



Departamento
de Anestesiología



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

Neurotoxicidad de fármacos anestésicos. Implicancias en el neurodesarrollo.

Andrea Venegoni¹, Jimena Olaso¹, Federico Cristiani²

1. Médica Residente en Anestesiología. Facultad de Medicina, UdelaR. Montevideo, Uruguay.

2. Profesor Adjunto del Departamento de Anestesiología y Reanimación. Facultad de Medicina, UdelaR. Montevideo, Uruguay.

Resumen

En diciembre de 2016, la FDA emite una alerta sobre la seguridad de fármacos anestésicos en pacientes menores de 3 años y en mujeres embarazadas. Si bien otras agencias reguladoras de medicamentos no han tomado la misma postura que la FDA, y dado que es inevitable dejar de utilizar estos fármacos durante la anestesia general, este tema ha generado preocupación entre los anestesiólogos que trabajan en pediatría. Se realiza una revisión no sistemática de los mecanismos propuestos de neurotoxicidad, de los principales estudios en animales y en humanos sobre el tema, y se realizan recomendaciones para la anestesia en pacientes en desarrollo para disminuir riesgo de neurotoxicidad por anestésicos.

Palabras clave: neurotoxicidad, neurodesarrollo, anestesia.

Introducción

En los últimos 15 años se produjo una acumulación de estudios en animales que observaron la asociación entre el uso de anestésicos y neurotoxicidad, definida como pérdida del número de neuronas, alteraciones en el desarrollo neuronal y del sistema nervioso. Estos estudios demostraron la asociación entre anestesia general y un desarrollo anormal del sistema nervioso central, llevando a disfunciones neurocognitivas en modelos animales de laboratorio. Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que la exposición a agonistas de receptores ácido gamma amino butírico (GABA) o antagonistas de los receptores N- metil- D -aspartato (NMDA) producen efectos deletéreos dosis dependiente en varios sistemas de transmisión neuronal, sobre todo cuanto menos desarrollados se encuentran. La exposición a estas drogas aumenta la muerte celular neuronal en animales jóvenes, incluyendo ratas, ratones y primates no humanos. (1, 2)

En la tabla 1 se muestran los fármacos que han demostrado generar neurotoxicidad en estudios animales. (3)

La FDA (Food and Drug Administration de Estados Unidos), en diciembre de 2016, emitió una alerta o aviso de seguridad sobre el uso repetido o prolongado (mayor de 3 horas) de anestésicos generales y drogas sedantes en niños menores de 3 años y mujeres embarazadas durante el tercer trimestre, que podrían interferir en los mecanismos de maduración cerebral. (3)

Si bien esta advertencia ha generado preocupación en la comunidad anestésica, no ha sido acompañada por alertas de otras agencias reguladoras, como la EMEA (European Medicines Agency) y la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Además las sociedades de anestesia pediátrica han respondido rápida y enérgicamente luego de la publicación de la alerta de la FDA. (4, 5)

El objetivo de este artículo es analizar los mecanismos propuestos para la neurotoxicidad por anestésicos generales, la evidencia proveniente de estudios en animales, así como los principales estudios clínicos publicados sobre el tema.

Mecanismo de neurotoxicidad

La sinaptogénesis en el ser humano se desarrolla principalmente durante el último trimestre de embarazo y continúa su desarrollo en los tres primeros años de vida, considerándose éste un periodo en el cual el cerebro es especialmente vulnerable a los cambios producidos por los agentes anestésicos así como a otros tóxicos por ejemplo el alcohol.

Tanto los agonistas GABA como los antagonistas NMDA producen un patrón similar de daño neuronal en animales. Los principales marcadores de neurotoxicidad observados fueron apoptosis neuronal, disrupción de la integridad y función mitocondrial, alteración de la glía, alteración de la morfología y densidad de prolongaciones neuronales, disminución del número de sinapsis y cambios de la morfología de la sinapsis, así como una disminución en la neurogénesis. (6)

Si bien el mecanismo de neurotoxicidad por anestésicos no está claro, se han planteado varias hipótesis. Se ha descrito que uno de los primeros cambios en ocurrir es una alteración morfológica y funcional mitocondrial. Un estudio observó que luego de exposición a isoflurano, por apertura del poro de transición mitocondrial aumenta la concentración de radicales libres en el citosol neuronal, lo que puede inducir las vías de la neuroapoptosis. (7, 8)

