



## **FACULTAD DE FARMACIA**

*Grado en Farmacia*

# **UTILIDAD TERAPÉUTICA DE LA DEXMEDETOMIDINA EN EL MANEJO DE LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO- ISQUÉMICA NEONATAL**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

**Autor: Jorge Sánchez Lloret**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
2.1. Edad pediátrica y el perfil del neonato como paciente.....	5
2.2. Encefalopatía Hipóxico-Isquémica .....	7
2.3. Dexmedetomidina.....	11
3. OBJETIVOS.....	13
3.1. Objetivo general .....	13
3.2. Objetivos específicos .....	13
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
5. RESULTADOS.....	17
5.1. Farmacocinética.....	17
5.2. Eficacia y seguridad.....	19
5.3. Comparación Dexmedetomidina - Fentanilo.....	23
5.4. Revisiones sistemáticas.....	25
6. DISCUSIÓN.....	32
7. CONCLUSIONES.....	34
7.1. Puntos clave.....	35
8. BIBLIOGRAFÍA.....	36

## 1. RESUMEN

El paciente pediátrico, en especial el neonato, presenta una serie de características especiales (fragilidad, falta de desarrollo, variabilidad, implicaciones éticas para su investigación) que hacen de su práctica clínica una realidad realmente compleja.

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un cuadro anatomoclínico, caracterizado por una disfunción neurológica aguda de gravedad variable, que deriva de la asfixia perinatal. Es la tercera causa de muerte en recién nacidos y el único tratamiento aceptado y estandarizado en la práctica clínica actual es la hipotermia terapéutica (HT). Dicha intervención requiere de un tratamiento sedoanalgésico. Los opioides clásicos de elección (morfina y fentanilo) presentan una serie de efectos nocivos potenciales sobre el desarrollo neurológico a largo plazo y existe controversia en cuanto a su uso en recién nacidos.

La dexmedetomidina (DEX), un fármaco agonista alfa-2 de utilización e investigación pediátrica considerablemente reciente, presenta unas propiedades sedantes, analgésicas y un perfil favorable respecto al neurodesarrollo, que la presentan como una alternativa prometedora frente a los opioides clásicos.

Sus resultados en modelos y ensayos animales arrojaron unos resultados esperanzadores que favorecieron su implementación, de forma progresiva, en diferentes unidades de cuidado intensivo neonatal. El perfil de paciente pediátrico es un gran olvidado en la investigación clínica, principalmente, por la dificultad que conlleva y sus implicaciones éticas, más aún en patologías de elevada gravedad y este tipo de tratamientos.

En el presente trabajo, se ha planteado una revisión bibliográfica con el objetivo principal de valorar la utilidad de la DEX en neonatos con EHI y sometidos a un tratamiento de HT, prestando especial atención al neurodesarrollo a largo plazo.

La bibliografía actualmente disponible para la cuestión de estudio es muy limitada. No existe ningún ensayo clínico aleatorizado (fases II y III) ni estudios prospectivos en humanos con comparación entre grupos. Sin embargo, los estudios disponibles (investigación animal, series de casos y cohortes), a pesar de que la calidad de la evidencia es media-baja, presentan resultados consistentes y, generalmente, favorables, exponiendo ventajas hacia el uso de la DEX. El fármaco cada vez es más utilizado y se conoce de su utilización en numerosas unidades pediátricas en la actualidad. Existen razones para afirmar que la investigación a futuro debe ir dirigida hacia el desarrollo de este tipo de estudios de alta calidad de evidencia científica.

**Palabras clave:** dexmedetomidina, hipotermia terapéutica, encefalopatía hipóxico-isquémica, neonato, sedación, neurodesarrollo.



## 2. INTRODUCCIÓN - ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La edad pediátrica comprende el intervalo vital que va desde el nacimiento hasta los 14 o 18 años, según el país, desde el neonato pretérmino hasta el adolescente. Se trata por lo tanto de un grupo heterogéneo, con unas características muy especiales y una gran variabilidad, especialmente relevante cuanto menor sea la edad.

Podemos diferenciar, según la edad, entre:

- **Neonato** (0 a 28 días, a término). Desde el nacimiento hasta finalizar el primer mes de vida. Se considera como neonato pretérmino (prematuro) al recién nacido (RN) antes de la semana 37 de gestación, desde un grado extremo (28 semanas), muy prematuro (28-32 semanas), moderado (32-34 semanas) hasta tardío (35-36 semanas).
- **Lactante**. Menor, hasta los 12 meses y mayor, hasta los 24 meses.
- **Niño**. Preescolar, hasta los 5 años y escolar a partir de los 6 años, hasta los 12 años.
- **Adolescente**. De forma general, hasta los 18 años.

Para el propósito del trabajo, es de especial interés profundizar en los perfiles de más corta edad como pacientes (neonatos y lactantes), en sus peculiaridades y en la farmacología pediátrica aplicada a estos grupos.

La atención al recién nacido debe comenzar desde el momento del embarazo, en la etapa de vida intrauterina, debiendo llevar un especial cuidado en el estilo de vida y sustancias ingeridas por la madre. Desde este momento existe el riesgo de que determinadas sustancias o fármacos, con la capacidad de atravesar la placenta y entrar en contacto con el feto, puedan producir efectos nocivos tanto de manera inmediata como a medio y largo plazo (momento del parto, primeras semanas de vida y desarrollo del RN).

Ya en el siglo XVIII, Jean-Jacques Rousseau consideraba en su obra, desde el punto de vista humano y educativo, que el niño no era un *adulto en miniatura*. Abraham Jacobi, considerado uno de los padres de la pediatría, afirmó hace más de un siglo: “*los niños no deben ser tratados como hombre y mujeres en miniatura*”, desde el punto de vista médico. Del mismo modo que existe una serie de patologías específicas a estas edades, surge la necesidad de estudiar, investigar y adaptar los tratamientos a este perfil de paciente, lo cual supone un gran reto médico por numerosas razones (variabilidad, fragilidad, dificultad e implicaciones éticas en la investigación).

La etapa de crecimiento llevada a cabo durante los primeros días, meses y años de vida se trata de un periodo de cambio constante. La maduración de órganos, la evolución de sistemas... da lugar a diferencias respecto al adulto y a una gran variabilidad entre las propias etapas pediátricas en los procesos farmacocinéticos (LADME) y en la farmacodinamia.

Además de esta variabilidad a nivel de la respuesta a fármacos, surgen otro tipo de cuestiones de vital importancia en cuanto al efecto de estos mismos, a medio y largo plazo. Las tres principales áreas de afectación que hay que valorar son: a nivel del **crecimiento** (corticoides, quinolonas, p. ej.), **desarrollo intelectual y de la personalidad** (antidepresivos ISRS, Montelukast, anestésicos, p. ej.) y a nivel del **sistema cardiovascular** (macrólidos, Cisaprida, ciertos antihistamínicos, p. ej.).<sup>1-5</sup>

A continuación, introduciré la patología que afecta a la población que se ha puesto en contexto y será de interés para el desarrollo del trabajo, la encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI).

## ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA (EHI)

La **asfixia perinatal** (AP) (3ª causa de muerte en recién nacidos) corresponde a la interrupción del intercambio gaseoso, que toma lugar alrededor del nacimiento, manifestándose en el feto o en el RN como hipoxemia, hipercapnia y acidosis láctica por hipoperfusión tisular. Por lo tanto, hablamos de dos mecanismos patogénicos: la **hipoxemia** (disminución de la cantidad de oxígeno en sangre) y la **isquemia** (disminución de la perfusión de sangre), con una mayor relevancia del segundo evento para el desarrollo potencial de efectos nocivos o daños a nivel del sistema nervioso central (SNC).

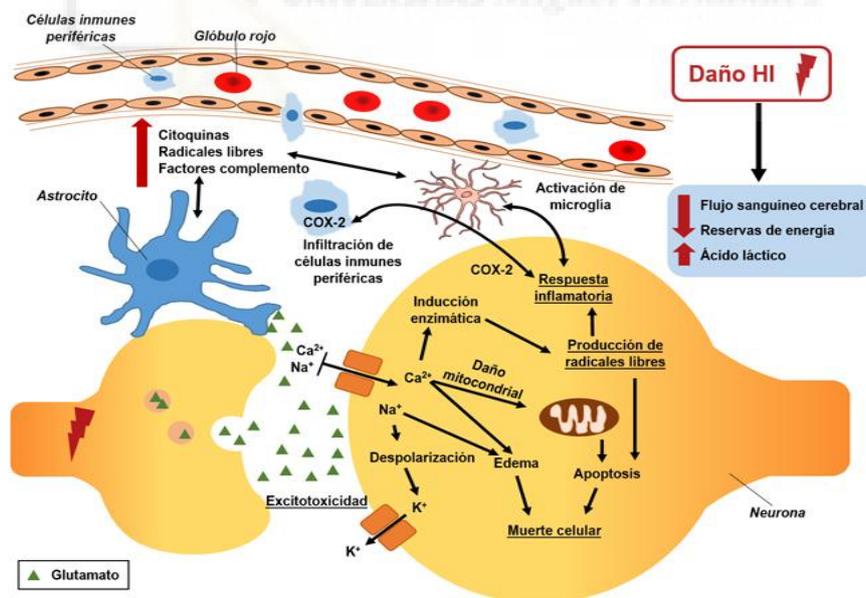
El término asfixia presenta ciertas limitaciones en su uso, precisando una clara evidencia de relación causal del estado del RN con los eventos intraparto (por recomendación de la Academia Americana de Pediatría, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y el Grupo de Trabajo Internacional para la Parálisis Cerebral) <sup>6</sup>. Por lo tanto, cuando el episodio de hipoxia-isquemia asociado a la AP presenta la gravedad suficiente para generar un daño cerebral en el RN durante sus primeras horas de vida, hablamos entonces de una encefalopatía neonatal. Por la naturaleza, momento y origen de la patología, denominamos **encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal**. El término hace referencia al cuadro clínico caracterizado por una disfunción neurológica aguda de gravedad variable, caracterizada por la dificultad para despertar o mantener la vigilia, dificultad para iniciar o mantener la respiración (depresión respiratoria), alteraciones en el tono muscular y de las respuestas motoras, de la reactividad y reflejos, capacidad de alimentación y, con frecuencia, convulsiones. <sup>7</sup>

