



Impacto de los anestésicos y cirugía en el neurodesarrollo pediátrico

Dra. Gisela Llorente*

* Neuroanestesióloga, Profesora Asistente de UCIN de UASD, Anestesióloga, Centro Cardio-Neuro-Oftalmológico y Trasplante (CECANOT) y Clínica de Medicina Avanzada «Dr. Abel González». Santo Domingo, R.D.

INTRODUCCIÓN

Más de un millón de niños están expuestos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia cada año en EUA⁽¹⁾. Hay una creciente evidencia de que la exposición de los cerebros durante el período en desarrollo de los roedores y primates no humanos a los sedantes y a la anestesia pueden causar cambios neurodegenerativos con efectos adversos posteriores sobre el aprendizaje y el comportamiento. Varios estudios han observado la relación entre la exposición temprana a la anestesia/cirugía y el neurodesarrollo. En general, las investigaciones han encontrado asociación, aunque no una causa directa de resultados adversos a esta exposición, como trastornos en el aprendizaje, deterioro del rendimiento escolar y alteración en la memoria. Las implicaciones clínicas de la posible neurotoxicidad a los anestésicos en los seres humanos son profundas y preocupantes por sus repercusiones en el tiempo.

NEUROGENIA

El cerebro se desarrolla en una secuencia de etapas y esto comienza con el tubo neural del ectodermo, que da origen a todo el sistema nervioso central, formándose aproximadamente hacia la tercera y cuarta semanas de gestación. Tres parámetros importantes en la organización del cerebro son: la densidad de las neuronas, el patrón de axón y ramificación de dendritas y el patrón de los contactos sinápticos. Estas características comienzan a desarrollarse hacia el final del período de la migración neuronal en el sexto mes de gestación. Aunque la densidad neuronal y los patrones básicos axonal y de crecimiento dendrítico se determinan dentro de los primeros dos a tres años después del nacimiento, la remodelación de las conexiones sinápticas continúa durante toda la vida. La neurogénesis o creación de neuronas depende de la proliferación de células madre progenitoras

de neuronas, de la diferenciación y migración neuronal y, por último, de la integración de la red neuronal que permite la comunicación entre ellas y garantice su supervivencia y una función adecuada⁽²⁾. La característica más notable del sistema nervioso es la exactitud y la eficiencia de la conectividad sináptica y los circuitos neuronales, que resultan de la formación y maduración de las sinapsis. La sinaptogénesis es la formación de la sinapsis y comienza hacia la semana 27 de gestación y se completa gran parte en los primeros tres y cuatro años después del nacimiento. También, se inicia el crecimiento de dendritas, axones y la mielinización de los axones. La sinaptogénesis consta de tres partes: la inmadura sinapsis^(3,4).

La mielinización comienza hacia el sexto mes de desarrollo y tiene picos entre el nacimiento y el primer año de vida, pero continúa su desarrollo en la edad adulta. Un retraso en la mielinización puede resultar en un retraso en el desarrollo funcional⁽⁵⁾.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos aún no están claros, pero existen varias hipótesis sobre el efecto neurotóxico de los anestésicos sobre el cerebro en desarrollo. Una de ellas es la teoría de supresión de la señal sináptica neurotrófica, en donde los anestésicos producen una supresión de la señal sináptica causando apoptosis tanto por vía extrínseca como por vía intrínseca y por la alteración del procesamiento del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)⁽⁶⁾. Se propone que al suprimir la señalización sináptica se produce una activación de la vía intrínseca, se moviliza la proteína proapoptótica Bax que induce la liberación de citocromo C en la mitocondria y activa la caspasa-9 y luego la 3 para producir apoptosis. La vía extrínseca es estimulada por estímulos externos como el factor de necrosis tumoral (TNF-α) y ligandos de unión a re-

ceptores de la muerte situados en la membrana que activan la caspasa-8 y luego la caspasa-3, desencadenando apoptosis⁽⁶⁾.

ANESTÉSICOS Y SEDANTES

Un requisito consistente para la neurotoxicidad anestésica es que la exposición al fármaco sea consistente en términos de duración, edad de exposición, y cantidad de exposición. Los fármacos implicados en los estudios animales incluyen los antagonistas de los receptores de glutamato, como el N-metil-D-aspartato (NMDA) como la ketamina y el óxido nitroso, y agentes con propiedades miméticas del ácido gamma-amino-butyrico (GABA) como los halogenados, las benzodiacepinas, el propofol, los barbitúricos a dosis comparables con la de uso clínico en los humanos^(2,7). Durante la adultez, los anestésicos agonistas GABA se unen con su receptor GABAa aperturando el poro de la membrana y permitiendo la entrada del ion Cl⁻ a la célula hiperpolarizándola (inhibiendo) y suprimiendo la actividad neuronal. En niños en desarrollo, el cotransportador del Cl⁻(KcC2) no se expresa en la membrana y el gradiente se invierte, produciendo despolarización (excitación) neuronal. También existe la vía dependiente del factor neurotrófico, en donde existen dos mecanismos hacia la ruta apoptótica mediada por neurotrofinas inducidas por la anestesia. Uno es dependiente del receptor tropomiosina cinasa (Trk) y otro independiente del Trk o dependiente del receptor neurotrófico P75. En el tálamo, la anestesia produce disminución del BDNF y PKB, lo que resulta de la activación de caspasa-9 y 3 y desencadena neurodegeneración apoptótica. Por otro lado, en la corteza, la anestesia produce un aumento de BDNF mientras disminuye los niveles de PKB y aumento de la caspasa-9 y 3, lo que sugiere una activación independiente del Trk⁽³⁾.

