

ASOCIACION ENTRE USO DE ANESTESICOS INHALADOS Y DEFICIT EN  
NEURODESARROLLO EN NIÑOS

CARLOS ANDRES CALDERON TORRES

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION  
NEIVA - HUILA  
2014

ASOCIACION ENTRE USO DE ANESTESICOS INHALADOS Y DEFICIT EN  
NEURODESARROLLO EN NIÑOS

CARLOS ANDRES CALDERON TORRES

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al titulo de Especialista en  
Anestesiología y Reanimación.

Asesores:

DANIEL RIVERA TOCANCIPÁ,  
Medico Especialista en Anestesiología y Reanimación

JESÚS HERNÁN TOVAR,  
Medico Especialista en Anestesiología y Reanimación

NICOLÁS ARTURO NÚÑEZ GÓMEZ,  
Ps. Profesor, Doctor en Ciencias de la Salud

Colaboradores

Dra. Leidy Johana Montaña, MD  
Dra. María del Carmen Quiroga, PS.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION  
NEIVA - HUILA  
2014

**Nota de aceptación:**

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

-----  
Firma del presidente del jurado

-----  
Firma del jurado

-----  
Firma del jurado

Neiva, Junio del 2014.

**DEDICATORIA**

*A mis asesores y colaboradores,  
Porque su guía, experiencia y dedicación desinteresada  
Me permitió avanzar a pesar de la adversidad.*

*A mis compañeros de residencia,  
Porque saben que no hay éxito sin sacrificio*

*A mi familia,  
Por su acompañamiento silencioso  
Y atenciones constantes*

Carlos Andrés

## **AGRADECIMIENTOS**

El autor expresa sus agradecimientos a:

A todos mis profesores y docentes, por su crítica enriquecedora generadora de inquietudes siempre encaminadas al enriquecimiento de los conocimientos.

A mis asesores porque su orientación constante perfilo el modelo del presente estudio con único fin la excelencia.

A mis colaboradores porque su tiempo y esfuerzo fue indispensable en la difícil ubicación de los pacientes y en la recolección de los datos.

A mi asesor estadístico por su interés constante.

A mis padres y a mi familia, personas fundamentales en todos los aspectos de mi vida y sin los cuales no hubiera sido posible llegar hasta aquí. Gracias por su apoyo incondicional.

A todos los participantes, MIL GRACIAS!!!

**CONTENIDO**

	Pág.
INTRODUCCIÓN	14
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
2. ANTECEDENTES DE INVESTIGACION	17
3. OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GENERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4. DISEÑO METODOLOGICO	22
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	22
4.2 LUGAR	22
4.3 TIEMPO	22
4.4 POBLACIÓN UNIVERSO Y MUESTRA	22
4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
4.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
4.7 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR SESGOS	23
4.8 FLUJOGRAMA DE PROCESO INVESTIGATIVO	24
5. MARCO CONCEPTUAL	25
5.1 ANESTÉSICOS INHALADOS	25
5.2 MECANISMOS DE ACCIÓN	27
5.3 TEORÍA UNITARIAS BASADAS EN LÍPIDOS	27
5.4 PLASTICIDAD NEURONAL	36
5.5 RECIÉN NACIDO DE RIESGO NEUROLÓGICO	37
6. HIPOTESIS	39
6.1 HIPOTESIS ALTERNA H1	39

6.2	HIPOTESIS NULA H0	39
7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
8.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	41
9.	PRESUPUESTO	42
10.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43
11.	RESUTADOS	44
12.	DISCUSIÓN DE RESUTADOS	49
13.	CONCLUSIONES	51
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	52
	ANEXOS	59

## **LISTA DE TABLAS**

	Pág.
<b>Tabla 1</b> Asociación entre expuestos y no expuestos con coeficiente de inteligencia	44
<b>Tabla 2</b> Asociación entre halogenados, medicamentos y con coeficiente de inteligencia	45

## LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
<b>Grafica 1</b>	Porcentaje de uso de cada especie en experimentos de Neurodesarrollo	33

## LISTA DE FIGURAS

		Pág.
<b>Figura 1</b>	Asociación entre tiempo de exposición halogenados y coeficiente intelectual	46

## LISTA DE ANEXOS

		Pág.
<b>Anexo A</b>	Agentes farmacológicos usados en la anestesia del sujeto expuesto	60
<b>Anexo B</b>	Composición de la escala de wechler	62
<b>Anexo C</b>	Consentimiento informado	63
<b>Anexo D</b>	Operacionalización de variables	67

## **RESUMEN**

Los objetivos del presente estudio fueron determinar la asociación entre administración de anestésicos inhalados y déficit del coeficiente intelectual de niños expuestos cuando tenían menos de 1 mes de edad, además asociación con dosis de inductor u opioide. Para esto los evaluamos entre a los 6-9 años de la exposición y cada uno fue comparado con 2 niños de su misma edad no expuestos en igual entorno socioeconómico-cultural.

Se buscó los casos expuestos en las bases de datos del Hospital de Neiva, direcciones y teléfonos fueron actualizados con las entidades aseguradoras de salud, hospitales donde residen y policía, se logró contacto telefónico con 7 niños, se informaba a los padres, se identificó el plantel educativo, luego de pedir el permiso a los rectores se aleatorizó por cada niño dos compañeros de clase de la misma edad y se pidió el consentimiento de los padres. Posteriormente se evaluó su coeficiente intelectual (test de wechsler).

En la muestra analizada no encontramos asociación estadística entre déficit cognitivo y exposición a anestésicos inhalados, opioide o inductor. Pero el análisis gráfico sugiere la asociación entre tiempo de exposición superior a 150 min de anestésico inhalado y efecto negativo. Además aparente asociación medio ambiental y educacional.

Palabras Claves. Coeficiente intelectual de niños, anestésicos inhalados, opioide, déficit cognitivo.

**ABSTRACT**

The aims of the present study were to determine the association between administration of inhaled anesthetics and deficit of the intellectual coefficient of exposed children when they had less than 1 month of age, in addition association with instigator's dose or opioide. For this we evaluate them between 6-9 years after the exhibition and each one was compared by 2 children of the same age not exposed in equal socioeconomic - cultural environment.

There were looked the cases exposed in the databases of Neiva's Hospital, directions and telephones were updated by the insurance entities of health, hospitals where they reside and policeman, telephonic contact was achieved by 7 children, it was informing the parents, the educational nursery was identified, after asking the rector for the permission was randomized by every child two companions of class of the same age and the assent of the parents was asked. Later there was evaluated his intellectual coefficient (test of wechsler).

In the analyzed sample we do not find statistical association between cognitive deficit and exhibition to inhaled anesthetics, opioide or instigador. But the graphical analysis suggests the association between time of superior exhibition to 150 min of inhaled anesthetic and negative effect. In addition apparent association environmental and educational way.

Key words. Children's intellectual coefficient, inhaled anesthetics, opioide, cognitive deficit.

## INTRODUCCIÓN

La anestesia general inhalatoria ha sido la técnica preferida para los pacientes pediátricos, para sortear la falta de cooperación propia de este grupo etáreo,(1)Desde hace casi dos décadas se han hecho importantes avances científicos en el conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los anestésicos en todos los campos, pero las implicaciones de la Anestesia sobre la inteligencia no han podido ser demostradas sino en modelos animales.

**Objetivo.** Determinar la asociación entre la administración de anestésicos inhalados y alteraciones en neurodesarrollo en niños expuestos menores antes de 1 mes de edad, evaluados entre a los 6-9 años de la exposición y comparados con los niños no expuestos de su misma edad en igual entorno socioeconómico-cultural.

**Metodología.** Estudio observacional -analítico, transversal, retrospectivo de cohortes, con un ciego: Quien aplica el test. La hipótesis fue: exposición a anestésicos inhalados antes de 1 mes de edad causa alteración en la inteligencia en niños cuando son evaluados en edad escolar en comparación con los controles no expuestos. La población fueron pacientes menores de 1 mes de edad sometidos a anestesia general en el Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo anotado, que se logren ubicar y entrevistar, además de obtener el permiso de los padres. El análisis estadístico se utilizó estadística no paramétrica y regresión logística binaria.

**Resultados.** Recibir anestesia a causa de una cirugía en el primer mes de vida no afecta el neurodesarrollo del niño. Son predictores de alteración de inteligencia las variables edad gestacional al nacer, peso, talla y nacer por cesárea.

**Conclusión.** Se necesita implementar nuevas investigaciones donde se relacione las variables asociadas al neurodesarrollo y anestesia general en niños menores de un año.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es imprescindible que luego 170 años de haber iniciado el camino en la búsqueda del anestésico inhalado ideal y donde se ha popularizado el uso de los mismos en el paciente pediátrico, determinemos la seguridad para los mismos desde el punto de vista cognitivo y con ello garanticemos un acto anestésico con un enfoque integral sin influencia deletérea y de esta manera tengamos individuos dentro de la sociedad expresando su máximo potencial cognitivo.

En muchos de estos estudios se ha determinado el grado de apoptosis neuronal en animales luego de ser sometidos a agentes anestésicos inhalados, pero no se ha determinado si en verdad esta alteración celular afecta la funcionalidad neurológica general y los procesos de aprendizaje, además si puede haber reversibilidad del proceso gracias a la plasticidad neuronal.

Al conjugar los estudios preliminares todo parece indicar que en humanos podría ocurrir igual fenómeno, pero no se puede concluir algo tan radical a la luz de la evidencia actual.

Ante la gran cantidad de información la FDA designó a un grupo de clínicos y científicos (Comité Asesor de Fármacos Anestésicos y Soporte Vital) para que revisara la información disponible e impartiera recomendaciones. Este grupo de profesionales se reunió en 2007 y 2011 y pese a los datos clínicos y de ciencias básicas cada vez más abundantes que apuntan hacia la asociación entre los agentes anestésicos y los trastornos conductuales, concluyó que en este momento no hay información suficiente para justificar cambios en la práctica de la anestesia pediátrica.

A partir de esta década con el entendimiento de las vías moleculares comunes de los anestésicos inductores e inhalados, de la plasticidad neuronal y de las vías sinápticas que determinan el desarrollo cognitivo de los seres, surge la pregunta si estos anestésicos interfieren con la eficiencia en la formación de las sinapsis relacionadas con el aprendizaje. De cara al futuro donde la cirugía se realiza en etapas más tempranas incluso in utero y dadas las graves implicaciones potenciales en la vida de estos niños, es de suma importancia iniciar las investigaciones en seres humanos y con ello contribuir al esclarecimiento de este enigma y establecer protocolos anestésicos que permitan la intervención segura no solo desde el punto de vista hemodinámico, sino también del Neurodesarrollo.

La importancia de realizar estudios en nuestro medio, pese a que en otras latitudes del mundo se adelanten estudios a gran escala, es conocer nuestra realidad ajustada a las características genéticas y ambientales que podrían hacer a nuestros niños más susceptibles o resistentes a déficit cognitivo.