Dentro de los **criterios** para considerar una EHI en el RN (generalmente descrita en una edad mayor o igual a 35 semanas de gestación) uno de los prerrequisitos más importantes para la atribución de la encefalopatía a una causa hipóxico-isquémica perinatal, es la detección de una **acidosis metabólica perinatal**. Otros serían: puntuaciones bajas en el test de Apgar, disfunciones multiorgánicas y lesiones cerebrales agudas (por resonancia magnética). Otras

etiologías que considerar, para valorar su exclusión: traumatismos obstétricos, enfermedades metabólicas, causas genéticas, trastornos de coagulación e infecciones antenatales.<sup>8-9</sup>

En cuanto al impacto e incidencia de la patología, constituye una causa importante de morbi-mortalidad en el neonato y, a largo plazo, de discapacidad permanente en el niño (en EHI moderada con un riesgo del 10% de muerte, 30-40% de discapacidad en supervivientes, en EHI grave existe un riesgo del 60% de muerte y una discapacidad permanente prácticamente asegurada en los supervivientes)<sup>10</sup>. La incidencia ha disminuido de forma significativa durante los últimos años, especialmente en países desarrollados. De forma aproximada, encontramos 1,5 casos por cada 1.000 recién nacidos (RNs) vivos con una edad gestacional mayor o igual a 36 semanas y en el caso de EHI moderada a grave, entre 0,5 y 0,77 por cada 1.000 RNs vivos en España.<sup>11-12</sup>

Sin embargo, en países en vías de desarrollo la cifra aumenta hasta 26 casos por cada 1.000 RNs vivos, elevando la cifra de fallecimientos en recién nacidos hasta un millón por año.



**Figura 2.** Fisiopatología del evento hipóxico-isquémico<sup>13</sup>. Tomada de: Moral Y, Robertson NJ, Goni-de-Cerio F, Alonso-Alconada D. Neonatal hypoxia-ischemia: cellular and molecular brain damage and therapeutic modulation of neurogenesis. Rev Neurol. 2019 Jan 1;68(1):23-36.

El único tratamiento aceptado y estandarizado hoy en día frente a la EHI, que no fue descubierto y avalado por diversos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) hasta la primera década del siglo XXI, es la **hipotermia terapéutica (HT)**. Esta estrategia terapéutica se basa en la reducción de la temperatura cerebral en 3-4 °C (mediante un enfriamiento corporal total o selectivo de la zona), ha de iniciarse en las primeras 6 horas de vida y, al alcanzarse la temperatura diana, se mantiene durante 72 horas. Finalmente se realiza un calentamiento lento, a razón de 0,2-0,5 °C/h para asegurar los efectos beneficiosos del enfriamiento producido anteriormente. Aunque el mecanismo de acción concreto no se conoce con exactitud, se ha evidenciado el efecto neuroprotector de la hipotermia a nivel cerebral. Se cree que la disminución del metabolismo cerebral y el consiguiente descenso en la tasa de consumo de oxígeno alcanzados, son debidos a diferentes vías (de inflamación, formación de radicales libres, entre otras).

Esta intervención terapéutica puede resultar difícil y compleja por varios motivos. Primero, requiere una actuación rápida, durante las primeras 6 horas de vida del RN (en las cuales pueden aparecer varias complicaciones por otros motivos), que se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos neonatales (con la que no cuentan muchos hospitales en España), por lo que puede ser necesario un traslado. Una vez iniciado, se inician medidas de soporte de oxigenación y ventilación, control hemodinámico y nutrición-fluidoterapia. Del mismo modo, hay que atender y tratar una serie de comorbilidades: fallo multiorgánico, alteraciones metabólicas, infecciones y sepsis. Por último, existen dos aspectos más de suma importancia en esta intervención, de uno de los cuales deriva y nace la motivación de este trabajo: el control de las convulsiones y la **sedoanalgesia**.

La sedación del neonato durante el proceso nace de la necesidad de aliviar el estrés, disconfort y malestares asociados (temblor, hipertonia flexora e hiperexcitabilidad). La inducción a dicho estado de sedación podría tener cierta acción neuroprotectora al solucionar los signos asociados al estrés y malestar durante la terapia, aumentando la eficacia de esta. El opioide más utilizado en

España para este fin es el fentanilo (en otros países, la morfina). Existe cierta controversia en cuanto a su uso por varias razones, en un primer momento por no establecerse de forma clara su necesidad. Por otra parte, pudiendo condicionar los efectos secundarios, principalmente la depresión respiratoria en RNs no intubados. Por último, la utilización de esta familia de fármacos en neonatos es controvertida por el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo del RN a largo plazo. Sin embargo, su empleo se considera aceptado y estándar por ser un imperativo ético.<sup>14-15</sup>

Este trabajo nace de la necesidad de explorar terapias y fármacos alternativos para la sedación en neonatos con EHI tratados con HT, que mejoren el perfil de seguridad y los potenciales efectos nocivos sobre el desarrollo neurológico a largo plazo. Con esta premisa, la intención del trabajo será valorar la utilidad terapéutica de un fármaco (de utilización e investigación relativamente reciente en este campo) con una serie de propiedades sedantes, analgésicas y un perfil farmacológico de interés, que podría ofrecer ventajas frente a los opioides clásicos, la **dexmedetomidina**.

## DEXMEDETOMIDINA

En cuanto a su mecanismo de acción, se trata de un agonista selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos (con mayor afinidad que la clonidina por estos receptores) que presenta un efecto simpaticolítico a través de la disminución de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Su efecto sedante está mediado por la inhibición del *locus coeruleus*, el núcleo noradrenérgico predominante situado en el tronco cerebral. Además, presenta efectos analgésicos y como ahorrador de otros fármacos anestésicos y/o analgésicos. Sus efectos a nivel cardiovascular son dependientes de la dosis y no presenta efectos relevantes como depresor respiratorio <sup>16</sup>.

Presenta una serie de ventajas al conseguir una sedación efectiva, pudiendo mantener el estado de consciencia y lucidez del paciente (con facilidad para despertar), permitiendo su evaluación. Por otro lado, su efecto analgésico permite su aplicación para reducir el uso/dosis de opiáceos, además de reducir el tiempo que el paciente requiere de procedimientos invasivos (ventilación mecánica) y, con ello, de sus complicaciones asociadas.

Su única indicación terapéutica aprobada hasta la fecha (uso hospitalario exclusivo), es la sedación en pacientes adultos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y mantenimiento de la misma a un nivel, no más profundo, que permita el despertar tras la estimulación verbal (nivel 0 a -3 en la escala de Sedación y Agitación de Richmond, RASS).

Sin embargo, existen una serie de usos descritos en situaciones no autorizadas (*off label*)<sup>19</sup>, que son de especial interés en nuestra población diana, ya que, se ha estimado que hasta dos tercios de los niños ingresados llegan a recibir medicamentos para un uso no autorizado para su edad. Dentro de estos usos *off label* se incluirían las aplicaciones sedantes/analgésicas y para la reducción en las dosis de otros fármacos opiáceos (principalmente fentanilo) en pacientes pediátricos, incluyendo neonatos.

Su único modo de administración aceptado y autorizado es en forma de perfusión diluida intravenosa mediante un dispositivo de perfusión controlada. De forma general, no se recomienda el uso de bolos por el potencial aumento descrito de reacciones adversas. En cuanto a las dosis propuestas en neonatos (menores a las propias de población pediátrica mayor), encontramos entre 0,05 µg/kg/h y 0,2 µg/kg/h. Su uso no está recomendado en periodos mayores a 24 horas, en los casos donde sea necesario un uso más prolongado, se debe revisar y reevaluar (paciente-tratamiento) de forma regular por parte del especialista.

Dentro de las contraindicaciones encontramos la hipersensibilidad al principio activo o excipientes, bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 o 3) en ausencia de marcapasos, hipotensión no controlada, la existencia de enfermedad cardiovascular grave y su uso fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Por último, entre sus reacciones adversas encontramos hipotensión, bradicardia, hipertensión, isquemia de miocardio, taquicardia, sistema nervioso central (fiebre, dolor, agitación, mareo...), hiperglucemia, hipoglucemia, gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea...), síndrome de abstinencia, aparato respiratorio (hipoxia, depresión respiratoria...) y otros (poliuria, sudoración...).<sup>17-19</sup>

### 3. OBJETIVOS

- Valorar la utilidad terapéutica de la dexmedetomidina para el manejo sedoanalgésico en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), sometidos a hipotermia terapéutica (HT) como tratamiento (objetivo general).
- Comparar las ventajas y desventajas de la dexmedetomidina frente a los opioides (fentanilo y morfina) comúnmente utilizados, prestando especial atención a los efectos a largo plazo sobre el neurodesarrollo de recién nacidos.
- Comparar los diversos enfoques respecto al tratamiento, dosis y combinaciones de fármacos.
- Exponer y establecer perspectivas de futuro en cuanto al trabajo de investigación para la optimización en el manejo de terapias de sedación-analgésia en recién nacidos. Orfandad terapéutica del menor.

#### 4. METODOLOGÍA

La elaboración del trabajo se ha construido en base a una búsqueda bibliográfica realizada entre septiembre y noviembre de 2023 en la base de datos sobre ciencias de la salud MEDLINE, mediante el motor de búsqueda PubMed.

Para comenzar el desarrollo de la búsqueda, seguí la estrategia PICO <sup>20</sup>, para definir la población (P, recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica), la intervención (I, sedoanalgesia en tratamiento de hipotermia terapéutica), la comparación (C, dexmedetomidina, fentanilo y/o morfina) y los resultados (O, *outcome*, tratamiento y neurodesarrollo a medio-largo plazo).

De esta manera, las **principales** palabras clave y **términos MeSH** seleccionados fueron los siguientes: "Hypothermia, Induced", "Hypoxia-ischemia, Brain", "Infants, Newborn", "Dexmedetomidine".

