

Guía para farmacéuticos ante faltantes de sedantes, analgésicos y relajantes musculares durante la pandemia de COVID-19

Autores: Farm. Antonella Milano Gil, Farm. Gisela Vecchio y Farm. Virginia Ocaña. Grupo de Farmacéuticos de Cuidados Críticos de AAFH.

Contexto:

La sedación, la analgesia, el manejo del delirium y la relajación muscular son parte integral en el manejo de los pacientes críticos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y especialmente importante en pacientes bajo asistencia respiratoria mecánica (ARM). Gran cantidad de pacientes infectados con COVID-19 requieren ARM a causa de la insuficiencia respiratoria por lo cual los fármacos pertenecientes a esas categorías terapéuticas son considerados como esenciales. No deberían faltar en las UCI que reciben pacientes con COVID-19.

Sin embargo, ante un desequilibrio entre la demanda (por el rápido aumento de pacientes con estos requerimientos durante las distintas olas de la pandemia) y la capacidad de los laboratorios productores de fabricar y distribuir estos fármacos, se han dado en los distintos países quiebres de stock con faltantes de uno o varios de ellos.

El farmacéutico de hospital debe actuar frente a esta situación desde la gestión de insumos, validación farmacéutica de las prescripciones y comunicación efectiva con el grupo médico. Es intención de esta guía proveer de herramientas prácticas para aplicar en este contexto.

Gestión:

1- Planificación de ingresos/stocks necesarios para cubrir las necesidades de la institución ante situación extrema:

- Conocer el número de camas de UCI para pacientes críticos con diagnóstico o sospecha de COVID-19 disponibles en la institución.
- Realizar los cálculos para el peor escenario posible. Por ejemplo, si la institución cuenta con 20 camas de UCI y se ocuparan todas con pacientes críticos con requerimiento de ARM, y todos esos pacientes requirieran dosis máximas de sedantes: ¿Cuántas ampollas de determinado medicamento requeriría?
- Ajustar el cálculo con los consumos reales basados en movimientos diarios de stocks de Farmacia.

2- Seguimiento diario del consumo y stock disponible: definir punto de alarma, stock mínimo para 24 horas (o plazo entre reposiciones).

3- Comunicación con el área de abastecimiento (compras): asesoramiento e intercambio de información sobre disponibilidad en el mercado, alternativas terapéuticas válidas, costos, fechas de ingreso, cambios en los patrones de consumo, puntos de reposición.

Comunicación efectiva con el equipo médico:

1- Conocer y tener el contacto de los referentes de los diversos grupos prescriptores: **Jefes de Servicio, Coordinadores y Jefes de Residentes de Central de Emergencias, Unidades de Cuidados Intensivos y Anestesia.** Informar a directivos y al personal operativo sobre la situación global a nivel mundial y nacional de desabastecimiento.

2- Establecer **protocolos de sedación** con alternativas de 1ra, 2da y 3ra línea ante faltantes de cada grupo terapéutico (ver sección “Esquemas y Alternativas”).

3- Informar a los referentes mencionados en el punto 1 de las situaciones puntuales que requieran cambio de prescripciones **antes de llegar al quiebre de stock.** Cuando se detecta un stock que no llega a cubrir 24 horas (o 48 horas los viernes) para evitar que se interrumpan las infusiones continuas (con riesgo de provocar el despertar del paciente y/o desadaptación a la ventilación mecánica) o que los cambios se tengan que realizar en forma no programada durante las guardias nocturnas o fines de semana.

4- Coordinar decisiones con el equipo de **Anestesia y farmacéuticos de áreas quirúrgicas** priorizando el stock de anestésicos endovenosos (propofol) para uso en pacientes críticos de UCI, ante la posibilidad de utilizar para procedimientos quirúrgicos anestésicos inhalatorios. Considerar la disponibilidad de drogas necesarias para las prácticas quirúrgicas impostergables (abdomen agudo, cesárea, legrados). Elaborar un plan de trabajo similar al aquí planteado para áreas de cuidados intensivos pero enfocado a áreas quirúrgicas.