IMPACTO POTENCIAL DE LA CIRUGÍA

El trauma quirúrgico se postula como otro gran cambio a favor de la neurodegeneración. Se caracteriza por la liberación de citocinas proinflamatorias, trastornos de la microcirculación y disfunción de la inmunidad celular, seguidos de una respuesta antiinflamatoria compensatoria. También, alteran directamente la función neuronal y estos cambios inflamatorios pueden provocar una mayor degeneración, incluyendo la activación de la cascada de la apoptosis por vía extrínseca que conduce a una mayor muerte neuronal. No obstante, se requieren más estudios para afirmar que la estimulación quirúrgica afecta la lesión inducida por el anestésico, en un gran modelo animal donde las variables fisiológicas se pueden controlar mejor^(7,8).

EVIDENCIA PRECLÍNICA

Los estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* en animales plantean una importante preocupación de los efectos de los anestésicos

y sus posibles efectos adversos en el desarrollo neurológico a largo plazo. Los estudios, por razones éticas no realizados hasta hora en seres humanos, sino en animales y primates no humanos, muestran las alteraciones moleculares e histopatológicas cerebrales. Sin embargo, las investigaciones realizadas hasta el momento en humanos, buscando si a largo plazo existen trastornos en el aprendizaje, cognición, memoria y comportamiento a través de diferentes *test* neuropsicológicos de los niños expuestos a temprana edad (< 3-4 años) a cirugía y anestesia, están a favor y en contra de dichos trastornos, por lo que la controversia continúa. La FDA respondió a esta preocupación y creó un comité y convocó a una reunión para examinar las consideraciones específicas para el cambio en el uso de agentes anestésicos en lactantes e infantes.

EVIDENCIA CLÍNICA

Grandes revisiones y metaanálisis han mostrado datos importantes a conocer cuando hay que intervenir a infantes y neonatos a cirugía. DiMaggio et al. presentaron un metaanálisis bayesiano sobre anestesia pediátrica y deterioro del neurodesarrollo, y mostraron en siete estudios con una muestra de n = 23,265 pct, sobre todo de América del Norte y Europa. Los niños expuestos entre 1-48 meses de nacido a anestesia general y cirugía y se siguieron con un media de cinco años y *test* neuropsicológicos para demostrar trastornos conductuales y de aprendizaje. Concluyen diciendo que existe un riesgo moderadamente elevado de eventos adversos en el comportamiento y el desarrollo en los niños que fueron expuestos a la anestesia/cirugía durante la primera infancia⁽⁹⁾. Lena et al. demostraron que los niños sometidos a herniorrafias menores de tres años eran dos veces más propensos a ser diagnosticados con un trastorno del desarrollo o del comportamiento que los que no se sometían a cirugía y anestesia de la misma edad. El grupo de la Clínica Mayo examinó los efectos de la exposición anestésica en niños menores de cuatro años y observó que esos niños que se sometían a dos o más procedimientos quirúrgicos y anestésicos (anestesia general) por más de dos horas presentaban mayor riesgo de problemas de aprendizaje. Wilder et al. evaluaron el riesgo en niños expuestos a anestesia antes de los cuatro años y observaron que también la duración de la anestesia era un factor a tomar en cuenta, cuando mostró un aumento estadísticamente significativo de problemas de aprendizaje si el procedimiento duraba más de 120 min⁽¹⁰⁾. Flick realizó un análisis más detallado de base de datos y no encontró que los niños menores de dos años tuvieran trastornos de aprendizaje si se exponían un solo procedimiento anestésico, pero sí encontró el doble de riesgo si eran anestesias múltiples. También, evaluó exposición única o múltiple de anestesia y el diagnóstico de TDH a los 19 años y hubo un aumento de casi dos veces mayor riesgo de TDH con dos o más anestesias⁽¹¹⁾. Utilizando el registro, el holandés Bartels

mostró que en los gemelos monocigóticos, si uno de ellos era expuesto a cirugía antes de los tres años, tenía un rendimiento académico menor que el gemelo no expuesto⁽¹²⁾.

ESTUDIOS EN PROCESO

El estudio *General Anesthesia Study* (GAS)⁽¹³⁾ es un ensayo internacional, multicéntrico, aleatorizado y controlado que valora los efectos sobre el desarrollo neurológico, comparando la anestesia general con la regional en los bebés y lactantes sometidos a herniorrafia inguinal. Se aleatorizaron niños menores de 26 semanas sometidos a anestesia general con sevoflurano o anestesia espinal sin sedación y se valoraba con *tests* neurocognitivos a los dos y cinco años de la cirugía. Se completó el reclutamiento en el 2013 con n = 722.

