando su adecuada colocación con la expansión torácica, auscultación bilateral, saturometría y, si se dispone, capnografía, siempre con un estrecho monitoreo hemodinámico. Se fija el tubo endotraqueal, se verifica la posición con una radiografía de tórax y se indican las infusiones continuas de analgosedación y relajación muscular, esta última si fuera necesaria, según el protocolo de la institución.

Si hay que repetir la maniobra, ya sería necesario oxigenar con bolsa de reanimación con un filtro viral/bacteriano de alta eficacia. Si se necesita realizar una desconexión del ventilador hay que clampear el tubo endotraqueal y colocar en espera el mismo. Estas maniobras que evitan al máximo la aerosolización no serían estrictamente necesarias en los pacientes críticos sin COVID-19.

Analgesia en el niño ventilado

En la UCIP, los niños sufren dolor, ansiedad, alteración del sueño, la separación de la familia y del hogar, miedo a las máquinas, los procedimientos, las alarmas y los ruidos les generan gran ansiedad, por lo que necesitan sedación. A su vez, el dolor puede deberse no solo a procedimientos diagnósticos y terapéuticos (aspiración de secreciones, cambios de posición, colocación de vías, etc.), sino también a la propia enfermedad grave por lo que también necesitan una analgesia adecuada.^{2,3}

Tanto el tratamiento insuficiente del dolor y la ansiedad como el tratamiento excesivo pueden traer consecuencias bioquímicas y conductuales negativas para el niño (pérdida de dispositivos, extubación accidental, asincronía con el ventilador, tolerancia, abstinencia, delirium, ventilación mecánica más prolongada, más días de estancia en la UCIP y en el hospital).^{2,4}

El concepto de analgosedación ya fue introducido por las GUIAS PAD en 2013⁵ y reafirmado también en pediatría.⁶ Se basa en la comprensión de que, si el control del dolor es óptimo, los requerimientos de sedación y la posibilidad de desarrollar delirium son menores, esto permite tener un paciente más despierto que pueda seguir comunicando su sensación de dolor para modificar la analgesia, según su necesidad. Recientemente se ha avanzado además en el monitoreo y la prevención del delirium, la movilización precoz, la atención centrada en el paciente y la familia,^{7,8} como también en la importancia de evitar la alteración del sueño.⁹

El dolor es lo que más recuerdan los pacientes adultos de su estancia en Terapia Intensiva. Un tratamiento insuficiente contra el dolor, además de ser inhumano, tiene consecuencias fisiológicas y psicoló-

gicas negativas a corto y largo plazo. Por estas razones, se ha considerado al monitoreo del dolor como el quinto signo vital. Al ser una experiencia subjetiva, la mejor manera de evaluarlo es a través de escalas autorreferidas (analógica visual, numérica, verbal, caritas, colores), según la edad y la capacidad de comunicarse.

Cuando el paciente no puede comunicarse (pacientes sedados en asistencia ventilatoria mecánica), se utilizan escalas conductuales validadas, como la FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) (Tabla 1) y la COMFORT (Tabla 2), esta última para dolor y sedación,¹⁰ que tienen las ventajas de ser más objetivas que las evaluaciones sin escalas y, además, son

fáciles de repetir, aun con distinto personal de salud. En la actualidad, se cuenta con una variedad de analgésicos opioides que, en infusión continua, son la base de la analgesia en la UCIP (fentanilo, morfina, remifentanilo) y no opioides como coadyuvantes, según la intensidad y los tipos de dolor, como paracetamol y antiinflamatorios no esteroides, fundamentalmente para el dolor posquirúrgico; ketamina para el dolor muy intenso, como el de las quemaduras; y gabapentina, pregabalina y carbamacepina para el dolor de tipo neuropático. Asimismo, es posible la analgesia regional, especialmente después de una cirugía. El uso de coadyuvantes forma parte de la analgesia

TABLA 1
 Escala FLACC para niños de 1 mes a 4 años y mayores no colaboradores¹⁰

	0	1	2
Cara	Cara relajada Expresión neutra	Arruga la nariz	Mandíbula tensa
Piernas	Relajadas	Inquietas	Golpea con los pies
Actividad	Acostado y quieto	Se dobla sobre el abdomen encogiendo las piernas	Rígido
Llanto	No llora	Se queja, gime	Llanto fuerte
Capacidad de consuelo	Satisfecho	Puede distraerse	Dificultad para consolarlo

0 = no dolor, 1-2 = dolor leve, 3-5 = moderado, 6-8 = intenso, 9-10 = máximo dolor imaginable.

TABLA 2
 Escala COMFORT¹⁰

Nivel de conciencia	Respuesta respiratoria	Presión arterial	Tono muscular
Profundamente dormido	1 Sin respiración espontánea ni tos	1 Por debajo de la media	1 Musculatura totalmente relajada
Ligeramente dormido	2 Mínimo esfuerzo respiratorio	2 En la media	2 Reducción del tono muscular
Somnoliento	3 Tos ocasional o resistencia contra el respirador	3 Infrecuentes elevaciones >15% sobre la media	3 Tono muscular normal
Despierto	4 Lucha contra el respirador y tos frecuente	4 Frecuentes elevaciones >15% sobre la media	4 Aumento del tono muscular (flexión dedos/pies)
Hiperalerta	5 Lucha contra el respirador y tos constante	5 Constantes elevaciones >15% sobre la media	5 Rigidez muscular
Calma -Agitación	Movimientos físicos	Frecuencia cardíaca	Tensión facial
Calma	1 No movimiento	1 Por debajo de la media	1 Músculos faciales totalmente relajados
Ligera ansiedad	2 Movimientos ocasionales	2 En la media	2 Tono muscular facial normal
Ansiedad	3 Movimientos frecuentes	3 Infrecuentes elevaciones >15% sobre la media	3 Tensión en algunos músculos faciales
Mucha ansiedad	4 Movimientos vigorosos de extremidades	4 Frecuentes elevaciones >15% sobre la media	4 Tensión en todos los músculos faciales
Pánico	5 Movimientos vigorosos de cabeza y cuello	5 Constantes elevaciones >15% sobre la media	5 Tensión extrema en la musculatura facial

multimodal y permite administrar dosis más bajas de opioides (Tabla 3).

