

¿Qué hay de nuevo en pediatría de AP?

Anestesia y sedación en niños, ¿hay consecuencias a largo plazo?



M. S. Albi Rodríguez

Sección Neumología y Alergia Infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Gran cantidad de niños precisan anestesia general o sedación, tanto para realización de intervenciones quirúrgicas como pruebas de neuroimagen, procedimientos en urgencias o control del dolor. En muchas ocasiones las intervenciones no se pueden demorar y se tienen que realizar en los primeros años de vida.

En 2016 la US Food and Drug Administration (FDA) emitió un aviso de seguridad sobre el uso de anestésicos generales y sedantes en niños pequeños y mujeres embarazadas, modificado posteriormente en 2017¹, informando que “la exposición a estos medicamentos por largos periodos de tiempo o durante múltiples cirugías o procedimientos puede afectar negativamente el desarrollo cerebral en niños menores de 3 años”. Se decidió agregar en las secciones de embarazo y uso pediátrico de estos fármacos información sobre estudios en animales jóvenes y animales preñados, que demostraron que la exposición a anestésicos generales y sedantes durante más de 3 horas puede ocasionar pérdida generalizada de células nerviosas en el desarrollo cerebral, y estudios en animales jóvenes que indicaron que estos cambios resultaron en efectos negativos a largo plazo sobre el comportamiento o aprendizaje de los animales.

Aunque clínicamente no se han encontrado evidencias consistentes² se planteó la sospecha de que sedantes o anestésicos generales, junto a cambios fisiopatológicos debidos a la cirugía, especialmente la inflamación en general y la neuroinflamación en particular, podrían afectar la situación neurocognitiva de los pacientes pediátricos, especialmente vulnerables al tener un cerebro en desarrollo.

Estudios experimentales en animales, tanto en roedores como en primates, muestran defectos en la función sináptica y alteración en el desarrollo cognitivo, tanto en jóvenes como en adultos, sugiriendo que la exposición a anestésicos generales

puede causar afectación neuronal con consecuencias a largo plazo. Los estudios utilizan diferentes tipos anestésicos, realizan exposiciones durante periodos prolongados de tiempo que no se alcanzan en procedimientos habituales en humanos y no controlan posibles factores de confusión, como el hecho de que al analizar solo la exposición anestésica no se valora la posible inflamación asociada a la cirugía. Presentan también dificultad para monitorizar adecuadamente parámetros fisiológicos durante la anestesia que podrían condicionar la aparición de un posible daño cerebral. Los resultados no se pueden extrapolar a humanos, ya que la maduración cerebral humana no es comparable por un mayor tiempo de desarrollo y complejidad en el hombre, que permite una mayor neuroplasticidad.

Se han realizado estudios en humanos y en niños, con resultados variables, en ocasiones no concluyentes, que no dejan claro el riesgo potencial de la anestesia en el cerebro en desarrollo y las consecuencias en el aprendizaje. Los estudios en humanos presentan limitaciones importantes, la mayoría son estudios de cohortes observacionales, algunos retrospectivos, limitados a un único centro, con factores de confusión difícilmente controlables que pueden condicionar un peor efecto anestésico (como el tipo de intervención o patología subyacente médica). Hay que tener en cuenta, además, que no se puede contar con estudios anatomopatológicos que demuestren que hay muerte neuronal celular inducida por anestesia. A pesar de las variaciones en el diseño y la medida de resultado, los últimos estudios observacionales, de cohortes, no encuentran asociación o encuentran asociación mínima entre la exposición y las variables estudiadas, observándose en algunos que factores como el sexo o nivel de educación materno son incluso más influyentes, aunque respecto a exposiciones prolongadas o repetidas los datos no son tan claros³.

Cómo citar este artículo: Albi Rodríguez MS. Anestesia y sedación en niños, ¿hay consecuencias a largo plazo? Form Act Pediatr Aten Prim. 2019;12(4):211-2.

Frente a estos interrogantes se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado⁴ concluido recientemente. La revista *Evidencias en Pediatría* ha hecho una valoración crítica de este artículo y ha publicado un comentario asociado⁵.

