ACTUALIZACIÓN SOBRE NEUROTOXICIDAD Y DESARROLLO NEUROCOGNITIVO EN ANESTESIA PEDIÁTRICA.

IRENE LEÓN CARSÍ (FEA)
LAURA GINER CRESPO-AZORÍN (MIR 3)

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

¿Cúales son las tendencias actuales?

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe

*Walid Habre, Nicola Disma, Katalin Virag, Karin Becke, Tom G Hansen, Martin Jöhr, Brigitte Leva, Neil S Morton, Petronella M Vermeulen, Marzena Zielinska, Krisztina Boda, Francis Veyckemans, for the APRICOT Group of the European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network**

Marzo'17

261 Hospitales, 238 ciudades, 33 países europeos.

Datos recogidos durante 2 semanas (entre Abril'14 y Enero '15)

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

- Se documentaron TODOS LOS EVENTOS ADVERSOS:
  - Tº DE OCURRENCIA.
  - Tratamiento
  - Resultado inmediato.

REGISTRO

- Detalles completos del historial del paciente
- Tipo de procedimiento
- Manejo anestésico y de la vía respiratoria.
- Analgesia regional
- Experiencia del equipo de anestesia a cargo.
- Atención postoperatoria (hasta 60 min).

RESULTADOS APRICOT

30 874 participantes con 31 127 procedimientos anestésicos.

¡OJO! 188 niños >1 procedimiento anestésico durante el período de inclusión de 2 semanas

Edad media 6 años

Neonatos: 361 (1,2%)
Infantes (28d -1 a): 2912 (9,4%)
Pre-escolares (1-5 a): 13 463 (43%)
Escolares (6-12 a): 9229 (30%)
Adolescentes (13-15 a): 4908 (16%)

ASA I	18 883 (60·7%)
ASA II	8739 (28·1%)
ASA III	2987 (9·6%)
ASA IV	498 (1·6%)
ASA V	12 (0·04%)

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

RESULTADOS APRICOT

- INDUCCION INHALATORIA: Niños más pequeños (4-5 a)
- INDUCCION INTRAVENOSA: años más mayores (7-8 a)

1478 niños (4,8%) tuvieron eventos críticos severos

RESULTADOS APRICOT

Incidencia estimada de eventos críticos severos perioperatorios: **5,2%**

**Significativamente mayor durante la anestesia general que en la sedación.

**Menor cuando la anestesia se realizó fuera de la sala de operaciones.

**El 17% fue en tratamientos posteriores a la anestesia.

Ningún niño murió durante el período perioperatorio

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

	Laryngospasm (n=368)	Bronchospasm (n=371)	Bronchial aspiration (n=29)	Stridor (n=208)
Time of occurrence, n (%)				
Induction	132 (35·0%)	118 (29·5%)	13 (41·9%)	..
Maintenance	69 (18·2%)	99 (24·7%)	8 (25·8%)	..
Awakening	165 (43·6%)	167 (41·7%)	8 (25·8%)	157 (70%)
Post-anaesthesia care unit	12 (3·2%)	16 (4·0%)	2 (6·5%)	67 (30%)
Treatment, n (%)				
Propofol	255 (52·5%)	..	..	..
Succinylcholine	69 (14·2%)	..	..	..
Intubation/prolonged intubation	73 (15·1%)	56 (12·1%)	4 (9·3%)	..
Bronchodilators	..	224 (48·3%)	13 (30·2%)	..
Epinephrine	..	19 (4·1%)	..	54 (23·3%)
Deepening anaesthesia	..	85 (18·3%)	..	..
Bronchotracheal suction	..	..	23 (53·5%)	..
Antibiotics	..	..	2 (4·7%)	..
CPAP	..	..	1 (2·3%)	84 (36·2%)
Intravenous steroids	..	..	..	31 (13·4%)
Other treatments	88 (18·1%)	80 (37·3%)	..	63 (27·1%)
Outcome, n (%)				
Uneventful	358 (97·1%)	216 (57·0%)	18 (54·6%)	198 (95·2%)
Intubation/prolonged intubation	9 (2·4%)	11 (2·9%)	4 (12·1%)	9 (4·3%)
Pulmonary oedema	1 (0·3%)	..	..	..
Hypoxaemia	..	145 (38·3%)*	10 (30·3%)	..
Admission to intensive care unit	..	2 (0·5%)	..	..
Pneumonia	..	..	1 (3·0%)	..
Tracheostomy	..	..	..	1 (0·5%)
Other	..	5 (1·3%)	..	..

