

Artículo de Revisión

Sedación en emergencias neonatales: ¿Es la dexmedetomidina el agente ideal?

Sedation in neonatal emergencies: ¿dexmedetomidine, the ideal agent?

Martínez Pérez, Alejandro *; Andrade Navas, Gabriela **

*Méd. Posgradista Anestesiología. Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador, e-mail: asmartinezp@gmail.com

**Méd. General. Hospital Básico de Paute, Ministerio de Salud Pública Ecuador, e-mail: gaby-anais-an@hotmail.com

Resumen.

Introducción: La dexmedetomidina es un fármaco altamente selectivo y potente alfa 2 agonista con propiedades analgésicas, amnésicas, sedativas y simpaticolíticas que la convierten en un agente auxiliar importante en procedimientos de emergencias. Las ventajas de la dexmedetomidina son únicas, produce sedación consciente y analgesia sin depresión respiratoria. Se ha reportado que posee efectos neuroprotectivos en varios modelos de lesión cerebral, sin embargo, hay incremento de la evidencia sobre efectos órgano protectivos contra la lesión isquémica e hipóxica, incluyendo cardioprotección y renoprotección. La neuroprotección beneficia a los neonatos y el retraso en la conducción cardíaca, un efecto adverso, puede resultar beneficioso para las arritmias posteriores a cirugía cardíaca congénita.

Objetivos: Proporcionar la mejor evidencia científica de la dexmedetomidina en relación a sus ventajas en el grupo de edad mencionado.

Material y Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada en el período 2015–2020. Se realizó una búsqueda en los sitios a continuación utilizando los siguientes términos: “anesthesia”, “dexmedetomidine”, “newborn”, “sedation”, “mechanical ventilation”, “respiratory insufficiency”, “pharmacology”, “adverse effects” en bases de datos: Medline, Minerva Anestesiologica, The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, Anesthesia & Analgesia, Pediatric Critical Care Medicine y Current Opinion in Anaesthesiology.

Resultados: La mejor evidencia científica sugiere que la dexmedetomidina es un agente de mucho potencial en la edad neonatal y pediátrica, para manejo de sedación con preservación de autonomía respiratoria, lo que la haría un agente ideal en este grupo de edad.

Conclusiones: Las ventajas teóricas de la dexmedetomidina en el grupo etario objetivo de estudio la convierte en un fármaco altamente útil, los neonatos son mayormente susceptibles a la depresión respiratoria por opioides o benzodiazepinas en la sedación por sus variaciones anatómicas y centro respiratorios superiores aún inmaduros, aunque su seguridad y eficacia no ha sido comprobado con grandes ensayos clínicos aleatorizados, se proyecta como una alternativa de calidad para la sedación en el grupo de edad descrito.

Palabras clave: Anestesia, dexmedetomidina, recién nacido, sedación, respiración artificial

Abstract.

Introduction Dexmedetomidine is a highly selective and potent alpha 2 agonist drug with analgesic, amnesic, sedative and sympatholytic properties that make it an important auxiliary agent in emergency procedures. The advantages of dexmedetomidine are unique, it produces conscious sedation and analgesia without respiratory depression. It has been reported to have neuroprotective effects in various models of brain injury, however, there is increasing evidence on organ protective effects against ischemic and hypoxic injury, including cardioprotection and renoprotection. Neuroprotection benefits neonates and delayed cardiac conduction, an adverse effect, may be beneficial for arrhythmias after congenital heart surgery.

Objective: To provide the best scientific evidence of dexmedetomidine in relation to its advantages in the mentioned age group.

Material and methods: A systematic review of the scientific literature published in the period 2015-2020 was carried out. The following sites were searched using the following terms: "anesthesia", "dexmedetomidine", "newborn", "sedation", "mechanical ventilation", "respiratory insufficiency", "pharmacology", "adverse effects" in bases Data: Medline, Minerva Anesthesiologica, The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, Anesthesia & Analgesia, Pediatric Critical Care Medicine and Current Opinion in Anaesthesiology.