Otros términos/aspectos que se podrían valorar: "Neuroprotection", "Nervous System/growth and development", "Brain/growth and development", "Neurotoxicity Syndromes", "Brain toxicity", "Drug toxicity", "Behavior Disorders", "Mental Disorders", "Cognition", "Cognition/drug effects", "Cognitive Dysfunction", "Learning", "Fentanyl", "Morphine".

##### **Estrategia de búsqueda:**

Incluyendo los términos MeSH principales, se obtienen únicamente dos resultados de la búsqueda (de baja relevancia). Por lo tanto, procedo a la elaboración de una nueva estrategia, variando ciertos parámetros. Teniendo en cuenta la escasa bibliografía sobre el presente tema y que su interés en investigación médica es muy reciente, tomaré los siguientes términos clave (sin precisar terminología/indexación MeSH), combinados de la siguiente forma: Dexmedetomidine AND neonatal AND hypoxic-ischemic AND encephalopathy.

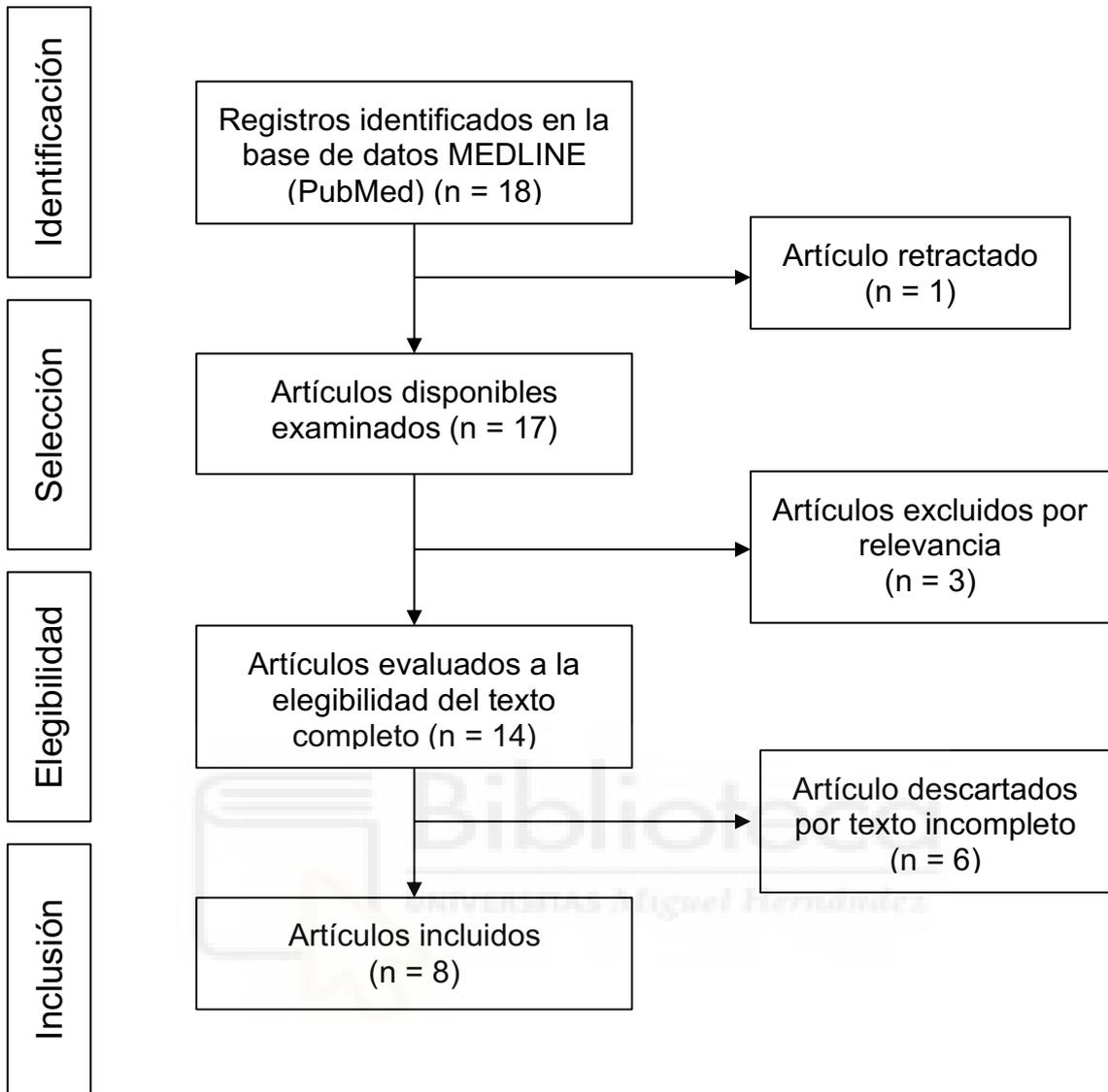
Como **criterios de inclusión y exclusión**, los artículos en idioma español e inglés que se encuentren publicados en los 10 últimos años, priorizando y haciendo mayor hincapié en los más relevantes para los objetivos del trabajo. Por lo tanto, según los términos clave escogidos, buscaremos estudios donde se aplique o se valore la administración de DEX en neonatos con un cuadro de EHI. Se excluirán los resultados donde no se disponga del texto completo y donde no se haga referencia a la HT como tratamiento de la EHI (relevancia).

No se han empleado criterios más estrictos o específicos dada la naturaleza del trabajo y la escasa bibliografía disponible para la revisión (por lo tanto, tampoco se han aplicado mayores filtros de calidad).

A fecha de miércoles 3 de enero de 2024, la búsqueda arroja **18 resultados** (entre 2014 y 2023).

**Limitaciones:** por las dificultades técnicas, de formato y tiempo disponible, la búsqueda únicamente se realizó en PubMed (MEDLINE), dejando fuera otras bases de datos o bibliotecas como Cochrane, Web of Science...

Posteriormente, excluyendo artículos retractados (*retracted*, 1 resultado), también aquellos de escasa relevancia para los intereses de la revisión (3 resultados, dos de ellos por estar centrados de forma exclusiva en el mecanismo de acción del fármaco; y el restante por estar centrado en dilucidar modelos y biomarcadores de daño hipóxico-isquémico, sin referenciar HT ni ningún tratamiento analgésico-sedante) y, finalmente, descartando los artículos no elegibles por no tener a disposición el texto completo (6 resultados), quedando una cantidad final de **8 artículos** disponibles para la revisión.



**Figura 1:** Diagrama de flujo de los resultados incluidos para la revisión.

## 5. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Realizaré una evaluación categorizada de las 8 publicaciones incluidas en la revisión, según el objetivo principal perseguido y la naturaleza del estudio realizado.

### 5.1. Farmacocinética

Encontramos dos estudios, cronológicamente de los primeros, que se centraron en dilucidar los aspectos farmacocinéticos del fármaco (DEX) en pacientes recién nacidos.

El primero de los ellos fue publicado en 2014, por los autores Ezzati et al., con el título ***Pharmacokinetics of dexmedetomidine combined with therapeutic hypothermia in a piglet asphyxia model***<sup>21</sup>. Se elaboró un ensayo con 9 lechones recién nacidos, implementando un modelo hipóxico-isquémico cerebral inducido donde, se combinaba el tratamiento de HT a la administración de DEX con el objetivo de optimizar la posología y comprender cómo influye tanto la lesión cerebral como el enfriamiento en la farmacocinética del fármaco.

Se estableció una dosis de carga (1 µg/kg) y de mantenimiento (desde 10 hasta 0.6 µg/kg/h) en combinación a HT. Tomaron muestras de sangre de forma frecuente para su análisis antes del comienzo, durante y tras interrumpir el tratamiento. Los resultados del estudio mostraron que todos los regímenes de administración de DEX condujeron a concentraciones plasmáticas inesperadamente altas, superiores a las previstas y a las asociadas con la sedación en neonatos y niños (0,4-0,8 µg/l). Siete de los nueve lechones con HI experimentaron períodos de bradicardia, hipotensión, hipertensión y parada cardíaca; todos los acontecimientos adversos hemodinámicos se produjeron a concentraciones plasmáticas >1 µg/l. Como descubrimientos importantes, el aclaramiento de DEX se redujo en un 32,7% a una temperatura de 33,5°C y se redujo en un 55,8% tras la HI.

En cuanto a la discusión y conclusiones, se destaca como descubrimiento más relevante la reducción en el aclaramiento de DEX, en casi diez veces en comparación con los valores de adultos, en el lechón recién nacido tras una lesión cerebral hipóxico-isquémica (HI) y la posterior HT. Se relaciona dicha reducción con los efectos acumulativos. Los niveles plasmáticos, inesperadamente, elevados de DEX se asociaron a complicaciones cardiovasculares importantes. Teniendo en cuenta la pequeña muestra del estudio y la complejidad del tema en cuestión, se enfatiza en la importancia de la realización de estudios farmacocinéticos cuidadosos en recién nacidos.

El segundo estudio presenta el primer y único ensayo clínico (fase I, prospectivo, de grupo único, open-label) en neonatos ( $\geq 36$  semanas de edad gestacional, con EHI moderada-severa tratados con HT), de la presente revisión, con el título: ***Dexmedetomidine Pharmacokinetics in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia***<sup>22</sup> (McAdams et al., 2020).

Con el objetivo de evaluar la seguridad, los parámetros farmacocinéticos y, de forma indirecta, la efectividad de la dexmedetomidina para el manejo de neonatos con EHI recibiendo HT, reclutaron un total de 9 pacientes para el estudio. Se administró una infusión intravenosa continua de DEX, comenzando por 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  hasta llegar (a las 2 horas y media) a 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , dosis máxima, que se mantuvo hasta finalizar el periodo de recalentamiento, tras el cual, se interrumpió la administración del fármaco. Se tomaron un total de 17 muestras de sangre a cada neonato (antes, durante y tras finalizar la infusión de DEX).