Data are n (%); there were some repeated events. Airway interventions include application of CPAP, PEEP, or oxygen. CPAP=continuous positive airway pressure. PEEP=positive end-expiratory pressure. *Hypoxaemia defined as oxygen saturation less than 90%.

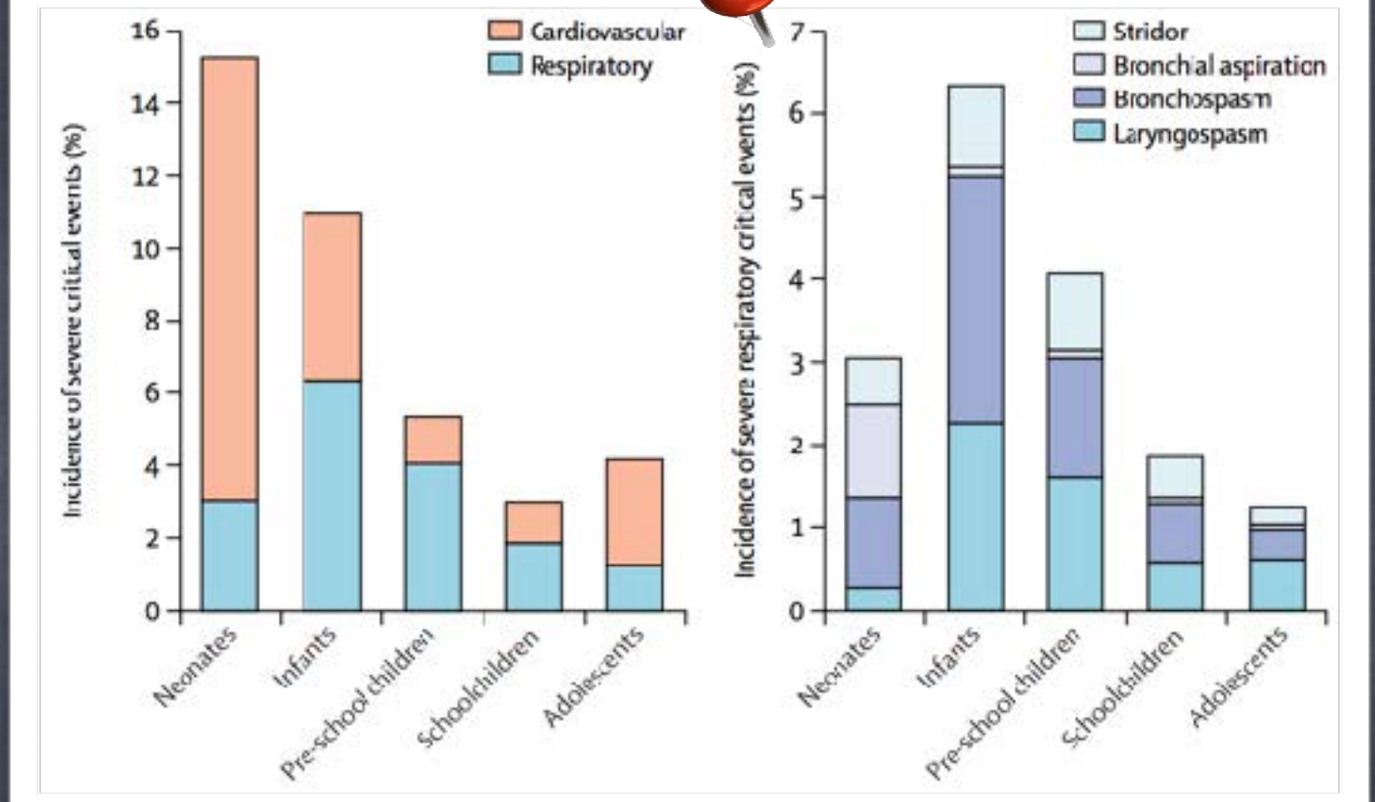
S uada

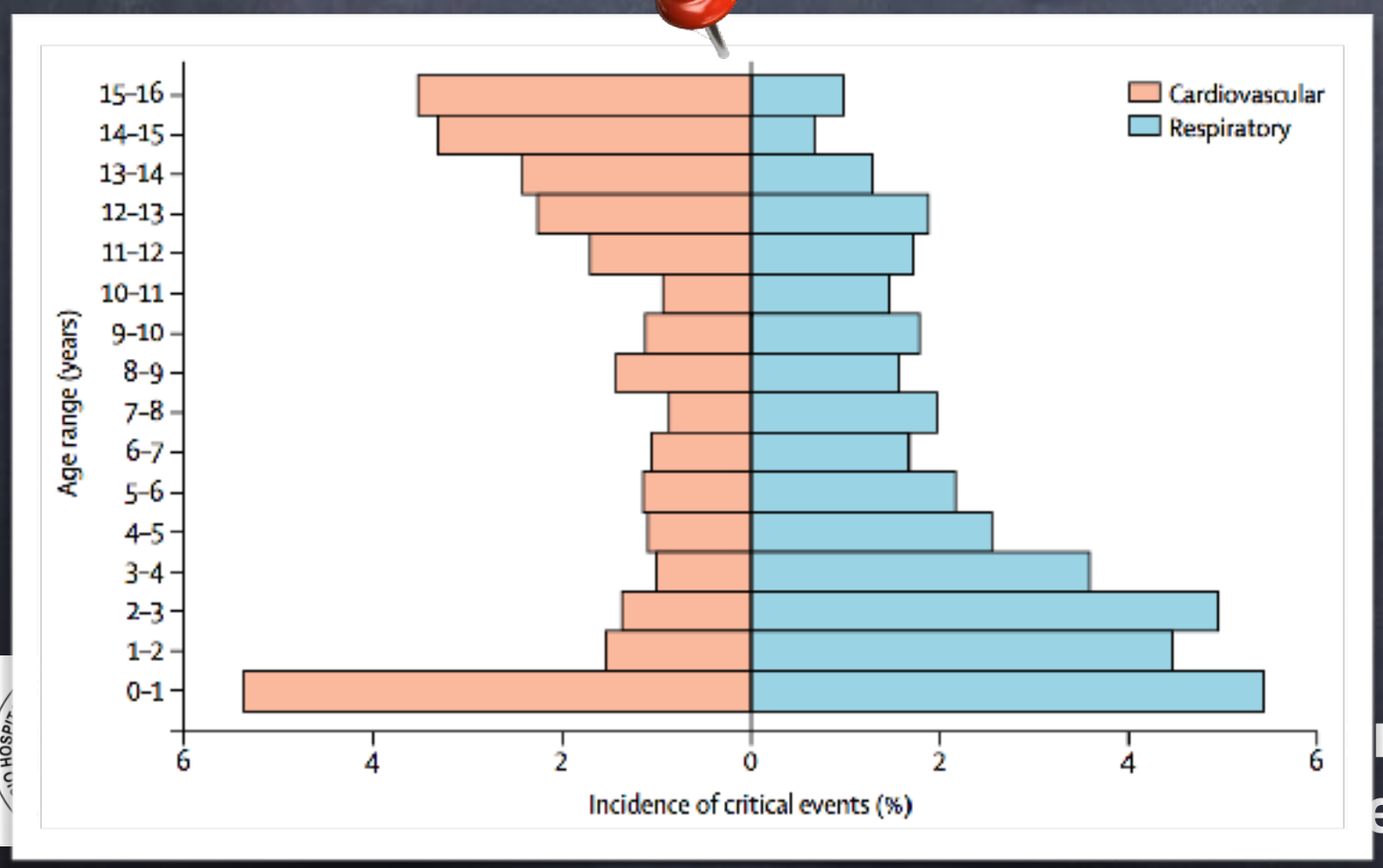
Valencia 25 de Septiembre de 2017

	Severe cardiovascular events (n=549)
Time of occurrence, n (%)*	
Induction	143 (21·9%)
Maintenance	454 (69·4%)
Awakening	32 (4·9%)
Post-anaesthesia care unit	25 (3·8%)
Type of event, n (%)†	
Bleeding	112 (16·0%)
Arrhythmia (all)	136 (19·5%)
Arrhythmia (bradycardia)	86 (12·3%)
Arrhythmia (ventricular tachycardia)	2 (0·3%)
Arrhythmia (ventricular fibrillation)	1 (0·2%)
Hypotension	384 (54·9%)
Vasodilation	37 (5·3%)
Hypertension	7 (1·0%)
Cardiac dysfunction	4 (0·7%)
Myocardial ischaemia	2 (0·3%)
Miscellaneous	14 (2·0%)
Treatment, n (%)‡	
Fluid resuscitation	316 (33·7%)
Blood products	124 (13·3%)
Fluids and blood products§	29 (3·1%)
Vasopressors	301 (32·4%)
Fluids/blood products and vasopressors§	185 (19·7%)
Atropine	138 (14·7%)
Defibrillation	8 (0·9%)
Other treatments	51 (5·5%)
Outcome, n (%)¶	
Uneventful	560 (94%)
Cardiac arrest	8 (1·3%)
Coagulopathy	19 (3·2%)
Extracorporeal membrane oxygenation	2 (0·3%)
Myocardial ischaemia	1 (0·2%)
Admission to intensive care unit	5 (0·8%)
Reoperation for haemostasis	2 (0·3%)