Results: The best scientific evidence suggests that dexmedetomidine is an agent of great potential in neonatal and pediatric age, for sedation management with preservation of respiratory autonomy, which would make it an ideal agent in this age group.

Conclusions: The theoretical advantages of dexmedetomidine in the target age group make it a highly useful drug; neonates are mostly susceptible to respiratory depression due to opioids or benzodiazepines in sedation due to their still immature anatomical and upper respiratory center variations. Although its safety and efficacy have not been proven with large randomized clinical trials, it is projected as a quality alternative for sedation in the described age group.

Keywords: Anesthesia, dexmedetomidine, infant, newborn, sedation, artificial respiration

Recibido: 4-9-2020

Revisado: 19-12-2020

Aceptado: 22-12-2020

Introducción.

La dexmedetomidina es un fármaco relativamente nuevo, con actividad potente y altamente selectiva alfa 2 adrenoagonista, lo que le ha convertido en una opción única en la sedación y ansiólisis en diversos campos de la medicina y los cuidados críticos, lo que la convierte en un agente auxiliar, ideal en muchos casos, para la sedación en pacientes neonatales con características respiratorias que constituyen un verdadero reto.(1)

La población neonatal es grupo etéreo con altas exigencias para el personal de anestesiología y neonatología por constituirse, aunque extrauterino, en un ser con altos cambios en su desarrollo y cualquier intervención sobre este puede ser crítica y alterarlo. Por esto, la dexmedetomidina es una opción segura y eficaz en esta población. (2)

La utilización eficaz de agentes hipnóticos, sedativos y analgésicos forma parte de la seguridad y comodidad del paciente, la combinación opioide – benzodiazepina ha sido el pilar de la sedación y analgesia en la población tanto adulta como neonatal, sin embargo, en ésta última podría asociarse con efectos deletéreos para el desarrollo cerebral.(2,3)

El uso de los alfa 2 adrenoreceptor agonistas no es algo nuevo, previo al notorio conocimiento de ser posible la anestesia completa usando fármacos nuevos y potentes como la medetomidina y su estereoisómero, la dexmedetomidina, existían ya fármacos como xilazina, detomidina, clonidina (sintetizada en 1960) aunque con otras aplicaciones.(3)

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó en los Estados Unidos a finales de 1999 el uso de

la dexmedetomidina en seres humanos como medicación para sedoanalgesia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), sus propiedades proporcionan un modelo adecuado para la sedación y analgesia durante todo el período perioperatorio.(3)

Objetivos

Proporcionar la mejor evidencia científica de la dexmedetomidina en relación a sus ventajas en el grupo de edad mencionado.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada en el período 2015–2020. Se realizó una búsqueda en los sitios a continuación utilizando los siguientes términos: “anesthesia”, “dexmedetomidine”, “newborn”, “sedation”, “mechanical ventilation”, “respiratory insufficiency”, “pharmacology”, “adverse effects” en bases de datos: Medline, Minerva Anestesiologica, The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, Anesthesia & Analgesia, Pediatric Critical Care Medicine y Current Opinion in Anaesthesiology.

Resultados y discusión

Los referentes teóricos analizados permitieron determinar los aspectos más relevantes y ventajosos de la dexmedetomidina y su uso clínico en pediatría y neonatología.