La población del Hospital de Neiva es heterogénea procedente de diferentes zonas del sur de Colombia y por eso es representativo de esta región del país.

Pregunta de investigación

¿El uso de anestésicos inhalados en niños menores de 1 mes de edad limita el neurodesarrollo normal, medido a través del *coeficiente intelectual*, comparado con los niños que no fueron expuestos a estos agentes entre enero de 2005 y diciembre de 2008 en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva?

## 2. ANTECEDENTES DE INVESTIGACION

Se hizo revisión en las siguientes bases de datos de los últimos 10 años junio de 2002 – junio de 2012, con las palabras clave descritas. Se escogió cuidadosamente los artículos relevantes y se descartaron las repeticiones. Se mencionan dos referencias bibliográficas fuera del rango escogido por su relevancia científica.

BASE DE DATOS	TÉRMINOS	ARTICULOS
PUBMED	Anesthesia children AND neurodevelopmental	27
	Neurodegenerative anesthesia children AND	12
	Neurotoxicity of anesthetic	580
EBSCO	Anesthesia children AND neurodevelopmental	2
	Neurodegenerative anesthesia children AND	1
	Neurotoxicity of anesthetic	45
SPRINGERLINK	Anesthesia children AND neurodevelopmental	245
	Neurodegenerative anesthesia children AND	713
	Neurotoxicity of anesthetic	563
EMBASE	Anesthesia children AND neurodevelopmental	62
	Neurodegenerative anesthesia children AND	20
	Neurotoxicity of anesthetic	2378

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>TÉRMINOS</b>	<b>ARTICULOS</b>
OVID	Anesthesia children AND neurodevelopmental	16443
	Neurodegenerative AND anesthesia children	16571
	Neurotoxicity of anesthetic	678
SCIENCE DIRECT/SCOPUS	Anesthesia children AND neurodevelopmental	25
	Neurodegenerative AND anesthesia children	16
	Neurotoxicity of anesthetic	1127

Se ha probado que los antagonistas del receptor NMDA (receptor de glutamato) permite que la neurona inicie prematuramente su proceso de apoptosis, debido a inducción aberrante de las proteínas del ciclo celularapoptótico como la *ciclina D1*, la *cinasa 4 dependiente de la ciclina*, la *E2F1* y la *Bim* en neuronas incubadas a las que se agregó *Ketamina* y al estar presentes estas proteínas se ha encontrado marcadores de la apoptosis como la *caspasa 3*, tanto in vivo como in vitro. También se ha implicado con neuroapoptosis a los anestésicos inhalados que actúan potenciando la neurotransmisión inhibitoria mediada por *GABA* y esta apoptosis se potencia si se combinan con estimulantes de receptor NMDA(13)(14)(15)(16)

Este efecto se presenta también con *anestésicos volátiles*, así como con *Ketamina* y *Propofol*.(17)

Estudios realizados en ratas han revelado que el inicio de la apoptosis mediada por *Ketamina* está determinado por la concentración alcanzada y la duración de la misma o repetición de bolos. (18)(19)

Son prometedoras las investigaciones para encontrar sustancias que puedan modular la aparición de la apoptosis y de esta manera “protejan” al cerebro de las lesiones por fármacos. Se han asociado con estas propiedades la melatonina y

memantine. (20)(21)(22)Otros medicamentos en estudio al respecto son xenón, Dexmedetomidina, estradiol, Litio, Melatonina,L-carnitina, Eritropoyetina y Bumetanida. Se esperan con gran expectativa los estudios para su aplicabilidad clinica.(23)(24)

Se han determinado las implicaciones hemodinámicas, ventilatorias, hormonales y del crecimiento de los anestésicos inhalados, estableciendo con ello parámetros de “seguridad” anestésica en todos los parámetro posibles, pero poco se sabe sobre las repercusiones en el desarrollo cognitivo posterior de estos pacientes. Cada día hay más conciencia de la comunidad médica por conocer las consecuencias a largo plazo de nuestras conductas. Se han hecho importantes avances en modelos animales.

Está probado que los anestésicos inhalados y algunos inductores afectan el neurodesarrollo en modelos animales.(25)(26)(27)donde biopsias y estudios histológicos de tejido cerebral (luego de sacrificar las ratas de experimentación) han mostrado apoptosis neuronal luego de exposición a anestésicos inhalados e inductores como la ketamina, también alteraciones de aprendizaje en animales expuestos.(28)(29)

También los que activan el GABA inducen el efecto similar y si se combinan estos anestésicos sus efectos deletéreos podrían sumarse o potenciarse.(30)(31)(32)(33).

Un hallazgo sorprendente fue el descubrimiento que el GABA en etapa posnatal temprana actúa como neurotransmisor excitatorio.(16)(17)(19) Existen hallazgos claros en que el antagonismo del receptor NMDA ejercido por la ketamina, disminuye la cantidad de Factor neurotrófico Derivado del Cerebro “BDNF”(18)(34)(35)

Las ratas expuestas a Isoflurano en el útero han disminuido su capacidad de memoria espacial en comparación con los controles. (36)

Sin embargo también hay puntos contradictorios, pues hay investigaciones que reportan capacidad de aprendizaje inalterada en ratas adultas expuestas a anestesia en etapa neonatal (37), incluso hay reportes de investigaciones donde isoflurano inhibe la apoptosis espontánea de las neuronas en ratas en desarrollo y mejora la memoria espacial. (38)

¿Existen variaciones genéticas que predispongan o hagan más susceptible a unas personas que otras para presentar alteraciones cognitivas, o se presentan reacciones “alérgicas” a nivel cerebral? Todas estas son hipótesis que se pueden plantear, en caso de encontrar resultados que validen estas hipótesis, podrían explicar la variabilidad de resultados en los modelos animales.

Con esta información solo basta preguntarnos ¿qué pasa en los recién nacidos humanos que son expuestos a anestésicos inhalados?, ¿la información de roedores y murinos es extrapolable a la población humana?

Con los datos que provee la investigación en ciencias biológicas desde hace más de 50 años, se ha comparado el desarrollo neuroanatómico de diferentes especies y con base en la concordancia en la aparición de estructuras se han homologado tiempos, que por obvias razones aparecen en momentos diferentes, sin embargo no se correlacionan plenamente teniendo en cuenta el nacimiento. De esta manera es conveniente aclarar varios puntos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la asociación entre la administración de anestésicos inhalados y alteraciones del neurodesarrollo en niños expuestos menores de 1 mes de edad y evaluados entre a los 6-9 años de la exposición comparados con los niños de su misma edad no expuestos en igual entorno socioeconómico-cultural.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar la asociación entre anestesia general y déficit en el neurodesarrollo en etapa escolar.

Determinar la asociación entre dosis de anestesia general (MAC), minutos de exposición a anestésico inhalado (Minutos), inductor (mg) y Opioide (mcg) con respecto al déficit en el neurodesarrollo en etapa escolar.

Determinar la asociación entre anestesia general y antecedentes de la historia clínica del neonato con el posible déficit en el neurodesarrollo en etapa escolar.

## **4. DISEÑO METODOLOGICO**

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional-analítico, transversal, retrospectivo de casos y controles, doble ciego: Quien aplica el test y el que lo califica.

### **4.2 LUGAR**

La recolección primaria de los pacientes se realizara en el Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva y luego se aplicara el test en el plantel educativo de los niños.

### **4.3 TIEMPO**

La muestra se recogerá de los archivos médicos de población expuesta entre enero de 2005 y diciembre de 2008 y se aplicarán test de CI entre Noviembre de 2013 y Abril de 2014.

### **4.4 POBLACIÓN UNIVERSO Y MUESTRA**

El universo se incluyó a todos los pacientes menores de 1 mes de edad sometidos a anestesia general en el Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo anotado.

La muestra serán los pacientes que se logren ubicar, entrevistar y obtener el consentimiento de los padres.

### **4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes menores de 1 mes de edad sometidos a anestesia general entre enero de 2005 y diciembre de 2008.

Controles: 2 Compañeros de clase de los pacientes expuestos que nunca han recibido anestesia general, escogidos de manera aleatoria y que no tengan ningún criterio de exclusión, de tener algún criterio de exclusión se escogerá aleatoriamente otro compañero de clase.

#### 4.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se realizara exclusión para el estudio de aquellos pacientes que presentes las siguientes condiciones:

• No aceptación de los acudientes para participar en el estudio
• <34 Semanas de edad gestacional al nacer
• Peso < 2000 g al nacer
• APGAR <7 al minuto o <8 a los 5 minutos
• Alteraciones mentales en la familia
• Intervención quirúrgica en SNC
• Defectos neurológicos asociados
• Hipoxia en cualquier momento de la vida (Intraparto, RCCP, inmersiones)
• Hipotensión/Hipoxia intraoperatoria
• Imposibilidad para ubicar al paciente

#### 4.7 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR SESGOS

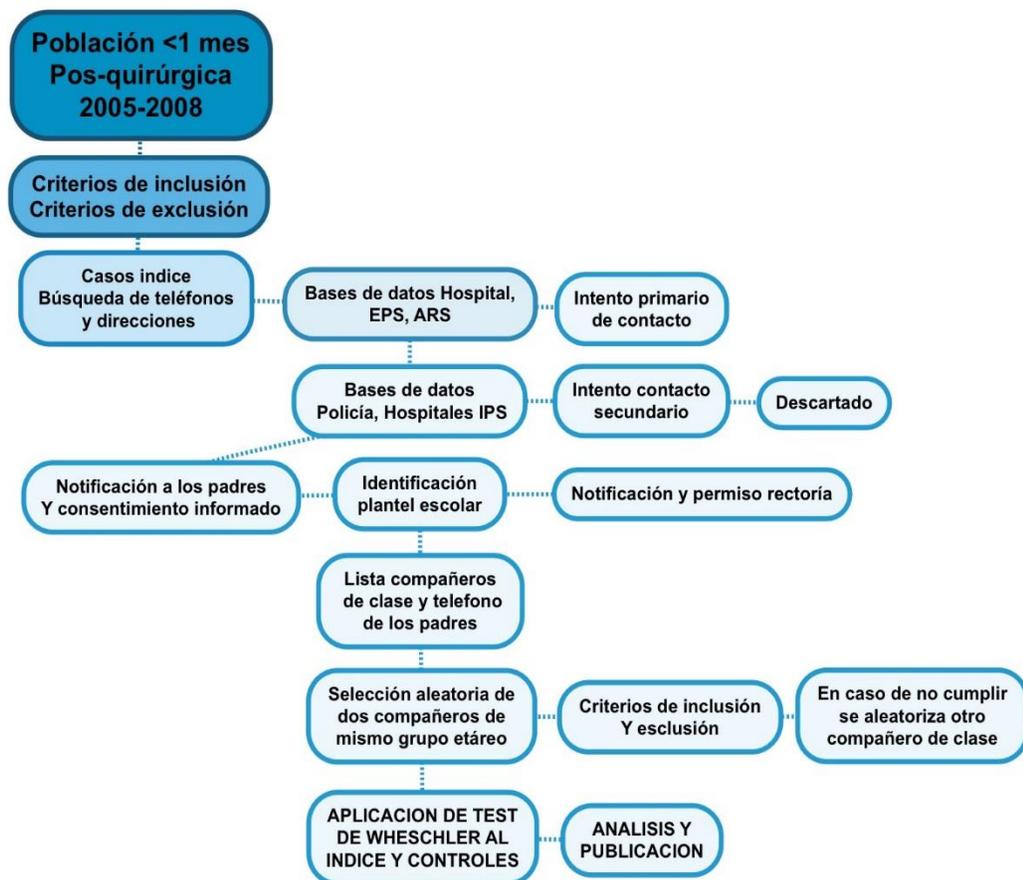
Para controlar sesgos se identificaron, controlaron las potenciales variables de confusión y se plantea la realización del estudio con evaluador de coeficiente intelectual cegado.

