

Seguridad de la sedoanalgesia en Pediatría

A. Palacios Cuesta

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La prevención y el tratamiento del dolor utilizando anestésicos y analgésicos representa un componente esencial de nuestra práctica médica.

Además de por razones humanitarias y éticas, el uso de la anestesia permite realizar procedimientos de forma segura y efectiva y disminuye los efectos de la respuesta al estrés. Además el control del dolor es vital en algunas etapas de la vida en las que hay un rápido desarrollo cerebral dadas sus implicaciones a largo plazo en el neurodesarrollo. El dolor no tratado puede ocasionar una hiperalgesia de por vida debido a la neuroplasticidad.

Sin embargo agentes ampliamente utilizados para anestesia y analgesia pueden producir también efectos adversos en el cerebro en desarrollo, lo que resulta en una compleja situación de cálculo riesgo-beneficio.

Existe evidencia experimental que sugiere que la exposición a anestésicos puede ser perjudicial en periodos de rápida sinaptogénesis. El periodo de potencial vulnerabilidad del cerebro humano es más prolongado que para el de los animales, pero no se ha definido claramente la edad específica de riesgo.

La aplicabilidad de esta evidencia en la especie humana es todavía objeto de debate e investigación.

ANTECEDENTES

Durante los últimos 15 años, los potenciales efectos neurotóxicos de los fármacos usados en la inducción de la anestesia general y sedación cuando se administran a niños pequeños o indirectamente a través de mujeres embarazadas a fetos, han sido objeto de preocupación y materia de estudio.

Curiosamente el estudio de la neurotoxicidad de la anestesia ha seguido el camino opuesto al de la mayoría de patologías en el plano experimental. Tradicionalmente un síndrome clínicamente relevante en humanos es replicado en animales para su comprensión, y/o diagnóstico o tratamiento. Sin embargo la neurotoxicidad de los anestésicos fue descubierta en modelos animales hace décadas, mientras su síndrome clínico análogo en humanos todavía es incierto.

Estudios preclínicos en roedores y primates no humanos han mostrado que los fármacos usados en anestesia son neurotóxicos para el cerebro en desarrollo tras la exposición en el periodo neonatal. Esta neurotoxicidad se manifiesta como un aumento patológico en la apoptosis, aunque pueden contribuir otros efectos como alteración de la neurogénesis con alteraciones en la morfología de las dendritas y neuroinflamación. En algunos estudios animales, el daño anestésico se asocia con una alteración cognitiva y conductual que persiste a largo plazo.

Estos estudios aleatorizan animales recién nacidos sanos a exposición a anestésico o no, permitiendo establecer una relación causal entre la anestesia y el daño cerebral. Esta neurotoxicidad se ha observado con la exposición a drogas con similar mecanismo de acción como antiepilépticos y etanol. Los cambios son más importantes a mayor duración de la anestesia, y menores a mayor edad de los animales.

La relevancia clínica de estos hallazgos en la especie humana es desconocida, y muy debatida.

Todos los anestésicos y sedantes utilizados habitualmente se unen al receptor GABA (ácido gamma-amino-butiérico) o al receptor NMDA (N-metil-D-aspartato -subtipo del receptor de glutamato) para producir su efecto. Los que se unen al receptor GABA incluyen anestésicos volátiles, propofol, benzodiazepinas, barbitúricos, etomidato e hidrato de cloral. Los que se unen al receptor NMDA son el óxido nitroso y la ketamina. Debido a su mecanismo de acción, y a su interacción y efecto sobre la neurotransmisión normal es plausible considerar que estos agentes puedan tener efecto sobre la neuroapoptosis y la sinaptogénesis en el cerebro inmaduro que se encuentra en rápido desarrollo.

