



CARTA AL EDITOR

Sedación en los recién nacidos a término o casi a término con encefalopatía hipóxico-isquémica que requieren hipotermia terapéutica

Sedation in term or near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy who require therapeutic hypothermia

Sr. Editor:

Actualmente, la hipotermia terapéutica (HT) es la única intervención efectiva y segura para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor entre los recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada o grave¹. La inducción y el mantenimiento del neonato con EHI en HT pueden producir estrés, lo que implica que es un imperativo ético aliviarlo. De aquí que la mayoría de las directrices internacionales basadas en estudios controlados y aleatorizados recomiendan la sedoanalgesia en estos pacientes. En modelos animales, el estrés y/o dolor pueden contrarrestar los beneficios neuroprotectores de la HT^{2,3}. Además, los opioides parecen tener propiedades neuroprotectoras al elevar los niveles de adenosina, un nucleósido endógeno con actividad neuroprotectora, e inducir hiperpolarización neuronal, con la consiguiente disminución del calcio intracelular, el cual tiene un papel central en la fisiopatología del daño cerebral. Esta acción neuroprotectora es ilustrada por 2 estudios^{4,5}, donde los neonatos asfícticos que recibieron analgesia con fentanilo durante la primera semana de vida presentaron menores lesiones cerebrales que aquellos que no la recibieron. En neonatos con estrés, la administración de opioides disminuye las alteraciones fisiopatológicas secundarias al mismo y mejora los resultados en el neurodesarrollo a largo plazo⁶. A su vez, se ha indicado que los opioides exógenos pueden proteger de la muerte celular a las neuronas corticales tras la agresión hipóxico-isquémica⁷. Un reciente estudio europeo multicéntrico aleatorizado, que apreció una mejoría de la eficacia terapéutica de la HT frente a los resultados observados en estudios previos (número necesario para tratar de 4 frente a 6-9), atribuyó esta mayor eficacia terapéutica a que en

dicho estudio todos los neonatos tratados con HT fueron sedados⁸.

La mayoría de protocolos de HT utilizan un opiáceo cuando se requiere ventilación mecánica o se aprecian signos de malestar y/o estrés. El opioide utilizado con más frecuencia en nuestras unidades es el fentanilo, debido a que este tiene mayor potencia analgésica, menos efectos hemodinámicos, produce menor estreñimiento y retención urinaria, menor liberación de histamina y tiene una duración del efecto más corta que la morfina. Sin embargo, estas son ventajas teóricas por cuanto no disponemos de evidencia científica respecto a qué opioide es más seguro y eficaz para mantener adecuadamente sedados a estos niños y mejorar el efecto neuroprotector de la HT. El fentanilo es un analgésico narcótico, altamente lipofílico y con un amplio volumen de distribución, que se metaboliza ampliamente en el hígado mediante el sistema CYP450, particularmente el CYP3A4, formando metabolitos inactivos no tóxicos. En condiciones de hipotermia, se produce una disminución de la actividad de este citocromo, ya que su actividad es dependiente de la temperatura. Además, su aclaramiento es altamente dependiente del flujo hepático⁹ y este también se reduce en condiciones de hipotermia.

En estudios de experimentación animal (lechones) se ha visto que durante la HT (32 °C durante 33 h) aumenta la concentración en plasma y la semivida del fentanilo en un 25% ± 11% y disminuye la eliminación y el volumen de distribución aparente¹⁰.

Además, la concentración plasmática de fentanilo permanece elevada aún después del recalentamiento y tras 6 h de normotermia. En otro estudio de experimentación animal (lechones) se observó que las concentraciones de fentanilo eran 2 veces superiores en aquellos animales en hipotermia (29 °C) vs. normotermia (37 °C). El aclaramiento de fentanilo disminuyó 3,7 veces durante la hipotermia. La razón del retraso en la normalización de las concentraciones plasmáticas de fentanilo después del recalentamiento sigue siendo una incógnita.

En conclusión, con la evidencia disponible actual, consideramos que es recomendable sedar a todos los neonatos con EHI durante la HT. Sin embargo, los cambios en la biofarmacología (farmacocinéticos y/o farmacodinámicos) del fentanilo en condiciones de hipotermia condicionan la necesidad de una reducción de la dosis estándar de sedación. De no hacerlo, es probable un incremento de las concentraciones sanguíneas del mismo, con el consecuente

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.04.030>

1695-4033/© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Arca G, et al. Sedación en los recién nacidos a término o casi a término con encefalopatía hipóxico-isquémica que requieren hipotermia terapéutica. An Pediatr (Barc). 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.04.030>

riesgo de toxicidad. Dado que se desconoce cuál es el régimen terapéutico que permite conseguir la máxima eficacia terapéutica con el mínimo riesgo de aparición de efectos secundarios, recomendamos un tratamiento dinámico en el que la dosis sea la mitad de la dosis utilizada en condiciones de normotermia y esta se modifique de acuerdo con la presencia de signos de estrés térmico. No obstante, en ocasiones, para eliminar signos de estrés al inicio de la terapia, algunos pacientes requieren una dosis de fentanilo algo superior a la estándar. En nuestra experiencia, además de una frecuencia cardíaca superior a 120 lpm (en ausencia de fármacos adrenérgicos), la hipertensión flexora progresiva o una discreta acidosis metabólica persistente pueden indicar estrés térmico. La vigilancia de estos signos ayuda a optimizar la dosis de fentanilo.

Bibliografía

1. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD003311.
2. Tooley JR, Satas S, Porter H, Silver IA, Thoresen M. Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective. *Ann Neurol.* 2003;53:65–72.
3. Thoresen M, Satas S, Løberg EM, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res.* 2001;50:405–11.
4. Angeles DM, Ashwal S, Wycliffe ND, Ebner C, Fayard E, Sowers L, et al. Relationship between opioid therapy, tissue-damaging procedures, and brain metabolites as measured by proton MRS in asphyxiated term neonates. *Pediatr Res.* 2007;61:614–21.
5. Angeles DM, Wycliffe N, Michelson D, Holshouser BA, Deming DD, Pearce WJ, et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: Effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res.* 2005;57:873–8.
6. Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelusa E, Young TE, et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: Results from the NEOPAIN trial. Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153:331–8.
7. Zhang J, Gibney GT, Zhao P, Xia Y. Neuroprotective role of delta-opioid receptors in cortical neurons. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;282:C1225–34.
8. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muehe R; neo.nEURO.network Trial. Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010;126:e771-8. doi: 10.1542/peds.2009-2441. Epub 2010 Sep 20.
9. Zanelli S, Fairchild K. Physiological and pharmacologic effects of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *NAINR.* 2009;1:10–7.
10. Van den Broek MPH, Groenendaal F, Egberts ACG, Rademaker CMA. Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:277–94.

G. Arca*, A. García-Alix, J. Arnáez, D. Blanco
y en nombre de HipoSEN

*Servicio de Neonatología, Sede Maternidad,
Hospital Clínic, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: garca@clinic.ub.es (G. Arca).