Los resultados obtenidos mostraron que las concentraciones plasmáticas de DEX, en RNs tras fase de enfriamiento con EHI, aumentaron de forma más lenta en las horas iniciales de la infusión (explicado por volúmenes de distribución mayores, aclaramiento reducido y el tiempo medio de residencia alterado) en comparación a los perfiles previstos basados en los parámetros farmacocinéticos en RNs normotérmicos sin EHI. Se alcanzaron niveles estables similares y no se

asociaron acontecimientos adversos agudos al tratamiento con DEX. Como conclusiones, se sugiere una dosis de carga o un aumento más rápido en la escalada inicial de la dosis de DEX para alcanzar niveles eficaces de forma oportuna. Los datos indican seguridad; sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones por el tamaño de muestra y la falta de un grupo de control, se considera necesaria una evaluación adicional. Del mismo modo, se necesitan ensayos sólidos, de mayor potencia, para determinar la eficacia de la DEX frente a la morfina para proporcionar sedación y prevenir los escalofríos, así como para dilucidar las repercusiones potenciales a largo plazo sobre el neurodesarrollo en neonatos con EHI tratados con TH.

## 5.2. Eficacia y seguridad

Dentro de los estudios que se enfocaron en la utilidad en la práctica clínica y en la seguridad de la DEX en RNs, comenzaremos repasando la revisión retrospectiva de historias clínicas (2013 a 2016) en la UCI neonatal del hospital de la UF Health Shands desarrollada por los autores Keliana O'Mara y Michael D. Weiss en 2018 (*Dexmedetomidine for Sedation of Neonates with HIE Undergoing Therapeutic Hypothermia: A Single-Center Experience*<sup>23</sup>).

Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad a corto plazo de la DEX para la sedación en neonatos a término con EHI sometidos a HT, fijaron los siguientes criterios de inclusión para los neonatos de estudio: un diagnóstico de EHI que precisó un tratamiento de HT y administración intravenosa de DEX durante las 48 primeras horas de vida (dosis de 0,12 a 0,5 µg/kg/h). Tras pasar los criterios de exclusión (anomalías congénitas mayores o DEX fuera de la ventana de tratamiento), 19 historias clínicas fueron incluidas en el estudio. Se realizó una evaluación de la dosis, medicación adicional requerida, seguridad (evaluación hemodinámica), tolerancia y duración del tratamiento con DEX en los neonatos.

En cuanto a los resultados, de los 19 pacientes estudiados (un único fallecimiento, 63% varones y el 74% necesitaron ventilación mecánica tras el

nacimiento), 2 recibieron DEX en monoterapia y 17 DEX en combinación con fentanilo. La mayoría iniciaron la infusión de fentanilo antes del comienzo de la DEX. En 13 de los 17 en tratamiento combinado, la infusión de fentanilo se redujo en las 4 horas siguientes al inicio de la infusión de DEX. Ningún paciente necesitó bolos adicionales de fentanilo o midazolam después del inicio de la DEX. El fentanilo se suspendió antes de la DEX en 14 de los 17 pacientes que recibieron tratamiento combinado. De los 13 supervivientes que precisaron ventilación mecánica, 11 estaban recibiendo DEX en el momento de la extubación. El inicio de la infusión de DEX no pareció afectar negativamente a la frecuencia cardiaca (FC), la presión arterial (PA) media o la saturación cerebral. Se observó bradicardia en un neonato, que se resolvió al retirar la infusión de fentanilo y mantener la DEX. Ningún paciente experimentó hipotensión o hipertensión.

Pasando a las conclusiones, los autores destacan, una buena tolerancia de la DEX en esta cohorte de pacientes (teniendo en cuenta que la DEX se utilizó principalmente en terapia coadyuvante con fentanilo, sólo un pequeño subgrupo de pacientes recibió la DEX en monoterapia). La adición de DEX al régimen de sedación permitió la retirada de las infusiones de fentanilo en el 76% de los pacientes. El uso de DEX puede minimizar la necesidad de sedación/opioides adyuvantes en neonatos sometidos a HT. Otros efectos positivos podrían ser relativos a una disminución de la depresión respiratoria y problemas de motilidad gástrica. Además de sus propiedades sedantes, la DEX también podría tener propiedades neuroprotectoras al interrumpir muchas de las cascadas fisiopatológicas inducidas por la lesión HI, lo que la hace superior a los otros opioides utilizados para la sedación durante la HT. Además, destacan que la DEX se utiliza como sedante de primera línea (dosis inicial de 0,3 µg/kg/h) en su unidad, en neonatos no ventilados mecánicamente, con EHI sometidos a HT, que son candidatos a nutrición enteral mínima, señalando que los resultados de la alimentación han mejorado con DEX en comparación al fentanilo.

El siguiente estudio es una revisión narrativa publicada en 2021 por los autores McPherson et al. (***Management of comfort and sedation in neonates with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia*** <sup>24</sup>).

Fue realizada con el objetivo de evaluar el manejo óptimo de la sedación en neonatos a término con encefalopatía sometidos a HT, tratando los posibles enfoques en la práctica clínica, por otro lado, valorar la importancia de la farmacología sedante en el cerebro del neonato y resaltar las implicaciones del enfriamiento en cuanto a la farmacocinética.

Entre los temas a tratar en la revisión, destacan: la revisión de la fisiopatología del estrés durante la HT y la terapia no farmacológica para el confort durante dicho tratamiento, el impacto potencial de los sedantes farmacológicos en el cerebro neonatal tras episodios HI, el impacto de la HT en la farmacocinética, por último, una revisión de parámetros preclínicos-clínicos de los opioides clásicos y la DEX, en HT.

Como puntos clave e ideas a extraer, encontramos a los agonistas adrenérgicos alfa-2, los fármacos que se presentan como ideales para conseguir tanto el confort como un resultado óptimo a largo plazo en los neonatos expuestos a episodios HI. La DEX, un potente agonista alfa-2 (en combinación a otros mecanismos y vías alternativas), proporciona analgesia, ansiolisis, sedación y facilita el control térmico. Se deben evitar las benzodiacepinas para la sedación. Del mismo modo, no hay que olvidar los enfoques no farmacológicos, ya que constituyen la base para proporcionar confort a los neonatos con encefalopatía que reciben HT. Aunque la morfina (50µg/kg seguida de una infusión continua de 5 µg/kg/h) representa actualmente el enfoque de sedación farmacológica con mayor base empírica, la infusión de dosis bajas de DEX se puede presentar como alternativa en el contexto de una monitorización adecuada de la bradicardia.

Los autores llegaron a las siguientes conclusiones, los resultados y afirmaciones en cuanto a la administración de DEX en neonatos requieren una validación

adicional, dados los riesgos potenciales existentes. Los informes emergentes que describen el uso de DEX en la práctica clínica evidencian la necesidad urgente de realizar estudios farmacocinéticos sólidos. Otro campo a investigar sería la identificación de marcadores objetivos-subjetivos de estrés/malestar en neonatos con distintos grados de encefalopatía que reciben HT. Se comenta también la importancia de aprovechar las oportunidades para comparar las estrategias clínicas de sedación y los efectos a largo plazo entre centros especializados. Terminan destacando que el rumbo de la investigación debería ir enfocado hacia estudios prospectivos sobre la seguridad, la eficacia y los efectos a largo plazo del tratamiento con morfina o DEX en neonatos con encefalopatía.

Por último, dentro de este subapartado encontramos el primero de los estudios de 2022 (año de mayor aporte para la revisión, con 3 estudios publicados), una nueva revisión narrativa (***Sedation and analgesia from prolonged pain and stress during mechanical ventilation in preterm infants: is dexmedetomidine an alternative to current practice?***<sup>25</sup> Ojha et al., 2022) que cuenta con un enfoque temático considerablemente diferente.

En ella, se lleva a cabo una evaluación de la DEX como agente alternativo a los opioides de práctica habitual (morfina y fentanilo) para el manejo del dolor y la sedación en neonatos, con la diferencia, que se tiene el foco principal en las implicaciones para el procedimiento de ventilación mecánica. Se ha incluido dicho estudio ya que también se hace referencia a la utilización del fármaco en el contexto de HT, del mismo modo, la ventilación mecánica es una intervención relevante en el perfil del neonato con EHI - HT. A pesar de ello, la revisión se centra en la recopilación y valoración de los estudios farmacológicos y reportes clínicos en el uso de la DEX en neonatos, disponibles hasta la fecha.

Los resultados muestran que los estudios observacionales emergentes recopilados, sugieren que el uso de DEX en neonatos con ventilación mecánica puede reducir la exposición a opioides/benzodiacepinas y permitiría un destete-

extubación más rápido. En cuanto a los datos sobre la seguridad y eficacia, son escasos y de baja calidad. A pesar del esperanzador efecto neuroprotector de la DEX sugerido en diversos estudios animales, no existen datos sobre el impacto a largo plazo en el neurodesarrollo de los recién nacidos prematuros o a término. Se aprecia que la emergente implementación de la DEX en la práctica clínica en unidades neonatales explica el creciente aumento en las publicaciones y estudios observacionales de este ámbito.

Finalizando con las conclusiones principales de la revisión, destaca que la aceptación de la DEX en la práctica clínica habitual debe ir precedida de evidencia científica. Aunque existen indicios de que la DEX podría ser el agente que proporcione analgesia-sedación con efectos adversos reducidos o mínimos, los datos disponibles actualmente no son suficientes. Se necesitan ECAs con un poder estadístico adecuado y bien diseñados que investiguen si la DEX, sola o en combinación, en RNs que requieren de un tratamiento de sedoanalgesia (durante ventilación mecánica u otras intervenciones dolorosas y estresantes), reduce la necesidad de opioides/benzodiazepinas y mejora el neurodesarrollo a los 24 meses y de forma posterior, en comparación a los opioides/benzodiazepinas habituales en monoterapia.

### **5.3. Comparación DEXMEDETOMIDINA - FENTANILO**

La segunda publicación de 2022 cuenta con un diseño realmente interesante, ya que, es la primera en la presente revisión donde existe una comparación entre grupos de actuación de diferentes fármacos sedantes.