Validación Farmacéutica de esquemas de Analgosedación

I- Recomendaciones generales:

Se recomienda **validación diaria** de las indicaciones de analgosedación, preferentemente por un farmacéutico de UCI de lunes a viernes, y por farmacéuticos de guardia el resto de turnos y días.

En la validación verificar:

- A. Uso de diluciones estandarizadas:** En aquellas instituciones donde no poseen diluciones estandarizadas propias pueden utilizar el documento elaborado por García Sarubbio M, Loudet C, Meschini MJ, Marchena MC., cedido a la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva para su difusión a todo el personal sanitario que lo

requiera y la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. A disposición del Ministerio de Salud de la Nación para su publicación.
<https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/c19-dilucion-administracion-analgescos-sedantes-bloqueantes-neuromusculares-infusion-continua.pdf>

B. Selección correcta de los fármacos del esquema: debe incluir

1) opioide (fentanilo o morfina o remifentanilo)

2) +/- sedante

- a) propofol
- b) y/o benzodiazepina (midazolam, lorazepam o diazepam)
- c) y/o agonista alfa 2 (dexmedetomidina o clonidina)
- d) y/o ketamina

3) +/- relajante muscular Si PAFI<150 o asincronía con ventilación mecánica a pesar de estar en objetivo de sedación profunda y manejo adecuado del dolor (atracurio, rocuronio, pancuronio ó vecuronio)

4) +/- coadyuvantes: analgésicos no opioides (ej. paracetamol) y otros.

C. Dosis individualizada para cada paciente y según respuesta: estos fármacos se administran en infusión continua, las dosis se expresan en mg/kg/h (o mcg/kg/minuto según corresponda) que se traducen en una velocidad de infusión en ml/h. Algunos presentan rangos amplios de dosis. Se debe verificar que la dosis indicada esté dentro de ese rango y que no se supere la **dosis máxima recomendada**. Considerar **peso ideal en obesos** cuando corresponda y las recomendaciones en poblaciones especiales (insuficiencia renal o hepática).

Protocolos de Analgosedación

Se recomienda la participación de los farmacéuticos en la elaboración de protocolos de analgosedación adaptados a la disponibilidad de su institución.

Los mismos deben incluir:

- **Escalas** para objetivo y medición de **nivel de sedación y de dolor**. La evaluación regular permite una titulación objetiva para buscar la **menor dosis efectiva necesaria**, lo que reduce el riesgo de efectos adversos y el consumo excesivo de fármacos.
- **Esquemas** según nivel de sedación objetivo (profunda o leve traducido a la escala numérica seleccionada).
- **Diluciones estandarizadas**

- **Rangos de dosis** (ver TABLA “Esquemas y Alternativas”) **y titulación de la dosis según respuesta.** Si la dosis prescrita no alcanza el objetivo de sedación o analgesia, se debería indicar y administrar un bolo e incrementar la dosis de infusión continua. Evaluar y documentar la respuesta del paciente durante el pico del efecto. Para ello debe verificar las características farmacocinéticas del fármaco utilizado. Si la dosis continúa siendo ineficaz, administrar un nuevo bolo e incrementar la dosis de infusión continua nuevamente. Plantear la posibilidad de administrar coadyuvantes y evaluar si existe tolerancia.
- **Considerar el abordaje farmacológico de la privación de opioides y el síndrome de abstinencia de benzodiazepinas.** Las infusiones prolongadas de opioides y benzodiazepinas (incluso con infusión de dexmedetomidina de más de 24 horas), las dosis acumulativas elevadas y la suspensión brusca o un descenso demasiado rápido, pueden provocar síndrome de abstinencia. Esto se puede confundir con otras entidades, como dolor mal controlado, delirium, síndrome colinérgico, entre otros. Se recomienda la suspensión lenta de las drogas en infusión y su pasaje a agentes por vía oral, como la metadona y el lorazepam.
- **Medidas no farmacológicas** para el manejo de la ansiedad, el delirium y la adaptación a la ventilación mecánica.
- **Manejo farmacológico del delirium**
- **Disponibilidad de drogas reversoras de opioides y benzodiazepinas**