Fisiología de los agonistas alfa 2 adrenérgicos
Los receptores adrenérgicos α -2, son receptores transmembrana que están compuestos por proteínas G excitables, que cruzan la membrana de la célula y se conectan selectivamente a ligandos extracelulares, que pueden ser mediadores endógenos o moléculas exógenas, como los fármacos: éstos actúan al reducir la entrada de calcio en las terminales del nervio. (3,4)

El receptor adrenérgico α -2 consiste en tres isoreceptores: α -2a (parece promover la sedación, hipnosis, analgesia, simpátólisis, neuroprotección e inhibición de secreción de insulina), α -2b (anula el temblor, genera la analgesia en el cordón espinal e induce a la vasoconstricción en las arterias periféricas) y α -2c (asociado a la modulación del procesamiento de la cognición sensorial, estado mental y actividad motora inducida por el estimulante y la regulación del flujo de epinefrina de la médula adrenal), que se ligan a agonistas y antagonistas α -

2 con afinidades similares y que comparten una homología de composición aminoácida de aproximadamente 70 a 75%. (3,4)

Esos receptores parecen tener locales de acción presinápticos, postsinápticos y extrasinápticos. La activación alfa-2 adrenérgica constituye una parte esencial en la red intrínseca de control del dolor en el sistema nervioso central. Las respuestas fisiológicas reguladas por los receptores α -2 varían dependiendo de su ubicación. La estimulación de los receptores α -2 en el cerebro y en el cordón espinal inhibe la descarga neuronal, lo que conlleva a la hipotensión, bradicardia, sedación y analgesia. Las respuestas de otros órganos a la estimulación incluyen la disminución de la salivación, la secreción y la motilidad gástrica, así como la inhibición de la renina y mayor filtrado glomerular; también mayor secreción de sodio y agua renal y menor presión intraocular, además de una disminución en la secreción de la insulina desde el páncreas. (3,4)

La sedación e hipnosis se originan gracias al efecto que ejercen en los receptores del locus ceruleus, al aumentar la liberación GABAérgica, inhiben el paso de calcio por los canales de calcio tipo L y P y facilitan el paso a través de los canales de calcio dependientes de voltaje y la analgesia a través de los receptores alfa-2 situados tanto en el locus ceruleus como en la médula espinal. Su acción se puede revertir con facilidad por los antagonistas alfa-2 adrenérgicos. Los alfa-2 agonistas producen tolerancia después de la administración prolongada.(4)

Farmacología

La dexmedetomidina químicamente es un monoclóridato de (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol con un peso molecular de 236,7. Es soluble en el agua, posee pKa de 7,1 y pH en el rango de 4.5 – 7. Es farmacológicamente activa enantiómero dextro de medetomidina, el derivado metilado de detomidina. Está químicamente relacionada con la clonidina, pero es aproximadamente ocho veces más específica para α -2: α -1 de 1600:1, comparado con 200:1 para clonidina, especialmente para el subtipo 2a, que convierte la dexmedetomidina en más eficaz que la clonidina para la sedación y la analgesia. (3,4)

Farmacocinética

La dexmedetomidina se rige la cinética lineal o de orden cero, es decir, una cantidad constante del fármaco es eliminada a cada hora en lugar de una fracción constante (cinética de primer orden).(3)

Ejerce sus efectos a través de la activación de proteínas G (proteínas reguladoras fijadoras de nucleótidos de guanina) que se traduce en una serie de

acontecimientos que modulan la actividad celular y comenzarían con la inhibición de la enzima adenilciclase, al reducir la concentración de 3'-5' adenosinmonofosfato cíclico (AMPC), aunque este descenso no explica algunos efectos fisiológicos observados; se ha propuesto una serie de mecanismos alternativos para detallarlos, entre los que se encuentran:

- La apertura de canales de calcio dependientes del voltaje.
- El aumento del intercambio de sodio-hidrogeniones en el interior de las plaquetas.
- La apertura de diferentes tipos de canales de potasio hiperpolarizando la célula, lo que constituye un medio de suprimir o disminuir la actividad neuronal.(4)