En 2003 Jevtovic-Todorovic y cols. expusieron ratas recién nacidas a óxido nitroso, isoflurano y midazolam durante 6 horas y encontraron un aumento de 20-60 veces de neuroapoptosis en múltiples regiones cerebrales. En la cohorte de animales que sobrevivieron, se observaron déficits de aprendizaje, de memoria y discriminación espacial a largo plazo.

Este trabajo es el punto de referencia para el creciente interés en determinar si la especie humana también se puede ver afectada por el problema de la neurotoxicidad de los anestésicos.

En los años siguientes se han publicado cientos de estudios en modelos animales, y prácticamente todos han replicado los resultados de cambios agudos neurodegenerativos y cambios neuroconductuales a largo plazo con todos los agentes con unión a receptores GABA y NMDA.

Estos modelos animales se han ampliado a primates no humanos, obteniendo resultados similares.

A pesar de los resultados consistentes y reproducibles de estos trabajos en modelos animales, dichos modelos tienen un número importante de limitaciones. Por ejemplo, la mayoría carecen de estímulo quirúrgico, por lo que la contribución del estrés quirúrgico, el dolor, la inflamación y el trauma tisular a la neurodegeneración no ha sido considerada. Además el dolor no tratado en modelos animales también conduce a un aumento de neuroapoptosis y neurodegeneración. Las diferencias en el desarrollo cerebral de las diferentes especies, los escasos datos acerca de la duración y número de exposiciones en estos trabajos también constituyen limitaciones importantes. Además, las discrepancias en la duración y los momentos de la exposición a anestésicos en relación a la gestación y/o momentos fundamentales de proliferación neuronal en humanos frente a animales, la diferente complejidad de las conexiones neuronales y funcionales de las especies y las medidas rudimentarias del estado cognitivo y funcional disponibles en estudios animales hacen difícil la extrapolación de resultados a la especie humana.

En definitiva, los datos disponibles de estudios preclínicos y clínicos en animales e investigación in vitro demuestran que, bajo condiciones experimentales, todos los anestésicos generales probados, incluyendo NMDA antagonistas y GABA agonistas tienen consecuencias neuroanatómicas

inmediatas y efectos funcionales a largo plazo en especies animales desde roedores a primates no humanos.

LA ALERTA DE LA FDA

El 14 de diciembre de 2016 la *US Food and Drug Administration* (FDA) emite una alerta o aviso de seguridad: nuevas advertencias acerca del uso de anestésicos generales y sedantes en niños pequeños y mujeres embarazadas, que pueden afectar al neurodesarrollo. Los fármacos implicados que se mencionan en la citada alerta y ordenados por orden alfabético son: desflurano, etomidato, halotano, isoflurano, ketamina, loracepam, metohexital, midazolam, pentobarbital, propofol y sevoflurano. El problema parece que se centra en pacientes de menos de 3 años, sometidos a cirugías de más de 3 horas o a sedaciones y/o anestésias repetidas.

La FDA ha empleado la palabra "puede", que indica posibilidad o probabilidad, por lo tanto no sugiere que dicho efecto vaya a producirse con seguridad en todos los pacientes, a falta de estudios clínicos para incluir una afirmación.

Esta advertencia afecta a un gran número de pacientes en todo el mundo, ya que anualmente se realizan millones de anestésias generales y sedaciones en pacientes pediátricos. Un estudio epidemiológico reciente realizado por Shi y cols. en Estados Unidos con una cohorte de 20.922 niños concluye que aproximadamente el 14.9% (1 de cada 7 niños) es expuesto a anestesia general en al menos una ocasión antes de los 3 años, y el 3,9% tuvo una anestesia prolongada (más de 3 horas) o múltiples exposiciones antes de esa edad.

Aunque la FDA no aporta evidencias clínicas consistentes, ya que no está fundamentada en ningún ensayo clínico realizado en humanos, ha generado una importante preocupación e interés científico, promoviendo incluso recientemente un editorial en el *NEJM* llamando a una reflexión serena sobre el tema.