Esquemas y alternativas: Analgésico opioide + Sedante +/- Relajante muscular

ANALGÉSICOS OPIOIDES: seleccionar solo una opción *		
	Dosis	Observaciones
Fentanilo	0,7 – 5 mcg/kg/h Casos especiales hasta 10 mcg/kg/h	Menor hipotensión. Riesgo de acumulación en insuficiencia hepática/renal (IH/IR). Iniciar con dosis mínima y titular a la menor dosis necesaria.
Morfina	0,07 – 0,5 mg/kg/h	Acumulación en insuficiencia hepática y de metabolitos tóxicos en insuficiencia renal. Considerar el uso de otro opioide en esos casos. Es de elección si el paciente presenta bradicardia.

		Evitar esta opción en broncoespasmo.
Remifentanilo	Dosis analgésica: 0.5 – 3 mcg/kg/h Dosis sedante: 3 – 15 mcg/kg/h	Sin acumulación en insuficiencia hepática/renal. Alternativa válida en situaciones que requieren rápido despertar/evaluación neurológica. No administrar en bolo. Indicar rescates con morfina o fentanilo. Riesgo de hiperalgesia con uso de altas dosis o por tiempo prolongado. Precaución en bradicardia.
SEDANTES: seleccionar uno (o más de uno que actúen por distintos mecanismos de acción**)		
1- Propofol 1 o 2%	0,3 – 3 mg/kg/h Casos especiales hasta 4,5 mg/kg/h	Primera opción si no hubiese riesgo de quiebre de stock. Priorizar en: Sedación leve-moderada. Evitar en: pancreatitis, niveles de triglicéridos plasmáticos >500 mg/dl. No requiere ajuste en IH/IR.
2- a) Midazolam	0,02 – 0,2 mg/kg/h	Mayor riesgo de delirium. Hipotensión. Alternativa en: Sedación profunda ante escasez o falta de propofol. Contraindicación de propofol. Evitar en: weaning/destete. Precaución en IH: riesgo de mayor duración de acción. Puede requerir reducción de dosis según respuesta. Precaución en IR: riesgo de sedación prolongada por acumulación de metabolito activo.
2- b) Lorazepam	en infusión: 0,01 – 0,1 mg/kg/h en bolos intermitente: 0.02-0.06 mg/kg/dosis (máx. 4mg/dosis) c/ 4-6 hs	Mayor riesgo de delirium. Hipotensión. Evitar/Usar con precaución: IR. Riesgo de toxicidad por propilenglicol. Acidosis metabólica. Precaución en IH severa. Aunque no se ve afectada en general su eliminación.

		<p>Monitorizar toxicidad por propilenglicol.</p> <p>Mayores precauciones de estabilidad y compatibilidad.</p>
2- c) Diazepam	0,05 – 0,2 mg/kg/h	<p>Monitorizar toxicidad por propilenglicol.</p> <p>Precaución en IH: riesgo de prolongación de la vida media.</p>
3- a) Dexmedetomidina	0,2 – 1,4 mcg/kg/h	<p>Priorizar en: weaning/destete, sedación conciente, mal despertar con presencia de delirium.</p> <p>Evitar/reducir dosis en caso de bradicardia, hipotensión arterial, vasopresores.</p> <p>Dosis de carga no recomendada.</p> <p>Considerar reducción de dosis en IH.</p>
3- b) Clonidina	0,5 – 2 mcg/kg/h	<p>Evitar/reducir dosis en caso de bradicardia, hipotensión arterial.</p> <p>Precaución en IR.</p>
4- Ketamina	<p>Dosis sedante: 0.5 – 2 mg/kg/h</p> <p>Dosis analgésica: 0,05 – 1,2 mg/kg/h</p>	<p>Si se utiliza, no monitorizar con BIS.</p> <p>Precaución en pacientes con hipertensión intracraneana, enfermedad coronaria, HTA o taquicardia.</p> <p>Riesgo de reacciones adversas al despertar (sueños vívidos, alucinaciones, etc.). Es menor al usar mínima dosis efectiva. Minimizar los estímulos verbales y táctiles al paciente al despertar.</p>
5- Tiopental	<p>Bolo inicial 1,5 mg/kg administrando en un lapso de 30 minutos y luego infusión continua de 2 a 3 mg/kg/hora</p>	<p>Solo en caso de extrema necesidad habiendo agotado otras alternativas, debido a sus efectos cardiovasculares e inmunosupresores.</p> <p>Se recomienda monitorización estricta de la profundidad de la sedación mediante BIS.</p>