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo de centro único, ***Dexmedetomidine Versus Fentanyl for Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia***<sup>26</sup> (Naveed et al., 2022). La evaluación fue llevada a cabo (en el *Comer Children's Hospital*, de la Universidad de Chicago) con el objetivo de valorar la seguridad y eficacia de la

DEX en comparación con el fentanilo (FENT) en neonatos con EHI sometidos a HT.

Tras definirse los criterios y filtros de inclusión (neonatos con un diagnóstico de EHI sometidos a HT, que recibieron como primera línea de tratamiento sedante, DEX o FENT) y exclusión (tratamientos sedantes alternativos o malformaciones congénitas incompatibles con la vida), se seleccionaron 155 casos (n = 155, entre 2015 y 2020). De los cuales, 45 perfiles fueron finalmente incluidos para el análisis final (n = 45), donde fueron divididos en dos grupos. Grupo que recibió fentanilo (n = 19), dosis inicial de  $0.84 \pm 0.24 \mu\text{g/kg/h}$  y dosis máxima de  $1.47 \pm 0.74 \mu\text{g/kg/h}$ . Grupo que recibió DEX (n = 26), dosis inicial de  $0.16 \pm 0.06 \mu\text{g/kg/h}$  y dosis máxima de  $0.27 \pm 0.12 \mu\text{g/kg/h}$ .

Analizando los resultados, se apreció que el FENT se mantuvo durante un periodo, estadísticamente significativo, más largo que el DEX. También, el grupo DEX tuvo una menor necesidad de avance de dosis del bolo sedante durante la HT en comparación con el grupo FENT; sin embargo, no hubo diferencias en el número de puntuaciones NPASS (*Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale*) no controladas o en la necesidad de sedantes programados adicionales en los 2 grupos. Hubo 3 fracasos del tratamiento (por efecto adverso, bradicardia) en el grupo DEX en comparación con ninguno en el grupo FENT, aunque no resultó ser estadísticamente significativo. El grupo DEX tuvo un tiempo más corto para la interrupción del tratamiento sedante después del recalentamiento en comparación con el grupo FENT. El grupo DEX tuvo un tiempo global más corto hasta la extubación tras el nacimiento. El grupo DEX también tuvo un tiempo estadísticamente más corto hasta la transición a una alimentación enteral completa. No se apreciaron diferencias en la mortalidad ni en la incidencia de efectos adversos (bradicardia, hipotensión o apnea).

Terminando con las conclusiones, encontramos un grupo-DEX, con resultados de tiempo significativamente más cortos tanto para la extubación, como para alcanzar una alimentación enteral completa y una sedación - control de la

agitación comparables al FENT con una necesidad reducida de dosis sedantes intermedias. Los autores concluyen afirmando que dichos resultados avalan el uso de DEX como agente de primera línea para esta indicación, sin embargo, se necesitan estudios prospectivos adicionales, así como una evaluación de los resultados a largo plazo, para dilucidar el uso óptimo de DEX en neonatos con EHI - HT.

#### 5.4. Revisiones sistemáticas

Como último subapartado dentro de los resultados, destacan dos de los estudios más recientes basados en un modelo de revisión sistemática. La primera de ellas fue publicada en 2022, por los autores Bäcke et al., titulada ***Pharmacological interventions for pain and sedation management in newborn infants undergoing therapeutic hypothermia*** <sup>27</sup>. Fue desarrollada con el objetivo de evaluar los efectos de las intervenciones farmacológicas para el control del dolor y la sedación en neonatos sometidos a HT (desenlaces principales: analgesia, sedación y mortalidad por todas las causas hasta el alta).

En cuanto a la metodología, se realizaron búsquedas por dos autores de forma independiente (según criterios de selección, principalmente, ensayos aleatorizados o cuasi experimentales para la comparación de fármacos analgésicos/sedantes u otras intervenciones durante HT) en CENTRAL, PubMed, CINAHL y en el registro de ensayos ISRCTN en agosto de 2021. También se revisaron las listas de referencias en artículos relevantes para identificar estudios adicionales.

Los resultados de la estrategia de búsqueda no arrojaron ningún estudio finalizado, según los criterios, para su inclusión. En los cuatro estudios potenciales que fueron excluidos, el topiramato y la atropina (fármacos no especificados en el protocolo de búsqueda) se utilizaron en dos y un ensayo, respectivamente; un estudio que utilizó DEX y se describió inicialmente, en 2019, como un ensayo aleatorizado. Sin embargo, se trataba de un estudio

observacional (corrección de 2021). Se identificó un estudio en curso <sup>28</sup> que comparaba la dexmedetomidina con la morfina (estudio realmente interesante para los intereses del presente trabajo, que a fecha de enero de 2024 sigue en curso con una fecha de finalización estimada en junio de 2025).

Como conclusión de la revisión, tras no encontrar estudios que cumplieran los criterios de inclusión, no se puede extraer evidencia sólida para recomendar o refutar el uso de intervenciones farmacológicas para el tratamiento del dolor y la sedación en los neonatos sometidos a HT.

Finalizamos la revisión analizando el estudio más reciente, publicado en 2023 por los autores Joshi et al. Se trata de una revisión sistemática exploratoria (***Analgesia and sedation strategies in neonates undergoing whole-body therapeutic hypothermia: A scoping review*** <sup>29</sup>) donde los autores buscan determinar la amplitud de la investigación realizada hasta la fecha (objetivo principal), para una serie de temas: el tratamiento del dolor y el estrés en neonatos sometidos a HT, la farmacocinética de los fármacos analgésicos-sedantes durante la hipotermia y el efecto neurológico de dicha medicación a corto y largo plazo.

En cuanto a la metodología, fue basada en las búsquedas de dos autores, de forma independiente, en las siguientes bases de datos: MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library, Scopus, CINAHL y EMBASE (enero de 2005 - diciembre de 2022). Se fijaron los siguientes criterios de inclusión: textos completos en inglés sobre neonatos tratados con HT y que informaran sobre la estrategia de sedación/analgesia utilizada. Según los criterios de exclusión, se descartaron los artículos que informaban variaciones relevantes en la terapia de HT, que no informaban de la intervención para la sedación/analgesia y donde no se aplicó HT como tratamiento de la EHI. Tipo de estudios elegibles: ECA, no aleatorizados, estudios farmacocinéticos, cohortes observacionales, casos-controles y encuestas transversales. El perfil de paciente considerado para la revisión se definió en neonatos (edad gestacional > 35 semanas) con episodios

de asfixia perinatal al nacimiento y que recibieron HT en los primeros cuatro días de vida.

Los resultados mostraron un total de 97 publicaciones elegibles (n = 97), con la siguiente distribución: estudios de cohortes (n = 72), estudios experimentales no aleatorizados (n = 2), estudios farmacocinéticos (n = 4), ensayo de escalada de dosis (n = 1), encuestas transversales (n = 5) y ECAs (n = 13). La escala de dolor, agitación y sedación neonatal (NPASS) fue la herramienta de evaluación más utilizada. En cuanto a los fármacos más utilizados, se destacan: opiáceos (morfina, fentanilo), benzodiacepinas (midazolam) y agonistas alfa-2 (DEX). La proporción de neonatos que reciben sedación-analgésia rutinaria durante la HT varía entre el 40-100% en los centros de todo el mundo. La DEX tiene los beneficios adicionales de tolerancia térmica, perfil neuroprotector, recuperación más rápida y menor probabilidad de convulsiones. Existe una gran variabilidad interindividual en los niveles séricos del fármaco debido al impacto de la temperatura (HT), la disfunción de los órganos finales, la edad postnatal y el peso corporal en el metabolismo del fármaco.

Como conclusiones de la revisión, los autores destacaron que no se ha comprobado la fiabilidad o validez de ninguna escala multidimensional del dolor en neonatos cursando procesos de encefalopatía-hipotermia. La variabilidad en el tipo de medicación utilizada, su administración (tanto en la dosis, como en forma de bolo - infusión) y los intervalos de dosis, enfatizan la necesidad urgente de recomendaciones y directrices prácticas estandarizadas. No se aprecian datos sólidos sobre el impacto y los resultados neurológicos a largo plazo de la exposición a este tipo fármacos en dicha población, ajustados a la lesión cerebral subyacente y a la gravedad de la encefalopatía. Los estudios futuros deberán desarrollar herramientas para el control preciso de exposición a estos fármacos, adaptados a las necesidades individuales de cada paciente. <sup>21</sup>