Los pacientes que ingresen al estudio deben cumplir los criterios de inclusión y no tener criterios de exclusión. En su ambiente escolar actual se ubican dos controles al azar, lo que garantiza un nivel socioeconómico y cultural similar de los controles, lo que evita el sesgo del entorno sobre el desarrollo del coeficiente

intelectual, estos controles deben cumplir los mismos criterios excepto no haber estado expuestos al anestésico inhalado.

El estudio será cegado quien hace la medición de los niveles de coeficiente intelectual, lo cual será llevado a cabo por psicólogos capacitados, que ignoran cuales son los pacientes expuestos.

#### 4.8 FLUJOGRAMA DE PROCESO INVESTIGATIVO



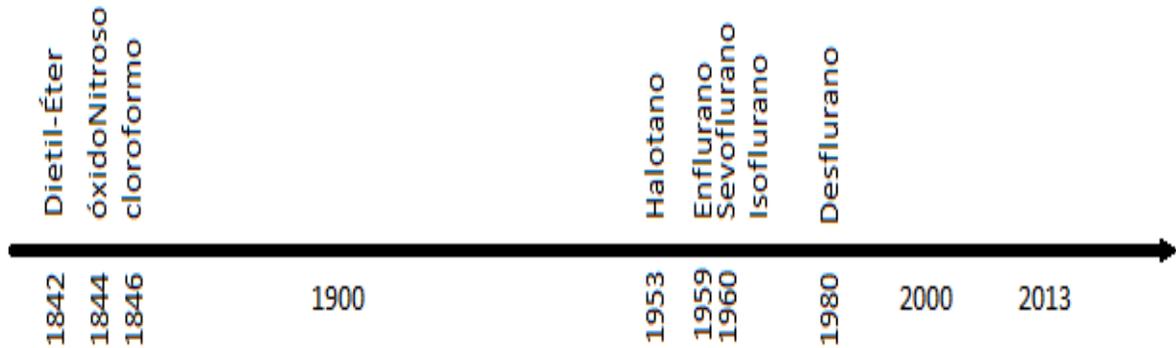
## 5. MARCO CONCEPTUAL

### 5.1 ANESTÉSICOS INHALADOS

Hasta mediados de Siglo XIX los actos quirúrgicos estaban limitados por la seguridad de la anestesia y por el dolor que pudiera tolerar el paciente. Hasta que en 1844 en la ciudad de Boston el dentista Horace Wells reporta el Oxido nitroso o gas hilarante (*potente analgésico aun en dosis de sedación*) pero su demostración pública fue un fracaso, William Morton alumno de Wells estudia las propiedades del Diétil Éter (*Inflamable, lento inicio de acción y lenta recuperación*) y el Viernes 16 de Octubre de 1846 a las 10 AM hace la demostración en la escuela de medicina del Hospital general de Massachusetts en Boston de la primera anestesia junto a Crawford Long (opero el Cirujano Dr. Warren al paciente Gilbert Abbott de una masa en cuello), el 10 Noviembre de 1947 el Doctor escocés James Young Simpson reporta las propiedades anestésicas del Cloroformo (*Inflamable, lento inicio de acción y lenta recuperación*) con estos avances se da paso al desarrollo de las ciencias quirúrgicas pues ya no estaba la limitante del dolor y los gritos del paciente. La incesante búsqueda del anestésico ideal lleva al desarrollo en 1953 del Halotano (Hospital de Crumsall, Manchester) primer anestésico inhalado *potente y no inflamable, contiene Bromo* en su estructura, que luego el Dr. Ross C. Terrel y col. De Ohio Medical Products desde 1959 hasta 1980 modificaron al éter en su cadena lateral para sintetizar más de 700 compuestos fluorados los de mayor impacto clínico fueron: Enflurano (347), Isoflurano(469), Desflurano(653), en 1960 el Dr. Wallin y laboratorios Travenolsintetizan Sevoflurano pero cayó en desuso por elevados costos de producción y en 1990 Maruishi Pharmaceuticals (Japón) retomo la producción y comercialización.

Estos “nuevos” gases tienen farmacocinética más predecible que aunado a la evolución de los sistemas de administración y monitoreo de los gases (concentraciones alveolares) dieron comodidad y “seguridad” al acto quirúrgico y marcaron la evolución de la anestesia como ciencia.

## LÍNEA DEL TIEMPO ANESTÉSICOS INHALADOS



Su clasificación química es así:

<b>GASES ANESTÉSICOS</b>
Xenón N <sub>2</sub> O (Óxido Nitroso)
<b>LIQUIDOS VOLÁTILES</b>
<b>HIDROCARBUROS</b>
<b>SIMPLES</b>
Cloroformo
<b>HALOGENADOS (Alcanos)</b>
Halotano
<b>ÉTERES</b>
<b>SIMPLES</b>
Dietil-éter
<b>FLUORADOS</b>
Isoflurano
Enflurano
Sevoflurano
Desflurano

## 5.2 MECANISMOS DE ACCIÓN

Aunque ha sido uno de los mayores retos de la farmacología, se han identificado los sitios de acción de los anestésicos inhalados: Corteza cerebral, tallo cerebral, medula espinal y SNP.

## 5.3 TEORÍA UNITARIAS BASADAS EN LÍPIDOS

Ley de Meyer Overton (siglo XIX) “La potencia de los anestésicos se correlaciona con su liposolubilidad” dice el texto de Ronald D. Miller o coeficientes de partición grasa/agua, durante muchos años la explicación de los mecanismo de acción anestésica se basó solo en este principio. Pero pronto al ver que la afinidad lipídica por si misma no explica los límites de la potencia anestésica se empezó a buscar nuevas explicaciones.

Posteriormente la determinación de la Concentración Alveolar Mínima - CAM que representa la Concentración a la cual el 50% de los individuos presentan falta de respuesta (movimiento) al estímulo quirúrgico, permitió homología en el lenguaje y unificación del conocimiento experimental.

Estudios posteriores determinaron que los anestésicos inhalados se unen a proteínas específicas de las membranas celulares inhibiendo competitivamente su función, muchos sitios de unión en lugares anatómicos diversos explican sus variados efectos.

Entonces de manera general producen:

### **En la Sinapsis:**

- Presináptica: Inhibe la liberación de neurotransmisor excitatorio (Glutamato)
- Posináptico: Potenciandola respuesta de un neurotransmisor inhibitorio (GABA, Glicina) o inhibiendo la respuesta de un neurotransmisor excitatorio (glutamato)

- **Objetivos moleculares:**

**Canales iónicos regulados por ligando**

- Potenciación de Receptores GABA, Glicina
- Inhibición de Receptores de Acetilcolina, Glutamato

**Canales iónicos regulados por voltaje**

- Canales de Na (conducción axónica)
- Canales de Ca (procesos somáticos)
- Canales de K (excitabilidad eléctrica neuronal y repolarización)

Así se sabe que los anestésicos inhalados potencian la duración de acción (inhibitoria) del *GABA* en la corteza cerebral y de la *Glicina* en el tallo cerebral-medula espinal por alteración estructural del receptor proteínico.(2)(3)

Además el *Glutamato* (principal neurotransmisor excitatorio en el SNC) y sus tres receptores AMPA, NMDA y Kainato son inhibidos reversiblemente por concentraciones clínicas de los anestésicos inhalados. (4)(5)

Teniendo en cuenta lo anterior, óxido nitroso (N<sub>2</sub>O) actúa principalmente sobre los receptores NMDA sin efecto sobre receptores de Kainato o AMPA. Inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios. (6)

La Reducción de la excitabilidad y *automaticidad* neuronal mediante *hiperpolarización cortical y espinal estimulando los canales de K dependientes de voltaje*. (7)

El estudio de los mecanismos de acción de los gases anestésicos y la manera como producen cada uno de los efectos arroja los siguientes resultados:

**Inmovilidad.** Por la inhibición de *circuitos medulares* produce la falta de respuesta motora al estímulo quirúrgico. (8)

**Analgesia.** N<sub>2</sub>O produce al estimular directamente las neuronas opioides en la *sustancia gris periacueductal*, estas neuronas se proyectan a las neuronas del asta dorsal de la medula espinal y producen modulación del dolor a través de receptores Alfa 2 adrenérgicos que usan NE como neurotransmisor (efecto similar a Dexmedetomidina).

**Amnesia.** Se produce por inhibición de los circuitos sinápticos *del hipocampo* (importante en la formación de los recuerdos).

**Inconsciencia.** El sitio específico donde se produce la sigue sin definirse o comprobarse porque puede postularse que alteraciones en las vías sinápticas de la *sustancia reticular activadora* del tallo cerebral puede estar implicada, así mismo se han asociado que la inhibición de los *circuitos tálamo corticales "desafereñación somatosensitiva talámica"*, e *hipocampo* puede ser el sitio de acción para producción de inconsciencia. (2)

**Aprendizaje y memoria.** También relacionado con estructuras del hipocampo en donde el bloqueo de las mismas se refleja en alteraciones en los recuerdos que ocurren bajo el efecto del anestésico.

Casi que de manera fortuita se descubrió que los receptores NMDA estaban implicados en el *neurodesarrollo*. Los fármacos diseñados para antagonizar la función de la neurotransmisión normal con fines anestésicos se han relacionado directamente con neurodegeneración. (9)

EL hígado es el principal órgano de metabolismo de los anestésicos inhalados. Dentro del hígado se presentan dos reacciones importantes de fase I o de oxidación-reducción a cargo del sistema citocromo CYP450 y Reacciones de fase II o Conjugación Glucuroniltransferasa.

La Neurotoxicidad planteada para lo anestésicos inhalados procede de datos experimentales en modelos animales que han revelado apoptosis neuronal temprana determinada por la exposición a estos agentes.