Posterior a la infusión intravenosa, la dexmedetomidina tiene una fase de distribución rápida, con una vida media de unos seis minutos, vida media de eliminación terminal de aproximadamente dos horas con aclaramiento de 39 litros por hora. El volumen de distribución en estado estable es de 118 litros aproximadamente. Ésta sufre una amplia biotransformación en el hígado; se excreta por la orina (95%) y materia fecal (5%). Los principales metabolitos excretados son los N-glucuronatos (G-DEX-1 y G DEX-2) y el N-metil-O-glucuronato. La vida media de eliminación terminal (t1/2) es de aproximadamente dos horas. Ejerce un profundo efecto en los parámetros cardiovasculares, a altas dosis provoca una marcada vasoconstricción, demostrando una farmacocinética no lineal; administrada dentro de un rango terapéutico de 0.5-1 ng/mL, los parámetros farmacocinéticos no se alteran por edad, peso, ni enfermedad crónica como la insuficiencia renal. El porcentaje de unión a proteínas promedio es relatado como de aproximadamente un 94%, principalmente a albúmina y glicoproteína α -1, permaneciendo constante a pesar de las diversas concentraciones del fármaco. (3,4)

La farmacocinética de la dexmedetomidina en los niños es predecible, con una vida media final de 1.8 horas, con una disminución de la respuesta hemodinámica al incremento de la dosis de dexmedetomidina. En niños menores de 2 años, el volumen de distribución en la fase estable es elevado, indicando que se exigen dosis más altas para obtener la fase estable. Es ampliamente metabolizada en el hígado a través de la conjugación de glucurónico y la biotransformación por el sistema de enzimas citocromo P450.(3,4) El impacto de sistemas metabolizadores enzimáticos inmaduros no se ha estudiado bien en neonatos, lo que puede dar como resultado en toxicidad a dosis comunes en infantes y

niños mayores, así como también reducción de su aclaramiento.(5)

FARMACODINAMIA

Cardiovascular: Presenta una respuesta bifásica, La dosis del bolo de 1 μ g/kg ocasiona un aumento inicial en la presión sanguínea (estímulo de los receptores α 2 postsinápticos) y una caída del reflejo en la frecuencia cardíaca. Esa respuesta inicial dura entre cinco y diez minutos, y viene acompañada de una ligera disminución de la presión sanguínea por estimulación de receptores α -2 presinápticos que reduce la liberación de norepinefrina. La cardioprotección conferida por la dexmedetomidina está mediada por la modulación del sistema nervioso autónomo. (3,4)

Respiratorio: los efectos respiratorios son limitados, incluso cuando está dosificada en niveles de plasma, hasta 15 veces con aquellos que normalmente se obtienen durante la terapia, ofreciendo un alto nivel de seguridad ya que la estimulación hipercápnica está preservada y la apnea límite realmente se reduce (a diferencia de propofol, opioides, benzodiazepinas puede ser infundida a través de la desentubación traqueal), esto se explica por el estado de sueño inducido al actuar sobre el locus ceruleus. Los cambios en la ventilación parecen similares a los observados durante el sueño normal y son ante todo un descenso del volumen corriente, con un escaso cambio en la frecuencia respiratoria, haciendo de la dexmedetomidina un complemento útil anestésico para los pacientes que son susceptibles a la depresión respiratoria inducida por los narcóticos. (3,4)

Neurológico: la dexmedetomidina proporciona sedación, hipnosis, ansiolisis, amnesia y analgesia. Los efectos sedativos/hipnóticos dependientes de la dosis han sido bien documentados en varios ensayos experimentales y clínicos. Con dosis crecientes de dexmedetomidina, se han descrito profundas acciones anestésicas, lo que nos sugiere que la dexmedetomidina podría ser usada como anestésico total intravenoso. Su acción converge en una estructura de sueño natural activando las estructuras que generan el sueño por movimientos no rápidos de los ojos endógenos para ejercer su efecto sedativo y preserva el estándar del flujo de sangre cerebral relacionado con el sueño natural. Produce amnesia anterógrada, aunque menor que las benzodiazepinas. su acción analgésica es debida a la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores en la médula espinal, donde existe gran número de excitadores alfa-2 adrenérgicos. (3,4)