	Drug errors (n=49)
Time of occurrence, n (%)*	
Induction	22 (44%)
Maintenance	22 (44%)
Awakening	5 (10%)
Post-anaesthetic care unit	1 (2%)
Type of events, n (%)	
Wrong dose	29 (59·2%)
Wrong drug	8 (16·3%)
Wrong site of administration	12 (24·5%)
Wrong site of femoral block	1 (2·0%)
Subcutaneous administration of drugs	7 (14·0%)
Fluid extravasations	4 (8·0%)
Treatment, n (%)	
None	42 (85·7%)
Naloxone	5 (10·2%)
Diuretics	1 (2·0%)
Fluid resuscitation	1 (2·0%)
Outcome, n (%)	
No sequelae	16 (32·7%)
Minor sequelae	32 (65·3%)
Major sequelae†	1 (2·0%)

*For one patient, drug error was reported during induction and maintenance and for another, during maintenance and awakening. †Patient was admitted to the intensive care unit after receiving epinephrine instead of atropine with neostigmine.





rmación Continuada
embre de 2017

RESULTADOS APRICOT

La incidencia de eventos críticos cardiovasculares y respiratorios fue **significativamente mayor en recién nacidos (0-1 mes) e infantes (1 mes a 1 año)**, siendo los neonatos los que presentaron la mayor tasa de complicaciones cardiovasculares (12%)

Los eventos críticos severos ocurrieron significativamente más frecuentemente con el aumento de la categoría de riesgo ASA

No se informaron eventos críticos neurológicos después de la analgesia regional, y la mayoría de los otros no se pudo relacionar con el manejo de la anestesia.

RESULTADOS APRICOT

EDAD: FR para efectos adversos respiratorios, con un **riesgo reducido de 12% para los episodios críticos severos respiratorios por cada año creciente**.

Hª prematuridad: ↑ riesgo relativo de aparición de complicaciones respiratorias.

Tanto la **inducción por inhalación como el manejo de las vías respiratorias** *(uso de TET, ML o ambos)* se **asociaron significativamente con un mayor riesgo de eventos críticos graves respiratorios**.

PAPEL PROTECTOR ANESTESIOLOGO EXPERIMENTADO

↓ *2% EVENTOS CRÍTICOS.* *(++ EVENTOS CARDIACOS)*

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

¿COMO PUEDE AFECTAR LA AG EN EL DESARROLLO NEUROCOGNITIVO?

¿DE DÓNDE NOS VIENE LA PREOCUPACIÓN?

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Comunicado de la FDA sobre la Seguridad de los Medicamentos

La FDA revisa los resultados en nuevas advertencias acerca del uso de anestésicos generales y sedantes en niños pequeños y mujeres embarazadas

2009. SMARTTOTS (FDA + IARS): PUBLICA LA PRIMERA ADVERTENCIA SIN EVIDENCIA CIENTIFICA

Basado en estudios animales.

2014. SMARTTOTS: Revisa nuevos estudios: Hay suficiente evidencia científica como para RECOMENDAR que los procedimientos quirúrgicos realizados bajo AG fueran evitados en niños < 3 años de edad, cirugías > 3horas, reiterativas y embarazadas del 3º trimestre, a menos que la situación sea urgente o potencialmente dañina.

PANDA

GAS

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

CIRUGIAS NO DEMORABLES

POTENCIALMENTE MORTALES	NO POTENCIALMENTE MORTALES NO DEMORABLES	NO DEMORABLES EN EMBARAZADAS
Atresia esofágica	Labio leporino	Apendicitis
Hernia diafragmática	Testiculo no descendido	Colecistitis
Malformaciones cardiacas congénitas		Politraumatismo
Estenosis piloro		
Gastrosquisis Onfalocele		
Vólvulo intestinal		
Lesión pulmonar congénita		

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

2016. CAMBIO ETIQUETADO 11 ANESTÉSICOS GENERALES y MEDICAMENTOS SEDANTES:

- TODOS los Halogenados
- Propofol
- Ketamina
- Barbitúricos
- Benzodiazepinas.
- Etomidato

NO se ha demostrado que uno sea más seguro que otro.