Un segundo estudio es la *Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment* (PANDA)⁽¹⁴⁾. Es una cohorte multicéntrica, ambidireccional, retrospectiva de niños que recibieron anestesia antes de los tres años de edad con hermanos no expuestos y se les realiza una evaluación prospectiva con *tests* neurocognitivos entre los ocho y 15 años.

El estudio *Mayo Anesthesia Safety Kids* (MASK), estudio de niños del condado de Minnesota que hayan sido sometidos a una, varias o ninguna anestesia antes de los tres años entre 1994-2007 y a los cuales se les realizarán pruebas neuropsicológicas entre ocho y 12 años⁽¹⁵⁾.

CAMBIOS PROPUESTOS

En la actualidad, sólo hay una débil evidencia de que la anestesia sea el agente causal de los posibles eventos adversos en el neurodesarrollo, por lo que en no se propone ningún cambio en el manejo anestésico del paciente pediátrico. Se crearon una organización llamada SmartTots con carácter público-privado entre la IARS y FDA para evaluar la seguridad del desarrollo neurológico de los fármacos en anestesia y un programa llamado SAFETOTS, en donde se establece qué medicamentos y dosis a regular,

lo importante es tener metas claras durante la anestesia en esta población y evitar:

1. No miedo
2. Normotensión
3. Normocardia
4. Normovolemia
5. Normoxemia
6. Normocarbia
7. Normonatremia
8. Normoglucemia
9. Normotermia
10. No dolor

CONCLUSIÓN

Las dificultades de replicar los estudios de animales en humanos incluyen el primer obstáculo ético de no poder aleatorizar a los pacientes pediátricos a tener o no anestesia para un procedimiento quirúrgico, o proponer un acto anestésico sin razón más que la investigación. Más estudios son esenciales para determinar la toxicidad relativa de los agentes específicos y la posibilidad de la administración concomitante de fármacos neuroprotectores a contrarrestar los efectos proapoptóticos de anestésicos.

- Los anestésicos puede inducir a déficit histopatológicos y funcionales en cerebros animales en desarrollo. La neuronas inmaduras son vulnerables por despolarización de los receptores GABAa, alta concentración de receptor P75 y la alteración de los factores neurotróficos que pueden activar apoptosis durante la sinaptogénesis.
- La relevancia de la neurotoxicidad de los anestésicos aún *no está clara* y se requieren más estudios prospectivos.
- No es ético retener sedación o anestesia durante un procedimiento pediátrico porque aún no se propone ningún cambio en su manejo. Es un llamado a la prudencia, no a la abstinencia.

REFERENCIAS

1. Rabbits JA, Groenewald CB, Moriarty JP, Flick R. Epidemiology of ambulatory anesthesia for children in the United States: 2006 and 1996. *Anesth Analg.* 2010;111:1011-1015.
2. Hudson AE, Hemmings HC JR. Are anaesthetic toxic to the brain? *Br J Anaesth.* 2011;107:30-37.
3. Reddy S. Effect of general anesthetics on the developing brain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012;28:6-13.
4. Budday S, Steinmann P, & Kuhl E. Physical biology of human brain development. *frontiers in cellular neuroscience front. Cell Neurosci.* 2015;9:257.
5. Haines DE, Ard MD. Fundamental neuroscience. New York: Churchill Livingstone. 2002.
6. Sandres RD, Hassell J, Davidson AJ, Robertson NJ, Ma D. Impact of anaesthetics an surgery on neurodevelopment: an update. *Br J Anaesth.* 2013;110:i53-72.
7. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:734-744.
8. Krueger JM, Clinton JM, Winters BD, et al. Involvement of cytokines in slow wave sleep. *Prog Brain Res.* 2011;193:39-47.
9. Dimaggio C, Sun LS, Ing C, Li G. Pediatric anesthesia and neurodevelopmental impairments. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* 2012;24:376-381.
10. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009;110:796-804.
11. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al. Cognitive and behavioral outcomes.
12. Ward CG, Loepke AW. Anesthetics and sedatives: toxic or protective for the developing brain? *Pharmacological Research,* 2012;65:271-274.
13. Davidson AJ, McCann ME, Morton NS, Myles PS. Anesthesia and outcome after neonatal surgery: the role for randomized trials. *Anesthesiology.* 2008;109:941-944.
14. Sun LS, Li G, Dimaggio C, et al. Coinvestigators of the Pediatric Anesthesia Neurodevelopment Assessment (PANDA) Research Network. Anesthesia and neurodevelopment in children: time for an answer? *Anesthesiology.* 2008;109:757-761.
15. Smarttots.com [homepage on the Internet]. International Anesthesia Research Society; 2012. [Updated 12 June 2013; cited 12 June 2013]. Available from: <http://www.smarttots.org>