Sedación en el niño ventilado

Luego del adecuado control del dolor, hay pacientes que necesitan sedación en diferentes intensidades, especialmente los que deben ser ventilados en modalidades ventilatorias controladas. La evidencia apoya la sedación ligera en la mayoría de los pacientes críticos adultos y también en los pediátricos, quedando solo una minoría que requiere sedación profunda.

Es necesario también monitorear el nivel de sedación y establecer un objetivo para cada paciente, en cada situación clínica, tratando de evitar así tanto la sedación insuficiente como la excesiva, y sus consecuencias nocivas.^{4,6,11-14}

Para su evaluación en niños ventilados, pueden emplearse escalas validadas, como la COMFORT y la RASS (Tabla 4); también la RAMSAY modificada es muy usada en artículos españoles, aunque no está validada para pacientes pediátricos críticos. En algunos lugares, se dispone del BIS (bispectral index [índice bispectral]). Esta tecnología permite el monitoreo

TABLA 3
 Fármacos y dosis empleados para la analgesia

Fármacos	Dosis intermitente	Dosis en infusión continua	Requiere ajuste IR/IH	Observaciones
Fentanilo (IV)	1-2 µg/kg/dosis (máx. 50 µg/dosis)	Inicial 1-2 µg/kg/h y ajustar	IR: Sí IH: No, usar con precaución	Rango usual: 1-5 µg/kg/h La infusión rápida puede provocar tórax rígido.
Morfina (IV)	0,05-0,1 mg/kg/dosis	Inicial 0,01-0,03 mg/kg/h y ajustar	IR: Sí IH: No	El oscurecimiento de la solución indica degradación de la droga. NO UTILIZAR.
Ketamina (IV)	1-2 mg/kg/dosis	0,3-1 mg/kg/h	IR: No IH: Precaución cirrosis	Puede producir distintas manifestaciones psicológicas: estados placenteros parecidos al sueño, imágenes vívidas, alucinaciones, pesadillas. Existe escasa evidencia en el uso de ketamina en infusión prolongada.
Metadona (VO)	≤6 meses: 0,025-0,05 mg/kg/dosis >6 meses: 0,1-0,2 mg/kg/dosis (máx. 10 mg/dosis)	No	IR: Sí IH: No	Se acumula con dosis repetidas, requiere ajustar la dosis a fin de evitar toxicidad. Se requiere especial atención al inicio del tratamiento y conversión de un opioide a otro. Se recomienda que la dosis para destete se calcule de acuerdo a la dosis del opioide en infusión continua.
Ibuprofeno (VO)	10 mg/kg/dosis c/6 h (máx. 400 mg/dosis)	No	IR: evitar su uso con ClCr <30 ml/min IH: No	Máxima dosis/día: 40 mg/kg/día o 2,4 g, lo que sea menor.
Ibuprofeno (IV)	10 mg/kg/dosis c/4-6 h (máx. 400 mg/dosis)	No	IR: evitar su uso con ClCr <30 ml/min IH: No	Máxima dosis/día: 40 mg/kg/día o 2,4 g, lo que sea menor.
Paracetamol (IV)	15 mg/kg c/6 h o 12,5 mg/kg c/4 h (máx. 750 mg/dosis)	No	IR: No IH: disminuir dosis en cirrosis	Máxima dosis/día: 75 mg/kg/día o 3,75 g, lo que sea menor.
Paracetamol (VO)	10-15 mg/kg/h c/4-6 h	No	IR: No IH: disminuir dosis con cirrosis	Máxima dosis/día: 100 mg/kg/día o 1,625 g, lo que sea menor.
Dipirona (EV)	5-8 mg/kg c/6 h	No	IR: No IH: No	Precaución por posible aumento de la toxicidad hematológica
Dipirona (VO)	12,5 mg/kg/dosis c/6 h	No	IR: No IH: No	Ídem
Ketorolac (EV)	0,5 mg/kg c/6 h	No	IR: No IH: No	Utilizar la menor dosis efectiva, por cortos períodos, a fin de evitar efectos adversos gastrointestinales. No utilizar más de 5 días.

VO = vía oral, IV = vía intravenosa, IR = insuficiencia renal, IH = insuficiencia hepática, ClCr = *clearance* de creatinina.

no invasivo de la hipnosis en pacientes con relajación muscular,¹⁵⁻¹⁷ como su principal indicación.

Las drogas sedantes disponibles son: benzodiacepinas que, en la actualidad, siguen siendo las más utilizadas en infusión continua, en la UCIP, pese a

los cuestionamientos recientes sobre su asociación con el delirium, así como la dexmedetomidina, la clonidina y el propofol, si bien este último agente no se recomienda en infusión >24 hs, aún en pediatría (Tabla 5).¹⁸⁻²²

TABLA 4
 Escala RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*)¹⁵

+4	Combativo	Combativo, violento, peligro inmediato para el grupo
+3	Muy agitado	Agresivo, se intenta retirar tubos o catéteres
+2	Agitado	Movimientos frecuentes sin propósito, lucha con el respirador
+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o violentos
0	Despierto y tranquilo	
-1	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto más de 10 segundos
-2	Sedación leve	Despierta brevemente a la voz, mantiene contacto visual de hasta 10 segundos
-3	Sedación moderada	Movimiento o apertura ocular a la voz, sin contacto visual
-4	Sedación profunda	Sin respuesta a la voz, con movimiento o apertura ocular al estímulo físico
-5	Sin respuesta	Sin respuesta a la voz o al estímulo físico

TABLA 5
 Fármacos y dosis usados para la sedación

Droga	Dosis intermitente	Dosis en infusión continua	Requiere ajuste IR/IH	Observaciones
Midazolam (IV)	0,05-0,1 mg/kg/dosis	Inicial: 0,06-0,12 mg/kg/h y ajustar	IR: Sí IH: Precaución en el uso prolongado	Rango de dosis usual: 0,2-0,3 mg/kg/h
Lorazepam (VO)	0,05-0,1 mg/kg/dosis (máx. 4 mg/dosis)	No	IR: No IH: No. Precaución en falla hepática severa	La dosis para destete se calcula de acuerdo con la dosis de midazolam en infusión continua.
Lorazepam (IV)	0,025-0,05 mg/kg c/2-4 h (máx. 4 mg/dosis)	No recomendado	IR: No IH: No. Precaución en falla hepática severa	Se recomienda que la dosis para destete se calcule de acuerdo a la dosis de midazolam en infusión continua.
Dexmedetomidina (IV)	No	0,2-1,4 µg/kg/h	IR: No IH: Considerar disminución de la dosis	La administración de una dosis de carga (0,5-1 µg/kg en 10 min) es controversial debido al riesgo de hipotensión.
Propofol (IV)	No	1-4 mg/kg/h	IR: No IH: No	Se recomienda estricta vigilancia de los signos que puedan indicar aparición de síndrome por infusión de propofol.
Clonidina (IV)	No	0,2-2 µg/kg/h	IR: Precaución IH: No	Vigilar la frecuencia cardíaca y la presión arterial por riesgo de hipotensión y bradicardia.
Clonidina (VO)	1-5 µg/kg c/8h	No	IR: Precaución IH: No	IR: no se describe ajuste específico, se recomienda utilizar la menor dosis dentro del rango terapéutico.