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

¿CON QUE GRADO DE EVIDENCIA CIENTÍFICA?

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

Primeros estudios PUBLICADOS sobre este tema: basados en animales

Science. 1999 Jan 1;283(5398):70-4.

Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain.

Ikonomidou C[1], Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, Tenkova TI, Stefovska V, Turski L, Olney JW.

Toxicol Sci. 2002 Jul;68(1):9-17.

Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity.

Haberny KA[1], Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Hanig JP, Slikker W Jr.

EVIDENCIA CIENTÍFICA de que **hallazgos de laboratorio en roedores de 7 días** proporcionan evidencia de la SUSCEPTIBILIDAD HUMANA a la **neurotoxicidad inducida por la anestesia desde el 3º trimestre del embarazo hasta el 2º año.**

Br J Anaesth. 2014 Sep;113(3):443-51. doi: 10.1093/bja/aet469. Epub 2014 Jan 14.

Brain regional vulnerability to anaesthesia-induced neuroapoptosis shifts with age at exposure and extends into adulthood for some regions.

Deng M[1], Hofacer RD[2], Jiang C[3], Joseph B[3], Hughes EA[3], Jia B[4], Danzer SC[5], Loepke AW[3].

Author information

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

Existen VARIOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES RETROSPECTIVOS en neonatos que se someten a cirugías mayores con AG que demuestran deterioro en el desarrollo neurologico.

LIMITACIONES: diseño del estudio, efectos de la enfermedad concomitante y el impacto del procedimiento quirúrgico.

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

Varios de los estudios presentan un aumento de las inquietudes en cuanto a que las **exposiciones más largas o repetidas** **puedan contribuir a diversos problemas cognitivos y de comportamiento,** incluyendo diagnósticos relacionados con el **retraso en el desarrollo neurológico**, **discapacidades de aprendizaje** y el **trastorno de déficit de atención con hiperactividad**

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

ESTUDIO PANDA

- Estudio COHORTES OBSERVACIONAL.
- Evaluó si una ÚNICA exposición a AG en menores de 3 años tenia efectos en el desarrollo neurocognitivo a largo plazo.

NO HUVO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS en cuanto a COEFICIENTE INTELECTUAL.

EXPUESTOS	NO EXPUESTOS
105	105 (hermanos biológicos)

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

ESTUDIO GAS

- Multicéntrico internacional.
- Aleatorio. Controlado.
- Compara los resultados del desarrollo neurocognitivo entre AG inhalatoria o AR con sedación.
- Niños <60 semanas.
- Reparación de hernia inguinal.

Los resultados iniciales de 2 años de seguimiento se publicaron en enero de 2016

AG: 294	AR: 238

NO HUVO DIFERENCIAS

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

FISIOPATOLOGIA

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

Anesthesia and the developing brain: are we getting closer to understanding the truth?
Vesna Jevtovic-Todorovic

Anesthetic Neurotoxicity — Clinical Implications of Animal Models

Bob A. Rappaport, M.D., Santhanam Suresh, M.D., Sharon Hertz, M.D., Alex S. Evers, M.D., and Beverley A. Orser, M.D., Ph.D.

REVIEW ARTICLE

General Anesthesia and Young Brain: What is New?

Vesna Jevtovic-Todorovic, MD, PhD, MBA and Ansgar Brambrick, MD, PhD†*

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

DÉFICIT EN LA SINAPTOGÉNESIS

- Formación de conexiones (sinapsis) entre neuronas.
- En el ser humano ocurre desde el 3º trimestre hasta los 3 primeros años de vida, ocurriendo con mayor rapidez desde los 2 primeros meses post-natales hasta los 2 años.
- Empieza con el crecimiento de los axones y ramificación intensa de las dendritas, posteriormente se establecen conexiones interneuronales.