Relajantes Musculares: seleccionar uno		
Atracurio	5 – 20 mcg/kg/min	<p>Opción disponible en Argentina más similar farmacológicamente al cisatracurio, considerado de primera elección en SDRA/infusión prolongada.</p> <p>Precaución: produce liberación de histamina (vasodilatación y taquicardia dosis dependiente), hipotensión, mayor incidencia de bradicardia que otros BNM.</p> <p>De elección en IR/IH: se elimina por esterasas plasmáticas.</p>
Rocuronio	8 – 12 mcg/kg/min	<p>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.</p> <p>Útil en intubación de secuencia rápida, debido a rápido inicio de acción y en status asmático.</p> <p>Taquicardia.</p>
Pancuronio	0,06 – 0,12 mg/kg/h	<p>Acciones vagolíticas que provocan taquicardia dosis dependiente.</p> <p>Requiere ajuste en IR/IH.</p>
Vecuronio	48 – 72 mcg/kg/h	<p>Insuficiencia hepática y/o renal pueden favorecer su acumulación.</p> <p>Bradicardia.</p>

* Para reducir la dosis de opioides y mejorar la efectividad analgésica, se puede considerar el agregado de analgésicos no opioides como el paracetamol 500-1000 mg IV/SNG cada 6-8 horas (evitar >4 g/día).

** Cuando con dosis máxima de un agente no se alcanzó el objetivo buscado, considerar la combinación de sedantes que actúan por distintos mecanismos de acción. Las referencias con números (1, 2, 3, 4, 5) identifican opciones de fármacos que actúan por diferentes

mecanismos de acción. Las referencias con letras (a, b, c) identifican alternativas que actúan por el mismo mecanismo de acción.

II- Consideraciones especiales:

A- Propofol: por el tipo de excipientes lipídicos que contienen todas las formulaciones de propofol, presentan un alto riesgo de contaminación. Por otro lado, durante la pandemia de COVID-19 se ha visto un aumento de las infecciones relacionadas a catéteres venosos y otros dispositivos médicos. Por lo que se deben maximizar las medidas de manipulación aséptica:

- Preferir las presentaciones en **frasco listo para colgar (propofol 1% o 2% x 50 ml)** para las infusiones continuas cuando estén disponibles. Para esta presentación se recomienda el **recambio de frasco y tubuladura cada 12 hs.** Cuando la velocidad de infusión es de 4 ml/h o superior, el recambio ocurre antes.
- Cuando se utilicen ampollas **x 20 ml** (por no disponer de los frascos de 50 ml), el periodo de **recambio sugerido es de 6 horas** (desde el momento de la preparación). Al tener mayor manipulación por tener que transferir el contenido de las ampollas a otro envase para administrar en infusión su estabilidad microbiológica es menor. Tener en cuenta en velocidades de infusión bajas, no cargar más ampollas que las que se infundirán en 6 horas. Ejemplo: para una velocidad de infusión de 10 ml/h, cargar 3 ampollas de 20 ml en bomba de jeringa o en un envase de suero vacío.