Varios trabajos sugieren que la muerte neuronal inducida por antagonistas NMDA se debe a un aumento compensador en la expresión de estos receptores luego de su bloqueo, lo que lleva a una entrada masiva de Ca^{2+} a la célula, lo que también genera un aumento de radicales libres que promueve la apoptosis neuronal. (Figura 1) Se ha observado que los fármacos agonistas GABAérgicos también producen apoptosis por aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular. (1, 9, 10)

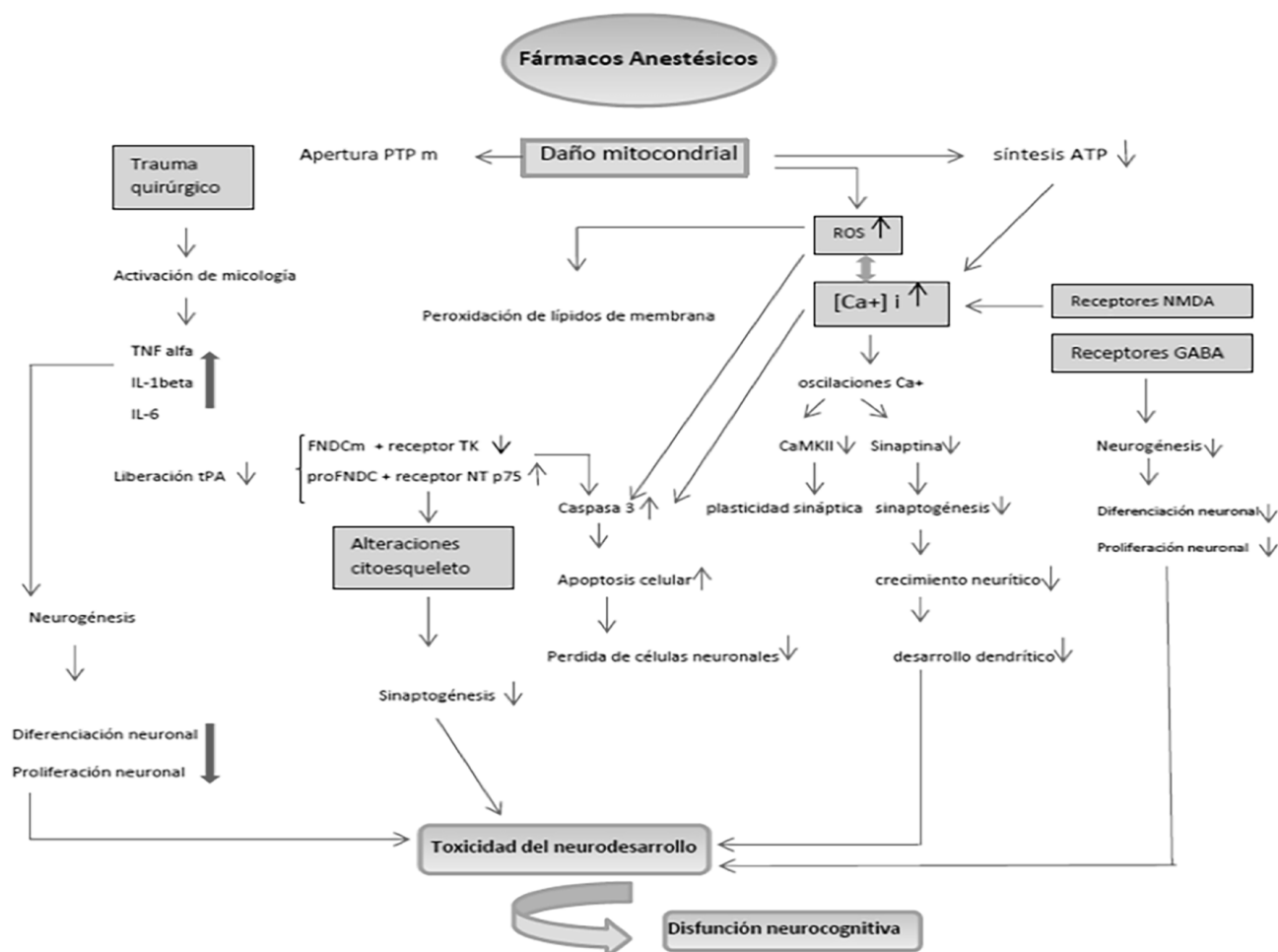
Las células de la glía son fundamentales durante el desarrollo del sistema nervioso. Se ha demostrado también el efecto de estos fármacos sobre la citoarquitectura de las células de la glía. (11)