**TABLA 1.** Tabla resumen de los estudios tratados en la revisión.

TÍTULO	AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	OBJETIVO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Pharmacokinetics of dexmedetomidine combined with therapeutic hypothermia in a piglet asphyxia model <sup>21</sup>	M. Ezzati, K. Broad, G. Kawano, S. Faulkner, J. Hassell, B. Fleiss, P. Gressens, I. Fierens, J. Rostami, M. Maze, J. W. Sleigh, B. Anderson, R. D. Sanders, N. J. Robertson	2014	Ensayo farmacocinético animal	Porcina (9 lechones)	Optimización y manejo de la posología de dexmedetomidina en combinación a procesos de HT.	Modelo hipóxico-isquémico cerebral en 9 lechones. Estudio de desescalada de dosis de DEX (dosis de carga 1 µg/kg y mantenimiento desde 10 hasta 0.6 µg/kg/h) en combinación a HT. Análisis farmacocinéticos (sangre) durante el proceso.	Todos los regímenes de DEX condujeron a concentraciones plasmáticas superiores a las asociadas con la sedación en neonatos y niños (0,4-0,8 µg/l). Siete de los nueve lechones con HI experimentaron períodos de bradicardia, hipotensión, hipertensión y parada cardíaca; todos los acontecimientos adversos hemodinámicos se produjeron a concentraciones plasmáticas >1 µg/l. El aclaramiento de DEX se redujo en un 32,7% a una temperatura de 33,5°C. El aclaramiento de DEX se redujo en un 55,8% tras la HI.	El aclaramiento de DEX se redujo casi diez veces en comparación con los valores de adultos en el lechón recién nacido tras una lesión cerebral HI y la posterior HT. Dicha reducción estaba relacionada con los efectos acumulativos tanto de la hipotermia como de la exposición a la hipoxia. Los niveles plasmáticos, inesperadamente, elevados de DEX se asociaron a complicaciones cardiovasculares importantes. Se enfatiza en la crítica importancia de la realización de estudios farmacocinéticos cuidadosos en recién nacidos.
Dexmedetomidine for Sedation of Neonates with HIE Undergoing Therapeutic Hypothermia: A Single-Center Experience <sup>23</sup>	Keliana O'Mara , Michael D. Weiss	2018	Revisión retrospectiva de historias clínicas (serie de casos)	Humana (19 neonatos)	Evaluación de la eficacia y seguridad a corto plazo de la dexmedetomidina, para la sedación en neonatos a término con EHI sometidos a hipotermia terapéutica.	Revisión retrospectiva de casos, según criterios de inclusión entre 2013-2016, en la UCI neonatal del hospital de la <i>UF Health Shands</i> . Evaluación de la dosis, medicación adicional, seguridad (evaluación hemodinámica), tolerancia y duración del tratamiento con DEX en neonatos con EHI sometidos a HT.	De los 19 pacientes estudiados, 2 recibieron DEX en monoterapia y 17 DEX en combinación con fentanilo. En 13 de los 17 en tratamiento combinado, la infusión de fentanilo se redujo en las 4h siguientes al inicio de la infusión de DEX. Ningún paciente necesitó bolos adicionales de fentanilo o midazolam después del inicio de la DEX. El fentanilo se suspendió antes de la DEX en 14 de los 17 pacientes que recibieron tratamiento combinado. De los 13 supervivientes que precisaron ventilación mecánica, 11 estaban recibiendo DEX en el momento de la extubación. El inicio de la infusión de DEX no pareció afectar negativamente a la FC, la PA media o la saturación cerebral. Se observó bradicardia en un neonato, que se resolvió al retirar la infusión de fentanilo y mantener la DEX. Ningún paciente experimentó hipotensión o hipertensión.	La DEX se utilizó principalmente en terapia coadyuvante con fentanilo, un pequeño subgrupo de pacientes recibió la DEX en monoterapia. La adición de DEX al régimen de sedación permitió la retirada de las infusiones de fentanilo en el 76% de los pacientes. El uso de DEX puede minimizar la necesidad de sedación/opioides adyuvantes en neonatos sometidos a HT. Otros efectos positivos podrían ser relativos a una disminución de la depresión respiratoria y problemas de motilidad gástrica. Además de sus propiedades sedantes, la DEX también podría tener propiedades neuroprotectoras al interrumpir muchas de las cascadas fisiopatológicas inducidas por la lesión HI, lo que la hace superior a los opioides para la sedación durante la HT. La DEX fue eficaz para la sedación en la población de estudio. La DEX se utiliza como sedante de primera línea en neonatos sin ventilación mecánica debido al riesgo de hipoventilación o apnea con fentanilo.

TÍTULO	AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	OBJETIVO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Dexmedetomidine Pharmacokinetics in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia <sup>22</sup>	Ryan M. McAdams, Daniel Pak, Bojan Lalovic, Brian Phillips, Danny D. Shen	2020	Ensayo clínico fase I, grupo único open-label	Humana (7 neonatos intubados de ≥36 semanas de edad gestacional con EHI moderada-severa)	Evaluación de la seguridad, parámetros farmacocinéticos y efectividad de la dexmedetomidina en neonatos con EHI recibiendo HT.	Infusión continua de dexmedetomidina (desde 0.2 µg/kg/h hasta 0.4 µg/kg/h) al neonato durante el proceso de HT y el periodo de 6 horas de recalentamiento. Se toman 17 muestras de sangre a cada neonato durante la intervención.	Las concentraciones plasmáticas en RNs tras fase de enfriamiento con EHI aumentaron de forma más lenta en las horas iniciales de la infusión en comparación con los perfiles previstos basados en los parámetros farmacocinéticos en RNs normotérmicos sin EHI. Se alcanzaron niveles estables similares. No se asociaron acontecimientos adversos agudos al tratamiento con DEX.	En neonatos enfriados con EHI, puede ser necesaria una dosis de carga o un aumento más rápido en la escalada inicial de la dosis de DEX para alcanzar niveles eficaces de forma oportuna. Los datos sugieren seguridad; sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones por el tamaño de muestra y la falta de un grupo de control, se considera necesaria una evaluación adicional. Del mismo modo, se evidencia la necesidad de un ensayo más amplio y de mayor potencia para determinar la eficacia de la DEX frente a la morfina para proporcionar sedación y prevenir los escalofríos, así como para dilucidar repercusiones potenciales a largo plazo sobre el neurodesarrollo en neonatos con EHI tratados con TH.
Management of comfort and sedation in neonates with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia <sup>24</sup>	Christopher McPherson, Adam Frymoyer, Cynthia M. Ortinou, Steven P. Miller, Floris Groenendaal	2021	Revisión narrativa	Humana (neonatal)	Revisión de las indicaciones para el manejo óptimo de la sedación en neonatos a término con encefalopatía sometidos a HT, tratando los posibles enfoques en la práctica clínica. Importancia de la farmacología sedante en el cerebro del neonato y dificultad del enfriamiento en cuanto a la farmacocinética.	Revisión de la fisiopatología del estrés durante la HT y la terapia no farmacológica para el confort durante dicho tratamiento. Revisión del impacto potencial de los sedantes farmacológicos en el cerebro neonatal tras episodios HI. Revisión del impacto de la HT en la farmacocinética. Revisión de parámetros preclínicos-clínicos de los opioides clásicos y la DEX, en HT.	Los agonistas adrenérgicos alfa-2 pueden ser los fármacos ideales para conseguir tanto el confort como un resultado óptimo a largo plazo en los neonatos expuestos a episodios HI. La dexmedetomidina, un potente agonista alfa-2 (en combinación a mecanismos/vías alternativas), proporciona analgesia, ansiolisis, sedación y facilita el control térmico. Deben evitarse las benzodiacepinas para la sedación. Los enfoques no farmacológicos constituyen la base para proporcionar confort a los neonatos con encefalopatía que reciben HT. La morfina 50µg/kg seguida de una infusión continua de 5 µg/kg/hora representa actualmente el enfoque de sedación farmacológica con mayor base empírica. La infusión de dosis bajas de DEX puede presentar una alternativa a la morfina en el contexto de una monitorización adecuada de la bradicardia.	Dichos resultados requieren una validación adicional, dados los riesgos potenciales de la administración de DEX en neonatos. Los informes emergentes que describen el uso de DEX en la práctica clínica evidencian la necesidad urgente de realizar estudios farmacocinéticos sólidos. Identificar y evaluar marcadores objetivos y subjetivos de estrés/malestar en neonatos con distintos grados de encefalopatía que reciben HT. Aprovechar las oportunidades para comparar las estrategias clínicas de sedación y los efectos a largo plazo entre centros. Avanzar en el conocimiento farmacocinético y farmacodinámico de la morfina y la dexmedetomidina en dicha población. Estudios prospectivos sobre la seguridad, la eficacia y los efectos a largo plazo de los neonatos con encefalopatía tratados con morfina o DEX.

TÍTULO	AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	OBJETIVO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Sedation and analgesia from prolonged pain and stress during mechanical ventilation in preterm infants: is dexmedetomidine an alternative to current practice? <sup>25</sup>	Shalini Ojha, Janine Abramson, Jon Dorling	2022	Revisión narrativa	Humana (neonatal)	Evaluación de la dexmedetomidina como agente alternativo a los opioides de práctica habitual (morfina y fentanilo) para el manejo del dolor y la sedación neonatos. Foco en las implicaciones para el procedimiento de ventilación mecánica.	Revisión y valoración de los estudios farmacológicos y reportes clínicos en el uso de la dexmedetomidina en neonatos, disponibles hasta la fecha.	Estudios observacionales emergentes sugieren que el uso de DEX en neonatos con ventilación mecánica puede reducir la exposición a opioides/benzodiazepinas y permitir un destete-extubación más rápido. Los datos sobre seguridad - eficacia son escasos y de baja calidad. A pesar del esperanzador efecto neuroprotector de la DEX que se sugiere en diversos estudios animales, no existen datos sobre el impacto a largo plazo en el neurodesarrollo de los recién nacidos prematuros o a término. La emergente aplicación de la DEX en la práctica clínica en unidades neonatales explica el creciente aumento en las publicaciones y estudios observacionales de este ámbito.	La aceptación de la DEX en la práctica clínica habitual debe ir precedida de evidencia clínica. Aunque existen indicios de que la DEX puede ser el agente que podría proporcionar analgesia-sedación con impactos adversos mínimos, los datos disponibles actualmente no son suficientes. Se necesitan ECAs con un poder estadístico adecuado y bien diseñados que investiguen si la DEX, sola o en combinación, en recién nacidos prematuros que requieren analgesia y sedación (durante ventilación mecánica) reduce la necesidad de opioides/benzodiazepinas y mejora el neurodesarrollo a los 24 meses y posteriormente, en comparación con el uso de opioides/benzodiazepinas en monoterapia.
Dexmedetomidine Versus Fentanyl for Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia <sup>26</sup>	Maryam Naveed, Deborah S Bondi, Pooja A Shah	2022	Estudio de cohortes retrospectivo de centro único	Humana (45 neonatos)	Evaluación de la seguridad y eficacia de la dexmedetomidina (DEX) en comparación con el fentanilo (FENT) en neonatos con EHI sometidos a hipotermia terapéutica.	Comer Children's Hospital, de la Universidad de Chicago. Tras definirse los criterios y filtros de inclusión-exclusión, se seleccionaron 155 sujetos de casos (entre 2015 y 2020), 45 perfiles fueron finalmente incluidos para el análisis final. Grupo que recibió fentanilo (n = 19), dosis inicial de 0.84 ± 0.24 mcg/kg/h y dosis máxima de 1.47 ± 0.74 mcg/kg/h. Grupo que recibió DEX (n = 26), dosis inicial de 0.16 ± 0.06 mcg/kg/h y dosis máxima de 0.27 ± 0.12 mcg/kg/h.	El fentanilo se mantuvo durante un período, estadísticamente significativo, más largo que el DEX. El grupo DEX tuvo una menor necesidad de avance de dosis del bolo sedante durante la HT en comparación con el grupo FENT; sin embargo, no hubo diferencias en el número de puntuaciones NPASS no controladas o en la necesidad de sedantes programados adicionales en los 2 grupos. Hubo 3 fracasos del tratamiento (por efecto adverso, bradicardia) en el grupo DEX en comparación con ninguno en el grupo FENT, aunque no resultó ser estadísticamente significativo. El grupo DEX tuvo un tiempo más corto para la interrupción del tratamiento sedante después del recalentamiento en comparación con el grupo FENT. El grupo DEX tuvo un tiempo global más corto hasta la extubación tras el nacimiento. El grupo DEX también tuvo un tiempo estadísticamente más corto hasta la transición a una alimentación enteral completa. No hubo diferencias en la mortalidad ni en la incidencia de efectos adversos (bradicardia, hipotensión o apnea).	Es el primer estudio que compara el uso de la monoterapia de DEX con la monoterapia de FENT para neonatos con EHI sometidos a HT. Encontramos en el grupo DEX, resultados de tiempo significativamente más cortos para la extubación, tiempos más cortos para la alimentación enteral completa y una sedación-control de la agitación comparables al FENT con una necesidad reducida de dosis sedantes intermedias. Estos resultados avalan el uso de DEX como agente de primera línea para esta indicación. Se necesitan estudios prospectivos adicionales, así como una evaluación de los resultados a largo plazo, para dilucidar el uso óptimo de DEX en neonatos con EHI - HT.