**Déficit de inteligencia en niños.** Tan difícil como diagnosticar que un individuo es inteligente es diagnosticar que este no lo es; hacer de este diagnóstico algo *no subjetivo* este fue el objetivo principal de algunos entusiastas neuropsicólogos de finales del siglo XIX, cuyos exponentes más representativos son:

**Dr. Alfred Binet** francés nacido en Niza desarrollo el test de predicción del rendimiento escolar, la intención inicial del Dr. Binet fue encontrar la manera de detectar precozmente los niños que tendrían problemas de aprendizaje en ciertas áreas y reforzarlas, los resultados de sus estudios fueron la base de los sucesivos test e inteligencia. En 1916 se tradujeron al inglés y adaptados a las características de la población estadounidense y fue llamado Test de Stanford-Binet (California).

Posteriormente el **Dr. David Wechsler** nacido en Rumania (1896-1981), su crianza en New York y realizó sus estudios en la universidad de Columbia, diseñó escalas de inteligencia bien conocidas, como la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) y la Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)

Wechsler descubrió que la inteligencia se manifiesta por conductas bien sea verbal o por ejecuciones (no verbal) y asignó un valor empírico a la inteligencia promedio de 100 que sube o baja 15 puntos por cada desviación estándar que se aleje de la media en cualquiera de las dos direcciones. Valora dos componentes: la inteligencia verbal y la no verbal, cada una subdividida en otros parámetros. Esta escala se actualiza cada 10 años para evitar el efecto Flynn (3 puntos por década) debido a factores nutricionales, ambiente complejo, heterosis

### **Componente verbal**

- Información
- Aritmética
- Semejanzas

- Dígitos
- Comprensión
- Vocabulario

### **Componente de ejecución**

- Complementación
- Ordenación
- Ensamblaje
- Cubos
- Símbolos
- Laberintos

### **La clasificación de la inteligencia de Wechsler:**

130 o superior: Superdotado

120-129: Brillante

110-119: Inteligente

90-109: Normal

80-89: Poco inteligente

70-79: Limítrofe (borderline o fronterizo)

50-69: Deficiencia mental superficial (Educable)

30-49: Deficiencia mental media (Entrenable)

29 o inferior: Deficiencia mental profunda (Custodiable)

Un indicador de lesión cerebral funcional es la diferencia de mas de 15 puntos entre el CI verbal y de ejecución.

Queda manifiesto a la luz de la evidencia en animales, que debemos conocer si existen o no consecuencias cognitivas negativas de los anestésicos que usamos a diario en la población infantil para mejorar la atención que les brindamos.

Cuando se pretende evaluar las condiciones al nacimiento del paciente, surge la pregunta de cómo hacerlo, la escala de APGAR llamada así en honor a la Dra. Virginia Apgar médico anestesista que en 1952 desarrollo esta escala para objetivizar la evaluación de esta población y dar atención más oportuna si algo andaba mal, además con el tiempo se evidencio que un puntaje bajo al minuto reflejaban sufrimiento fetal durante el proceso de parto y puntajes bajos (<7) en las evaluaciones subsecuentes se correlacionaban con mal pronóstico neurológico.(10)(11)

Los items evaluado son fácilmente identificables con puntajes de 0, 1, 2:

Esta evaluación se hace al primer minuto de vida y a los 5 minutos. Para saber cuál es la puntuación, se debe sumar el puntaje asignado a cada parámetro.(12)

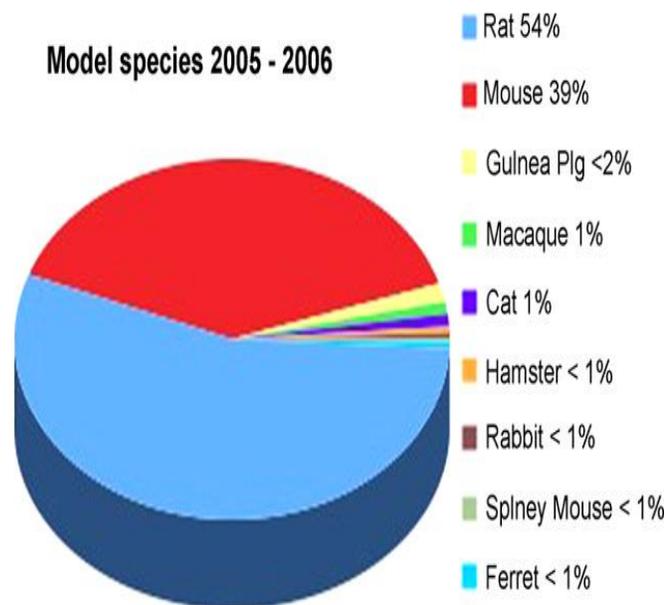
<b>Parámetro</b>	<b>0 puntos</b>	<b>1 punto</b>	<b>2 puntos</b>
Color de piel	Todo Azul	Extremidades Azules	Rosado
Pulso y Frecuencia Cardíaca	No tiene pulso	<100	>100
Reflejos e irritabilidad	No respuesta a estímulos	Mueca o llanto débil	Estornudos, tos, pataleo al ser estimulado
Tono muscular	Ninguno	Ligera flexión	Movimiento activo
Respiración	Ausente	Débil o irregular	Fuerte

¿Cómo se clasifica la puntuación?

La puntuación va de 0 a 10. A mayor puntuación mejor estado de salud del bebé.

- $\geq 8$ : bebé en buenas condiciones.
- 5-7: pueden ser necesarias algunas maniobras para ayudarlo a respirar.
- $\leq 4$ : Asfixia Severa. Necesita maniobras de reanimación o resucitación.

**Grafica 1.** Porcentaje de uso de cada especie en experimentos de Neurodesarrollo.



Fuente :Extrapolating brain development from experimental species to humans. . **Clancy B,Finlay BL, Darlington RB, Anand KJ.** s.l. : Neurotoxicology 2007;28:931–7.

Las edades gestacionales de los animales de experimentacion y los humanos son diferentes:(39)(40)

<b>Especie</b>	<b>Duración de la gestación</b>
----------------	---------------------------------

- |               |                                 |
|---------------|---------------------------------|
| ○ Ratas       | 22.5 días                       |
| ○ Ratones     | 19.5 días                       |
| ○ Cobayos     | 65 días                         |
| ○ Monos Resus | 165 días 95% homología genómica |
| ○ Humanos     | 280 días                        |

- El desarrollo físico es diferente. Rata de 11-21 días es equivalente a un Humano 4-16 semanas
- El desarrollo neurológico es diferente. Rata de 1-10 días es equivalente a un Humano de 3 trimestre.



Fuente: Neurotoxicology.;28(5):931-937 2011

“La sinaptogénesis, es un fenómeno posnatal en roedores, en contraste con humanos que comienza con el inicio del tercer trimestre y se extiende hasta los primeros años de vida”(41)

La sinaptogénesis temprana, requiere la activación de canales de calcio, regulados por receptores GABA y NMDA de Glutamato(42)

Estudiar de igual manera el fenómeno de inducción apoptótica en población humana tendría serias implicaciones éticas, por tanto es necesario saltar a los estudios de funcionalidad sin la realización de estudios histológicos.

Dentro de las posibilidades investigativas, esta la realización de experimentos en primates, o autopsias de cerebros de niños fallecidos en el posoperatorio. Siguen siendo caminos válidos para acercarnos a la verdad (19)

Otro punto que se podría discutir es que por razones biológicas una exposición de 2 horas induce neuro-apoptosis en roedores, pero el cerebro humano necesitaría mayor tiempo de exposición, esta es una hipótesis no probada.

En la Clínica Mayo en el 2009 se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en 5 municipios de Minnesota entre los años de 1976 y 1982, analizaron el desarrollo de la lectoescritura y las matemáticas en 5.357 niños, de estos (n=593) recibieron anestesia general antes de los 4 años, (n=4.764) no recibieron anestesia, (n=449) tuvieron una sola exposición a la anestesia y no se asoció con un mayor riesgo de problemas de aprendizaje. Sin embargo, los niños que recibieron dos anestésicos (n = 100) o tres o más anestésicos (n = 44) presentaban un mayor riesgo de problemas de aprendizaje. Sin embargo pese a la gran muestra, este estudio fue duramente criticado porque no discriminó la patología por la cual fueron expuestos a la anestesia, antecedentes familiares, condiciones anestésicas que por sí mismas podrían predisponer a alteraciones del neurodesarrollo por tanto, aunque dio pistas de lo que ocurre, no permitió dar conclusiones firmes que permitieran modificar las conductas anestésicas.(43)

El neurodesarrollo inicia desde la organogénesis y no termina en el nacimiento sino que continúa durante toda la vida, siendo más marcada la actividad en etapas tempranas de la niñez, donde ocurre la “**sinaptogénesis acelerada**” y cada etapa de desarrollo del niño está caracterizada por el desarrollo de circuitos neuronales destinados a funciones específicas.(44)(45)

*En primates esta etapa de sinaptogénesis acelerada se desarrolla 75% in útero y el restante en los primeros 35 días posnatales.(16)*

Teniendo en cuenta que el modelo primate es que más se asemeja al humano, tendríamos que antes del mes de edad es donde el neurodesarrollo se encuentra en su máxima expresión y cualquier estímulo o noxa puede influir positiva o negativamente en la formación de estas sinapsis que determinaran el futuro cognitivo del individuo.

En 2008 se realizó una revisión donde se plantearon preguntas importantes a determinar en futuros estudios:

- ¿Cuál es la relación entre la exposición y la pérdida de células cerebrales de las drogas de uso común en la práctica de la anestesia pediátrica (anestésicos inhalatorios, midazolam, ketamina y óxido nitroso)?
- ¿Hay efectos "de clase" o cada medicamento debe ser considerado de forma independiente?
- ¿Existen interacciones importantes entre los medicamentos usados como anestésicos que contribuyen al riesgo de muerte de las células cerebrales?
- ¿Cuál es el período probable de la vulnerabilidad humana? (16)

Hasta la fecha los estudios no pueden confirmar que la anestesia altere la formación neuroconductual de los niños expuestos.(46)(47)

#### **5.4 PLASTICIDAD NEURONAL**

El neurodesarrollo es un área basada en la neurociencia y la biología evolutiva que analiza los procesos que el sistema nervioso desarrolla desde la embriogénesis y durante la vida, modificando conexiones sinápticas de manera constante, posibilitando el desarrollo de las funciones motoras cognitivas y comportamentales, bien sea en condiciones normales o patológicas.