Se trata de un ensayo clínico de equivalencia, enmascarado para el evaluador, aleatorizado y controlado, realizado a nivel internacional en 28 hospitales. Se somete a lactantes de menos de 60 semanas de edad posmenstrual, con más de 26 semanas de edad gestacional, a recibir anestesia regional despierto (grupo de control [GC]) o anestesia general con sevoflurano (grupo de intervención [GI]) para realizar una herniorrafia inguinal. Se trata de niños sin exposición previa a anestesia general, benzodiacepinas o factores de riesgo de lesión neurológica, excluyéndose también a pacientes con cardiopatías, ventilación mecánica, cromosomopatías y malformaciones congénitas. Como variable principal se midió, a los 5 años de edad, el cociente intelectual de la escala completa Wechsler de inteligencia para preescolares y escolares (FSIQ) (WPPSI-III), considerándose el margen de equivalencia clínica una diferencia de 5 puntos en la media. Encontraron en ambos grupos una puntuación media del FSIQ similar: 99,08 en el grupo de anestesia regional despierto y 98,97 en el grupo de anestesia general, con una diferencia en las medias (anestesia regional despierto menos anestesia general) de 0,23, lo que supone una fuerte evidencia de equivalencia. La duración media de la anestesia general fue de 54 minutos.

El estudio está bien diseñado, con grupos similares, controla bien varios factores de confusión (edad de cirugía o presencia de prematuridad) y la duración de la anestesia en ambos grupos fue similar, aunque la presencia de hipotensión y necesidad de fluidos difirieron (datos analizados en otras publicaciones, sin que parezca que pueda tener relevancia en la medida de resultado). Como hubo bastantes casos en los que se modificó el protocolo, 2 del GI y 73 del GC (acabando esos casos precisando anestesia general), se realizaron análisis por intención de tratar y por protocolo. El seguimiento fue aceptable (un 74%), sin aparentes diferencias entre ambos grupos. Compensan la pérdida de datos mediante análisis de imputación múltiple.

A pesar de la calidad del estudio hay aspectos que se deben tener en cuenta, como la ausencia de un grupo de control (niños no sometidos a ninguna intervención) y el hecho de que la generalización de resultados se ve limitada, ya que, al seleccionar niños intervenidos de hernia inguinal, la población era principalmente masculina.

Estudios previos, aunque observacionales, mostraron resultados similares: un estudio que compara niños sometidos a anestesia frente a hermanos no expuestos no encontró diferencias en la valoración cognitiva a los 8-15 años⁶, otro de co-

hortes de niños expuestos a anestesia antes de los 4 años solo encuentra diferencias mínimas en pruebas de inteligencia (0,97%) o su nota media escolar (0,41% menor) con mayores diferencias en niños sometidos a múltiples cirugías⁷.

Este estudio aporta datos tranquilizadores sobre el riesgo de una única anestesia general, mostrando igualdad en el desarrollo neurocognitivo a los 5 años, independientemente del tipo de anestesia utilizada.

Aunque el riesgo de efectos negativos en el desarrollo del niño aún está por determinar, actualmente no hay evidencia suficiente para que el tipo de anestesia o el momento de la cirugía se vea condicionada por la preocupación sobre la posible neurotoxicidad anestésica. Sería importante comprobar la evolución del desarrollo neurológico en edades posteriores (edad escolar y adolescencia), además de valorar el efecto de otros anestésicos diferentes y si esta equivalencia se modifica con el uso de varios anestésicos en el mismo momento o tras varias intervenciones. Son necesarios también estudios que valoren el efecto en niños con enfermedades médicas que los puedan hacer más susceptibles, además de diferenciarlo del posible efecto dependiente del tipo de intervención o cirugía realizada. Están en marcha estudios prospectivos, ensayos clínicos internacionales que aclararán todas estas cuestiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. La FDA revisa los resultados en nuevas advertencias acerca del uso de anestésicos generales y sedantes en niños pequeños y mujeres embarazadas. En: US Food and Drug Administration [en línea] [consultado el 10/12/2019]. Disponible en: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM534741.pdf
2. Álvarez Escudero J, Paredes Esteban RM, Cambra Lasaosa FJ, Vento M, López Gil M, de Agustín Asencio JC, *et al.* Más de 3 horas y menos de 3 años: seguridad de procedimientos anestésicos en menores de 3 años sometidos a cirugía de más de 3 horas. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87:236.e1-236.e6.
3. Lei S, Ko R, Sun LS. Neurocognitive impact of anesthesia in children. *Adv Anesth*. 2018;36:125-37.
4. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, *et al.* Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet*. 2019;393:664-7.
5. Albi Rodríguez MS, Cuestas Montañés E. La anestesia general inhalatoria única no afecta al neurodesarrollo en los niños. *Evid Pediatr*. 2019;15:35.
6. 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.
7. Glatz P, Sandin RH, Pedersen NL, Bonamy AK, Ericsson LI, Granath F. Association of anesthesia and surgery during childhood with long-term academic performance. *JAMA Pediatr*. 2017;171:e163470.