TÍTULO	AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	OBJETIVO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Pharmacological interventions for pain and sedation management in newborn infants undergoing therapeutic hypothermia <sup>27</sup>	Pyrola Bäcke, Matteo Bruschetti, Greta Sibrecht, Ylva Thernström Blomqvist, Emma Olsson	2022	Revisión sistemática	Humana (neonatos)	Determinación de los efectos de las intervenciones farmacológicas para el control del dolor y la sedación en neonatos sometidos a hipotermia terapéutica (desenlaces principales: analgesia, sedación y mortalidad por todas las causas hasta el alta).	Búsquedas, por dos autores de forma independiente (según criterios de selección, principalmente, ensayos aleatorizados para la comparación de fármacos analgésicos/sedantes durante HT) en CENTRAL, PubMed, CINAHL y en el registro de ensayos ISRCTN en agosto de 2021. También se revisó las listas de referencias en artículos relevantes para identificar estudios adicionales.	No se encontraron estudios finalizados, según los criterios, para su inclusión. En los cuatro estudios potenciales que fueron excluidos, el topiramato y la atropina (fármacos no especificados en el protocolo de búsqueda) se utilizaron en dos y un ensayo, respectivamente; un estudio que utilizó DEX y se describió inicialmente, en 2019, como un ensayo aleatorizado. Sin embargo, se trataba de un estudio observacional (corrección de 2021). Se identificó un estudio en curso que comparaba la dexmedetomidina con la morfina.	Tras no encontrar estudios que cumplieran los criterios de inclusión, no hay evidencia para recomendar o refutar el uso de intervenciones farmacológicas para el tratamiento del dolor y la sedación en los neonatos sometidos a hipotermia terapéutica.
Analgesia and sedation strategies in neonates undergoing whole-body therapeutic hypothermia: A scoping review <sup>29</sup>	Mahima Joshi, Javed Muneer, Lawrence Mbuagbaw, Ipsita Goswami	2023	Revisión sistemática exploratoria	Humana (neonatos)	Determinación de la amplitud de la investigación realizada hasta la fecha, para el tratamiento del dolor y el estrés en neonatos sometidos a HT, la farmacocinética de los fármacos analgésicos-sedantes durante la hipotermia y el efecto neurológico de dicha medicación a corto y largo plazo.	Búsquedas, dos autores de forma independiente, en: MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library, Scopus, CINAHL y EMBASE (enero de 2005 - diciembre de 2022). Criterios de inclusión: textos completos en inglés sobre neonatos tratados con HT y que informaran sobre la estrategia de sedación/analgesia utilizada. Estudios elegibles: ECA, no aleatorizados, estudios farmacocinéticos, cohortes observacionales, casos-contróles y encuestas transversales.	Publicaciones elegibles (n = 97): estudios de cohortes (n = 72), estudios experimentales no aleatorizados (n = 2), estudios farmacocinéticos (n = 4), ensayo de escalada de dosis (n = 1), encuestas transversales (n = 5) y ECAs (n = 13). La escala de dolor, agitación y sedación neonatal (NPASS) es la herramienta de evaluación más utilizada. Fármacos más utilizados: opiáceos (morfina, fentanilo), benzodiacepinas (midazolam) y agonistas alfa2 (DEX). La proporción de neonatos que reciben sedación-analgesia rutinaria durante la TH varía entre el 40-100% en los centros de todo el mundo. La DEX tiene beneficios adicionales de tolerancia térmica, neuroprotección, recuperación más rápida y menor probabilidad de convulsiones. Existe una gran variabilidad interindividual en los niveles séricos del fármaco debido al impacto de la temperatura (HT), la disfunción de los órganos finales, la edad postnatal y el peso corporal en el metabolismo del fármaco.	No se ha comprobado la fiabilidad/validez de ninguna escala multidimensional del dolor en neonatos cursando procesos de encefalopatía-hipotermia. La variabilidad en el tipo de medicación utilizada, su administración (dosis, bolo - infusión) y los intervalos de dosis, enfatizan la necesidad urgente de recomendaciones y directrices prácticas estandarizadas. No existen datos sólidos sobre los resultados neurológicos a largo plazo de la exposición a este tipo fármacos en dicha población, ajustados a la lesión cerebral subyacente y a la gravedad de la encefalopatía. Los estudios futuros deberán desarrollar herramientas para el control preciso de la exposición a estos fármacos, adaptados a las necesidades individuales de cada paciente.

**Abreviaturas:** dexmedetomidina (DEX), encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), hipoxia-isquemia (HI), hipotermia terapéutica (HT), unidad de cuidados intensivos (UCI), frecuencia cardíaca (FC), presión arterial (PA), recién nacidos (RNs), ensayo clínico aleatorizado (ECA), fentanilo (FENT).

## 6. DISCUSIÓN

El presente trabajo se diseñó con el objetivo de realizar una valoración de la utilidad terapéutica de un fármaco emergente en el tratamiento sedoanalgésico frente a la HT en neonatos con EHI, la dexmedetomidina (DEX). Este agonista selectivo de los receptores alfa-2, por sus características y los resultados prometedores que mostró en los primeros modelos animales, se presentaba como una alternativa potencialmente beneficiosa frente a los opioides habituales en la práctica clínica (morfina y fentanilo).

Los primeros estudios que encontramos se centraron principalmente en el apartado farmacocinético de la terapia con el fármaco. Ésta, supone un reto dado el perfil del paciente a tratar (impacto del enfriamiento corporal por la HT, las implicaciones de la EHI en la afectación a órganos y la dificultad implícita del paciente recién nacido en este ámbito). Los estudios concuerdan en una importante reducción del aclaramiento del fármaco, variaciones en el volumen de distribución y el tiempo medio de residencia. Aunque no existe un protocolo de uso en práctica clínica globalmente aceptado, se sugiere una dosis de carga (0,2–2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), para conseguir una sedación efectiva, junto a dosis bajas de infusión continua (0,05–1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) para el mantenimiento.

Una vez aumentó el conocimiento del apartado farmacocinético y el fármaco comenzó a utilizarse en ciertas unidades neonatales, los objetivos de la investigación avanzaron hacia la recolecta de información clínica y la evaluación real de su utilidad.

Los estudios tratados sugieren seguridad y efectividad en el tratamiento con DEX. A pesar de ello, existe cierta controversia respecto a, si con la evidencia científica actualmente disponible, se puede afirmar si realmente supone un avance frente a la práctica habitual.

Los autores de diversas revisiones, estudios de casos y cohortes, concuerdan en que la implementación de la DEX al régimen de tratamiento sedante (sólo o en terapia combinada) permite reducir el tiempo total de tratamiento, en combinación permiten reducir la dosis de opioides clásicos (fentanilo o morfina), reducir la necesidad de bolos sedantes adicionales, ventajas a nivel respiratorio, reducción del tiempo de necesidad de ventilación mecánica y de transición a una alimentación enteral.

A pesar de esta serie de ventajas, hay que destacar que los estudios disponibles son de una calidad científica media, media-baja. El único ensayo clínico en humanos disponible es de grupo único y se centra en el apartado farmacocinético (fase I). En general, todos los estudios cuentan con un tamaño reducido, remarcando la dificultad de la experimentación en recién nacidos. Además, no existen estudios en humanos a largo plazo que realicen una evaluación sobre las repercusiones potenciales en el neurodesarrollo de neonatos con EHI tratados con HT, comparando la utilización de DEX frente a morfina o fentanilo.

También cabe resaltar que, por las limitaciones de esta revisión (bases de datos empleadas, disponibilidad a textos completos, escasez de bibliografía existente), varios estudios y artículos potenciales podrían haber quedado excluidos de la misma. Tanto artículos favorables y prometedores (*Dexmedetomidine versus intermittent morphine for sedation of neonates with encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia*<sup>30</sup> Cosnahan et al., 2021) (otros estudios actualmente en curso<sup>28</sup>) como otros con resultados controvertidos, escépticos con la utilidad de la DEX o con la falta de información disponible y comprensión de sus mecanismos de acción.<sup>31-32</sup>

## 7. CONCLUSIONES

La DEX es un fármaco prometedor para el tratamiento sedante y analgésico durante tratamientos como la hipotermia terapéutica (HT) o intervenciones invasivas como la ventilación mecánica, en recién nacidos. Por sus potenciales efectos neuroprotectores su utilización resulta de especial interés en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) sometidos a HT. Sin embargo, actualmente no existe evidencia en estudios de población humana que respalde dichas propiedades.