VO = vía oral, IV = vía intravenosa, IR = insuficiencia renal, IH = insuficiencia hepática.

Medidas no farmacológicas

Siempre deben considerarse las medidas no farmacológicas, como reducir, al mínimo, los ruidos, atenuar la luz durante la noche, concentrar los procedimientos durante el día para permitir tiempos de descanso, asegurar posiciones confortables, disminuir el uso de restricción física, acercar algún juguete o manta favorita, promover la actividad motora progresiva, estimular la presencia de acompañantes, si el cuadro clínico lo permitiese; mantener una buena comunicación entre la familia y el equipo de salud. Si se dispone, se puede incorporar musicoterapia y videoterapia.⁵⁻⁸ Estas medidas disminuyen las necesidades de analgésicos y sedantes, y generan más alivio al paciente y tranquilidad a la familia.

Relajación muscular en el niño ventilado

Una minoría de los pacientes graves requiere ventilación mecánica con relajación muscular.^{6,23}

Siempre se debe asegurar una sedación profunda y sin dolor antes de administrar el bloqueante neuromuscular (BNM) para evitar la inmovilidad consciente.^{6,23}

Si hay asincronía paciente-ventilador y el paciente ya está sedado profundamente, no es recomendable subir las dosis de los sedantes y analgésicos en infusión, pues habitualmente no se resuelve este problema y se expone a los pacientes a una franca sedación excesiva con riesgo de toxicidad.

La indicación es administrar un BNM, de preferencia, en dosis intermitentes y eventualmente en infusión continua, si no fuera suficiente lo anterior.

Se utilizan los BNM no despolarizantes que antagonizan los receptores de acetilcolina. Se debe tener en cuenta que los BNM se asocian con debilidad muscular intensa y otros importantes efectos adversos, por lo que deben suspenderse lo antes posible (Tabla 6).^{6,23}

Protocolos de analgesia y sedación en las UCIP

El empleo de protocolos en las UCIP no es muy frecuente y varía notablemente, del 9% al 63%, en distintos países, según encuestas realizadas a los intensivistas pediátricos.²⁴⁻²⁷

La evidencia disponible muestra que, con la adhesión a protocolos de analgosedación, la cantidad y la duración de las dosis de benzodiazepinas son menores y ocurre menos síndrome de abstinencia,^{18,19} se optimiza la sedación ligera y se reducen los días de asistencia ventilatoria mecánica, de internación, de frecuencia de abstinencia y delirium;^{4,21} con el uso de escalas se mejora la documentación de los rescates y la comunicación del equipo en el manejo del paciente.²² También se observó que la sedación ligera no ocasiona daño a largo plazo.²⁰ En conclusión, el uso de protocolos de sedación y analgesia previene el exceso de sedantes y la analgesia subóptima, optimiza la sedación ligera y disminuye la morbilidad.⁴

TABLA 6
Fármacos y dosis empleados como bloqueantes neuromusculares

Droga	Dosis intermitente	Dosis en infusión continua	Requiere ajuste IR/IH	Observaciones
Atracurio (IV)	Di: 0,4-0,6 mg/kg Dm: 0,08-0,1 mg/kg	Dc: 0,3-0,6 mg/kg, seguido de infusión continua Dm: 5-28 mcg/kg/min (0,3-1,7 mg/kg/h)	IH: No IR: No	En niños menores a 2 años, la Di en bolo es de 0,2-0,4 mg/kg.
Pancuronio (IV)	0,05-0,15 mg/kg/dosis	0,5-1 mcg/kg/min (0,03-0,06 mg/kg/h)	IH: Sí IR: Sí	En niños pequeños y neonatos vigilar ya que contiene alcohol bencílico.
Rocuronio (IV)	Intubación: 0,45-0,6 mg/kg SIR: 0,6-1,2 mg/kg	7-12 mcg/kg/min (0,42-0,72 mg/kg/h)	IH: No IR: No	Si bien no hay especificado un ajuste de dosis, puede requerir disminución de esta, en pacientes con enfermedad hepática.
Vecuronio (IV)	0,08-0,1 mg/kg/dosis	0,8-2,5 mcg/kg/min (0,05-0,15 mg/kg/h)	IH: No IR: No	Si bien no hay especificado un ajuste de dosis, puede requerir disminución de esta, en pacientes con enfermedad hepática.

IV = vía intravenosa, IR = insuficiencia renal, IH = insuficiencia hepática, Di = dosis inicial, Dc = dosis de carga, Dm = dosis de mantenimiento.

Delirium en el niño crítico

Los pacientes críticos también pueden tener delirium durante su internación en la UCIP. En pediatría, la prevalencia oscila entre el 4% y el 65%.²⁸⁻³¹

El delirium se define, según el DSM-V, como una disfunción cerebral aguda que incluye: cambio agudo o fluctuación del estado mental, falta de atención y alteración aguda del nivel de conciencia o de pensamientos. Se considera otro tipo de disfunción orgánica de la enfermedad crítica. Puede ser de tres tipos: hipactivo, hiperactivo y mixto.^{31,32}

Para su evaluación y diagnóstico, se han validado escalas, como la psCAM-ICU (preschool Confusion Assessment Method for the ICU) para niños de 6 meses a 5 años, la pCAM-ICU (pediatric Confusion Assessment Method) para niños en edad escolar y, por último, la CAPD (Cornell Assessment of Pediatric Delirium) que puede utilizarse en la mayoría de los pacientes, sin mayor limitación en la edad del niño.³³⁻³⁵ Es fundamental prevenir y detectar con escalas tempranamente el delirium, ya que no existe tratamiento específico, solo medidas de sostén.