Renal: efecto diurético, posiblemente por la atenuación de la secreción de hormona antidiurética o por el bloqueo de su efecto en los túbulos renales. (4)

Pancreático: la estimulación en las células beta del páncreas explicaría la tendencia a la hiperglucemia que provoca al disminuir la secreción de la insulina. (4)

Secreción gástrica: disminuida por la activación de los α_2 adrenorreceptores presinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal. (4)

Ocular: desciende la presión intraocular al disminuir la formación de humor acuoso mediante mecanismos centrales y/o periféricos. (4)

Antisialogogo: la disminución del flujo salival se produce por efecto directo de los receptores α_2 adrenérgicos de las glándulas salivales y por inhibición de la liberación de acetilcolina, útil en situaciones como durante la intubación con fibra óptica, resulta exitosa sin cambios en la saturación arterial o aumento del dióxido de carbono corriente. (4)

Aplicaciones Clínicas

Neurocirugía

Los procedimientos neuroquirúrgicos han evolucionado hacia procedimientos de acceso mínimo, funcionales; que exigen la participación activa del paciente durante la cirugía, el plan anestésico incluye un estadio profundo de anestesia durante la craneotomía altamente estimulante, después se despierta al paciente para permitir el test neurocognitivo la desentubación puede reproducir en los pacientes la maniobra de Valsalva, que incrementa la presión intracraneal, la dexmedetomidina puede posibilitar la sedación durante esa fase de craneotomía en pacientes perfectamente despiertos con infusiones de mencionado fármaco. (4)

Cirugía cardíaca

La dexmedetomidina disminuye la frecuencia cardíaca de manera dosis – dependiente en niños, con dosis altas de dexmedetomidina (2 – 3 mcg/kg en 10 minutos seguido por un infusión de 1.5 – 2 mcg/kg/h) infantes menores de 6 años de edad experimentaron frecuencias cardíacas menores a 50 latidos por minuto y con normotensión arterial. Hay datos conflictivos respecto a la seguridad en niños con enfermedades cardíacas congénitas, sin embargo, el efecto depresor sobre el nódulo sinusal y atrioventricular, evento adverso, podría tener efecto beneficioso para el control de arritmias supraventriculares; se observa también reducción de la isquemia que puede tener efectos en el infarto y en la mortalidad. En neonatos, a pesar de ser una administración off-label, la dexmedetomidina ha

facilitado la extubación temprana y cuidado operatorio inmediato en neonatos sometidos a cirugía de corazón abierto. (4–6)

Cuidados Intensivos

El uso de la dexmedetomidina impide la agitación postoperatoria después de la anestesia general y en la unidad de cuidados intensivos. Los procedimientos invasivos, como la intubación traqueal y la ventilación mecánica, generan dificultades en el manejo del paciente crítico (por dolor, incremento del consumo de oxígeno, estado hipermetabólico, hipotensión y bradicardia severas), evitar la sedación profunda y asociarle con un enfoque personalizado en donde la dexmedetomidina podría considerarse de primera línea en sedación particularmente en escenarios hostiles, como por ejemplo en el weaning (destete) ventilatorio y la ventilación no invasiva. Está documentado que el uso de dexmedetomidina en la UCI exclusiva de quemados tiene un rol central porque reduce los requerimientos de vasopresor y atenúa los niveles de mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica implicados en la sepsis y procesos similares, produce una desactivación simpática, lo que sugiere su uso para mejorar el resultado y pronóstico en pacientes sépticos críticamente enfermos en UCI quemados. (3,7–9)