Verificar el **aporte de lípidos:** cada mililitro de propofol aporta 0,1 gramo de lípidos. Informar al servicio de Soporte Nutricional. Tener en cuenta para la formulación y prescripción de Nutrición Parenteral. Si se dispone de la presentación de propofol 2%, a igual dosis en miligramos de propofol se aporta la mitad de lípidos con respecto al propofol 1%.

En uso por más de 48 hs **monitorizar nivel plasmático de triglicéridos.** Si >500 mg/dl se sugiere suspender/rotar a otro sedante por riesgo de pancreatitis. Algunos autores proponen un punto de corte de 800 mg/dl para pacientes con COVID-19, ya que tienen otras causas posibles de aumento de triglicéridos.

B- Midazolam: existe una presentación importada de Chile que contiene propilenglicol (midazolam BIOSANO ®). Si se dispone de esa presentación, monitorizar síntomas de toxicidad por propilenglicol (acidosis metabólica). Evitar usar dosis elevadas.

C- Lorazepam: límites sugeridos /monitorización para detectar toxicidad por propilenglicol. En pacientes que reciben >1mg/kg/día de lorazepam (ej.: para un paciente de 60 kg = 60 mg = **15 ampollas de 4 mg/día**), monitorizar el GAP osmolar. Si es >10 es muy probable que tenga concentraciones tóxicas de propilenglicol y presenta riesgo de toxicidad renal. Límite máximo: >0,1 mg/kg/h.

D- Bloqueantes neuromusculares (BNM): indicados en infusión continua en SDRA (Pao₂/Fio₂ < 150 con PEEP ≥ 5 cmH₂O).

Monitorizar regularmente la recuperación de Pao₂/Fio₂ y las asincronías para evaluar el retiro de los bloqueantes neuromusculares.

Considerar el empleo de Bispectral Index (BIS) en pacientes bajo BNM para evaluar nivel de sedación si se encuentra disponible. Debido a la imposibilidad de aplicar escalas clínicas (Ej. RASS), existe riesgo de infra o sobre sedar si no se monitoriza.

Los pacientes con BNM deben ser evaluados periódicamente para controlar el nivel de curarización (clínica y/o por estimulación nerviosa periférica; ej.: "train of four", TOF).

El uso de BNM en infusión prolongada puede asociarse al desarrollo de debilidad adquirida en la UCI.

La **succinilcolina** debido a su rápido inicio de acción se podría utilizar para intubación de secuencia rápida y reservar el resto de los bloqueantes neuromusculares para infusión continua. Debido a sus efectos adversos y las características del paciente crítico, no se recomienda la succinilcolina en infusión continua.

III- Consideraciones en poblaciones especiales:

A- Pacientes con insuficiencia renal:

Evitar la acumulación de este grupo de fármacos con el objetivo de disminuir la aparición de efectos adversos y para aumentar la disponibilidad y ahorro de fármacos.

Verificar cual es el fármaco de elección de cada grupo (analgésicos, sedantes, bloqueantes neuromusculares) para esta población de pacientes.

No hay ajustes recomendados. Se sugiere disminuir las dosis de aquellos que sufren eliminación renal y evaluar el efecto según la respuesta clínica.

Considerar monitoreo de efectos tóxicos de propilenglicol en aquellos pacientes que utilizan fármacos con este excipiente en su composición (lorazepam, diazepam, midazolam de laboratorio BIOSANO). Considerar además otros fármacos que el paciente puede estar recibiendo y que contengan adicionalmente propilenglicol (por ejemplo fenitoína).

B- Pacientes con insuficiencia hepática:

Evitar la acumulación de este grupo de fármacos con el objetivo de disminuir la aparición de efectos adversos y para aumentar la disponibilidad y ahorro de fármacos.

Verificar cual es el fármaco de elección de cada grupo (analgésicos, sedantes, bloqueantes neuromusculares) para esta población de pacientes.