Este proceso como ya se ha dicho, inicia en *etapa prenatal* con la formación de las estructuras neurales determinadas, y continúan en la *vida extrauterina* con los estímulos medioambientales responsables perfeccionamiento de los circuitos

neurales, hasta consolidar la funcionalidad (Martínez León M y cols., 1998, y Palomeque A, 2001)

El cerebro infantil tiene gran *plasticidad* (capacidad de adaptarse) en respuesta a la agresión, existe la posibilidad de que estructuras alternativas suplan los déficits funcionales secundarias a lesiones neurales. La plasticidad depende de la maduración previa en la zona cerebral dañada y del estado de las regiones que van a asumir la función perdida.(48)

**Cuanto más precoz es una lesión**, mayor reorganización cerebral funcional, pero también mayores posibilidades que se generen *circuitos anómalos*, especialmente en funciones que no han aparecido (Zinder RD, y Dyken PR, 1996)

“Se ha destacado el papel de las neurotrofinas: Factor de crecimiento nervioso (NGF), neurotrofina 3 (NT3) y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), como promotoras de la viabilidad y maduración de las neuronas, pero también como implicadas en la formación de nuevas dendritas y sinapsis y en la activación de sinapsis silentes o regulación de la eficacia sináptica”

El proceso de recuperación neurológica ha sido estudiado y hasta los seis años es excelente, edad a partir de la cual la velocidad de recuperación decae de manera vertiginosa.(44)

## 5.5 RECIÉN NACIDO DE RIESGO NEUROLÓGICO

Este concepto se describió por primera vez en Inglaterra en 1960, definido, como aquel niño que por sus antecedentes pre, peri o postnatales, tiene más probabilidades de presentar problemas de Neurodesarrollo en los primeros años de vida bien sean transitorios o definitivos (Parmelle AH, Haber A, 1973, y Ruiz Extremera A, Robles C, 2004)

Los avances en la atención de pacientes pretérmino ha provocado la caída de la mortalidad neonatal, sobreviven muchos más neonatos inmaduros -el 80 % de los recién nacidos con peso inferior a 1000 gramos y el 96 % de los recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos- (Poo P, Campistol J, Iriando M, 2000), pero con mayor riesgo de presentar **secuelas psico-neurosensoriales**, que oscilan entre un 25-40 % (Sociedad Española de Neonatología. Estudio multicéntrico SEN

1500) por esta evidencia se evitaran los niños fruto de parto pretérmino en el estudio.

Por otro lado se ha demostrado que los estímulos dolorosos inician una respuesta de estrés perjudicial en los niños y provoca efectos neurotóxicos en el desarrollo del cerebro, que puede ser mitigado por los anestésicos.(49)

## **6. HIPOTESIS**

### **6.1 HIPOTESIS ALTERNA H1**

La exposición a anestésicos inhalados antes de 1 mes de edad causa alteración en la inteligencia en niños cuando son evaluados en edad escolar en comparación con los controles no expuestos.

### **6.2 HIPOTESIS NULA H0 (Hipótesis de Trabajo)**

La exposición a anestésicos inhalados antes de 1 mes de edad no causa alteración en la inteligencia en niños cuando son evaluados en edad escolar en comparación con los controles no expuestos.

## 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó la estadística descriptiva y las estadísticas no paramétrica debido al tamaño de la muestra,  $n=7$ , las variables nominales, escala y continuas, donde se no evidenció que las variables siguieran la distribución normal.

Para las pruebas de hipótesis se utilizó los siguientes parámetros:

Confiability 95%,  $\alpha=0.05$ , razón de disparidad (Odds Ratio) por ser un diseño de casos controles(50),  $\chi^2$ , prueba de Spearman.(51)

Para cada prueba de hipótesis de Spearman se determinó: Valor crítico para 7 casos 0.786, prueba de dos colas,  $H_0: r_s=0$ ,  $H_a: r_s \neq 0$  y Si  $v_{ct} < v_c$  se rechaza  $H_0$ .

En la regresión binomial binaria sólo se utilizó los datos para los casos y la variable binomial fue el cociente de inteligencia (CI), con punto de cohorte de 100, donde  $C_i < 100$  se dio el valor de 1, y si  $C_i \geq 100$ , valor 0. Es decir se busca la probabilidad que un niño tenga déficit de CI bajo las condiciones de anestesia e historia clínica del neonato

Se utilizó el software Excels, SPSS versión 15, debido a que la Universidad Surcolombiana cuenta con las respectivas licencias de uso.

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio se realizará con pacientes del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, una vez aprobado el proyecto por los docentes de anestesiología se presentara el ante el Comité de Bioética, dentro del marco de la ley 23 de 1981 y la resolución 8430 de 1993 para ser sometido a análisis y aprobación. Se garantizará la confidencialidad de los datos y nombres de los pacientes y familiares.

Los datos derivados del estudio son de uso exclusivo para los objetivos de la investigación y no podrán ser usados para otro fin, se mantendrán de manera confidencial bajo la custodia del equipo investigador.

Se solicitará el consentimiento informado escrito a los padres o cuidadores de los pacientes, siendo previamente explicados los objetivos del estudio. (Anexo D)

Se tendrá en cuenta la voluntad del cuidador que podrá retirar al menor del estudio en el momento que lo desee. También se explicará que no será expuesto a riesgos innecesarios ni físicos, ni psicológicos.

Se explicara a los padres que el objetivo principal del estudio es determinar si existe asociación entre la administración de anestésicos inhalados y alteraciones del neurodesarrollo en niños expuestos menores de 1 mes de edad y evaluados entre a los 5-7 años de la exposición. Finalmente se les facilitaría la información sobre los resultados del estudio, si así lo desean.

## 9. PRESUPUESTO

Asociación entre la administración de anestésicos inhalados y alteraciones del neurodesarrollo en niños expuestos menores de 1 mes de edad y evaluados entre a los 5 -7 años de la exposición					
<b>COSTOS FIJOS</b>					
Recurso Humano					
		Valor unitario	Cantidad		Costo Final
1	Asesor Metodológico	\$ 2.500.000	1		\$ 2.500.000
2	Asesor Conceptual	\$ 500.000	1		\$ 500.000
3	Asesor Bioestadístico	\$2.000.000	1		\$ 2.000.000
4	Honorarios recolectores datos	\$460.000	5		\$ 2.300.000
5	Reuniones socialización Investigadores y Recolectores	\$ 100.000	2		\$ 200.000
				<b>Total 1</b>	<b>\$ 7.500.000</b>
<b>COSTOS VARIABLES</b>					
Materiales					
		Valor Unitario	Cantidad		Costo Final
6	Computador HP Core 5	\$ 1.800.000	1		\$ 1.700.000
7	Impresora	\$ 80.000	1		\$ 80.000
8	Resma de papel para impresión	\$ 10.000	2		\$ 20.000
9	Tinta Negra Impresora	\$ 45.000	3		\$ 135.000
10	Tinta Color Impresora	\$ 50.000	2		\$ 100.000
11	Servicio de Internet	\$ 40.000	12		\$ 480.000
12	Empastado	\$ 30.000	3		\$ 90.000
13	Transporte por visita	\$20.000	100		\$ 2.000.000
				<b>Total 2</b>	<b>\$ 4.605.000</b>
14	Administración	\$ 216.000			\$ 216.000
TOTAL 1: Recurso humano.					
TOTAL 2: Materiales con que se realizará el proyecto.				<b>Total</b>	<b>\$12.321.000</b>

## 10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2013				2014		
	JUL-AGO	SEP-OCT	SEP-OCT	NOV-DIC	ENE-FEB	MAR-AB	MAY
Planteamiento del problema, justificación							
Revisión bibliográfica							
Antecedentes del problema							
Marco teórico							
Establecer materiales y métodos							
Determinar variables y elaboración del instrumento							
Presentación del trabajo y aprobación. Solicitud de permisos.							
Recolección de datos							
Reuniones de Socialización							
Tabulación de datos							
Análisis de datos							
Presentación del informe final							

## 11. RESULTADOS

La tabla a continuación indica la relación encontrada entre niños expuestos y no expuestos con las variables Comprensión verbal, Razonamiento Perceptual, Memoria de trabajo, Velocidad de Procesamiento y Cociente de Inteligencia, todas expresadas en escala nominal.

**Tabla 1.** Asociación entre expuestos y no expuestos con coeficiente de inteligencia.

VARIABLE 1	VARIABLE 2	MEDIDA	VALOR	OR (Rango 95%)	
				INFERIOR	SUPERIOR
Expuestos / No Expuestos	Comprensión verbal	Razón de disparidad	2,40	0,38	15,32
Expuestos / No Expuestos	Razonamiento Perceptual	Razón de disparidad	0,72	0,10	5,17
Expuestos / No Expuestos	Memoria de trabajo	Razón de disparidad	1,00	0,16	6,26
Expuestos / No Expuestos	Velocidad de Procesamiento	Razón de disparidad	3,33	0,31	36,11
Expuestos / No Expuestos	Cociente de Inteligencia	Razón de disparidad	0,75	0,12	4,66

En la razón de la disparidad, (OR) cuando el intervalo incluye el valor de 1 se debe entender que no existe diferencia entre los pacientes expuestos o no expuestos a un riesgo, en este caso se debe comprender que el hecho de recibir anestesia a causa de una cirugía en el primer mes de vida no afecta la comprensión verbal, razonamiento perceptual, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y por ende el cociente de inteligencia. Sin embargo se observa una “tendencia” del intervalo a superar la unidad que sugiere estar a favor de un efecto nocivo, es posible que aumentando el tamaño muestral este fenómeno se defina claramente

a favor de una afectación de estos componentes del coeficiente intelectual por la exposición.

Determinar la asociación entre dosis de anestesia general (MAC), minutos de exposición al halogenado, Inductor en mg, Opiode en mcg con respecto a las alteraciones cognitivas posteriores.