Anestesiología y Neonatología

Los procedimientos quirúrgicos en la población neonatal y pediátrica han evolucionado al ritmo de la medicina actual lo que hace imperante conocer los efectos de la anestesia general en este grupo etéreo susceptible a los efectos de los medicamentos utilizados durante la misma. La anestesia fuera de quirófano cada vez en más demandante y los estudios demuestran que los pacientes que reciben dexmedetomidina versus midazolam nasal presentan un puntaje en la Escala de Ansiedad Preoperatoria de Yale modificada de 9.2 menos a favor de la dexmedetomidina. (10)

Es por demás conocido que el mantener estados de hiperoxia intraoperatorios son dañinos para el cerebro, más aún en el cerebro en desarrollo de un neonato, existe evidencia que la dexmedetomidina ofrece provee protección contra la injuria cerebral inducida por la oxígeno – toxicidad, la cual es probablemente asociada con el estrés oxidativo y la señal de citocinas inflamatorias. (11)

El sevoflurano es un anestésico halogenado, clave en la anestesia inhalatoria y en el mantenimiento de una anestesia general balanceada, se asociado con daño neurológico, neuroapoptosis y la inhibición de la vía de proliferación neurocelular mediada por el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) y la tirosin kinasas B, la dexmedetomidina

merma la neurotoxicidad del sevoflurano a nivel del hipocampo y previene las secuelas cognitivas y la degeneración neuronal, lo que mejora el manejo y abre nuevas perspectivas en la cirugía pediátrica neonatal.(12-14)

La dexmedetomidina puede ser ideal en el manejo del weaning ventilatoria en este grupo de población las dosis se pueden dividir en: bajas 0.2 mcg/kg/hr; estandar: 0.2 to < 0.4 mcg/kg/hr; y altas: \geq 0.4 mcg/kg/hr), lo que puede favorecer el tiempo de ventilación en la UCI neonatal, sin embargo, los análisis farmacodinámicos sugieren que los neonatos requieren una reducción de aproximadamente 30% a 40% en dosis basadas en peso (microgramos por kilogramo) para lograr concentraciones plasmáticas similares en fase estable cuando se comparan con infantes, la mayor reducción es requerida en las 2 primeras semanas de vida.(5,15)

La dexmedetomidina puede ser usada en el manejo del dolor y la sedación en el posoperatorio inmediato en neonatos lo que resulta en una disminución significativa de la dosis acumulada de opioides, aunque los episodios de bradicardia fueron mayores en relación a opioides como monoterapia.(2,10) Actualidades

Existe cierto grado de exclusión al utilizar dexmedetomidina por tiempos prolongados, sin embargo, los efectos hemodinámicos de la misma no limitan el uso de la misma, aunque se requieren estudios más amplios. (16,17)

La dosificación de dexmedetomidina puede oscilar entre 0.5 – 2.5 mcg/kg/h y no se asocia con mayor riesgo de hipotensión, aunque el aclaramiento de la misma esta disminuido, requiriendo menor dosis, en edad posmenstruales menores y sometidos a cirugía cardíaca reciente.(18)

No existe evidencia apropiada del uso de la dexmedetomidina para la prevención del delirio en niños sometidos a anestesia general, sin embargo, el alivio del dolor y la agitación en pacientes bajo ventilación mecánica, asociado a una ausencia de eventos adversos clínicamente significativos (bradicardia, hipertensión) la posicionan como una opción segura en la neonatología. Asimismo, la agitación puede ser disminuida con dexmedetomidina cuando se emplea en ventilación mecánica no invasiva, sin asociar efectos directos en la permeabilidad de la vía aérea superior.(19-25)

Los signos de retiro de dexmedetomidina se han evaluado juntamente con opioides, esto podría justificar su uso no prolongado, y reduce las dosis de estos al igual que el propofol. Puede usarse como agente sedativo único si se asocia con otras técnicas anestésicas (bloqueo caudal, aunque las dosis de

anestésicos locales no están del todo dilucidadas en pediatría) en indicaciones precisas. La dosis de 3 mcg/kg por vía intranasal de dexmedetomidina puede ser de utilidad en procedimientos imagenológicos fuera de la unidad de cuidados neonatales. (26,27)

Conclusiones:

La dexmedetomidina es un alfa 2 agonista potente y altamente selectivo, con propiedades únicas que la hacen útil en el manejo de situaciones hostiles para el anestesiólogo en relación al manejo de procedimientos de emergencia y en el perioperatorio del paciente neonatal, ofreciendo ventajas en el manejo de sedoanalgesia (con nula o escasa depresión respiratoria), neuroprotección, cardioprotección y en el destete ventilatorio, mejorando el pronóstico global en el desarrollo posterior del infante.