Se ha reconocido dos factores cruciales que determinan la neurotoxicidad, siendo estos la etapa del desarrollo en la que se da la exposición y la dosis acumulativa. (6) (Figura 1).

Tabla 1. Anestésicos asociados con neurotoxicidad en animales

Propofol	Midazolam
Isoflurano	Etomidato
Halotano	Lorazepam
Sevoflurano	Ketamina

Figura 1. Mecanismos propuestos para la neurotoxicidad



Nota: ATP: trifosfato de adenosina; ROS: especies reactivas de oxígeno; Receptor de NMDA: N-metil-D-aspartato; Receptor GABAA: receptor de tipo A del ácido gamma-aminobutírico; PTPm: poro de transición de permeabilidad mitocondrial; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa; IL-1beta: interleucina-1beta; IL-6: interleucina-6; tPA: activador de plasminógeno tisular; FNDcm:

factor neurotrófico derivado del cerebro maduro; proFNDc: factor proneurotrófico derivado del cerebro; CaMK II: proteína quinasa II dependiente de calcio / calmodulina; Receptor TK: receptor de tirosina quinasa neurotrófico; Receptor P75NT: receptor de neurotrofina p75. ↑: aumento; ↓: disminución.

Evidencia en estudios en animales

Existen numerosos estudios en animales en los cuales se ha demostrado los efectos neurotóxicos de los diferentes fármacos anestésicos que afectan la morfología del desarrollo de los circuitos neuronales e inducen cambios neurodegenerativos y apoptosis. En estos estudios se evaluaron variables anatómicas (por ejemplo la morfología neuronal o sináptica) y variables neurocognitivas (grado de déficit de atención, memoria, aprendizaje y cambios en el comportamiento).

Un estudio realizado por Briner et al en el año 2011, pone en manifiesto que la exposición de las neuronas al propofol desestabiliza las espinas dendríticas e induce una remodelación sináptica que depende de la dosis, duración del tratamiento y etapa de desarrollo de las neuronas. Se utilizaron dosis únicas y repetidas de propofol para generar una anestesia breve o duradera (6 horas) en una población de ratas. La exposición en los días 5 y 10 días posnatales disminuyó significativamente la densidad de la columna dendrítica, mientras que este fármaco indujo un aumento significativo en la densidad de la columna cuando se administró en los días 15, 20 o 30 posnatales. Se encontró que una breve exposición al propofol fue suficiente para inducir cambios rápidos y duraderos en la densidad de las dendritas de la corteza prefrontal de las ratas expuestas. Se destaca también que la exposición prolongada al propofol causó un aumento de las protuberancias dendríticas en la corteza somatosensorial, señalando así que los efectos de la plasticidad de las dendritas son dependientes de la edad al momento de la exposición. (12)

Un trabajo publicado por Zhu et al 2010, tuvo como objetivo investigar los efectos de la exposición repetida al isoflurano sobre la cognición y la neurogénesis. Para ello, anestesiaron ratas y ratones en el día 14 de vida posnatal así como animales maduros al día 60, con isoflurano durante 35 minutos durante 4 días consecutivos, evaluándose el reconocimiento de objetos, el aprendizaje del lugar y el aprendizaje inverso, así como la muerte celular y la citogénesis. El reconocimiento de objetos y el aprendizaje inverso se vieron significativamente afectados en los animales jóvenes, haciéndose más pronunciados estos déficits a medida que los mismos envejecen. El déficit de memoria se acompañó de una disminución de células madre del hipocampo y una reducción persistente de la neurogénesis. (13)