Tanto en la mujer embarazada como en los neonatos, existe un claro consenso en realizar las intervenciones quirúrgicas absolutamente imprescindibles. A raíz de la alerta de la FDA, y hasta que se disponga de nueva información procedente de ensayos clínicos bien diseñados, existe preocupación por que se retrasen procedimientos quirúrgicos o diagnósticos que precisen anestesia, resultando en un peor pronóstico para los pacientes.

Además ha habido también algún editorial alertando de la influencia que esta alerta puede tener en el aprendizaje de técnicas por parte de anestésistas, cardiólogos, cirujanos, etc, que habitualmente realizan procedimientos quirúrgicos o intervencionistas durante su periodo de formación puesto que se hace hincapié en lo determinante que es el tiempo total de anestesia para la neurotoxicidad, y que por tanto debería ser el mínimo indispensable.

EVIDENCIA CIENTÍFICA

La preocupación acerca del potencial para producir neuroapoptosis y otros cambios neurodegenerativos en el cerebro en desarrollo de los anestésicos usados habitualmente ha hecho que se realicen multitud de estudios retrospectivos en niños pequeños, y algunos de estos estudios encuentran asociación entre la exposición a anestesia general en la infancia y problemas neuroconductuales posteriores. Esta asociación es particularmente evidente con exposiciones prolongadas o repetidas.

La mayoría de ensayos clínicos bien realizados en humanos hasta la fecha no consiguen establecer relación entre exposición a anestésicos generales en la edad pediátrica y neurotoxicidad.

En concreto hay varios estudios que demuestran que una anestesia aislada de corta duración no tiene efecto sobre el neurodesarrollo.

Una situación diferente, pero muy importante en el ámbito de los cuidados intensivos neonatales y pediátricos es la de muchos pacientes que precisan de la administración de fármacos sedantes, analgésicos o anestésicos, generalmente a dosis más bajas que para los procedimientos quirúrgicos pero durante tiempos prolongados para su adaptación a la ventilación mecánica, disminución del consumo de oxígeno, realización de procedimientos, etc.

En 2009, Wilder y cols. publicaron el primer estudio retrospectivo a gran escala de exposición a anestésicos en menores de 4 años, analizando posteriores problemas conductuales, de aprendizaje y neurodesarrollo en edad escolar. Con la exposición prolongada o repetida a anestesia se identificaban el doble de estos problemas en comparación con los niños no expuestos. Otros estudios europeos que hacen el diagnóstico de los problemas de aprendizaje basándose en las pruebas académicas estandarizadas en edad escolar no han encontrado dicha asociación.

Desde entonces se han publicados muchos estudios retrospectivos con resultados diferentes en cuanto a la asociación entre exposición a anestésicos y posteriores problemas neuroconductuales y de desarrollo.

Estudios retrospectivos poblacionales recientes encuentran que los niños sometidos a cirugía en edad preescolar tienen un riesgo aumentado de vulnerabilidad en el desarrollo precoz, aunque la diferencia entre expuestos y no expuestos es pequeña. Al contrario de lo que se pensaba, la edad inferior a dos años en la primera exposición y las cirugías múltiples no constituyen, según estos estudios, un factor de riesgo para alteraciones en el desarrollo.

A pesar de la falta de consistencia de los resultados de los múltiples estudios retrospectivos de cohortes publicados, sí parece que puede haber ciertos efectos en el pronóstico neurológico en los niños expuestos a anestésicos, especialmente con las exposiciones repetidas.

Existen dos estudios clínicos con un mejor diseño que han sido publicados recientemente y que aportan información relevante.

El estudio GAS (*General Anesthesia vs Spinal anesthesia*), que randomiza 722 niños menores de 60 semanas de edad postconcepcional, nacidos con más de 26 semanas de edad gestacional, a los que se les realiza una herniorrafia inguinal. 359 se intervienen con anestesia general (menos de 1 hora) con sevoflurano, frente a 363 que se intervienen con raquianestesia con bupivacaína. A los dos años, los scores Bayley-III resultaron idénticos para ambos grupos. El análisis de los resultados a los 5 años todavía no ha sido publicado.