Referencias bibliográficas

1. Sperotto F, Mondardini M, Rossetti E, Amigoni, A. Prolonged sedation in critically ill children: is dexmedetomidine a safe option for younger age? An off-label experience. *Minerva Anestesiol.* 2019 Feb;85(2):164-172.
2. Sellas MN, Kyllonen KC, Lepak MR, Rodriguez RJ. Dexmedetomidine for the Management of Postoperative Pain and Sedation in Newborns. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics.* mayo de 2019;24(3):227-33.
3. Su F, Gastonguay MR, Nicolson SC, DiLiberto M, Ocampo-Pelland A, Zuppa AF. Dexmedetomidine Pharmacology in Neonates and Infants After Open Heart Surgery: Anesthesia & Analgesia. mayo de 2016;122(5):1556-66.
4. Sottas CE, Anderson BJ. Dexmedetomidine: the new all-in-one drug in paediatric anaesthesia? *Current Opinion in Anaesthesiology.* agosto de 2017;30(4):441-51.
5. Department of Anaesthesia and Intensive Care, AOU Città della Salute e della Scienza, Turin, Italy, Pasero D, Sangalli F, Department of Perioperative Medicine and Intensive Care, Cardiothoracic And Vascular Anaesthesia and Intensive Care, San Gerardo Hospital, Monza, Italy, Baiocchi M, Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, University Hospital of Bologna “s. Orsola-malpighi”, Bologna, Italy, et al. Experienced Use of Dexmedetomidine in the Intensive

