

REVISTA DE REVISTAS # 2Editor de sección: Héctor J. Lacassie¹**1) Clinical Evidence for Any Effect of Anesthesia on the Developing Brain.****Andrew J. Davidson, Lena S. Sun. Anesthesiology 2018;128: 840-853.** (Evidencia clínica de efectos de la anestesia en el neurodesarrollo).**Revisores: Juan Pablo Ghiringhelli y Mauricio Ibacache. Hospital Naval de Viña del Mar, Chile y División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.**

Recientemente la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) advirtió que el uso repetido y prolongado (mayor a tres horas) de anestesia general y sedación en niños menores de tres años o en mujeres embarazadas en el tercer trimestre, puede afectar el neurodesarrollo de los niños. Esta recomendación está basada mayoritariamente en estudios preclínicos, donde se estableció que la mayoría de los anestésicos modulan aspectos del neurodesarrollo. Por ejemplo, dosis de 75 mg/kg de propofol en ratas provoca un daño marcado de neuroapoptosis y una significativa reducción en la densidad neuronal. Sin embargo, existe incertidumbre en cómo estos hallazgos en animales los podemos extrapolar a escenarios clínicos humanos. El objetivo de esta revisión es evaluar críticamente la evidencia en estudios humanos, considerando el desenlace utilizado, el tipo y poder de cada estudio, la duración de exposición y los esfuerzos para reducir los factores confundentes de la cirugía y el paciente.

Métodos: Revisión narrativa. Los estudios se dividieron según el desenlace a evaluar: 1) rendimiento académico y preparación escolar; 2) diagnóstico de trastorno del comportamiento o aprendizaje, especí-

ficamente del trastorno déficit atencional e hiperactividad (TDAH) y autismo; 3) anomalías de tests neurocognitivos.

Resultados: 1) Algunas cohortes retrospectivas a gran escala demuestran que existe una leve disminución en el rendimiento académico y test de preparación escolar. Concomitantemente existe evidencia de mayor asociación con múltiples exposiciones. El estudio Barthel's, en gemelos monocigóticos no evidenció diferencias; 2) La cohorte de la Clínica Mayo señala que hay un aumento en el riesgo de trastorno del aprendizaje y TDAH con exposición a múltiples anestésicos antes de los 2 años. Sin embargo, la cohorte de Ko, con mayor número de pacientes, señala que no hay evidencia de riesgo de TDAH y autismo con la exposición anestésica; 3) la evidencia es mixta para asociación entre exposición anestésica y déficit en tests neuropsicológicos. El estudio PANDA, con buen diseño y que utilizó controles con hermanos para disminuir factores confundentes no evidenció diferencias en el coeficiente intelectual entre los 8 - 15 años. El único ensayo clínico aleatorizado, el GAS trial, donde se distribuyeron niños bajo 60 semanas post conceptionales para cirugía de hernia inguinal para anestesia espinal despiertos vs anestesia general con sevoflurano, no evidenció diferencias en el neurodesarrollo a los 2 años, medidos por el test de Bailey.

Conclusiones: La evidencia en estudios clínicos humanos de asociación entre exposición anestésica en la infancia temprana y alteraciones del neurodesarrollo es mixta. La mayoría corresponden a cohortes retrospectivas y en muchos de ellos se señala que hay un riesgo adicional muy pequeño para rendimiento académico menor y desarrollo posterior de trastorno del comportamiento (TDHA). Pero la alta probabilidad de factores confundentes en estos estudios deja esta evidencia como "muy débil". Existe fuerte evidencia que una exposición anestésica única y breve es segura en niños.