Tanto la prevención como su tratamiento se basan en maximizar las medidas no farmacológicas ya nombradas adicionando la suspensión de los fármacos que lo favorecen.³⁶ El tratamiento farmacológico está indicado solo en situaciones de hiperactividad que no puedan ser manejadas de forma no farmacológica. Pueden emplearse drogas, como dexmedetomidina o clonidina. Otros fármacos, como haloperidol, risperidona, quetiapina y olanzapina,^{31,37} son de resorte del especialista en psiquiatría.

En los pacientes con COVID-19, el delirium puede ser una manifestación por invasión directa del sistema nervioso central o por mediadores inflamatorios, también como parte de otras fallas orgánicas, medicaciones y factores ambientales desfavorables (p. ej., uso intensivo de sedantes, cuarentena y aislamiento social durante la atención).

El paquete de medidas denominado ABCDEF, implementado no hace muchos años, es otra herramienta que demostró ser eficaz para proteger al órgano más importante que es el cerebro, uno de los más vitales del cuerpo humano. Ha quedado demostrado que el cumplimiento de esta guía produce una mejor supervivencia, menos delirio y coma; estancias más cortas, mayor recuperación en la UCI y menor costo en la atención. La implementación de dichas medidas, que pueden realizarse junto a la cama del paciente, es una excelente estrategia de prevención y manejo del delirium y debe ser una prioridad durante la pandemia de COVID-19. Se debe asegurar el ABCDEF, respetando el paquete, cuando el estado del niño lo permita:

A. Una evaluación regular del dolor con un manejo adecuado.

- B.** Acortar la duración de los BNM siempre que sea posible y mantener regularmente las pruebas de ventilación espontánea y suspensión de sedación.
- C.** Evaluar la sedación regularmente y ajustarla a las necesidades de ventilación.
- D.** Detección precoz del delirium con escalas; reducir, al mínimo, los factores de riesgo, eliminar las medicaciones favorecedoras, mejorar la privación sensorial y maximizar el sueño.
- E.** Terapia física ajustada a la carga de trabajo y las precauciones epidemiológicas, terapia pasiva durante la infusión de BNM.
- F.** Orientar a los pacientes y a la familia regularmente, permitir conversaciones telefónicas y videoconferencias, usar dispositivos tecnológicos, auriculares y herramientas de telemedicina para tratar, en la medida de lo posible, de proporcionar el contacto visual y vocal del paciente con la familia a pesar del aislamiento, la falta de tiempo y la gran carga de trabajo.³⁸

Síndrome de abstinencia

Por el amplio uso de medicación analgésica y sedante en la UCIP, sobre todo, en los niños ventilados, puede producirse el síndrome de abstinencia, que hay que detectar precozmente y, en lo posible, evitar. Se lo define como el conjunto de signos y síntomas que se manifiestan al suspender o disminuir la dosis de opioides y benzodiazepinas. También ha ocurrido al suspender la dexmedetomidina en infusión >24 h.³⁹

La incidencia del síndrome de abstinencia en las UCIP oscila entre el 22% y el 86%.^{40,41} Los factores de riesgo principales son las infusiones prolongadas de opioides y benzodiazepinas, las dosis acumulativas elevadas y la suspensión brusca o un descenso demasiado rápido.³⁹

Su diagnóstico es dificultoso y se puede confundir con otras entidades, como dolor mal controlado, delirium, síndrome colinérgico, entre otros.^{39,41}

Las escalas para ayudar a su diagnóstico y a valorar la intensidad usadas en pediatría son la SOS (Sophia Observation withdrawal Symptoms scale) (Tabla 7) y la WAT1 (Withdrawal Assessment Tool) (Tabla 8).^{39,41}

Se recomienda la suspensión lenta de las drogas en infusión y su pasaje a agentes por vía oral, como la metadona y el lorazepam.^{39,40,42,43}

Terapéutica kinésica en el paciente crítico

En el contexto del cuidado de la piel del niño, las estrategias se desarrollan en relación con los tratamientos. En estos pacientes, son clave el cuidado y los cambios posturales, cada 4-6 h, la posición de la

TABLA 7

Escala SOS (*Sophia Observation withdrawal Symptoms scale*)^{39,41}

SOS	Puntos
1. Taquicardia (>15% frecuencia cardíaca basal)	1
2. Taquipnea (>15% frecuencia respiratoria basal)	1
3. Fiebre >38,4°C	1
4. Sudoración	1
5. Agitación, si muestra irritabilidad, inquietud o nerviosismo	1
6. Ansiedad, si muestra ojos abiertos, cejas tensas y elevadas, expresión desde alerta hasta pánico	1
7. Temblores espontáneos o a estímulos exteriores	1
8. Movimientos anormales de antebrazos o piernas, espontáneos o ante estímulos, desde sacudidas finas hasta coreoatetosis	1
9. Hipertonía muscular, puños y pies apretados	1
10. Llanto inconsolable	
11. Muecas o gestos de malestar, cejas contraídas	
12. Insomnio (sueño <1 h)	
13. Alucinaciones	
14. Vómitos	
15. Diarrea	

Un puntaje ≥ 4 indica síndrome de abstinencia.

cabecera de la cama a 30°, la movilización pasiva para mantener la fuerza muscular y el rango articular.

Se debe verificar que el tubo endotraqueal no ejerza presión contra la boca y el labio, y que la sonda nasogástrica no ejerza presión excesiva en contra de las fosas nasales.

Asimismo, es preciso utilizar protección, en las áreas de alta presión (p. ej., espuma de alta densidad y colchón antiescaras) y prevenir complicaciones braquiales, con el posicionamiento controlado del miembro superior. Se debe cuidar la posición del pabellón auricular para prevenir deformidades.

A fin de evitar una complicación corneal y conjuntiva, se debe limpiar y cerrar los párpados, aplicar ungüento oftálmico y parche protector.

Se debe verificar y asegurar la estabilidad de los accesos venosos y catéteres, así como controlar la presión de estos contra la piel.