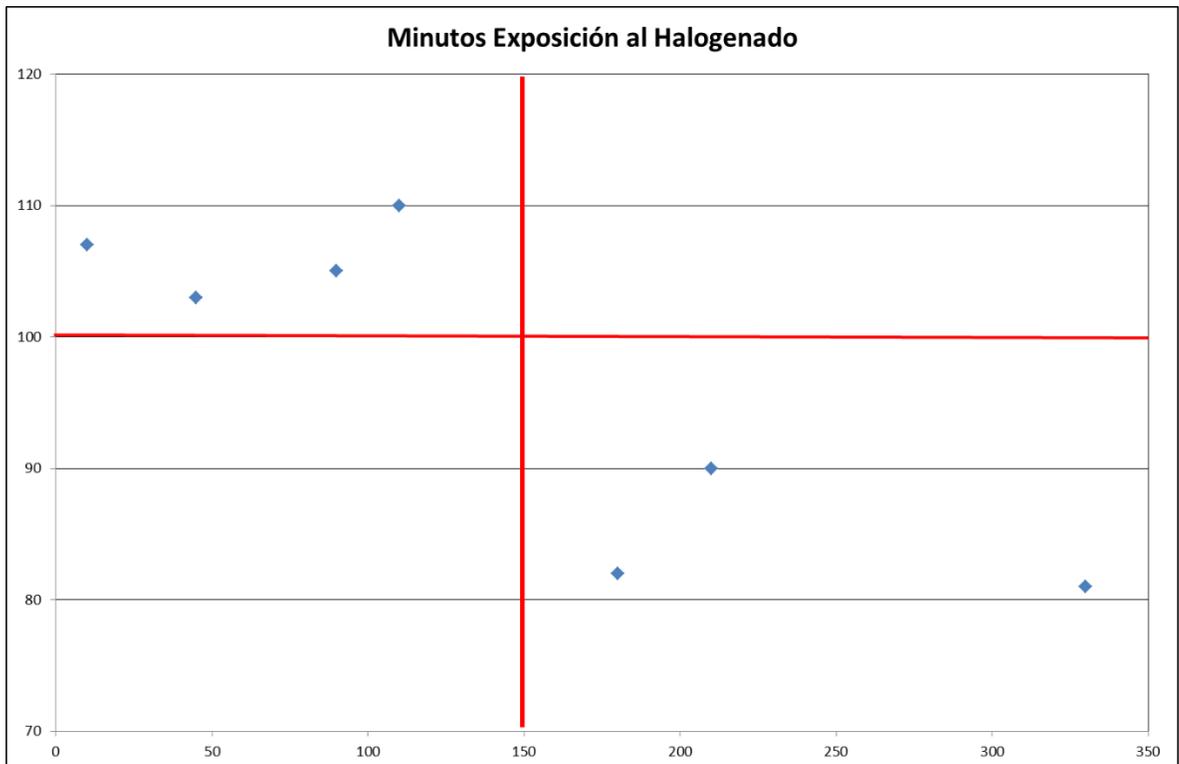
**Tabla 2.** Asociación entre halogenados, medicamentos y con coeficiente de inteligencia.

VARIABLE 1	VARIABLE 2	$r_s$ (r de Spearman)	DECISIÓN
Coeficiente de inteligencia	MAC del Anestésico inhalado	-0,0770	No se rechaza Ho
Coeficiente de inteligencia	Minutos de exposición al halogenado	-0,4286	No se rechaza Ho
Coeficiente de inteligencia	Dosis en mg del inductor	0,0212	No se rechaza Ho
Coeficiente de inteligencia	Dosis del opioide	-0,2768	No se rechaza Ho

Al no rechazar Ho, se entiende que no existe evidencia para esta muestra (n=7), de efecto negativo sobre el coeficiente intelectual del anestésico inhalado (MAC y tiempo de exposición), ni relación con el inductor (mg), tampoco se demostró este efecto para el opioide (mcg)

**Figura 1.** Asociación entre tiempo de exposición halogenados y coeficiente intelectual.

Coeficiente intelectual



Al graficar la variable tiempo de exposición en minutos (eje X) contra cociente intelectual (eje Y) se evidencia la conformación de dos cluster, el primero de ellos indica que a menor tiempo de exposición a halogenados el CI está dentro de parámetros de normalidad, el segundo Cluster indica que cuando la exposición supera 150 min. hay una clara alteración del coeficiente intelectual.

- Determinar la asociación entre anestesia general y déficit en el neurodesarrollo en etapa preescolar y escolar.

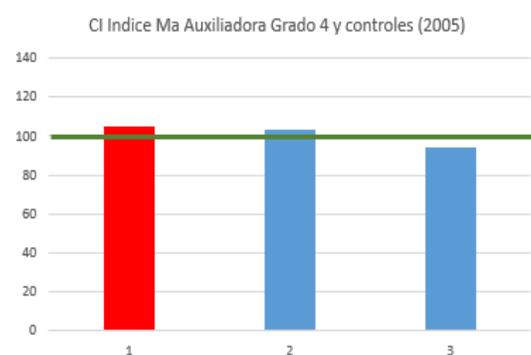
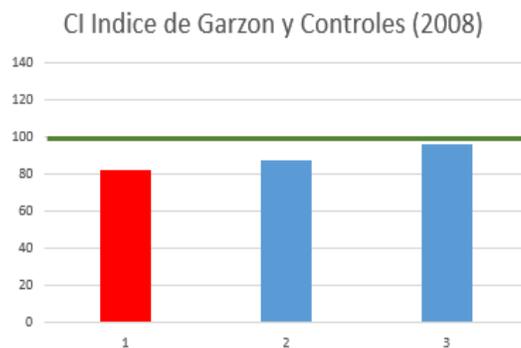
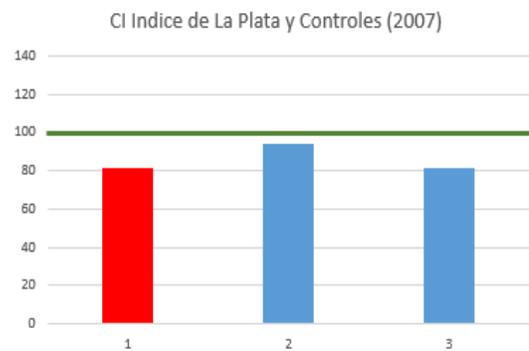
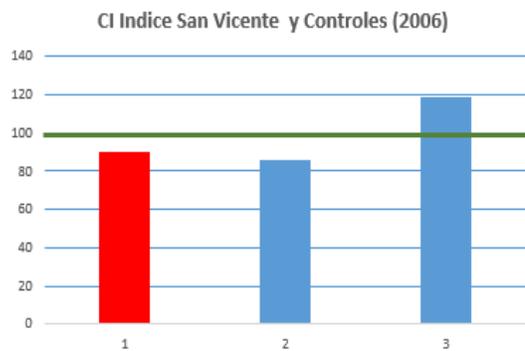
Los resultados obtenidos en la regresión logística, permite crear la ecuación:

$$P(Z_{Ci}=1/X_i) = 0.909 + 1 \times (\text{peso}) + 2.213 \times (\text{talla}) + 0.849 \times (\text{edad gestacional}) + 1.178 \times (\text{cesarea}) + \varepsilon.$$

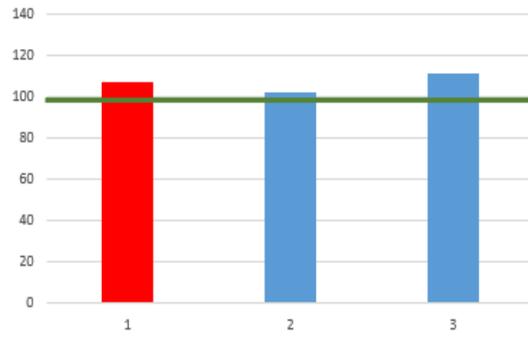
Si CI 1= Alteración del CI

$R^2 = 0.574$ , el 57,4% de las alteraciones en el Coeficiente Intelectual se puede explicar por las variables peso, talla, edad gestacional y cesárea.

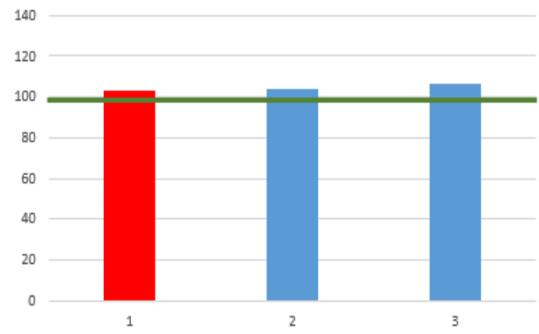
En la creación del modelo, el proceso matemático excluye las variables de medicamentos: MAC de anestésico inhalado, tiempo de exposición en minutos, dosis de inductor y dosis de opioide por no evidenciar relación con la variable CI.



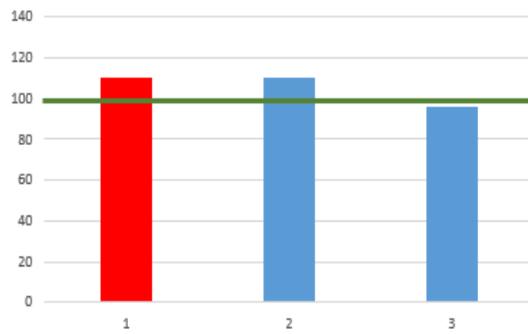
CI Caso indice Ma Auxiliadora 3ero y Controles (2005)



CI caso Indice Escuela Acasias y controles (2007)



CI Indice Escuela Las Palmas y Controles (2008)



## 12. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los datos de la muestra analizada sugieren que recibir anestesia en el primer mes de vida al parecer no afecta la comprensión verbal, razonamiento perceptual, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y por ende el cociente de inteligencia, encuentros parecidos fueron reportados por Loepke AW, McCann JC en 2006 y Li Y, Liang G, Armstead W en 2006 quienes concluyeron que los estudios no pueden confirmar que la anestesia altere los procesos de aprendizaje de individuos expuestos.(37) (38)

Los estudios con modelos animales (ratas, cobayos, monos) indican que podría existir una relación negativa en el uso de anestesia en el primer año de vida del animal y su desarrollo de la inteligencia. (25) (26) (27) (30) (31) (32)

Es importante resaltar que al comparar animales con seres humanos hay diferencias en el desarrollo respecto al tiempo debido a la longevidad de los mismos, además el neurodesarrollo humano se completa en los primeros 7 años de vida pero alteraciones del SNC en su desarrollo ontogenético y en los primeros meses de vida puede llevar a profundas alteraciones de la inteligencia. (52)

No se demuestra efecto negativo sobre el coeficiente intelectual del anestésico inhalado, ni relación con el inductor u opioide usado. Pese a que Uemura E, Levin ED, Bowman en 1985, Stratmann G, Bell JD en el 2006 y Sven Bercke 2009 propusieron que los anestésicos inhalados y algunos inductores afectaban el neurodesarrollo en modelos animales (25) (26) (27). Basados en estudios histológicos de tejido cerebral donde han mostrado apoptosis neuronal secundaria a exposición a anestésicos inhalados y al inductor ketamina, también se encontraron alteraciones de aprendizaje en animales expuestos. (28) (29)

La apoptosis neuronal es un fenómeno patológico a edad temprana: Los receptores de glutamato AMPA y NMDA están implicados en procesos de aprendizaje y plasticidad cerebral, son estimulados por kainato bajo condiciones fisiológicas. En ciertas condiciones patológicas pueden ser estimulados de manera desproporcionada (anestesia con inhalados de manera prolongada) produciendo el ingreso masivo de  $Ca^{++}$  y  $Na^{+}$  al interior de la célula desencadenando edema celular y muerte neuronal. (52) Es de resaltar que la neuroplasticidad podría compensar de manera parcial o total estas lesiones.

Dado que la exposición intencional de una población humana a un agente que se sospecha es nocivo al algún aspecto de la salud no es ético, era imprescindible hacer un modelo retrospectivo como en este caso encontrando la dificultad referente a las bases de datos actualizadas que permitieran la ubicación de los casos. En este sentido se indaga a los anesthesiólogos que maneja población pediátrica y en el presente se está tratando de minimizar el uso de inhalados en esta población.