En resumen, se debe estar familiarizado con estas

¹ División de Anestesiología, Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 21 de mayo de 2018

Aceptado: 30 de junio de 2018

ORCID

<https://orcid.org/0000-0001-5758-4113>

Correspondencia:

Héctor J. Lacassie

Email: Hlacassie@gmail.com

interrogantes ya que esta información está al alcance de los padres. Es importante saber de dónde vienen las recomendaciones de la FDA, ya que en algunos estudios se utilizan mayores dosis por períodos más prolongados que lo habitual, siendo difícil extrapolarla a la práctica anestésica diaria. Si bien es cierto que muchas cohortes señalan diferencias estadísticamente significativas, no son clínicamente importantes dada la magnitud. Los estudios GAS, PANDA y Barthel's, por el hecho de ocupar hermanos en el grupo control, representan claras ventajas en el control de factores confundentes, no evidenciando asociación alguna entre anestesia y neurodesarrollo.

2) Anesthetic and Pharmacologic Considerations In Perioperative Care of Obese Children. V. Chidambaran, A. Tewari y M. Mahmoud. J Clin Anesth 2018; 45: 39-50. (Consideraciones farmacológicas y anestésicas en el cuidado perioperatorio de niños Obesos).

Revisor: Ricardo Fuentes. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La prevalencia de la obesidad en los pacientes pediátricos va en aumento y es más frecuente que en pabellón nos veamos enfrentados a niños con obesidad, obesidad severa y otras morbilidades asociadas. El objetivo de este resumen es proporcionar una revisión narrativa actualizada de la influencia de los cambios fisiopatológicos generados por la obesidad en el manejo perioperatorio y especialmente en la dosificación de drogas de los niños obesos.

Los autores realizaron una búsqueda de manuscritos en MEDLINE y PubMed. Cuando no había información pediátrica incluyeron estudios de pacientes adultos. Hallazgos principales: la definición de obesidad está basada en percentiles específicos del índice de masa corporal dependiendo de la edad y género. Los precursores de las comorbilidades relacionadas con la obesidad en adultos se observan también en los niños obesos. Las comorbilidades respiratorias y cardiovasculares aumentan el riesgo perioperatorio en los niños obesos severos. La apnea obstructiva del sueño tiene una alta prevalencia y requiere de considerar usar técnicas que disminuyan el aporte de opioides y de una cuidadosa vigilancia en el posoperatorio. Se presentan los efectos de la obesidad sobre la farmacocinética de diferentes drogas anestésicas y analgésicas comúnmente usadas y se da recomendaciones sobre su dosificación. Los

autores concluyen que el manejo anestésico seguro de un niño obeso requiere una evaluación preoperatoria y un manejo perioperatorio cuidadoso adaptado a las comorbilidades y con precaución sobre las potenciales complicaciones del perioperatorio. Sin embargo, sigue siendo necesario mejorar las guías clínicas para estratificar el riesgo, dosificar las drogas y la planificación posoperatoria en este grupo de pacientes.

En resumen, este es muy buen artículo de revisión y contribuye a actualizar el conocimiento presente con respecto al cuidado perioperatorio de los pacientes pediátricos obesos.

3) Benefit versus Severe Side Effects of Opioid Analgesia: Novel Utility Functions of Probability of Analgesia and Respiratory Depression. Roozkrans M, van der Schrier R, Aarts L, Sarton E, van Velzen M, Niesters M, et al. Anesthesiology. 2018 Mayo;128(5): 932-42. (Beneficio *versus* efectos colaterales graves de la analgesia por opioides. Nueva función de utilidad de la probabilidad de analgesia y depresión respiratoria).

Revisor: Héctor J. Lacassie. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Los agonistas μ (μ) tienen alto riesgo de abuso, mal uso y adicción, además de alto riesgo de depresión respiratoria (por la alta expresión de receptores μ en el troncoencéfalo), lo que es especialmente relevante al sobredosificar o usar en combinación con otros depresores centrales.

Actualmente, hay una epidemia de prescripción de opioides para manejo del dolor no oncológico en Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.), Canadá y otros países, lo que se ha traducido en la ocurrencia de 165.000 muertes en los últimos 18 años en EE.UU. por esta causa.