Si fuese necesaria la posición prona o en decúbito ventral del paciente, se debe optimizar al personal a cargo, coordinando las acciones durante la ejecución de la maniobra con los cuidados posturales correspondientes (resalto en zona pelviana y debajo de hombros).⁴⁴⁻⁴⁶

En los Anexos, se detallan Tablas de interacciones medicamentosas de posibles drogas para el tratamiento del COVID-19.

Las autoras no declaran conflictos de intereses.

TABLA 8

Escala WAT-1 (*Withdrawal Assessment Tool*) para niños >1 mes

Información 12 horas previas	
1. Deposiciones líquidas	
No	0
Sí	1
2. Vómitos, disnea o náuseas	
No	0
Sí	1
3. Temperatura $\geq 37,8$ °C	
No	0
Sí	1
Observación antes de la manipulación	
4. Estado	
Dormido en calma	0
Agitado, molesto	1
5. Temblor	
Ninguno o leve	0
Moderado o severo	1
6. Sudoración	
No	0
Sí	1
7. Movimientos descoordinados o repetitivos	
Ninguno o leve	0
Moderado o severo	1
8. Bostezo o estornudo	
No	0
Sí	1
Durante la manipulación	
9. Sobresaltos/sustos	
Ninguno o leve	0
Moderado o severo	1
10. Tono muscular	
Normal	0
Aumentado	1
Tras la manipulación	
11. Tiempo para recuperarse	
<2 min	0
2-5 min	1
>5 min	2
Total (0-12 puntos)	

Un puntaje >3 indica síndrome de abstinencia.

Bibliografía

1. Maluenda F, Aguilera P, Kripper C, et al. Secuencia rápida de intubación en el Servicio de Urgencia. *Series Clínicas de Medicina de Urgencia. Revista Chilena de Medicina Intensiva* 2015; 30(1): 23-32.
2. Lucas SS, Nasr VG, Ng AJ, et al. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: pharmacotherapies in cardiac critical care: sedation, analgesia and muscle relaxant. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17(3 Suppl 1): S3-S15. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000619>

3. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, et al. Consensus Guidelines on Sedation and Analgesia in Critically Ill Children. *Intensive Care Med* 2006; 32(8): 1125-1136. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0190-x>
4. Motta E, Luglio M, Figueiredo Delgado A, et al. Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras* 2016; 62(6): 602-609. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.06.602>
5. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2013; 41(1): 263-306. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182783b72>
6. Zuppa AF, Curley MAQ. Sedation analgesia and neuromuscular blockade in pediatric critical care. Overview and current landscape. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64(5): 1103-1116. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.06.013>
7. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh T, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med* 2016; 42(6): 962-971. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4297-4>
8. Marra A, Ely W, Pandharipande PP, et al. The ABCDEF bundle in critical care. *Crit Care Clin* 2017; 33(2): 225-243. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.005>
9. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. 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): e825-e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
10. Johansson M, Kokinsky E. The COMFORT Behavioral Scale and the Modified FLACC Scale in Paediatric Intensive Care. *Nurs Crit Care* 2009; 14(3): 122-130. <https://doi.org/10.1111/j.1478-5153.2009.00323.x>
11. Vet NJ, Kleiber N, Ista E, et al. Sedation in critically ill children with respiratory failure. *Front Pediatr* 2016; 4: 89. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00089>
12. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med* 2016; 42(6): 972-986. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4344-1>
13. Walker T, Kudchadkar SR. Pain and Sedation Management: 2018 Update for the Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20(1): 54-61. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001765>
14. Cunningham ME, Vogel AM. Analgesia, sedation, and delirium in pediatric surgical critical care. *Semin Pediatr Surg* 2019; 28(1): 33-42. <https://doi.org/10.1053/j.semped-surg.2019.01.006>
15. Glicksman Kerson A, DeMaria R, Mauer, et al. Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children. *J Intens Care* 2016; 4: 65. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0189-5>
16. Bosch-Alcaraz A, Jordan I, Guardia Olmos J, et al. Transcultural adaptation and characteristics of the Spanish version of the COMFORT Behavior Scale in pediatric critical care patients. *Medicina Intensiva* 2019; S0210-5691(19)30180-9. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.07.001>
17. Mencía S. Monitorización de analgesia, sedación y BNM en UCIP. Protocolo del grupo de sedoanalgesia de la SECIP. Disponible en: <http://secip.com/wp-content/uploads/2018/06/Escalas-de-Sedoanalgesia-en-UCIP.pdf>
18. Keogh SJ, Long DA, Horn DV. Practice guidelines for sedation and analgesia management of critically ill children: a pilot study evaluating guideline impact and feasibility in the PICU. *BMJ Open* 2015; 5(3): e006428. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006428>
19. Kongkiattikul L, Dagenais M, Ruo N, et al. The impact of a quality improvement project to standardize pain, agitation, and withdrawal assessments on the use of morphine and midazolam in the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Anesth*. 2019; 29(4): 322-330. <https://doi.org/10.1111/pan.13591>
20. Watson RS, Asaro LA, Hertzog JH, et al. Long-term outcomes after protocolized sedation versus usual care in ventilated pediatric patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(11): 1457-1467. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1768OC>
21. Dreyfus L, Javouhey E, Denis A, et al. Implementation and evaluation of a paediatric nurse-driven sedation protocol in a paediatric intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 36. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0256-7>
22. Larson GE, Arnup SJ, Clifford M, Evans J. How does the introduction of a pain and sedation management-guideline in the paediatric intensive care impact on clinical practice. A comparison of audits pre and post guideline introduction. *Aust Crit Care* 2013; 26(3): 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2013.04.001>
23. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Crit Care Med* 2016; 44(11): 2079-2103. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002027>
24. Long D, Horn D, Keogh S. A survey of sedation assessment and management in Australian and New Zealand paediatric intensive care patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Aust Crit Care* 2005; 18(4): 152-157. [https://doi.org/10.1016/s1036-7314\(05\)80028-1](https://doi.org/10.1016/s1036-7314(05)80028-1)
25. Mencía S, Botrán M, López-Herce J, del Castillo J, Grupo de estudio de Sedoanalgesia de la SECIP. Manejo de la sedoanalgesia y de los relajantes musculares en las unidades de cuidados intensivos pediátricos españolas. *An. Pediatr (Barc)* 2011; 74(6): 396-404. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.12.002>
26. Blackwood B, Tume L. The implausibility of "usual care" in an open system: sedation and weaning practices in Paediatrics intensive Care Units (PICUs) in the United Kingdom (UK). *Trials* 2015; 16: 325. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0846-3>
27. García Guerra G, Joffe AR, Cave D, et al. Survey of sedation and analgesia practice among Canadian pediatric critical care physicians. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17(9): 823-830. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000864>
28. Smith HAB, Gangopadhyay M, Goben CM, et al. The Preschool Confusion Assessment Method for the ICU: valid and reliable delirium monitoring for critically ill infants and children. *Crit Care Med* 2016; 44(3): 592-600. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001428>
29. Traube C, Silver G, Kearney J, et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: A valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU. *Crit Care Med* 2014; 42(3): 656-663. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a66b76>
30. Traube C, Silver G, Reeder W, et al. Pediatric delirium in critically-ill children: An International Point Prevalence Study. *Crit Care Med* 2017; 45(4): 584-590. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002250>
31. Dechnik A, Traube C. Delirium in hospitalised children. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(4): 312-321. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30377-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30377-3)
32. www.icudelirium.org
33. Fernández-Carrión F, González-Salas E, Silver G, et al. Translation and cultural adaptation of Cornell Assessment of Pediatric Delirium to Spanish. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20(4): 400-402. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001853>
34. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, García-DeJesús RL, et al. Traducción y adaptación cultural al español del

