



Colombian Journal of Anesthesiology

Revista Colombiana de Anestesiología

www.revcolanest.com.co

OPEN

 Wolters Kluwer

EDITORIAL

Neurodegeneración y anestesia pediátrica. El debate continúa

Neurodegeneration and pediatric anesthesia: the case is still open

Juan C. Ibla^{a,b}

^a Departamento de Anestesiología, Medicina Perioperatoria y del Dolor. Boston Children's Hospital. Boston, Estados Unidos

^b Harvard Medical School. Massachusetts, Estados Unidos.

En diciembre de 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) emitió oficialmente una advertencia (<https://goo.gl/5HHx53>) exigiendo que se modificaran las etiquetas en los anestésicos generales y medicamentos para sedación, a fin de informar más cabalmente al público acerca de los posibles efectos perjudiciales sobre el cerebro humano en desarrollo. La advertencia alerta al público sobre “el uso repetido o prolongado de agentes anestésicos generales y sedantes durante cirugías o procedimientos en niños menores de 3 años, o en mujeres en el tercer trimestre del embarazo, puede afectar el desarrollo del cerebro del bebé”. La FDA afirma además que, de acuerdo con estudios concluyentes en animales e investigaciones clínicas, todos los padres, pacientes y médicos deberán desplegar un esfuerzo concertado para sopesar la necesidad absoluta versus el riesgo de realizar procedimientos que requieran sedación o anestesia general.

A pesar de que la FDA ha revisado diligentemente en tres oportunidades (2007, 2011 y 2014) los datos disponibles en reuniones del comité asesor, los fundamentos de la evidencia científica se mantienen relativamente intactos. Por ejemplo, las investigaciones en ciencias básicas siguen descubriendo nuevos mecanismos moleculares mediante los cuales los anestésicos pudieran alterar el desarrollo normal del cerebro.^{1,2} Los modelos en animales

ilustran de manera convincente un cambio definitivo a nivel micro y macro neuro-anatómico de los animales expuestos a anestésicos generales por períodos clínicamente relevantes.^{3,4} Sin embargo, más importante aún es ¿Qué pasa en los humanos? El cúmulo de evidencia de estudios en humanos sigue mostrando resultados contradictorios. En el 2017 no era claro todavía si una sola exposición prolongada o múltiples exposiciones a los anestésicos generales, representa un predictor independiente de desenlaces del desarrollo neurológico en pacientes expuestos a fármacos anestésicos.

En el meollo de la controversia sobre los datos en humanos está el diseño del estudio en los diversos reportes. Es comprensible que las limitaciones fisiológicas y éticas en estudios que involucren anestesia en humanos, descartan un abordaje sin sesgos, demostrando con certeza una relación causa y efecto. A pesar de las limitaciones del diseño de estudio, se ha logrado cierto avance. Uno de tales ejemplos es el estudio por Davidson y colaboradores, publicado en 2016. Trabajando en colaboración con un grupo internacional y utilizando una estrategia de aleatorización, los autores estudiaron el efecto de la anestesia general y los desenlaces en el desarrollo neurológico en el lactante. Para este estudio, Davidson reclutó a un total de 722 lactantes en 28 hospitales de 7 países; los sujetos se aleatorizaron para

Cómo citar este artículo: Ibla JC. Neurodegeneración y anestesia pediátrica. El debate continúa. Rev Colomb Anestesiol. 2018;46:95-97.

Read the English version of this article at: <http://links.lww.com/RCA/A84>

Copyright © 2018 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Published by Wolters Kluwer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondencia: 300 Longwood Avenue. Boston, MA 02115. USA. Correo electrónico: juan.ibla@childrens.harvard.edu

Rev Colomb Anestesiol (2018) 46:2

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000018>

recibir, o bien anestesia general con sevoflurane o anestesia con el paciente despierto, para la realización de herniorrafia inguinal. Los autores reportan que no hubo diferencias (media (DE) 98,6 (14,2) vs. 98,2 (14,7)) en el puntaje cognitivo compuesto de las Escalas de Bayley III sobre el Desarrollo de Lactantes y niños de hasta dos años, con relación a la anestesia general y la anestesia regional, evaluados a los 2 años de edad. La conclusión más importante de este estudio es que la corta exposición a anestésicos (< 60 minutos) muy posiblemente no esté asociada a una significativa disfunción neurocognoscitiva en niños que por lo demás son relativamente saludables y se someten a herniorrafia.⁵ Aun cuando sin duda es tranquilizante para este grupo de pacientes y es un buen recurso cuando se brinda asesoría a las familias, estos resultados solo se aplican a un grupo limitado de pacientes. Desafortunadamente, un gran número de niños durante la lactancia y los primeros años de la niñez, requieren cirugías repetidas y están expuestos a múltiples sedaciones y fármacos de anestesia general. En el extremo opuesto del espectro de los niños sanos, el estudio de Díaz y colaboradores reporta el efecto de la exposición acumulada a anestésicos volátiles sobre el Cociente Intelectual (CI) entre los 4 y los 5 años de edad, luego de cirugía y anestesia. En este estudio, los autores revisaron retrospectivamente la exposición a anestésicos volátiles de lactantes con variantes del Síndrome del Corazón Izquierdo Hipoplásico (SCIH), sometidos a reparación quirúrgica y evaluaron su función cognitiva, analizando el CI postoperatorio (escala completa, desempeño verbal y velocidad de procesamiento). Díaz y colaboradores, reportan por regresión lineal una asociación significativa entre la exposición a anestésicos volátiles expresada como Concentración Alveolar Mínima (CAM-horas) y un peor desempeño en todas las pruebas postoperatorias de CI.⁶ Los autores concluyeron que un aumento acumulado en CAM-horas se asocia de manera positiva a un deterioro en los desenlaces del desarrollo neurológico, medido con las escalas del CI.

