

RECOMENDACIONES SECCION ANESTESIA PEDIATRICA

Autores:

M. Lourdes Barragán, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Néstor Busto, Hospital Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

NEUROTOXICIDAD CLÍNICA DE ANESTÉSICOS GENERALES Y SEDANTES EN NIÑOS. ¿QUÉ SABEMOS?

CONCLUSIONES/CONSIDERACIONES EN BASE A RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS SOBRE NEUROTOXICIDAD DE LOS ANESTÉSICOS SOBRE UN CEREBRO EN DESARROLLO

Ante posibles preguntas de padres, comunidad científica (profesionales) e incluso educadores y en base a la información disponible por los resultados de los estudios realizados hasta hoy, presentamos una serie de consideraciones a tener en cuenta sobre los fármacos anestésicos más frecuentemente utilizados para la sedación y la anestesia general en niños.

Vamos a señalar lo que es importante recordar y tener en cuenta ante una posible información del tema:

1. La **anestesia no es una opción** y es imprescindible para la realización de una cirugía¹.
2. Los fármacos anestésicos tienen una **función de neuroprotección**² por bloquear los estímulos nocivos de estrés y dolor, reducir la excitotoxicidad y proteger al cerebro de complicaciones (isquemia).
3. Aquí se trata de informar sobre la **posible neurotoxicidad a largo plazo** (alteraciones cognitivas, conductuales o del estado de ánimo) de los anestésicos generales y sedantes **sobre un cerebro en desarrollo**.
4. Los fármacos implicados son los que actúan bloqueando el **receptor NMDA** (ketamina y protóxido de nitrógeno) o estimulando el **receptor GABA** (halogenados, benzodiazepinas, etomidato, propofol, pentobarbital)³. A día de hoy no están involucrados ni los mórficos (receptor opioide) ni la dexmedetomidina (receptor alfa-2 adrenérgico).
5. Se consideran **PACIENTES EN RIESGO a los MENORES DE TRES AÑOS**; por ser la **etapa crítica para el neurodesarrollo**, cuando se producen los procesos de neurogénesis, migración, sinaptogénesis, poda neuronal, poda sináptica y mielinización⁴⁻⁵.
6. La FDA define **exposición prolongada** si la duración es **MAYOR DE TRES HORAS** (establecida por los estudios preclínicos). Puede ser una exposición única prolongada o exposiciones múltiples (el efecto acumulativo de dosis incrementa la vulnerabilidad cognitiva).
7. EXISTEN **MULTITUD DE TRABAJOS**, que muestran incremento de muerte neuronal o alteración del comportamiento a largo plazo tras exposición a estos fármacos durante la etapa susceptible; la mayoría sobre estudios preclínicos en animales de laboratorio o clínicos en humanos, pero **de poco valor y gran diversidad metodológica** (retrospectivos, observacionales, poca n...). De ellos es difícil extrapolar afirmaciones



generales válidas, bien por diferencias entre especies, bien por factores de confusión importantes (estrés, trauma perioperatorio, patologías previas...).⁶⁻⁷

8. Sobre estos fármacos existe una **ALERTA DE SEGURIDAD de la FDA (14/12/2016)**⁸ en EEUU; que obligó a un cambio de etiquetado como agentes causantes de alteraciones en el desarrollo cerebral, y a consensuar entre padres y especialistas si realizar y cuando la intervención quirúrgica en menores de 3 años. Las bases para este aviso de seguridad eran los anteriores trabajos nombrados, sobre todo los preclínicos.
9. Como respuesta al anterior punto, ante la alarma generada⁹ y sin pronunciamiento de la Agencia Española del Medicamento, en nuestro país se generó un **artículo de consenso de las distintas sociedades clínicas implicadas**¹⁰
10. Los resultados de pocos estudios: **PANDA**¹¹, **GAS**¹² y **MASK**¹³, pero bien diseñados y a gran escala, (prospectivos, GAS y MASK: controlados y multicéntricos) nos muestran **RESULTADOS TRANQUILIZADORES**.
 - a. El estudio de cohorte observacional PANDA compara, niños expuestos a anestesia general con menos de 3 años para cirugía corta, con sus hermanos no expuestos.
 - b. El primer ensayo clínico GAS confronta anestesia general frente a regional en niños menores de 60 semanas de edad postconcepcional para procedimiento quirúrgico menor de una hora (hernioplastia).

Ambos determinan que; la **anestesia general aislada, de duración no prolongada**, incluso en edades muy precoces (prematuros), **es SEGURA** desde punto de vista neurocognitivo (no encuentran diferencias transcurridos 2 y 5 años desde la anestesia).