Wang et al estudiaron cultivos de prosencefalo expuestos a ketamina con el fin de determinar si existe un aumento de neurotoxicidad relacionado con la dosis. Los cultivos se trataron con diferentes dosis de ketamina (0,1, 1, 10 y 20 microM). La aplicación de ketamina a mayores dosis mostró como resultado un aumento sustancial en la fragmentación del ADN con una reducción del metabolismo mitocondrial. No se observó ningún efecto significativo en

la liberación de lactato deshidrogenasa, lo que indica que la muerte celular se produjo a través de un mecanismo presumiblemente apoptótico. (14)

Existen varias limitaciones en la extrapolación de resultados de los estudios en animales a la práctica anestésica. En los animales no se aplicaron estándares de monitorización hemodinámica, respiratoria y del medio interno que se aplican durante la anestesia en seres humanos. Los animales utilizados no estaban sometidos al estrés quirúrgico o cambios inflamatorios por la patología quirúrgica, que ha demostrado tener efectos sobre el desarrollo del sistema nervioso central. Además, las dosis utilizadas en los estudios animales fueron en general mayores a las utilizadas en seres humanos, en quienes además se utilizan otros fármacos que permiten descender las dosis de agonistas GABAérgicos.

Por otro lado, se han demostrado propiedades neuroprotectoras de anestésicos como dexmedetomidina. Zhiyuan y colaboradores expusieron a ratas a isoflurano al 1.5% en el día 14 de gestación durante 4 horas y se les inyectó vía intraperitoneal dexmedetomidina en dosis de 5, 10, 15 y 20 µg/kg 15 minutos antes de la inhalación y posterior a la misma durante 2 horas. Sus resultados fueron que 4 horas después de inhalar isoflurano, la dexmedetomidina en dosis de 20 µg/kg mitigó visiblemente la apoptosis neuronal mediante la expresión del factor de neurotrófico derivado del cerebro, aumentando la capacidad de aprendizaje espacial y memoria en la edad adulta de las ratas fetales. Estos hallazgos sugieren que la dexmedetomidina puede reducir la neurodegeneración inducida por isoflurano durante el periodo fetal. (15)

Evidencia en humanos

Como fue mencionado, es muy difícil trasladar la información proveniente de animales a los seres humanos. Existen varios estudios clínicos publicados, en que comparan resultados neurocognitivos en niños sometidos a anestesia y cirugía durante su primera infancia con niños no expuestos. (Tabla 2) En estos trabajos es muy difícil aislar factores confusores como la causa de la cirugía, estrés causado por la internación y procedimientos invasivos, estado inflamatorio, transfusiones, alteraciones hemodinámicas y respiratorias, situaciones emocionales, así como otras situaciones que pueden afectar el desarrollo.

El estudio MASK (Mayo Anesthesia Safety Kids), es un estudio clínico controlado evaluó una cohorte de 997 niños nacidos en Minnesota, Estados Unidos durante el periodo 1994 – 2007 expuestos a anestesia general antes de los 3 años, y los comparó ante una cohorte expuesta a varias anestesiases generales y a otra no expuesta. (20) El objetivo principal de este estudio fue evaluar el coeficiente intelectual en la infancia tardía, así como las funciones cognitivas específicas y el comportamiento.

En este estudio, no se demostraron diferencias significativas al evaluar coeficiente intelectual entre las diferentes cohortes. Se observó que los niños expuestos a múltiples anestesiaciones y cirugías presentaban deficiencias en la velocidad de procesamiento de información, y en las habilidades motoras finas. (20)

Es difícil concluir si esto se debe a las características intrínsecas de los niños que requieren múltiples cirugías o a la exposición a la anestesia como tal.

El estudio PANDA (Pediatric Anesthesia and NeuroDevelopment Assessment) se realizó en el periodo de 2009 a 2015 en Estados Unidos. Evaluó en una cohorte de 105 parejas de hermanos atendidos en 4 centros hospitalarios universitarios. El grupo expuesto, tuvo una única anestesia general, de breve duración, antes de los 3 años para reparación de hernia inguinal. No se logró demostrar que la exposición única en niños sanos antes de los 3 años se asocie con un riesgo aumentado de alteraciones en el coeficiente intelectual ni en funciones neurocognitivas específicas evaluados por test psicomotores en los siguientes años. (19)

El estudio GAS se trata de un ensayo clínico aleatorizado internacional, multicéntrico llevado a cabo en 28 centros hospitalarios de diferentes países. Reclutó 722 recién nacidos menores de 60 semanas de edad post-concepcional en el periodo de 2007 a 2013 a los cuales se les realizó herniorrafia inguinal. Estos pacientes se asignaron de manera aleatoria a recibir anestesia regional o anestesia general en base a sevoflurano.