La bibliografía disponible sugiere una adecuada efectividad y seguridad de la DEX para la indicación expuesta, de forma consistente. Diversos estudios han expuesto una serie de ventajas frente a los opioides de uso frecuente (fentanilo y morfina): reducción de la dosis sedante necesaria de fentanilo (en terapia combinada), reducción de la dosis total del tratamiento sedante (monoterapia o en combinación), reducción del tiempo hasta la extubación, reducción del tiempo hasta la alimentación enteral, ventajas a nivel respiratorio... Todo ello manteniendo unos niveles de sedación efectiva equiparables a los otros opioides. Se ha propuesto en varios estudios y descrito en revisiones, como tratamiento de primera línea.

Sin embargo, la mayoría de estas afirmaciones y resultados se extraen de publicaciones de evidencia científica media-baja, por lo que existen limitaciones importantes por la propia naturaleza y diseño de estos estudios (reducido tamaño muestral, escasa aleatorización y comparación entre grupos).

Como conclusión principal de la presente revisión, existe una clara necesidad de estudios prospectivos de calidad (buen diseño, tamaño muestral y comparación entre agentes sedantes) y revisiones a largo plazo sobre los efectos en el neurodesarrollo. Son de vital importancia para establecer una base sólida de evidencia con la que desarrollar protocolos y estandarizar su uso, si procediera. El rumbo de la investigación a futuro debería ir en este sentido.

## 7.1. PUNTOS CLAVE

- La DEX se utiliza ampliamente en protocolos de sedación y analgesia en adultos y niños. Su investigación y uso en RNs se ha incrementado en los últimos años.
- Por su potencial efecto neuroprotector podría llegar a considerarse el tratamiento de elección en RNs con EHI sometidos a HT.
- La escasa bibliografía disponible hasta la fecha sugiere un perfil de seguridad y efectividad adecuado de forma consistente.
- La DEX podría presentar ventajas frente a los opioides actualmente utilizados: a nivel respiratorio, disminución de necesidad y tiempo total de tratamiento sedante y de transición hasta alimentación enteral completa.
- Los estudios disponibles hasta la fecha poseen una calidad de evidencia científica media-baja.
- La investigación a futuro deberá centrarse en el desarrollo de estudios prospectivos de alta calidad que confirmen dichos efectos beneficiosos y evalúen el neurodesarrollo a medio-largo plazo.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Asunción M, García P. Farmacología Pediátrica: pasado, presente y perspectivas de futuro [Internet]. 2018 [citado el 8 noviembre de 2023] Disponible en: <https://raed.academy/wp-content/uploads/2018/05/discurso-ingreso-Maria-Asuncion-Peire-Farmacologia-Pediatria.pdf>
2. Claudio González QF. FARMACOLOGÍA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO. Rev. Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2016 [citado el 8 de noviembre de 2023];27(5):652–9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-farmacologia-del-paciente-pediatrico-S0716864016300918>
3. García Górriz M, Bauzà FM, Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Peculiaridades del Paciente Pediátrico [Internet]. Scartd.org. [citado el 8 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://www.scartd.org/arxius/pedia1\\_2012.pdf](https://www.scartd.org/arxius/pedia1_2012.pdf)
4. Antonio Valtueña J. Seguridad de los medicamentos pediátricos. Un reto pendiente. Offarm [Internet]. 2008 [citado el 8 de noviembre de 2023];27(5):22–7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-seguridad-medicamentos-pediatricos-un-reto-13120515>
5. Peiré García MA, Real Academia Europea de Doctores. Pediatric pharmacology. An R Acad Nac Med (Madr) [Internet]. 2019;136(02):218–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2019.136.02.rev17>
6. American Collge of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: executive summary. Obstet Gynecol. 2004 Apr;103(4):780-1.
7. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. Guía de práctica clínica sobre encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal en el recién nacido. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2015. Guías de

- Práctica Clínica en el SNS [consultado 9 Dic 2023]. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_535\\_EHI\\_AQUAS\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_535_EHI_AQUAS_compl.pdf)
8. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child*. 1991 Nov;145(11):1325-31.
  9. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ*. 1999 Oct 16;319(7216):1054-9.
  10. Paneth N, Stark RI. Cerebral palsy and mental retardation in relation to indicators of perinatal asphyxia. An epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Dec 15;147(8):960-6.
  11. Bonifacio SL, Hutson S. The Term Newborn: Evaluation for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Clin Perinatol*. 2021 Aug;48(3):681-695.
  12. Tenorio V, Alarcón A, García-Alix A, Arca G, Camprubí M, Agut T, et al. Hipotermia cerebral moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Experiencia en el primer año de su puesta en marcha. *Anales de Pediatría*. 2012 Aug;77(2):88–97.
  13. Moral Y, Robertson NJ, Goni-de-Cerio F, Alonso-Alconada D. Neonatal hypoxia-ischemia: cellular and molecular brain damage and therapeutic modulation of neurogenesis. *Rev Neurol*. 2019 Jan 1;68(1):23-36.
  14. Natarajan G, Shankaran S, Lupton AR, McDonald SA, Pappas A, Hintz SR, Das A; NICHD Neonatal Research Network (NRN) Whole Body Hypothermia Subcommittee. Association between sedation-analgesia and neurodevelopment outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2018 Aug;38(8):1060-1067.
  15. Arca G, García-Alix A, Arnáez J, Blanco D; en nombre de HipoSEN. Sedación en los recién nacidos a término o casi a término con encefalopatía hipóxico-isquémica que requieren hipotermia terapéutica. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(1): 52-3
  16. Dexmedetomidina [Internet]. *Vademecum.es*. Vidal Vademecum; 2019 [citado el 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-dexmedetomidina-n05cm18>

17. Dexmedetomidina [Internet]. Aeped.es. [citado el 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/dexmedetomidina>
18. García R, Macía A. Dexmedetomidina. Informe para la Comisión de Uso Racional de Medicamento y Productos Sanitarios de Asturias. 2016 [citado 20 noviembre 2023]. Disponible en: [https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Dexmedetomidina\\_CURMP\\_15\\_09\\_2016.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Dexmedetomidina_CURMP_15_09_2016.pdf)
19. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, M. Fernández-Llamazares C. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed : resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Anales de Pediatría*. 2017 Jan;86(1):28–36.
20. José A, Carrión-Pérez M, Correa-Romero A, Alvarado-Gómez F, María Carrión-Pérez J, Pérez C, et al. SANUM Revista Científico-Sanitaria 2020 4(1):46 El MeSH y la pregunta pico. Una herramienta clave para la búsqueda de información [Internet]. *Revistacientificasanum.com*. [citado el 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://www.revistacientificasanum.com/pdf/sanum\\_v4\\_n1\\_a5.pdf](https://www.revistacientificasanum.com/pdf/sanum_v4_n1_a5.pdf)
21. Ezzati M, Broad K, Kawano G, Faulkner S, Hassell J, Fleiss B, Gressens P, Fierens I, Rostami J, Maze M, Sleigh JW, Anderson B, Sanders RD, Robertson NJ. Pharmacokinetics of dexmedetomidine combined with therapeutic hypothermia in a piglet asphyxia model. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Jul;58(6):733-42.
22. McAdams RM, Pak D, Lalovic B, Phillips B, Shen DD. Dexmedetomidine Pharmacokinetics in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. *Anesthesiol Res Pract*. 2020 Feb 25;2020:2582965.
23. O'Mara K, Weiss MD. Dexmedetomidine for Sedation of Neonates with HIE Undergoing Therapeutic Hypothermia: A Single-Center Experience. *AJP Rep*. 2018 Jul;8(3):e168-e173. doi: 10.1055/s-0038-1669938. Epub 2018 Sep 4.

24. McPherson C, Frymoyer A, Ortinau CM, Miller SP, Groenendaal F; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Management of comfort and sedation in neonates with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021 Aug;26(4):101264.
25. Ojha S, Abramson J, Dorling J. Sedation and analgesia from prolonged pain and stress during mechanical ventilation in preterm infants: is dexmedetomidine an alternative to current practice? *BMJ Paediatr Open.* 2022 May;6(1):e001460.
26. Naveed M, Bondi DS, Shah PA. Dexmedetomidine Versus Fentanyl for Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2022;27(4):352-357.
27. Bäcke P, Bruschetti M, Sibrecht G, Thernström Blomqvist Y, Olsson E. Pharmacological interventions for pain and sedation management in newborn infants undergoing therapeutic hypothermia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Nov 10;11(11):CD015023.
28. Baserga M, DuPont TL, Ostrander B, Minton S, Sheffield M, Balch AH, Bahr TM, Watt KM. Dexmedetomidine Use in Infants Undergoing Cooling Due to Neonatal Encephalopathy (DICE Trial): A Randomized Controlled Trial: Background, Aims and Study Protocol. *Front Pain Res (Lausanne).* 2021 Dec 7;2:770511.
29. Joshi M, Muneer J, Mbuagbaw L, Goswami I. Analgesia and sedation strategies in neonates undergoing whole-body therapeutic hypothermia: A scoping review. *PLoS One.* 2023 Dec 7;18(12):e0291170.
30. Cosnahan AS, Angert RM, Jano E, Wachtel EV. Dexmedetomidine versus intermittent morphine for sedation of neonates with encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *Journal of Perinatology.* 2021 Mar 1;41(9):2284–91.
31. Pancaro C, Segal BS, Sikes RW, Almeer Z, Schumann R, Azocar RJ, Marchand JE. Dexmedetomidine and ketamine show distinct patterns of cell degeneration and apoptosis in the developing rat neonatal brain. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;29(23):3827-33.

32. Cortes-Ledesma C, Arruza L, Sainz-Villamayor A, José Martínez-Orgado. Dexmedetomidine affects cerebral activity in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal & Neonatal*. 2022 Mar 14;108(3):316–8.