El estudio PANDA (*Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment*) incluyó 105 pares de hermanos. Uno de los hermanos había sido anestesiado siendo menor de 3 años para reparación de hernia inguinal, y el otro no. Se realizó un completo análisis neurocognitivo posterior a la edad de 8-15 años. La novedad de este diseño es que minimiza las diferencias genéticas y socioeconómicas entre los grupos. Los scores de cociente intelectual eran prácticamente idénticos en ambos grupos.

De estos estudios se extrae la conclusión importante de que una exposición breve a anestesia no se asocia con un aumento de efectos adversos neurocognitivos.

Concluyen muchos autores, que otros factores biológicos, sociales, tienen mucho mayor impacto en el desarrollo neurológico que el régimen anestésico elegido.

NEUROPROTECCIÓN

La dexmedetomidina es un sedante/hipnótico que actúa en el sistema nervioso central como agonista selectivo alfa₂-adrenérgico. Produce hipnosis y ansiolisis mediante su unión a los receptores presinápticos del locus ceruleus del cerebro y analgesia en los receptores de la médula espinal. En la actualidad existe abundante literatura científica sobre el uso de dexmedetomidina en niños. Dado que no tiene interacción ni con los receptores GABA ni con los NMDA, es un fármaco atractivo para estudiar en el campo de la neurotoxicidad.

Sanders y cols. expusieron ratas recién nacidas a elevadas concentraciones de dexmedetomidina y no se observó un aumento de la neuroapoptosis. Posteriormente expusieron a un grupo diferente a isoflurano, en el que hubo un aumento de neuroapoptosis tras 6 horas de exposición. Cuando se añadía dexmedetomidina a isoflurano existía una reducción en la neuroapoptosis dosis-dependiente. Los resultados se correlacionaban con los resultados en las ratas adultas supervivientes en cuanto a memoria y orientación espacial. A partir de este estudio, se desarrolló la hipótesis de

que la dexmedetomidina no produce neuroapoptosis y que, cuando se asocia a las dosis estándar de anestésicos volátiles, puede disminuir tanto el daño neurodegenerativo agudo como los déficits a largo plazo.

Desde la publicación de este trabajo de Sanders en 2009, ha habido más trabajos que muestran resultados prometedores de los que se puede extraer la conclusión de que dosis clínicas de dexmedetomidina no parecen ser neurotóxicas y son potencialmente neuroprotectoras. Todo esto convierte a la dexmedetomidina en un fármaco atractivo para la realización de ensayos de neurotoxicidad anestésica. Existen dos estudios pilotos en marcha con dexmedetomidina como componente de la técnica anestésica, para determinar la seguridad y factibilidad como primer paso para planificar ensayos clínicos controlados aleatorizados en el futuro.

CONCLUSIONES

La mayoría de estudios bien realizados hasta la fecha no consiguen establecer relación entre exposición a anestésicos generales en la edad pediátrica y neurotoxicidad.

Estudios retrospectivos y ensayos clínicos en humanos indican que exposiciones cortas a anestesia y cirugía son seguras y no tienen efecto en el pronóstico neurológico a largo plazo.

En ausencia de alternativas, el impacto de la elección del fármaco anestésico es probable que tenga una relevancia limitada en humanos. La enfermedad subyacente, la intervención quirúrgica, el trauma y otros factores perioperatorios afectan más significativamente el pronóstico.

Por tanto, a la vista de la evidencia disponible, no parece que esté justificado restringir o posponer los procedimientos quirúrgicos que sean necesarios.