El objetivo primario planteado al igual que en los estudios anteriores fue evaluar la asociación de la anestesia general a edades tempranas con alteraciones en el neurodesarrollo mediante test específicos de coeficiente intelectual a los 2 y a los 5 años.

Se observó que la anestesia general con sevoflurano menor a 1 hora de duración no se asocia a mayor riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo comparado con la población que recibió anestesia regional. (21, 22)

Es importante destacar por tanto que los tres estudios sugieren que el riesgo de neurotoxicidad anestésica en procedimientos quirúrgicos puntuales y de corta duración a edad temprana es mínimo.

Como ya analizamos, los resultados de los estudios clínicos son difíciles de analizar. Si bien los estudios en que se expone a pacientes a una única anestesia general de corta duración parecen ser tranquilizadores, los resultados neurológicos observados luego de anestesiaciones prolongadas o repetidas son difíciles de aislar de factores confundidores. Habitualmente los niños sanos no se exponen a anestesiaciones de larga duración, o repetidas. Los pacientes habitualmente expuestos a estas cirugías son aquellos con otros factores de riesgo para tener resultados neurológicos adversos como los prematuros, o pacientes con cardiopatía cianótica por ejemplo.

Tabla 2. Principales estudios clínicos que evalúan neurotoxicidad

Estudio	Comparación	Variable respuesta	Resultado
MASK	AG vs varias AG vs no expuestos	CI Funciones cognitivas específicas y comportamiento	No diferencia en CI Diferencias en funciones cognitivas específicas y comportamiento en expuestos a varias AG
Panda	AG vs No expuestos a AG	CI Funciones cognitivas específicas y comportamiento	No diferencias significativas
Gas	AG vs AR	CI Funciones cognitivas específicas y comportamiento	No diferencias significativas

Nota: NG: anestesia general, AR: anestesia regional, CI: coeficiente intelectual.

Conclusiones y recomendaciones

La exposición a anestésicos generales en etapas tempranas del desarrollo produce apoptosis y deficiencias cognitivas en modelos animales de laboratorio. Exposiciones más prolongadas, concentraciones más altas y las exposiciones repetidas tienden a exacerbar las deficiencias. Se han identificado agentes como dexmedetomidina que tiene potencial para proteger contra la neurotoxicidad inducida por la anestesia.

Los estudios clínicos realizados hasta el momento sugieren que el riesgo de neurotoxicidad anestésica en procedimientos de rutina, de corto tiempo en edad temprana es mínimo.

A partir de lo analizado anteriormente se recomienda:

- Siempre que sea posible considerar técnicas regionales para disminuir los requerimientos anestésicos.
- Utilizar dexmedetomidina por sus propiedades neuroprotectoras y para disminuir dosis de anestésicos.
- Monitorización de la profundidad anestésica con el objetivo de usar la dosis más precisa posible.
- Controlar otras variables (hemodinámicas, medio interno, ventilación) que puedan afectar los resultados perioperatorios, y que también podrían favorecer resultados neurológicos adversos.