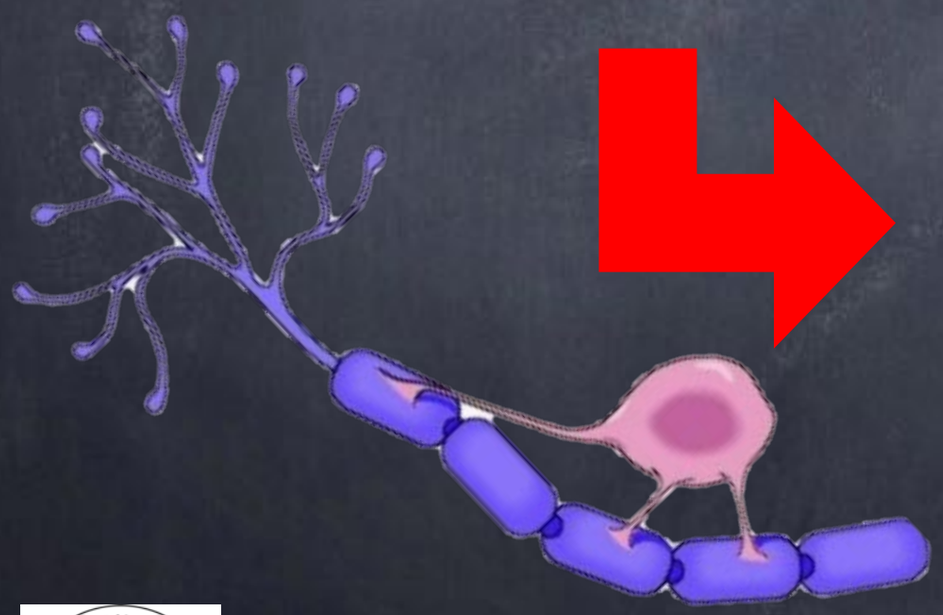
La activaci[illegible]al y la neurotransmisi[illegible] procesos FUNDAMENTALES [illegible]ptogenesis.

Anestésicos hipnóticos

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

DÉFICIT MIELINIZACION AXONAL

** Los oligodendrocitos, que son necesarios para la mielinización en la sustancia blanca del SNC, se someten a la apoptosis inducida por AG.



DÉFICIT EN LA MIELNIZACIÓN podría explicar parcialmente los problemas asociados a AG con el desarrollo neurocomportamental.

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

ALTERACIÓN FORMACIÓN CITOESQUELETO

En estudios animales se ha visto que los halogenados interfieren en las vías de señalización para la formación del citoesqueleto en las células gliales y neuronas inmaduras.

APOPTOSIS CELULAR

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

¿COMO AFECTA CADA HIPNÓTICO/SEDANTE POR SEPARADO?

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

BENZODIACEPINAS

<u>NO se identificaron estudios que demostraran degeneración neuronal</u> o función neurocognitiva anormal en niños pequeños **después de una breve sedación con benzodiazepinas.**

NO hay información sobre el resultado neurocognitivo a largo plazo disponible en niños pequeños, mientras que ***<u>se han reportado anomalías neurológicas transitorias</u>***, generalmente asociadas a síntomas de abstinencia en **niños sedados con Midazolam tiempo prolongado (en UCI).**

¡OJO! Los datos actualmente disponibles en animales **<u>apoyan un aumento dependiente de la dosis en neurodegeneración</u>** después de la administración en roedores.

<u>Sin embargo, las pruebas neurocognitivas no revelan secuelas neurológicas a largo plazo.</u>

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

PROPOFOL

AFECTACION NEUROCOGNITIVA tras administración de Propofol NO se ha estudiado formalmente en niños pequeños

Anesthesiology 2007; 107:427–36
Copyright © 2007, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Neonatal Exposure to a Combination of N-Methyl-D-aspartate and γ-Aminobutyric Acid Type A Receptor Anesthetic Agents Potentiates Apoptotic Neurodegeneration and Persistent Behavioral Deficits

Anders Fredriksson, M.D., Emma Pontén, M.D., D.E.E.A.,** Torsten Gordh, M.D., Ph.D.,† Per Eriksson, Ph.D.‡*

Selective Toxicity of the General Anesthetic Propofol for GABAergic Neurons in Rat Brain Cell Cultures

P. Honegger and J.-M. Matthieu
Institute of Physiology, University of Lausanne (P.H.), and Department of Pediatrics, University Medical