- Care Unit: A Report of a Structured Consensus. *Turk J Anaesth Reanim.* 9 de julio de 2018;176-83.
6. Scibelli G, Maio L, Sasso M, Lanza A, Savoia G. DEXMEDETOMIDINE: CURRENT ROLE IN BURN ICU. *Translational Medicine.* 2017;10.
 7. Grant MJC, Schneider JB, Asaro LA, Dodson BL, Hall BA, Simone SL, et al. Dexmedetomidine Use in Critically Ill Children With Acute Respiratory Failure*: *Pediatric Critical Care Medicine.* diciembre de 2016;17(12):1131-41.
 8. Mekitarian Filho E. Is dexmedetomidine the gold standard for pediatric procedural sedation and anxiolysis? *Rev Assoc Med Bras.* abril de 2017;63(4):299-300.
 9. Sifringer M, von Haefen C, Krain M, Paeschke N, Bendix I, Bühner C, et al. Neuroprotective Effect of Dexmedetomidine on Hyperoxia-Induced Toxicity in the Neonatal Rat Brain. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015;2015:1-10.
 10. Bo L-J, Yu P-X, Zhang F-Z, Dong Z-M. Dexmedetomidine mitigates sevoflurane-induced cell cycle arrest in hippocampus. *J Anesth.* octubre de 2018;32(5):717-24.
 11. Goyagi T. Dexmedetomidine reduced sevoflurane-induced neurodegeneration and long-term memory deficits in neonatal rats. *International Journal of Developmental Neuroscience.* junio de 2019;75:19-26.
 12. Alam A, Suen KC, Hana Z, Sanders RD, Maze M, Ma D. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon. *Neurotoxicology and Teratology.* marzo de 2017;60:102-16.
 13. Ibrahim M, Jones LJ, Lai NM, Tan K. Dexmedetomidine for analgesia and sedation in newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 17 de septiembre de 2016 [citado 8 de julio de 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012361>
 14. Hayden JC, Breatnach C, Doherty DR, Healy M, Howlett MM, Gallagher PJ, et al. Efficacy of α 2-Agonists for Sedation in Pediatric Critical Care: A Systematic Review*. *Pediatric Critical Care Medicine.* febrero de 2016;17(2):e66-75.
 15. Greenberg RG, Wu H, Laughon M, Caparelli E, Rowe S, Zimmerman KO, et al. Population Pharmacokinetics of Dexmedetomidine in Infants: *Journal of Clinical Pharmacology.* The Journal of Clinical Pharmacology. septiembre de 2017;57(9):1174-82.
 16. FitzSimons J, Bonanno LS, Pierce S, Badeaux J. Effectiveness of preoperative intranasal dexmedetomidine, compared with oral midazolam, for the prevention of emergence delirium in the pediatric patient undergoing general anesthesia: a systematic review. *JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports.* julio de 2017;15(7):1934-51.
 17. Rostas SE. Dexmedetomidine: A Solution to the Dilemma of Pain and Agitation in the Mechanically Ventilated Preterm Neonate? *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing.* 2017;31(2):104-8.
 18. Piastra M, Pizza A, Gaddi S, Luca E, Genovese O, Picconi E, et al. Dexmedetomidine is effective and safe during NIV in infants and young children with acute respiratory failure. *BMC Pediatr.* diciembre de 2018;18(1):282.
 19. Venkatraman R, Hungerford JL, Hall MW, Moore-Clingenpeel M, Tobias JD. Dexmedetomidine for Sedation During Noninvasive Ventilation in Pediatric Patients*: *Pediatric Critical Care Medicine.* septiembre de 2017;18(9):831-7.
 20. Tauzin M, Durrmeyer X. Managing neonatal pain in the era of non-invasive respiratory support. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* abril de 2019;101004.
 21. van Dijkman SC, De Cock PAJG, Smets K, Decaluwe W, Smits A, Allegaert K, et al. Dose rationale and pharmacokinetics of dexmedetomidine in mechanically ventilated new-borns: impact of design optimisation. *Eur J Clin Pharmacol [Internet].* 16 de julio de 2019 [citado 18 de agosto de 2019]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-019-02708-y>
 22. Shutes BL, Gee SW, Sargel CL, Fink KA, Tobias JD. Dexmedetomidine as Single Continuous Sedative During Noninvasive Ventilation: Typical Usage, Hemodynamic Effects, and Withdrawal*. *Pediatric Critical Care Medicine.* abril de 2018;19(4):287-97.
 23. Dersch-Mills DA, Banasch HL, Yusuf K, Howlett A. Dexmedetomidine Use in a Tertiary

Care NICU: A Descriptive Study. *Ann Pharmacother.* mayo de 2019;53(5):464-70.

24. Bong CL, Tan J, Lim S, Low Y, Sim S-W, Rajadurai VS, et al. Randomised controlled trial of dexmedetomidine sedation vs general anaesthesia for inguinal hernia surgery on perioperative outcomes in infants. *British Journal of Anaesthesia.* mayo de 2019;122(5):662-70.

25. Carter BS, Brunkhorst J. Neonatal pain management. *Seminars in Perinatology.* marzo de 2017;41(2):111-6.

26. Bua J, Massaro M, Cossovel F, Monasta L, Brovedani P, Cozzi G, et al. Intranasal dexmedetomidine, as midazolam-sparing drug, for MRI in preterm neonates. *Pediatr Anaesth.* agosto de 2018;28(8):747-8.

27. Suresh S, Ecoffey C, Bosenberg A, Lonnqvist P-A, de Oliveira GS, de Leon Casasola O, et al. The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia: Regional Anesthesia and Pain Medicine. enero de 2018;1.