El análisis grafico de cluster sugiere la existencia de un efecto negativo en el CI luego de la exposición superior a 150 min de halogenado. Conociendo que un análisis grafico tiene menor potencia explicativa que la razón de disparidad utilizada para el análisis de expuestos y no expuestos, queda una duda grande que debe seguir siendo investigada entre las dos variables enunciadas. Este hallazgo grafico contradice los hallazgos deLoepke AW, McCann y Li Y, Liang G, Armstead W.(37) (38)

Al realizar un análisis específico de Coeficiente Intelectual de cada caso índice contra sus controles no deja ver que no hay diferencias importantes contra sus controles, lo que hace suponer que además de la exposición a anestésicos el ambiente y la calidad de la educación (estimulación) hace que la plasticidad neuronal desempeñe un papel determinante en el neurodesarrollo, todas estas son hipótesis que quedan planteadas pues no se pueden demostrar estadísticamente.

En la creación de la ecuación matemática que permitiera predecir la alteración del coeficiente intelectual al excluir las variables de medicamentos: MAC de anestésico inhalado, tiempo de exposición en minutos, dosis de inductor y dosis de opioide (por no evidenciar relación con la variable CI).Las variables perinatológicas (peso, talla, edad gestacional y cesárea) explican solo el 57.4% de la variabilidad para el CI, dejando enunciado que para próximas investigaciones es necesario aumentar el número de observaciones y cualificar nuevas variables para hacer una aproximación más precisa a la realidad.

### 13. CONCLUSIONES

En la muestra analizada no encontramos asociación estadística entre déficit cognitivo y exposición a anestésicos inhalados. Pero el análisis grafico sugiere la asociación entre tiempo de exposición superior a 150 min de anestésico inhalado y efecto negativo sobre el nivel de CI.

En el análisis de los Coeficientes intelectuales de los índices contra sus controles sugiere que el sospechado factor medio ambiental y educacional juega un papel clave en el neurodesarrollo del niño.

Pese a que estadísticamente no se demostró la asociación entre uso de anestésicos inhalados y déficit cognitivo en niños expuestos antes de 1 mes de edad, se sugirió por el análisis grafico la asociación descrita, ante la duda clínica sería conveniente buscar alternativas como TIVA o en caso estrictamente necesario minimizar el tiempo de exposición a halogenados. A si mismo habría que considerar la verdadera indicación de cirugía neonatal de urgencia y la conveniencia de retrasar cirugías electivas hasta una etapa de menor vulnerabilidad en el neurodesarrollo.

Es necesario realizar estudios subsecuentes con un tamaño de muestra mayor, se sugieren estudios multicéntricos debido a la dificultad para acceder a información actualizada y veraz.

Se recomienda la aplicación del mismo modelo en centros con bases de datos actualizadas, además encontrar nuevas variables independientes que contribuyan a la explicación de la disminución de la inteligencia que se encuentren sometidos a los procesos anestésicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Preetta John, Gladdy George. s.l. Principios Básicos de la Anestesia pediátrica. s.l. s.l. : capitulo 1, 2002.
2. Evers A, Maze Mervyn. Physiologic Principles and clinical practice. . s.l. s.l. : Anesthetic Pharmacolgy 2004, 370-377.
3. Jones MV, Brooks PA, Harrison NL. Enhancements of gamma-aminobutyric acid (GABA) activated Cl<sup>-</sup> current in cultured rat hippocampal neurones by three volatile anesthetics. . s.l. s.l. : J. Physiol 449: 279, 1992.
4. Perouansky M, Kirson E. Halothane blocks synaptic excitation of inhibitory interneurons. s.l. : Anesthesiology 85:1431, 1996.
5. Lin LH, Chen LTL. Enflurane inhibits NMDA, AMPA, and kainate-induced currents in *Xenopus* oocytes expressing mouse and human brain mRNA. . s.l. : FASEB J 1993 Mar; 7(5):479-85.
6. Rita Sattler, Zhigang Xiong. 1. Specific Coupling of NMDA Receptor Activation to Nitric Oxide Neurotoxicity by PSD-95 Protein . s.l. : Science 11 June 1999: Vol. 284 no. 5421 pp. 1845-1848.
7. Ries CR, Puil E. Ionic mechanism of isoflurane's actions on thalamo cortical neurons. s.l. : J. Neurophysiol 81: 1802, 1999.
8. Rampil IJ, King BS. Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. s.l. : Anesthesiology 1996; 85: 129-34.
9. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vockler J, Dikranian K, Tenkova TI, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. . s.l. : Science 1999;283:70-4.

10. V., Apgar. A proposal for a new method of evaluation of newborn infant. s.l. : Anesth Analg 1953; 32: 260-8. .
11. Casey B, McIntire D, Kenneth J, Leveno K. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. s.l. : N Engl J Med 2001; 344: 467-71.
12. Haddad GG, Green TP. Diagnostic approach to respiratory disease. s.l. : Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 366.
13. Soriano SG, Liu Q, Li J, et al. s.l. Ketamine Activates Cell Cycle Signaling and Apoptosis in the Neonatal Rat Brain. s.l. : Anesthesiology 2010; 112: 1155-63.
14. s.l., Juan Carlos Ibla Associate in Cardiac Anesthesia Children's Heart Institute. Anesthesia and Neurodegeneration: Where is the Missing Link? . Children's . s.l. : Rev. Colomb. Anestesiol. Noviembre 2011 - enero 2012. Vol. 39 - No. 4: 471-475 (doi:10.5554/rca.v3).
15. Fredriksson A, Ponten E, Gordh T et al. s.l. 427–436, s.l. 1. Neonatal exposure to a combination of NMDA y GABA type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. s.l. : Anesthesiology, 2007, Vol. Vo.
16. Wang C, Slikker W, Jr. s.l. Strategies and experimental models for evaluating anesthetics: effects on the developing nervous system. s.l. : Anesth Analg 2008; 106: 1643–58.
17. Ben-Ari Y, Khazipov R, Leinekugel X, Caillard O, Gaiarsa JL. s.l. GABA A, NMDA and AMPA receptors: developmentally regulated 'message a` trois'. s.l. : TINS 1997; 20: 523–9.
18. Scallet AC, Schmued LC, Slikker W Jr, et al. Developmental neurotoxicity of ketamine: Morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons. . s.l. : Toxicol Sci 2004; 81: 364–70

19. Anand KJS, Soriano SG. Anesthetic agents and the immature brain: Are these toxic or therapeutic agents? *s.l. : ANESTHESIOLOGY* 2004; 101:527–30.
20. Zhang G, Dong Y, Zhang B, Ichinose F, Wu X, Culley DJ, et al. Isoflurane-induced caspase-3 activation is dependent on cytosolic calcium and can be attenuated by memantine. *s.l. : J Neurosci* 28:4551–4560.2008.
21. Yon JH, Carter LB, Reiter J, Jevtovic-Todorovic V. *s.l.* Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *s.l. : Neurobiol Dis* 2006;21:522–30.
22. Jevtovic-Todorovic V, Olney JW. *PRO. s.l.* Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis: status of the evidence. *s.l. : Anesth Analg* 2008;106:1659–6.
23. Mary Ellen McCann, MD, MPH. Anesthetic neurotoxicity in babies, . *s.l. : Editorial, Journal of AAPOS. Volume 15 Number 6 / December 2011.*
24. Wang C, Sadovova N, Ali HK, *et al.* L-carnitine protects neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neuronal apoptosis in rat forebrain culture. *s.l. : Neuroscience* 2007;144:46-55.
25. Uemura E, Levin ED, Bowman RE. *s.l.* Effects of halothane on synaptogenesis and learning behavior in rats. *s.l. : Exp Neurol* 1985;89:520–9.
26. Sven Bercker. MD, Bettina Bert MD, Petra Bittigau. *s.l.* Neurodegeneration in Newborn Rats Following Propofol and Sevoflurane. . *s.l. : Neurotox Res* (2009) 16:140–147.
27. Stratmann G, Bell JD, Bickler P, Alvi R, Ku B, Magnusson KR, Liu J. *s.l.* Neonatal isoflurane anesthesia causes a permanent neurocognitive deficit in rats. . *s.l. : Society for Neuroscience, 2006.*
28. Jevtovic-Todorovic., N. Lunardi Æ C. Ori Æ A. Erisir Æ V. *s.l.* .General Anesthesia Causes Long-Lasting Disturbances in the Ultrastructural Properties of Developing Synapses in Young Rats. . *s.l. : Neurotox Res* (2010) 17:179–188.

29. Francis X. McGowan, Jr, MD. Peter J. Davis, MD. s.l.Anesthetic-Related Neurotoxicity in the Developing Infant: Of Mice, Rats, Monkeys and, Possibly, Humans. s.l. : Anesth Analg . Vol. 106, No. 6, June 2008.
30. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. s.l.Use of anesthetic agents in neonates and young children. . s.l. : Anesth Analg 2007;104:509–20.
31. Loepke AW, Soriano SG. s.l.An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. . s.l. : Anesth Analg 2008;106:1681–70.
32. Loepke AW, McGowan FX Jr, Soriano SG. s.l.The toxic effects of anesthetics in the developing brain: the clinical perspective. s.l. : Anesth Analg 2008;106:1664–9.
33. Greg Stratmann, MD, PhD\*JJeffrey W. Sall, MD, PhD\* Laura D. V. May, MA\*. s.l.Beyond Anesthetic Properties: The Effects of Isoflurane on Brain Cell Death, Neurogenesis, and Long-Term Neurocognitive Function. s.l. : Anesth Analg. Vol. 110, No. 2, February .
34. Juan C. Ibla, Hideaki Hayashi<sup>2</sup>, Dusica Bajic<sup>1</sup> and Sulpicio G. Soriano.Prolonged Exposure to Ketamine Increases Brain Derived Neurotrophic Factor Levels in Developing Rat Brains. . s.l. : CURRENT DRUG SAFETY, 2009, Vol. 4, No. 1.
35. G, Stratmann. s.l.Review article: neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain. . s.l. : Anesth Analg. 2011 Nov;113(5):1170-9. Epub 2011 Sep 30.
36. Palanisamy A, Baxter MG, Keel PK, Xie Z, Crosby G, Culley DJ.Rats exposed to isoflurane in utero during early gestation are behaviorally abnormal as adults. s.l. : Anesthesiology. 2011 ar;114(3):521-8. Departamento de Anestesia Harvard Boston, Massachusetts.