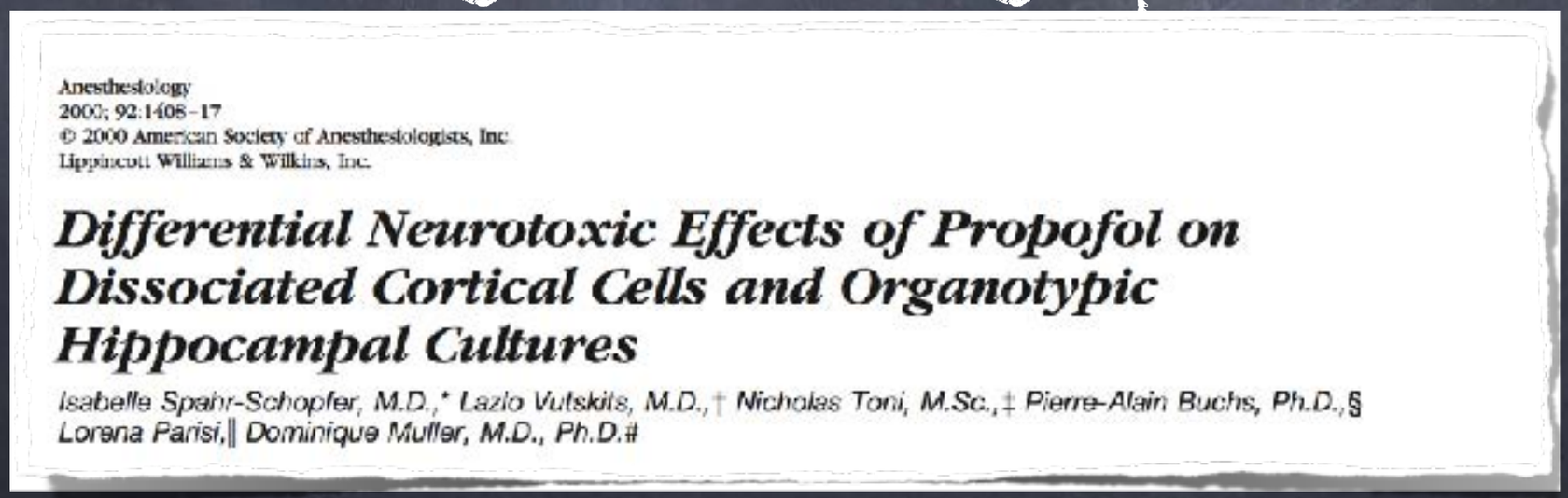
GABAergic Mechanism of Propofol Toxicity in Immature Neurons

Sibel Kahraman, MD, Susan L. Zup, PhD, Margaret M. McCarthy, PhD, and **Gary Fiskum, PhD**
Department of Anesthesiology, Physiology and Program in Neuroscience, University of Maryland, Baltimore, MD, USA

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

PROPOFOL

Ningún estudio prospectivo ha examinado los efectos del propofol sobre la estructura neuronal y los resultados neurocognitivos en niños pequeños, mientras que varios informes de casos detallan anomalías neurológicas a corto plazo sin deterioro neurocognitivo a largo plazo



Anesthesiology
2000; 92:1408–17
© 2000 American Society of Anesthesiologists, Inc
Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Differential Neurotoxic Effects of Propofol on Dissociated Cortical Cells and Organotypic Hippocampal Cultures

Isabelle Spahr-Schopfer, M.D., Lazlo Vutskits, M.D.,† Nicholas Toni, M.Sc.,‡ Pierre-Alain Buchs, Ph.D.,§ Lorena Parisi,‖ Dominique Muller, M.D., Ph.D.#*

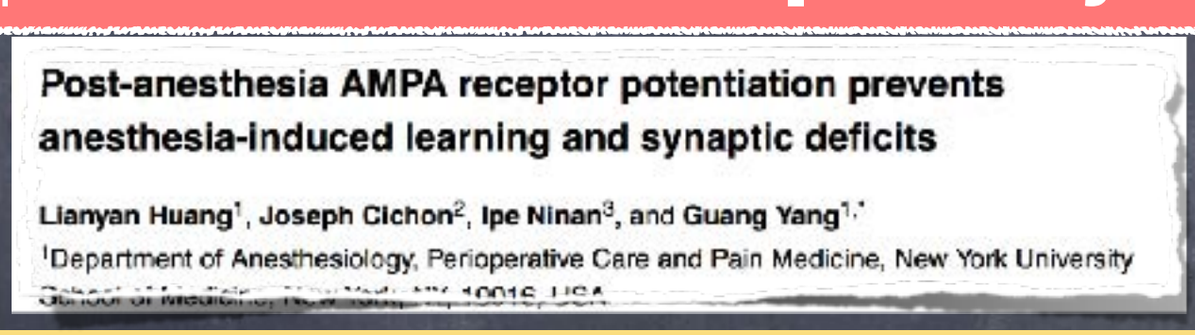
SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

KETAMINA

SOLO EN RATONES

Los ratones requieren dosis más altas de ketamina que los seres humanos para lograr el mismo efecto anestésico.