Ambos estudios describen elementos críticos de la discusión general sobre si los anestésicos generales plantean un riesgo significativo de disfunción neurocognoscitiva después de cirugía. Sin embargo, estos estudios no dejan de tener importantes limitaciones. En primer lugar, los resultados de Davidson, et.al., deben analizarse con precaución, porque la incidencia de retardo significativo en el desarrollo a los dos años de edad fue baja en ambos grupos y puede haber inducido a error al concluir que no existe realmente una diferencia entre las dos técnicas de anestesia general y anestesia regional. Habría sido ideal una evaluación completa de la condición neurocognoscitiva a los 5 años de edad; sin embargo, estos datos no están disponibles en este estudio. A partir de esta información no queda claro si existen diferencias definitivas en los desenlaces de desarrollo en el largo plazo, que sean atribuibles a la anestesia general, pues la evaluación

neurológica a los 2 años de edad no es suficientemente sensible para predecir los desenlaces en el largo plazo. En el segundo estudio, un análisis detallado de los datos reportados por Díaz y colaboradores, en la Figura 1 del manuscrito, demuestra la correlación entre la exposición a anestésicos volátiles y la escala completa del CI y el CI verbal, con coeficientes de correlación de 0,07 y 0,09 respectivamente. Los coeficientes de correlación entre la exposición a anestésicos volátiles y el desempeño del CI y la velocidad de procesamiento, no se reportaron; los valores *p* de este modelo fueron 0,07 y 0,36 respectivamente. A partir de estos datos, pareciera que la fortaleza de la asociación y la correlación no son particularmente fuertes y podríamos argumentar que no son estadísticamente significativas. Habría sido interesante analizar los resultados del CI por cuartiles de exposición a anestésico volátil, puesto que pareciera que la mayoría de los pacientes estaban distribuidos en menos de 10 CAM-horas y muy pocos alrededor de 20–30 CAM-horas, lo cual pudiera afectar el modelo de regresión. Lamentablemente, las conclusiones sobre la base de estos resultados también son limitadas.

Si bien es cierto que pudiera haber buenas noticias en el sentido de que los anestésicos de corta duración no aumentan el riesgo de deficiencia neurocognoscitiva, y que tal vez los niños con enfermedad cardíaca severa sí tienen peores desenlaces de desarrollo neurológico relacionados directamente con una mayor exposición, esto aún no es evidente según los datos disponibles. Como muy bien lo afirmara la FDA, y en ausencia de evidencia totalmente concluyente de que los anestésicos generales produzcan un desarrollo cerebral anormal, un análisis cuidadoso de los pros y los contras de cada procedimiento con anestesia en niños, debe involucrar a los padres y cuidadores que actúan por el mejor interés del paciente. Entre tanto, debemos continuar apoyando todos los esfuerzos para identificar estrategias novedosas que pudieran ser neuroprotectoras, empezando a nivel de las ciencias básicas, basados en modelos en animales y finalmente pasando a estudios en humanos.

Financiamiento

El autor no recibió ningún tipo de patrocinio para la creación del artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Xie SN, Ye H, Li JF, An LX. Sevoflurane neurotoxicity in neonatal rats is related to an increase in the GABAA R alpha1/GABAA R alpha2 ratio. *J Neurosci Res* 2017; 95 12:2367–2375.
2. Hua FZ, Ying J, Zhang J, Wang XF, Hu YH, Liang YP, et al. Naringenin pre-treatment inhibits neuroapoptosis and ameliorates cognitive

- impairment in rats exposed to isoflurane anesthesia by regulating the PI3/Akt/PTEN signalling pathway and suppressing NF-kappaB-mediated inflammation. *Int J Mol Med* 2016; 38 4:1271–1280.
3. Creeley CE, Dikranian KT, Dissen GA, Back SA, Olney JW, Brambrink AM. Isoflurane-induced apoptosis of neurons and oligodendrocytes in the fetal rhesus macaque brain. *Anesthesiology* 2014; 120 3: 626–638.
 4. Slikker W, Zou X, Hotchkiss CE, Divine RL, Sadovova N, Twaddle NC, et al. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol Sci* 2007; 98 1:145–158.
 5. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Whittington DE, Dorris L, Bell G, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387 10015:239–250.
 6. Diaz LK, Gaynor JW, Koh SJ, Ittenbach RF, Gerdes M, Bernbaum JC, et al. Increasing cumulative exposure to volatile anesthetic agents is associated with poorer neurodevelopmental outcomes in children with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152 2:482–489.