- Preschool Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Med Intensiva* 2019; S0210-5691(19)30177-9. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.06.007>
35. Franco JG, Ricardo C, Muñoz JF, et al. Diagnosing delirium in critically ill children: Spanish translational cultural adaptation of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2012; 40(3): 1034. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823c8b1c>
 36. Blair GJ, Mehmood T, Rudnick M, et al. Nonpharmacologic and medication minimization strategies for the prevention and treatment of ICU delirium: A narrative review. *J Intensive Care Med* 2019; 34(3): 183-190. <https://doi.org/10.1177/0885066618771528>
 37. Campbell CT, Grey E, Munoz-Pareja J, et al. An evaluation of risperidone dosing for pediatric delirium in children less than or equal to 2 years of age. *Ann Pharmacother* 2020; 54(5): 464-469. <https://doi.org/10.1177/1060028019891969>
 38. Kotfis K, Roberson SW, Wilson JE, et al. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care* 2020; 24: 176. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x>
 39. Whelan KT, Heckmann MK, Lincoln PA, et al. Pediatric withdrawal identification and management. *J Pediatr Intensive Care* 2015; 4(2): 73-78. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556749>
 40. Fenn NE. Opioid and benzodiazepine weaning in pediatric patients: Review of current literature. *Pharmacotherapy* 2017; 37(11): 1458-1468. <https://doi.org/10.1002/phar.2026>
 41. Madden K, Burns MM, Tasker RC. Differentiating delirium from sedative/hypnotic-related iatrogenic withdrawal syndrome: lack of specificity in pediatric critical care assessment tools. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18(6): 580-588. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001153>
 42. Amirnovin R, Sanchez-Pinto LN, Okuhara C, et al. Implementation of a risk-stratified opioid and benzodiazepine weaning protocol in a pediatric cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19(11): 1024-1032. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001719>
 43. Dominguez KD, Crowley MR, Coleman DM, et al. Withdrawal from lorazepam in critically ill children. *Ann Pharmacother* 2006; 40(6): 1035-1039. <https://doi.org/10.1345/aph.1G701>
 44. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Arch Chest Dis* 2020; 90(1): 1285. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1285>
 45. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 506-517. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
 46. Solé G, Salort-Campana E, Pereon Y, et al. Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176(6): 507-515. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.004>






















Bibliografía de tablas

1. Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs. LexiComp Online. Disponible en: <http://online.lexi.com>. (Consulta: mayo 2020).
2. IBM Micromedex® web application Access. Pediatrics and neofax. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com>. (Consulta: mayo 2020).
3. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Matsui H, et al. Prolonged propofol infusion for mechanically ventilated children. *Anaesthesia* 2016; 71(14): 424-428. <https://doi.org/10.1111/anae.13401>
4. Agudelo SC, Mencía S, Faro A, et al. Propofol en perfusión continua en niños en estado crítico. *Med Intensiva* 2012; 36(6): 410-415. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.11.018>
5. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*, 2015. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>. (Consulta: 24 de mayo, 2020).
6. Fernández F, Morales S. Sedoanalgesia en UCIP. Grupo de Sedoanalgesia de la Sociedad Española de Cuidados Intermedios en Pediatría.
7. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al. Drug Prescribing in Renal Failure. Dosing Guidelines for Adults and Children. 5th ed. American College of Physicians; 2007.

Cómo citar este artículo: Berrondo C, Lucini S, Mezzenzani MA, et al. Recomendaciones para la analgosedación en niños críticos en general y con COVID-19. RATI. 2020;37(2)37-51.







Anexo 1. Interacciones medicamentosas de posibles drogas para el tratamiento de COVID-19

TOCILIZUMAB		
	Mecanismo	Recomendación
Fentanilo	 El fentanilo sufre un extenso metabolismo de CYP3A4. Tocilizumab, per se, sobre los citocromos. Los pacientes infectados con COVID-19 pueden experimentar una elevación de IL-6 que suprime la actividad de CYP3A4.	No se requiere un ajuste de dosis a priori si la dosis de fentanilo se mantuvo sin cambios durante la infección por COVID.
Morfina	 _____	_____
Metadona	 _____	_____
Midazolam	 _____	_____
Lorazepam	 _____	_____
Ketamina	 _____	_____
Remifentanilo	 _____	_____
Propofol	 _____	_____
Dexmedetomidina	 _____	_____
Clonidina	 _____	_____
Diclofenac	 _____	_____
Dipirona	 _____	Algunas fuentes contraindican su coadministración por el riesgo de toxicidad hematológica, aunque la evidencia es muy baja, por lo que se recomienda monitorización de parámetros hematológicos.
Ibuprofeno	 _____	_____
Ketorolac	 _____	_____
Paracetamol	 _____	_____
Rocuronio	 _____	_____
Vecuronio	 _____	_____
Pancuronio	 Sin datos	Sin datos
Clorpromazina	 _____	_____
Haloperidol	 _____	_____
Risperidona	 _____	_____

Fuentes consultadas:
www.covid19-druginteractions.org. Consultado mayo 2020.
 Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs - Lexicomp® on line. Consultado mayo 2020.
<https://www.hiv-druginteractions.org>. Consultado mayo 2020.