SE HA DEMOSTRADO que las exposiciones **MÚLTIPLES** (20 mg / kg de ketamina) producen **deterioro del aprendizaje MOTOR.**

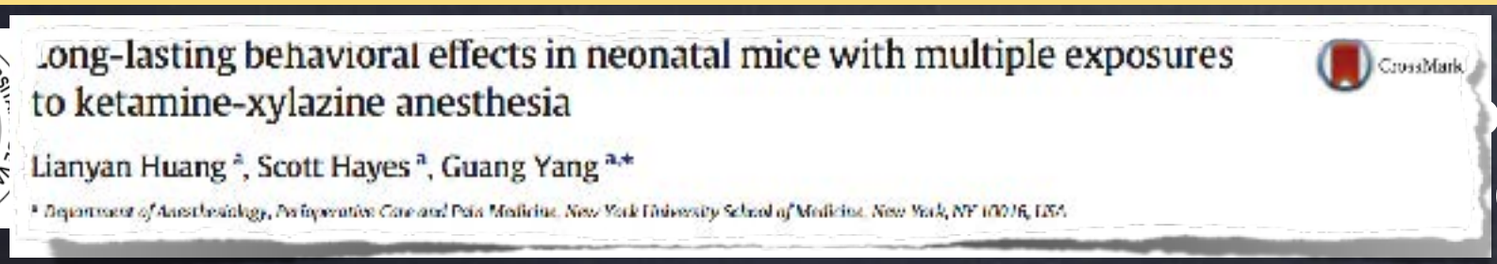


Post-anesthesia AMPA receptor potentiation prevents anesthesia-induced learning and synaptic deficits

Lianyan Huang[1], Joseph Cichon[2], Ipe Ninan[3], and Guang Yang[1,*]

[1]Department of Anesthesiology, Perioperative Care and Pain Medicine, New York University

SE HA DEMOSTRADO que **MÚLTIPLES** exposiciones producen **déficit en el reconocimiento de objetos nuevos**, **sociabilidad** y la **respuesta contextual al miedo**



Long-lasting behavioral effects in neonatal mice with multiple exposures to ketamine-xylazine anesthesia

Lianyan Huang [a], Scott Hayes [a], Guang Yang [a,*]

[a] Department of Anesthesiology, Perioperative Care and Pain Medicine, New York University School of Medicine, New York, NY 10016, USA

n Continuada
de 2017

SEVOFLUORANO

Han sido descritas **ALTERACIONES DEL COMPORTAMIENTO POSTOPERATORIO PREVOCES** *(rabietas, trastornos del sueño y pérdida de apetito).* **¡¡TRANSITORIAS!!**

NO SE HA REALIZADO EVALUACION NEUROGNITIVA A LARGO PLAZO

Puede conducir a anomalías EEG y convulsiones, especialmente cuando se administra sin sedación preoperatoria y con ventilación controlada, en lugar de respiración espontánea.

Postoperative behavioral changes following anesthesia with sevoflurane

AIDEEN KEANEY MB FRCA, DARA DIVINEY MB FFARCSI, SINEAD HARTE MB FRCA AND BARRY LYONS MB FFARCSI

Department of Anaesthesia & Critical Care Medicine, Our Lady's Hospital for Sick Children, Crumlin, Dublin, Ireland

SARTD-CH
Va

Anesthesiology 2006; 102:720–6 © 2006 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Sevoflurane versus *Halothane*: Postoperative Maladaptive Behavioral Changes

A Randomized, Controlled Trial

Zeev N. Kain, M.D., M.B.A.,* Alison A. Caldwell-Andrews, Ph.D.,† Megan E. Weinberg, M.A.,‡ Linda C. Mayes, M.D.,§ Shu-Ming Wang, M.D.,‖ Dorothy Gaal, M.D.,‖ Haleh Saadat, M.D.,‖ Inna Maranets, M.D.‖

RECOMENDACIONES

- VALORAR riesgo-beneficio de la necesidad de AG en niños pequeños y embarazadas.

¡¡SOBRE TODO SI PROCEDIMIENTO >3H O MÚLTIPLES PROCEDIMIENTOS EN MENORES 3 AÑOS!!

INFORMAR A LOS PADRES sobre los potenciales efectos adversos de la anestesia

RECOMENDAR que los procedimientos quirúrgicos realizados bajo AG fueran evitados en **niños < 3 años de edad**, **cirugías > 3horas**, **reiterativas** y **embarazadas del 3º trimestre.**

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017

gracias

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 25 de Septiembre de 2017