



ANESTESIA GENERAL EN PEDIATRÍA Y ALTERACIONES DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO. COMENTARIO A UNA ALERTA DE LA FDA.

Dra. Florencia Galarraga.

En abril del 2017 la agencia americana de medicamentos Food and Drug Administration (FDA) aprobó cambios en el etiquetado de anestésicos utilizados en niños menores de tres años (1). Estos cambios surgen a partir de una revisión de los resultados de una alerta previa de 2016. En el alerta de diciembre de 2016 se advierte que el uso de repetido o prolongado de anestésicos generales y sedantes en cirugías o procedimientos en niños menores de 3 años o embarazadas durante el tercer trimestre del embarazo, puede afectar el desarrollo cerebral de los niños (2).

La anestesia general se caracteriza por la pérdida de conciencia y de reactividad a estímulos dolorosos intensos, producida de forma reversible por el efecto de distintos fármacos en el cerebro. Los anestésicos y sedantes son necesarios para los bebés, niños y mujeres embarazadas que requieren una cirugía o procedimientos dolorosos. Un punto importante en este tema, es que el dolor no tratado, puede ser deletéreo para los niños y su sistema nervioso en desarrollo (2).

Los anestésicos revisados en el año 2016 fueron: desflurano, halotano, sevoflurano, isoflurano, ketamina, etomidato, pentobarbital, propofol, lorazepam, midazolam y metohexital.

Estos fármacos actúan mediante el bloqueo de los receptores N metil D aspartato (NMDA) o la potenciación del ácido gamma amino butírico (GABA). Dentro de los más utilizados en la clínica, propofol actúa mediante la interacción alostérica en el receptor GABA_A facilitando la apertura del canal de cloro. La duración del efecto es muy breve y la recuperación después de una dosis única o infusión continua es muy rápida, y con escasos efectos adversos postoperatorios. Actualmente tiene un papel prominente en todo tipo de anestesias, no solo como inductor sino en el mantenimiento de la anestesia general en niños y adultos (3).

Los anestésicos inhalatorios utilizados en nuestro país son sevoflurano e isoflurano. Su mecanismo de acción es discutido, y la profundidad de la anestesia es en función de la presión parcial que alcanza el anestésico en el cerebro(3).

Desde los estudios iniciales en animales y actualmente en humanos se sugiere que una exposición única y relativamente corta a la anestésicos en recién nacidos o en niños

pequeños es poco probable que tenga efectos negativos sobre el comportamiento o el aprendizaje (1,2).

No se ha determinado claramente una edad de riesgo específico para los efectos adversos de los fármacos a nivel cerebral. Se desconoce la dosis, la duración y la frecuencia de la exposición anestésica que puede ser perjudicial para los seres humanos. Algunos estudios sugieren que exposiciones únicas generarían daño cerebral, aumentando cuando se combinan agentes. (4,5)

La sinaptogénesis se produce desde el sexto mes de embarazo hasta los tres años. Durante este período muy pocas neuronas están destinadas a morir, sin embargo, la interferencia de ciertos neurotransmisores puede causar una neuroapoptosis generalizada. (6) Se ha descubierto que las respuestas al estrés como el dolor, la hipoglicemia, la isquemia, los factores ambientales, las alteraciones genéticas y algunos fármacos provocan cambios en la apoptosis celular en fetos y lactantes. (4) Uno de los retos para determinar si la exposición a los anestésicos en las primeras etapas afecta el desarrollo, es definir las variables a considerar en los estudios sobre el tema. Las dificultades en el aprendizaje son una de las variables más utilizadas y más representativa.

En un estudio de 2009 se incluyeron 5357 niños menores de 4 años de edad. De ellos 593 requirieron anestesia general, 75% de ellos se sometió a un único procedimiento, 74 % de ellos eran ASA I. Los anestésicos incluían halotano y óxido nitroso. El riesgo de desarrollar trastornos del aprendizaje aumentó con el número de exposiciones a anestésicos antes de los 4 años ($p < 0,001$). El riesgo no aumentó para los 449 niños expuestos a un único anestésico (HR = 1,00, IC 95%: 0,79 a 1,27). Para los niños que recibían 2 anestésicos ($n=100$) o ≥ 3 ($n=44$) el riesgo estaba aumentado (HR =1.59, 95% CI 1.06–2.37, HR=2.60, 95% CI 1.60–4.24, respectivamente). El riesgo aumentó con la exposición acumulada a anestésicos ($p=0.016$). La incidencia estimada de alteraciones del desarrollo a los 19 años fue de 20,0% (IC del 95%: 18,8% a 21,3%) en aquellos sin exposición a la anestesia y 20,4% (IC 95% 16,3% a 24,3%) en aquellos con una única exposición y 35,1% (IC95%: 26,2% a 42,9%) en aquellos con exposiciones múltiples. (7)