37. Loepke AW, McCann JC, Vorhees CV, Joseph B. s.l. Neurocognitive function is not impaired in adult mice exposed to neonatal anesthesia. . s.l. : *Anesth Analg* 2006;102:S253.
38. Li Y, Liang G, Armstead W, Wei H. s.l. Isoflurane inhibits spontaneous apoptosis in rat fetal developing brains and improves postnatal spatial reference memory. s.l. : Society for Neuroscience, 2006.
39. Soriano SG, Anand KJ, Rovnaghi CR, Hickey PR. s.l. Of mice and men: should we extrapolate rodent experimental data to the care of human neonates? . s.l. : *Anesthesiology* 2005;102:866–8.
40. Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand KJ. s.l. Extrapolating brain development from experimental species to humans. s.l. : *Neurotoxicology* 2007;28:931–7.
41. Palanisamy. Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital,. s.l. : Harvard Medical School, 75 Francis Street, Boston, MA, USA.
42. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, *et al.* Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. s.l. : *J Neurosci* 2003;23:876–82.
43. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, *et al.* s.l. Early exposure to Anesthesia and Learning disabilities in a population-based birth cohort. s.l. : *Anesthesiology* 2009;110;796-804.
44. Olney JW, Young C, Wozniak DF, Ikonomidou C, Jevtovic-Todorovic V. Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis: Does it happen in humans? s.l. : *ANESTHESIOLOGY* 2004; 101:530–3.
45. Catherine E. Creeley, PhD, John W. Olney, MD. s.l. The Young: Neuroapoptosis Induced by anesthetics and What to Do About It. . s.l. : *Anesth Analg*. Vol. 110, No. 2, February 2010.

46. Vesna Jevtovic-Todorovic, MD, PhD, MBA. s.l.Pediatric Anesthesia Neurotoxicity: An Overview of the 2011 SmartTots Panel. . s.l. : EDITORIAL . Anesth Analg. November 2011 • Volume 113 • Number 5.
47. Davidson., Andrew J. s.l.REVIEW ARTICLE: Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance. s.l. : Pediatric Anesthesia 2011 Jul;21(7):716-21.
48. S. Hernández-Muela, F. Mulas, L. Mattos. s.l.Plasticidad neuronal funcional. . s.l. : REV NEUROL 2004; 38 (Supl 1): S58-S68.
49. Christopher G. Ward, Andreas W. Loepke. s.l.Anesthetics and sedatives: Toxic or protective for the developing brain? s.l. : Pharmacol Res (2011), doi:10.1016/j.phrs.2011.
50. Woodward., Mark.Epidemiology. Study design data analysis. s.l. : Chapman & Hall/crc , London, 849 p. 117 – 162pp. 2004.
51. Jewell., Nicholas.Statistics for epidemiology. s.l. : Chapman & Hall/crc , London, 333 p. 59 - 72pp. 2003.
52. Gomez Restrepo, Hernandez Bayona, Rojas Urrego.Psiquiatria Clinica, Diagnostico y tratamiento en niños, adolescentes y adultos. s.l. : Editorial Medica Panamericana, pagina 31, 33, 35.
53. Sven Bercker. MD, Bettina Bert MD, Petra Bittigau. s.l.Neurodegeneration in Newborn Rats Following Propofol and Sevoflurane. . s.l. : Neurotox Res (2009) 16:140–147.
54. Stratmann G, Bell JD, Bickler P, Alvi R, Ku B, Magnusson KR, Liu J. s.l.Neonatal isoflurane anesthesia causes a permanent neurocognitive deficit in rats. s.l. : Society for Neuroscience, 2006.

55. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. s.l. : J Neurosci 2003;23:876–82.

56. Martínez León M y cols., 1998, y Palomeque A, 2001. Plasticidad Neuronal. s.l. : Reunion academica.

# ANEXOS

**Anexo A.** Agentes farmacológicos usados en la anestesia del sujeto expuesto.

NUMERO SERIAL	
FECHA	
NOMBRE DE LA MADRE	
NOMBRE DEL PACIENTE	
PROCEDENCIA	
DIRECCION Y TELEFONO	
*FECHA DE NACIMIENTO	
EDAD EN DÍAS (EL DÍA DE EXPOSICIÓN-ANESTESIA)	
SEXO	
HC	
PESO EN GRAMOS	
TALLA EN CENTIMETROS	
APGAR	
EDAD GESTACIONAL	
VIA DE PARTO	
DIAGNOSTICO	
*INSTITUCION EDUCATIVA	
*FECHA DE INICIO DE CLASES	
**NUMERO DE COMPAÑEROS DE CLASES	

\*Datos para preguntar a la madre

\*\*Datos a para preguntar en la escuela

<b>Anestésicos</b>	<b>Sevo</b>	<b>Desflu</b>	<b>Isoflu</b>	<b>Propofol</b>	<b>Etomidato</b>	<b>ketamina</b>	<b>MDZ</b>	<b>Otros</b>
Dosis MAC/mg								
Duración minutos								
Total de minutos exposición o mg								

<b>Resultado del test de Inteligencia</b>					
Comprensión verbal		Organización perceptiva		Independencia a la distracción	
información		Figuras incompletas		Aritmética	
Vocabulario		Historietas		Dígitos	
Semejanzas		Cubos			
Comprensión		Rompecabezas		Claves	
		Laberintos			
<b>Puntaje parcial</b>		<b>Puntaje Parcial</b>		<b>Puntaje parcial</b>	
<b>Puntaje Total</b>					

**Anexo B.** Composición de la escala de wechler.

FACTORES	COMPRENSIÓN VERBAL	ORGANIZACIÓN PERCEPTIVA	INDEPENDENCIA A LA DISTRACCIÓN
SUBTESTS QUE LO INTEGRAN	Información Semejanzas Vocabulario Comprensión	Figuras incompletas Historietas Cubos Rompecabezas Laberintos	Aritmética Dígitos Claves

Fuente: Tomado de La escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R). Documento de trabajo. Juan Antonio Amador Campos, Maria Forns Santacana, Teresa Kirchner Nebot, Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Facultad de Psicología. Universidad de Barcelona

## **Anexo C.** Consentimiento informado.

Consentimiento para participar en el Estudio “Asociación entre la administración de anestésicos inhalados y alteraciones del neurodesarrollo en niños expuestos menores de 1 mes de edad y evaluados entre a los 5 -7 años de la exposición.”

Investigador principal: Carlos Andrés Calderón Torres

Sede donde se realiza el estudio: Universidad Surcolombiana de Neiva

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en el estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregara una copia firmada y fechada.

**1. Objetivo del estudio:** Determinar si existe asociación entre la administración de anestésicos inhalados y alteraciones de nivel cognitivo en los niños que fueron anestesiados.

**2. Justificación del estudio:** Cientos de niños son sometidos anualmente a anestesia general y no sabemos si esto tiene repercusiones en su desarrollo cognitivo, debemos evaluar este aspecto para direccionar nuestro actuar hacia lo que sea más seguro para nuestros niños.

**3. Beneficios del estudio:** Con el conocimiento derivado del estudio se harán actos anestésicos másseguros para el niño permitiendo la máxima expresión de su potencial cognitivo y la institución brindara una atención más segura a sus paciente pediátricos, acercándose a los máximos estándares de calidad.

**4. Procedimientos del estudio:** El estudio se realizara en dos fases, una consiste en recolección de dato de las historias clínicas de los pacientes en lo referente al tipo de anestesia brindada y una segunda fase que consiste en la

evaluación del nivel cognitivo de los niños expuestos y dos controles (compañeritos de escuela) por un grupo de psicólogos. Posterior análisis de datos y publicación de resultados.

**5. Riesgos asociados al estudio:** El presente estudio no implica ningún riesgo para la salud física, psicológica o social de los pacientes ni de sus controles. Resolución 8430 de 1.993

**6. Aclaraciones:** Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

**7. Retiro:** Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

**8. Gasto o pago:** No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación.

**9. Información:** En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

**10. Confidencialidad:** La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si tiene alguna pregunta o si desea alguna aclaración por favor comunicarse con el

Dr. Carlos Andrés Calderón Torres celular: 3014644913

Dr. Daniel Rivera Tocancipa celular: 3174007354

Dr. Jesús Hernán Tovar Cardoso celular: 3153117652

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede si así lo desea, firmar el consentimiento informado que forma parte de este documento.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Yo, \_\_\_\_\_ c.c N° \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria por el investigador que me entrevisto. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, por lo tanto deseo participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombres y Apellidos del Participante (Parentesco)

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante.

C.C N° \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma Del Testigo.

C.C N° \_\_\_\_\_

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su responsable)

He explicado al Sr(a) \_\_\_\_\_ el propósito de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implican su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella (Resolución 8430 de 1993) una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Anexo D.** Operacionalización de variables.

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN DE VARIABLE</b>	<b>NATURALEZA DE LA MEDICION</b>	<b>NIVEL DE MEDICION</b>	<b>INTERRELACIÓN</b>	<b>CATEGORÍA</b>
FECHA NACIMIENTO	Fecha en que ocurrió el parto	Cuantitativa	Discreta	Independiente	Día/mes/año
FECHA DE ANESTESIA	Fecha en que ocurrió la exposición	Cuantitativa	Discreta	Independiente	Día/mes/año
PROCEDENCIA	Municipio de origen de la madre antes del parto	Cualitativa	Nominal	Independiente	Municipio / departamento
Sexo	Masculino o Femenino	Cualitativa	Ordinal	Independiente	Masculino Femenino
Peso	Fuerza con que la tierra atrae los cuerpos	Cuantitativa	Discreta	Independiente	Gramos
Talla	Longitud cabeza-pies	Cuantitativa	Discreta	Independiente	Centímetros
APGAR	Escala para valoración de la vitalidad del recién nacido	Cuantitativa	Discreta	Independiente	Escala de 1 a 10
EDAD GESTACIONAL	Edad de la gestación en semanas al momento del	Cuantitativa	Continua	Independiente	Semanas

	parto				
VIA DE PARTO	Vaginal o Cesárea	Cualitativa	Ordinal	Independiente	Vaginal Cesárea
GAS ANESTESICO USADO	Tipo de anestésico inhalado usado en el procedimiento	Cualitativa	Nominal	Independiente	Sevoflurano Desflurano Isoflurano Oxido nitroso
MAC% USADO	Concentración del gas anestésico usada	Cuantitativa	Continua	Independiente	Porcentaje
TIEMPO DE EXPOSICION	Tiempo durante el cual se administra el anestésico	Cuantitativa	Discreta	Independiente	Minutos

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN DE VARIABLE</b>	<b>NATURALEZA DE LA MEDICION</b>	<b>NIVEL DE MEDICION</b>	<b>INTERRELACIÓN</b>	<b>CATEGORÍA</b>
INDUCTOR	Medicamento usado para inducir la anestesia	Cualitativa	Nominal	Independiente	Propofol Tiopental Ketamina Etomidato Midazolam
DOSIS	Dosis de inductor usada en el procedimiento	Cuantitativa	Continua	Independiente	mg/kg
OPIOIDE	Coadyuvante en el acto anestésico para controlar el dolor	Cualitativa	Nominal	Independiente	Remifentanil fentanil morfina meperiina tramadol
DOSIS	Dosis de opioide usado	Cuantitativa	Continua	Independiente	mg/kg
Nivel de CI	Reporte según la escala de Weschler	Cuantitativa	Nominal	Dependiente	Unidades