- c. El recién estudio MASK (gran escala y larga duración) muestra la especificidad sobre dominios cognitivos particulares y su dependencia de la dosis y del tiempo de exposición.

Ante **procedimientos duraderos y/o múltiples** no detecta deterioro importante del desarrollo cognitivo general (inteligencia), pero sí **vulnerabilidad en las funciones cognitivas** de velocidad de procesamiento, motricidad fina, funcionamiento ejecutivo y lectura.

11. Podemos concluir:

-La evidencia permite suponer que el uso de anestésicos generales en la mayoría de los casos es seguro para el desarrollo neuropsicológico del niño. Sin embargo, bajo condiciones dependientes de dosis y del periodo de exposición, se les puede atribuir la interferencia sobre algunas funciones cognitivas específicas.

-A mayor dosis y número de exposiciones en periodo vulnerable, mayor probabilidad de daño.

-Son necesarios más estudios para implementar protocolos farmacológicos y neuropsicológicos orientados a evitar o disminuir el posible daño asociado.

-No disponemos de alternativas farmacológicas para la realización de anestesia general.



- A día de hoy, **EN MENORES DE TRES AÑOS** con un cerebro en desarrollo
 - a. Se considera **TÉCNICA SEGURA** desde punto de vista cognitivo si el procedimiento es único y dura **MENOS DE 3 HORAS**.
 - b. Si la duración es **MAYOR DE TRES HORAS** o los **PROCEDIMIENTOS REPETIDOS TENEMOS CONOCIMIENTOS LIMITADOS** sobre los potenciales efectos negativos por lo que:
 - Si es posible se debe intentar **POSPONER** procedimiento hasta los 3 años.
 - Si no es posible lo anterior, se recomienda el uso de anestesia regional o combinada que disminuya las demandas de anestésicos generales.
 - c. **ES IMPORTANTE NO RETRASAR PROCEDIMIENTOS NECESARIOS** o imprescindibles ante una evolución progresiva de la enfermedad.
- Estos fármacos **SON POTENCIALMENTE SEGUROS** (cerebro) en pacientes **MAYORES DE TRES AÑOS** por haber superado la etapa crítica de máxima sinaptogénesis.

12. Actualmente están en estudio de laboratorio estrategias de mitigación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Doyle L, Colletti JE. Pediatric procedural sedation and analgesia. *Pediatr Clin North Am.* 2006; 53:279-92.
- 2-Lin P, Lee JR et al. Anesthetics and the developing brain: The Yin and Yang. *Pediatric Anesth.* 2015; 5:177-189.
- 3- McPherson C, PharmD, Grunau R. Neonatal pain control and neurologic effects of anesthetics and sedatives in preterm infants. *Clin Perinatol.* 2014; 41(1):209-227
- 4-Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35:147-68.
- 5-Jauregui-Huerta F, García-Estrada J, Ramos-Zuñiga R, Luquín S. Mecanismos celulares y moleculares de la plasticidad cerebral y la cognición. En: Redolar D, editor. *Neurociencia cognitiva.* Barcelona: Médica Panamericana; 2014. p. 163-85.
- 6-Disma N, Hansen TG. Pediatric anesthesia and neurotoxicity: can findings be translated from animals to humans? *Minerva Anesthesiol.* 2016; 82:791-6.
- 7-Hansen TG. Review Article: Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Pediatric Anesthesia Volume 25, Issue 1 January 2015 Pages 65–72.*
- 8- <https://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm532356.htm>.
- 9-Dean B. Andropoulos. Anesthesia and Developing Brains — Implications of the FDA Warning *N Engl J M* 2017; 376(10):905-7.
- 10-Álvarez J, Paredes R, Cambra FJ, Vento M, López Gil M, Agustín JC, Moral MT. Más de 3 horas y menos de 3 años: Seguridad de procedimientos anestésicos en menores de tres años sometidos a cirugía de más de tres horas. *Cir Pediatr.* 2017; 30:3-8.
- 11-Sun LS, Li G, Miller TL, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA.* 2016; 315:2312-20.
- 12-McCann ME. et al. "Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general



SEDAR

Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación
y Terapéutica del Dolor

**SECCION
ANESTESIA
PEDIATRICA**

anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial." *Lancet*. 2019; 393(10172): 664-677.

13-Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC, Schulte PJ, et al. Neuropsychological and behavioral outcomes after exposure of young children to procedures requiring general anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology*. 2018; 129:89-105.