Referencias:

-  Sin interacciones potenciales.
-  Interacciones potenciales clínicamente significativas, que probablemente requieran monitorización adicional o ajustes de dosis o intervalos de administración.
-  Efectos sobre intervalo QT.
-  Interacción potencial débil.

Anexo 2. Interacciones medicamentosas de posibles drogas para el tratamiento de COVID-19




LOPINAVIR/RITONAVIR		
	Mecanismo	Recomendación
Clonidina	◇ ———	—————
Clorpromazina	↑ ■ Clorpromazina se metaboliza principalmente por el CYP2D6 y lopinavir/ritonavir inhibe a CYP2D6, por lo que puede aumentar la concentración plasmática de clorpromazina.	Tanto lopinavir como clorpromazina pueden prolongar el intervalo QT. Se recomienda precaución. Monitorizar toxicidad de clorpromazina (hipotensión, sedación, efectos extrapiramidales, arritmias).
Dexmedetomidina	■ ■ La dexmedetomidina sufre una extensa biotransformación hepática mediante glucuronidación directa principalmente a través de UGT1A4. Lopinavir/ritonavir podría disminuir las concentraciones de dexmedetomidina por inducir a UGT1A4.	Hay escasa evidencia. No hay datos sobre la interacción directa con dexmedetomidina sino sobre la motrigina (sustrato de UGT1A4). Se recomienda monitorizar efecto clínico. Precaución ya que ambas drogas prolongan intervalo QT.
Diclofenac	◇ ———	—————
Dipirona	■ El metamizol es un inductor moderado de CYP3A4 y un inductor fuerte de CYP2B6 in vitro. La administración conjunta puede aumentar las concentraciones de metamizol (debido a la inhibición de CYP por lopinavir/ritonavir) y puede disminuir las concentraciones de lopinavir (debido a la inducción de CYP3A4 por metamizol).	Monitorizar efecto clínico.
Fentanilo	↑ ■ Aumento de la concentración de fentanilo (sustrato de CYP3A) por la inhibición del CYP3A4 producida por el lopinavir/ritonavir.	Monitorizar efectos adversos. Considerar disminución de dosis de fentanilo si fuese necesario.
Haloperidol	↑ ■ El haloperidol se metaboliza principalmente por glucuronidación aunque el CYP3A4 y 2D6 también están implicados. Debido al efecto inhibitor de ritonavir sobre el CYP3A4 y 2D6 se podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de haloperidol y sus efectos adversos.	El fabricante contraindica el uso de haloperidol con fármacos que alargan el intervalo QT. Sin embargo, la coadministración con lopinavir/ritonavir no ha sido estudiada. Monitorizar toxicidad por haloperidol.
Ibuprofeno	◇ ———	—————
Ketamina	■ No se han reportado interacciones en dosis sedantes. En dosis de anestesia puede aumentar la concentración plasmática de ketamina por inhibición de CYP2B6 y CYP2C9 por parte del lopinavir/ritonavir.	Monitorizar efecto y ajustar dosis de ser necesario.
Ketorolac	◇ ———	—————
Lorazepam	↓ ■ Ritonavir, mediante la inducción de la glucuronidación, puede reducir los niveles de lorazepam.	Se recomienda monitorizar el efecto clínico y ajustar dosis si es preciso.
Metadona	↓ ■ Disminución de hasta 53% de concentración de metadona. Efecto paradójico.	Ajustar dosis según síntomas de abstinencia. Precaución ya que ambas drogas aumentan el intervalo QT.
Midazolam	↑ ■ Aumento de la concentración de midazolam (sustrato de CYP3A) por la inhibición del CYP3A4 producida por el lopinavir/ritonavir.	Monitorizar efectos adversos. Considerar disminución de dosis de midazolam si fuese necesario.

Anexo 2. Interacciones medicamentosas de posibles drogas para el tratamiento de COVID-19 (continuación)

Morfina	 <p>Lopinavir/ritonavir induce la glucuronidación, y su administración conjunta podría disminuir la concentración de morfina pero facilitar la formación de morfina-6-glucuronido. Morfina y morfina-6-glucuronido son sustratos de P-gp, por lo que se pueden potenciar los efectos opiáceos sobre el SNC mediante la inhibición de la P-gp en la barrera hematoencefálica.</p>	Monitorizar si existen signos de toxicidad por opiáceos.
Paracetamol	 <p>_____</p>	_____
Propofol	  <p>El propofol se oxida principalmente a través de CYP2B6. Lopinavir/ritonavir podría disminuir las concentraciones de propofol por ser inductor del CYP2B6. El alcance de esta interacción es difícil de predecir ya que el propofol tiene una alta extracción hepática y, por lo tanto, su tasa de eliminación hepática es, en teoría, más dependiente del flujo sanguíneo hepático.</p>	Monitorizar efecto clínico. Precaución ya que ambas drogas aumentan el intervalo QT.
Remifentanilo	 <p>_____</p>	_____
Risperidona	  <p>Ritonavir puede aumentar concentraciones plasmáticas de risperidona (x1,5-3 AUC) por inhibición de su metabolismo a nivel de CYP2D6 y por inhibición de la glicoproteína P.</p>	Tanto lopinavir como risperidona pueden prolongar el intervalo QT. Se recomienda precaución.
Rocuronio	 <p>El rocuronio se elimina principalmente por vía biliar, aunque hasta el 30% puede excretarse por vía renal. Lopinavir/ritonavir podría disminuir potencialmente la eliminación biliar de rocuronio.</p>	Monitorizar el efecto clínico y disminuir la dosis de rocuronio si es necesario.
Tramadol	  <p>Tramadol, mediante el 2D6, se transforma en un metabolito más potente. Los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, mediante la inhibición del 3A4, pueden aumentar los niveles de tramadol pero también disminuir, mediante la inhibición del 2D6, la formación de su metabolito activo más potente.</p>	Se recomienda monitorizar los efectos secundarios y la eficacia. Ajustar la dosis de tramadol si es necesario. Precaución ya que ambos fármacos pueden alargar intervalo QT.
Vecuronio	 <p>_____</p>	_____

Fuentes consultadas:
www.covid19-druginteractions.org. Consultado mayo 2020.
 Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs - Lexicomp® on line. Consultado mayo 2020.
<https://www.hiv-druginteractions.org>. Consultado mayo 2020.