Roozkrans y cols. reanalizan datos propios previamente publicados, del efecto analgésico y depresor respiratorio de alfentanil, para determinar la "utilidad" de producir analgesia sin depresión respiratoria significativa. Para ello utilizan una herramienta denominada "*Función de utilidad*", que no es una ecuación o cálculo definido, sino que más bien, una determinación de valor que representa los resultados "buenos" y "malos". Es una estrategia que complementa los tradicionales análisis de relación dosis-respuesta.

Los autores toman los datos de tres estudios previos y los analizan con el modelo de efectos mixtos no

lineales (NONMEM) para determinar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (analgesia y depresión respiratoria) de esa población, describiendo la variabilidad inter e intraindividual, para luego simular el comportamiento de alfentanil a diferentes concentraciones en sitio de efecto y en el tiempo, en poblaciones a gran escala. Con los resultados de la simulación van más allá, desarrollando la *Función de utilidad*, desde un valor único a cierta concentración en sitio de efecto o tiempo, a un continuo de valores en un gráfico de *Superficie de utilidad*.

Su metodología permitió una discriminación objetiva de efectividad de la droga. En este caso, alfentanil es un analgésico cuya concentración efectiva para analgesia en 50% de los pacientes (EC50 analgesia) es mayor que aquella para producir depresión respiratoria (EC50 depresión respiratoria: 98 vs 82 ng/ml). Esto significa que si logramos una concentración a sitio de efecto de alfentanil de 80 ng/ml, la probabilidad de lograr analgesia leve, sin depresión respiratoria es menos de 70%, mientras que para lograr analgesia en 50% de los pacientes sin que se produzca depresión respiratoria es de sólo 40%. Es decir, su aplicación requiere de la supervisión directa de un especialista y no debiera ser indicado como analgésico para ser consumido en forma ambulatoria.

Finalmente, la metodología permite la comparación gráfica con otras drogas (ej. alfentanil vs fentanyl), permitiendo percatarse en forma fácil del comportamiento relativo entre ellas. Para el caso de fentanyl, su comportamiento farmacodinámico será del todo comparable, a excepción de que es 70 a 80 veces más potente en términos de concentración a sitio de efecto.

En resumen, este es un buen trabajo que nos entrega una herramienta antigua pero revitalizada y mejorada, que aportará en la evaluación del beneficio en relación al riesgo de drogas en uso y aquellas por salir.

4) Dexmedetomidine Metabolic Clearance Is Not Affected By Fat Mass In Obese Patients. A. Rolle, S. Paredes, L. I. Cortínez, B. J. Anderson, N. Quezada, S. Solari y cols. *British Journal of Anaesthesia* 2018; 120: 969-977. (El clearance metabólico de dexmedetomidina no es afectado por la masa grasa en pacientes obesos).

Revisor: Augusto Rolle P. División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Este trabajo surge en base a responder preguntas nacidas desde un estudio realizado en nuestro centro, en el cual se caracterizó la farmacocinética de la dexmedetomidina en pacientes obesos (Cortínez y cols. Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 1501 - 8). Fueron reclutados 40 pacientes sometidos a cirugía digestiva, en los cuales se administró dexmedetomidina, en un esquema basado en el peso real. Como resultado del estudio, se observó que la farmacocinética de esta droga es caracterizada por un modelo de 2 compartimentos, escalados a masa libre de grasa (lean body weight). Como hallazgo adicional, no se observó una influencia negativa de la obesidad sobre su clearance metabólico cuando las dosis se ajustaron a masa libre de grasa y el flujo hepático fue una variable significativa en el clearance de dexmedetomidina.

En resumen, dados resultados del presente estudio, es posible afirmar que:

- 1) Un esquema óptimo de dosificación de dexmedetomidina debe considerar la masa magra de los pacientes, en vez de su peso real. Esta puede ser aproximada por fórmulas, tales como la fórmula de masa libre de grasa (Free fat mass, FFM).
- 2) El flujo hepático es una covariable relevante en el clearance metabólico de la dexmedetomidina, no así el daño histopatológico ni la funcionalidad hepática.