C- Pacientes obesos:

Siendo una población de riesgo para cuadros graves de COVID-19, encontraremos muy frecuentemente pacientes pertenecientes a este grupo internados en la UCI con indicación de sedación profunda y requerimiento de infusiones de analgésicos, sedantes y relajantes musculares. Es importante conocer cuáles de éstos fármacos se dosifican por peso ideal, ya que si se tiene en cuenta el peso real del paciente obeso para cálculos y límites de dosis

máximas, se podría sobredosificar al paciente, exponiéndolo a mayor riesgo de efectos adversos y aumentando el consumo innecesario de éstos fármacos.

En pacientes **obesos** se calcula por **peso ideal** (o peso ajustado en obesos extremos, IMC>40) la dosis de:

- Propofol
- Dexmedetomidina
- Midazolam
- Ketamina
- Opioides
- Atracurio
- Pancuronio
- Rocuronio
- Vecuronio
- Lorazepam

Peso total (PT) = Peso actual

Peso ideal (PI) = Fórmula de Devine modificada

PI varones = $50 \text{ kg} + [(altura \text{ (cm)} - 150) \times 0,92]$

PI mujeres = $45,5 \text{ kg} + [(altura \text{ (cm)} - 150) \times 0,92]$

Peso ajustado (PA) $PA = PI + [c \times (PT - PI)]$

c: factor de corrección que representa el porcentaje del exceso de peso en el que se estima que se distribuye el fármaco y que varía en cada caso.

Referencias Bibliográficas:

Arroliga AC, Shehab N, McCarthy K, Gonzales JP. Relationship of continuous infusion lorazepam to serum propylene glycol concentration in critically ill adults. Crit Care Med. 2004 Aug;32(8):1709-14.

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

Carini F, Cassabella C, Garcia Sarubio, M. Analgosedación en el paciente crítico en ventilación mecánica: el bundle ABCDEF en la pandemia de COVID-19; Revista Argentina de Terapia Intensiva. 2020;Suplemento 1:p 47-53

Celis-Rodríguez E, et al. Federación Panamericana e Ibérica de Sociedades de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. Med Intensiva. 2013 Nov;37(8):519-74. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-guia-practica-clinica-basada-videncia-articulo-S0210569113000855>

Celis-Rodríguez E, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med Intensiva*. 2020 Apr;44(3):171-184. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-guias-practica-clinica-basadas-evidencia-articulo-S0210569119301925>

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.

Donato M, Carini FC, Meschini MJ, Saubidet IL, Goldberg A, Sarubio MG, Olmos D, Reina R. Consensus for the management of analgesia, sedation and delirium in adults with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Rev. Bras Ter Intensiva*. 2021 Jan-Mar;33(1):48-67.

Erstad BL, Barletta JF. Drug dosing in the critically ill obese patient-a focus on sedation, analgesia, and delirium. *Crit Care*. 2020 Jun 8;24(1):315.

Grupo de Trabajo de Sedación, Analgesia y Delirium de Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Protocolos de analgo-sedación en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en caso de desabastecimiento. 2020. Disponible en: <https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/05/PROTOCOLO-ANALGOSEDACION-COVID-SEMICYUC-V2.pdf>

Mefford B, Donaldson JC, Bissell BD. To block or not: Updates in neuromuscular blockade in acute respiratory distress syndrome. *Ann Pharmacother*. 2020; 54: 899-906.

Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Recomendaciones para la dilución y administración de analgésicos, sedantes y bloqueantes neuromusculares en infusión continua a pacientes ventilados. Abril 2020. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/c19-dilucion-administracion-analgescicos-sedantes-bloqueantes-neuromusculares-infusion-continua.pdf>

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.

Organización Panamericana de la Salud. Lista de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52192>

Sandiumenge A et. al. Utilización de bloqueantes neuromusculares en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2008;32 Supl 1:69-76

Tietze KJ, Fuchs B. Sedative-analgesic medications in critically ill adults: Properties, dosage regimens, and adverse effects. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.

Yahwak JA, Riker RR, Fraser GL, Subak-Sharpe S. Determination of a lorazepam dose threshold for using the osmol gap to monitor for propylene glycol toxicity. *Pharmacotherapy*. 2008 Aug;28(8):984-91.