Bibliografía

1. Lei X, Guo Q, Zhang J. Mechanistic insights into neurotoxicity induced by anesthetics in the developing brain. *Int J Mol Sci.* 2012;13(6):6772-99. doi: 10.3390/ijms13066772. Epub 2012 Jun 4. PMID: 22837663; PMCID: PMC3397495.
2. Jevtovic-Todorovic V, Absalom AR, Blomgren K, Brambrink A, Crosby G, Culley DJ, et al. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. *Br J Anaesth.* 2013 Aug;111(2):143-51. doi: 10.1093/bja/aet177. Epub 2013 May 30. PMID: 23722106; PMCID: PMC3711392.
3. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women | FDA. Consultado: 18/07/21. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>
4. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and Developing Brains - Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med.* 2017 Mar 9;376(10):905-907. doi: 10.1056/NEJM1700196. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28177852.
5. American Society of Anesthesiologists. When your child needs surgery, don't fear anesthesia, says American Society of Anesthesiologists. Chicago, IL: The Society; [press release 2018 Jul 7]. <http://www.asahq.org/about-sa/newsroom/news-releases/2018/07/when-your-child-needs-surgery?redirUrl=http%3A%2F%2Fwww.asahq.org%2Fabout-sa%2Fnewsroom%2Fnews-releases%2F2018%2F07%2Fwhen-your-child-needs-surgery>.
6. Jennifer L. Walters, Merle G. Paule, Review of preclinical studies on pediatric general anesthesia-induced developmental neurotoxicity, *Neurotoxicology and Teratology* (2016), doi: 10.1016/j.ntt.2016.11.005.
7. Yon, J.H.; Daniel-Johnson, J.; Carter, L.B.; Jevtovic-Todorovic, V. Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Neuroscience* 2005, 135, 815–827. 59.
8. Zhang, Y, Dong, Y, Wu, X, Lu, Y, Xu, Z, Knapp, A, et al. The mitochondrial pathway of anesthetic isoflurane-induced apoptosis. *J. Bio. Chem.* 2010, 285, 4025–4037.
9. Wang, C., et al. Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors by ketamine produces loss of postnatal day 3 monkey frontal cortical neurons in culture. *Toxicol Sci.* 2006. 91(1): p. 192-201.
10. Shi, Q., et al., Gene expression profiling in the developing rat brain exposed to ketamine. *Neuroscience*, 2010. 166(3): p. 852-63.
11. Culley DJ, Cotran EK, Karlsson E, et al. Isoflurane affects the cytoskeleton but not survival, proliferation, or synaptogenic properties of rat astrocytes in vitro. *Br J Anaesth* 2013; 110 (Special issue): i19–i28
12. Briner A, Nikonenko I, De Roo M, Dayer A, Muller D, Vutskits L. Developmental Stage-dependent Persistent Impact of Propofol Anesthesia on Dendritic Spines in the Rat Medial Prefrontal Cortex. *Anesthesiology* 2011; vol. 115, no. 2, 282-93.
13. Zhu C, Gao J, Karlsson N, Li Q, Zhang Y, Huang Z et al. Isoflurane anesthesia induced persistent, progressive memory impairment, caused a loss of neural stem cells, and reduced neurogenesis in young, but not adult, rodents *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30 (5): 1017-30.
14. Wang C, Sadovova N, Fu X, Schmued L, Scalle A, Hanig J, Slikker W. The role of the N-methyl-D-aspartate receptor in ketamine-induced apoptosis in rat forebrain culture. *Neuroscience* 2005;132(4):967-77.
15. Su ZY, Ye Q, Liu XB, Chen YZ, Zhan H, Xu SY. Dexmedetomidine mitigates isoflurane-induced neurodegeneration in fetal rats during the second trimester of pregnancy. *Neural Regen Res.* 2017 Aug;12(8):1329-1337. doi: 10.4103/1673-5374.213554. PMID: 28966649; PMCID: PMC5607829.
16. Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, Hegarty MK, Brady J, von Ungern-Sternberg BS, et al. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics.* 2012 Sep; 130(3):e476-85. doi: 10.1542/peds.2011-3822. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22908104.
17. Alvarez J, Paredes R, Cambra F, Vento M, Lopez M, De Agustin J, Moral M. Más de 3 horas y menos de 3 años: Seguridad de procedimientos anestésicos en menores de 3 años sometidos a cirugía de más de 3 horas. *Anales de Pediatría* 2017; 87(4):236.
18. FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women.
19. Sun L, Li G, Miller T, Salorio C, W. Byrne M, Bellinger D, et al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA*, 2016; 315(21):2312-2320.



20. Warner D, Zaccariello M, Katusik S, Schroeder D, Hanson A, Schutle P, et al. Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia. *Anesthesiology* 2018, V 129. N1 89-104

21. Davidson A, Disma N, Graaff J, Withington D, Dorris L, Bell G, Stargatt R, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Www.thelancet.com* vol 387, 2016. 239-249

22. McCann M, Graaff J, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, Grobler A, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Www.thelancet.com* vol 393, 2019. 664-676