Referencias:

-  Sin interacciones potenciales.
-  Interacciones potenciales clínicamente significativas, que probablemente requieran monitorización adicional o ajustes de dosis o intervalos de administración.
-  Efectos sobre intervalo QT.

Anexo 3. Interacciones medicamentosas de posibles drogas para el tratamiento de COVID-19




HIDROXICLOROQUINA		
	Mecanismo	Recomendación
Clonidina	◇ ———	—————
Clorpromazina	■ ■ Las concentraciones de clorpromazina pueden aumentar debido a la inhibición de CYP2D6 por la hidroxiclороquina y, por lo tanto, aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT.	Monitorizar ECG.
Dexmedetomidina	■ ■ La dexmedetomidina sufre un metabolismo hepático extenso a través de la glucuronidación directa y el citocromo P450 (principalmente CYP2A6). La hidroxiclороquina no afecta estas vías.	Precaución ya que ambas drogas tienen riesgo conocido de prolongación de intervalo QT. Se recomienda monitorizar con ECG. Debido a la vida media larga, el riesgo de prolongación de intervalo QT puede persistir luego de suspendida la hidroxiclороquina.
Diclofenac	◇ ———	—————
Dipirona	■ La dipirona es un inductor moderado de CYP3A4 y puede disminuir las concentraciones de hidroxiclороquina que es metabolizado por CYP 2C8, 3A4 y 2D6.	Algunas fuentes contraindican su coadministración por riesgo de toxicidad hematológica. Aunque la evidencia es muy baja, se recomienda monitorización con parámetros.
Fentanilo	◇ El fentanilo sufre un metabolismo extenso de CYP3A4 que no se ve afectado por la hidroxiclороquina.	Es poco probable que ocurra una interacción clínicamente significativa.
Haloperidol	● ■ El haloperidol tiene un metabolismo complejo por glucuronidación, reducción de carbonilo y metabolismo oxidativo (CYP3A4, CYP2D6). Aunque la hidroxiclороquina inhibe el CYP2D6, no se espera ningún efecto significativo sobre el haloperidol.	No se recomienda la administración conjunta ya que ambos medicamentos tienen riesgos conocidos de prolongación de QT.
Ibuprofeno	◇ ———	—————
Ketamina	◇ La ketamina se metaboliza principalmente por CYP3A4 y, en menor medida, por los CYP 2B6 y 2C9. La hidroxiclороquina no afecta estas vías.	Es poco probable que ocurra una interacción clínicamente significativa.
Ketorolac	◇ ———	—————
Levomepromazina	↑ ■ La levomepromazina es metabolizada por CYP2D6 y las concentraciones pueden aumentar debido a la inhibición de CYP2D6 por la hidroxiclороquina.	El aumento de niveles de levomepromazina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT ya que ambos medicamentos tienen riesgos conocidos de prolongación QT.
Lorazepam	◇ El lorazepam está principalmente glucuronidado (por UGTs 2B15, 2B4, 2B7, 1A7, 1A10). la hidroxiclороquina no afecta estas vías.	Es poco probable que ocurra una interacción clínicamente significativa.
Metadona	■ ■ La metadona es metabolizada por CYP2B6 y CYP3A4 que no se ven afectados por la hidroxiclороquina.	Precaución ya que ambas drogas tienen riesgo conocido de prolongación de intervalo QT. Se recomienda monitorizar con ECG. Debido a la vida media larga el riesgo de prolongación de intervalo QT puede persistir luego de suspendida la hidroxiclороquina.
Midazolam	◇ El midazolam es metabolizado por CYP3A4 que no se ve afectado por la hidroxiclороquina.	Es poco probable que ocurra una interacción clínicamente significativa.
Morfina	◇ La hidroxiclороquina no afecta las vías de metabolización (clucuronidación) de la morfina.	Es poco probable que ocurra una interacción clínicamente significativa.
Paracetamol	◇ ———	—————

Anexo 3. Interacciones medicamentosas de posibles drogas para el tratamiento de COVID-19 (continuación)

Propofol		El propofol se glucuronida a través de UGT1A9 y UGT1A8, y se oxida principalmente a través de CYP2B6. La hidroxiclороquina no afecta estas vías.	Precaución ya que ambas drogas tienen riesgo conocido de prolongación de intervalo QT. Se recomienda monitorizar con ECG. Debido a la vida media larga, el riesgo de prolongación de intervalo QT puede persistir luego de suspendida la hidroxiclороquina.
Remifentanilo		El remifentanilo se metaboliza por esterasas de sangre y tejidos	Es poco probable que ocurra una interacción clínicamente significativa.
Risperidona		La administración conjunta puede aumentar las concentraciones de risperidona debido a la inhibición de CYP2D6 por la hidroxiclороquina.	Ambos medicamentos tienen riesgos de prolongación de QT. Debido a la vida media muy larga, el riesgo de prolongación de intervalo QT puede persistir incluso después de la interrupción de la hidroxiclороquina. Se recomienda la monitorización del ECG.
Rocuronio		El rocuronio se elimina principalmente por vía biliar, aunque hasta el 30% puede excretarse por vía renal. La concentración de rocuronio puede aumentar por inhibición de P-gp por la hidroxiclороquina.	Monitorizar y ajustar dosis de rocuronio.
Tramadol		La hidroxiclороquina es un inhibidor moderado de CYP2D6 pero por poseer el tramadol metabolismo por distintos CYP no se espera efecto.	Precaución ya que ambas drogas tienen riesgo de prolongación de intervalo QT (conocido para hidroxiclороquina y posible para tramadol). Se recomienda monitorizar con ECG. Debido a la vida media larga el riesgo de prolongación de intervalo QT puede persistir luego de suspendida la hidroxiclороquina.
Vecuronio		————	Basado en metabolismo y las vías de eliminación de vecuronio es poco probable una significativa interacción.

Fuentes consultadas:
www.covid19-druginteractions.org. Consultado mayo 2020.
Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs - Lexicomp® on line. Consultado mayo 2020.

Referencias:

-  Sin interacciones potenciales.
-  Interacciones potenciales clínicamente significativas, que probablemente requieran monitorización adicional o ajustes de dosis o intervalos de administración.
-  Efectos sobre intervalo QT.