Informes de ensayos prospectivos informan que la exposición a sevoflurano de hasta una hora en la infancia, hasta las 60 semanas de edad postconcepcional no aumenta el riesgo de alteraciones en el desarrollo. Esto no implica que la anestesia sea segura en niños, ya que estos resultados no pueden ser extrapolados a todos los anestésicos ni a los niños prematuros. (8).

En un estudio con hermanos menores de 36 meses, expuestos a anestésicos, y que tenían entre 8 y 15 años al momento del estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en el coeficiente verbal ni en el rendimiento de las puntuaciones de cambio de coeficiente(9).

Seis millones de niños al año en Estados Unidos se exponen a procedimientos con anestesia general, de ellos un millón y medio son menores de 12 meses. El estudio PANDA (Evaluación de la Anestesia Pediátrica en el Neurodesarrollo) junto con los hallazgos preliminares del estudio GAS (Comparación de la Anestesia General y la Anestesia Espinal) proporcionan evidencia clínica de que una exposición única, relativamente breve a edad temprana a la anestesia general en niños sanos no es

probable que ocasione déficits clínicamente detectables en la función cognitiva global o trastornos serios de comportamiento (2). Estos hallazgos son consistentes con los datos en animales, que no han pronosticado un aumento del riesgo con exposiciones a la anestesia de menos de 3 horas. El estudio GAS aún no ha finalizado. La investigación también es necesaria para explorar los efectos sutiles posibles en el comportamiento, edades vulnerables de exposición, potenciales diferencias de género y variabilidad potencial entre los medicamentos anestésicos y protocolos específicos (2).

Sería recomendable, para considerar este alerta en la práctica clínica diaria, parece evitar aquellos procedimientos innecesarios con anestésicos generales en niños, principalmente menores de 3 años, realizar, en lo posible, procedimientos menores a 3 horas y fomentar alternativas para procedimientos quirúrgicos como lo es el uso de anestésicos locales como anestésicos y como coadyuvantes. Se debe además fomentar la notificación a los sistemas locales de farmacovigilancia, y continuar con la realización de estudios de uso y de seguridad de anestésicos en la población pediátrica.

Bibliografía:

1. Alerta FDA. La FDA aprueba cambios en la etiqueta para el uso de anestésicos generales y sedantes en niños pequeños. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557405.htm>
2. Alerta FDA. La FDA revisa los resultados en nuevas advertencias acerca del uso de anestésicos generales y sedantes en niños pequeños y mujeres embarazadas. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM534741.pdf>
3. Hurler M. Fármacos anestésicos generales. En: Farmacología Humana, Florez Beledo Jesus; 6ta. Edición. 2014
4. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth.* 2010 Dec;105 Suppl 1:i61-8
5. Graham M, Brownell M, Chateau D, Dragan R, Burchill C, Fransoo R. Neurodevelopmental Assessment in Kindergarten in Children Exposed to General Anesthesia before the Age of 4 Years: A Retrospective Matched Cohort Study. *Anesthesiology.* 2016;125(4):667-677.
6. Sukhminder J, Singh B, Smriti A, Gupta H. Perils of paediatric anaesthesia and novel molecular approaches: An evidence-based review. *Indian Journal of Anaesthesia* 2015;59 (5): 272-281
7. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early Exposure to Anesthesia and Learning Disabilities in a Population-Based Birth Cohort. *Anesthesiology.* 2009;110(4):796-804
- 8 Hansen T, Lonnqvist A. The rise and fall of anaesthesia-related neurotoxicity and the immature developing human brain; *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2016;60: 280–283
9. Sun L, Li G, Miller TL, Salorio C, Byrne M, Bellinger D et al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA.* 2016; 315(21): 2312–2320.