Ante la situación generada por la alerta de la FDA, aunque no se conoce si esta advertencia se trasladará también a las respectivas fichas técnicas en Europa, las Sociedades Científicas Médicas: SEDAR (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación), SECP (Sociedad Española de Cirugía Pediátrica), SECIP (Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos) y SENEo (Sociedad Española de Neonatología) han constituido un grupo de trabajo para analizar y clarificar la seguridad de estas técnicas. En un artículo publicado en conjunto concluyen que en el momento actual tanto la anestesia general como la sedación profunda deben seguir siendo consideradas como técnicas seguras, porque no existen evidencias de lo contrario en seres humanos.

Sin embargo, la ausencia de evidencias que nos permitan extrapolar los resultados experimentales a los seres humanos no nos permite ignorar el problema que se nos plantea.

Dexmedetomidina es un fármaco prometedor ya que parece no solo parece no producir neurotoxicidad, sino que puede tener un papel neuroprotector en combinación con otros agentes anestésicos.

A partir de ahora debería trasladarse el foco de la investigación al efecto de anestésicos prolongados o exposiciones repetidas, o al efecto de los anestésicos sobre cerebros vulnerables, como en el feto, en niños con cardiopatías congénitas, o en niños con situaciones quirúrgicas complejas

como hernias diafragmática. Además, el efecto de la sedación prolongada, deberá ser también analizada en investigaciones futuras.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Andropoulos DB. Effect of anesthesia on the developing brain: Infant and fetus. *Fetal Diagn Ther.* 2018; 43: 1-11
2. Jevtovic-Todorovic V, Hastman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci.* 2003; 23: 8776-882.
3. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiol.* 2009; 110: 796-804.
4. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, 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: 239-50
5. Sun LS, Li G, Miller TL, Salorio D, Byrne MW, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA.* 2016; 315: 2312-2320
6. Sanders RD, Xu J, Shu Y, Januszewski A, Halder S, et al. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology.* 2009; 110: 1077-1085
7. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and developing brains-implications of the FDA warning. *N Engl J Med.* 2017; 376: 905-7
8. Álvarez Escudero J, Paredes Esteban RM, Cambra Lasaosa FJ, Vento M, López Gil M, de Agustín Asencio JC, Moral Pumarega MT. More than 3 hours and less than 3 years: Safety of anaesthetic procedures in infants less than 3 years old subjected to surgery for more than 3 hours. *An Pediatr (Barc).* 2017; 87: 236.e1-6.
9. Shi Y, Hu D, Rodgers EL, Katusic SK, Gleich SJ, Hanson AC, et al. Epidemiology of general anesthesia prior to age 3 in a population-based birth cohort. *Pediatr Anesth.* 2018 [En prensa]. doi: 10.1111/pan.13359.
10. Graham MR, Brownell M, Chateau DG, Dragan RD, Burchill C, et al. Neurodevelopmental assessment in kindergarten in children exposed to general anesthesia before the age of 4 years. *Anesthesiology.* 2016; 125: 667-77.
11. O'Leary JD, Janus M, Duku E, Wijeyesundera DN, To T, Li P, et al. A population-based study evaluating the association between surgery in early life and child development at primary school entry. *Anesthesiology.* 2016; 125: 272-9.
12. Glatz P, Sandin RH, Pedersen NL, Bonamy AK, Eriksson LI, Granath F. Association of anesthesia and surgery during childhood with long-term academic performance. *JAMA Pediatr.* 2017; 171: e163470.
13. Hansen TG, Engelhardt T. Long-term neurocognitive outcomes following surgery and anaesthesia in early life. *Curr Opin Anesthesiol* 2018 [En prensa]. doi: 10.1097/ACO.0000000000000577.
14. Lin EP, Lee JR, Lee CS, Deng M, Loepke A. Do anesthetics harm the developing human brain? An integrative analysis of animal and human studies. *Neurotoxicol Teratol.* 2017; 60: 117-28.
15. Sottas CE, Anderson BJ. Dexmedetomidine: the new all-in-one drug in paediatric anaesthesia? *Curr Opin Anesthesiol* 2017; 30: 441-51.