



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

NEUROTOXICIDAD DE ANESTESICOS EN PACIENTE PEDIATRICO

AUTOR: Pilar Muñoz R.

Residente Anestesiología y Reanimación

TUTOR: Dr Guillermo Lopez

ADC-FNN Online First, published on March 10, 2017 as 10.1136/archdischild-2016-311800

Review

Anaesthetic considerations for surgery in newborns

Constance S Houck, Amy E Vinson

- ▶ Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA



CONTENIDO

- Introducción
 - Problemática
 - Morbimortalidad por Anestesia en RN
 - Toxicidad asociada a Anestesia
 - Estudios en animales
 - Estudios en Humanos
 - Factores Hemodinámicos y Respiratorios implicados
 - Conclusiones
- 



INTRODUCCION

- ▶ **Academia Americana de Comités Pediátricos sobre Fetos y Recién Nacidos.**
- ▶ Política sobre el uso de Anestesia en Neonatos, indicando los agentes farmacológicos sistémicos y locales que permitirían una administración relativamente segura de anestesia y analgesia a estos pacientes, incluyendo pacientes sometidos a cirugías de alto riesgo y de condición inestable

PROBLEMATICA

- Neuroapoptosis y otros signos de neurotoxicidad asociado al uso de agentes anestésicos de uso común.
- Sumado a efectos sobre el desarrollo neurocognitivo Infantil asociado a hipotensión e hipocapnia perioperatoria.





MORBIMORTALIDAD ANESTESICA EN RN

- Disminución de al menos 2/3 de la mortalidad atribuible a Anestesia desde los primeros estudios en los 60's
- Morbimortalidad sigue siendo desproporcionalmente mayor en Neonatos
- 6 veces mayor en menores de un año con respecto a lactantes entre 1 y 12 meses
- Hasta 25 veces mayor que en pacientes entre 1 y 18 años

PAIN AND ITS EFFECTS IN THE HUMAN NEONATE AND FETUS

K.J.S. ANAND, M.B.B.S., D.PHIL., AND P.R. HICKEY, M.D

**THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Volume 317, Number 21: Pages 1321-1329,
19 November 1987.**

- Disminución de la morbimortalidad por disminución de la respuesta al estrés quirúrgico.



- 
- 
- ▶ ¿Neonatos sin respuestas fisiológicas evidentes al estímulo nociceptivo?
 - ▶ Creencia de que eran incapaces de percibir dolor
 - ▶ Terminales nerviosas en la piel del Neonato similares en cantidad al adulto (7ª a 20ª sem de gestación)
 - ▶ ¿Sistema Nervioso inmaduro por mielinización incompleta al nacimiento?
 - ▶ Conducción lenta que se compensa con fibras nerviosas mas cortas

- 
- 
- ▶ Tractos nociceptivos en medula y SNC completan su mielinización durante el 2º y 3º trimestre (30 sem en tronco encefálico y tálamo, fibras talamo-corticales a las 37 semanas)
 - ▶ Receptores para sustancia P en Asta Dorsal a partir de la 12º sem
 - ▶ Beta Endorfinas producidas en la Pituitaria desde 15º sem (valores en cordón umbilical al nacimiento por parto vaginal en presentación podálica , 3 a 5 veces mayor que en un adulto en reposo)

- 
- 
- Aumento de frecuencia cardiaca, sudoración palmar y disminución de presión parcial de O₂ en neonatos sometidos a Circuncisión, no observados en presencia de anestesia local
 - Aumento de Presión Arterial y presión intracraneal secundaria a intubación despierto, prácticamente abolido en paciente anestesiado
 - Aumento de catecolaminas, cortisol, glucagón, aldosterona y otros en pacientes sometidos a cirugía
 - Alteraciones del sueño y conducta frente a sus padres en sometidos a cirugía sin anestesia

TOXICIDAD ASOCIADA A ANESTESIA

- Estudios recientes sugieren una asociación entre la exposición a anestesia general con déficit cognitivo y anomalías del neurodesarrollo
- Dos son los tipos de agentes farmacológicos se sugieren responsables de acelerar la Neuroapoptosis
- Antagonistas NMDA
- Agonistas GABA

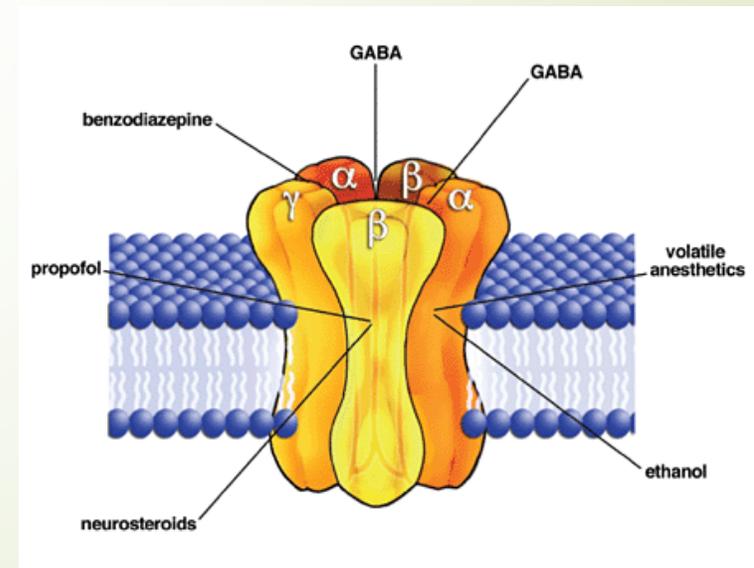


Table 1 Anaesthetic agents implicated in increased neuroapoptosis

GABA agonists	NMDA antagonists
Benzodiazepines Midazolam Lorazepam	Ketamine
Propofol Etomidate	Nitrous oxide
Fluorinated volatile anaesthetics Isoflurane Sevoflurane Halothane Desflurane	
Barbiturates Thiopental Pentobarbital Methohexital	

GABA, gamma amino butyric acid; NMDA, N-methyl-D-aspartate.

ESTUDIOS EN ANIMALES

- ▶ Aumento de Neuroapoptosis luego de exposición a la combinación de los agentes antes descritos.
- ▶ Proporcional al tiempo de exposición de los fármacos.
- ▶ Mayores efectos en animales jóvenes (<7días en ratas y en periodo gestacional tardío y neonatal en primates)
- ▶ Efectos también sobre espinas dendríticas, factores de crecimiento , mitocondrias etc



DEFICIT COGNITIVO EN ANIMALES

ANESTESICO	APRENDIZAJE	MEMORIA ESPACIAL	MEMORIA SOCIAL	ACT. MOTORA ESPONTANEA	ATENCION	CONDUCTA
ISOFLUORANO	+	+			+	+
SEVOFLUORANO	+		+			
PROTOXIDO	+	+		+	+	+
KETAMINA	+	+		+	+	+
PROPOFOL	+	+		+		
MIDAZOLAM	+	+		+	+	+
BARBITURICOS	+	+				

Table 2 Neurological changes noted in infant animals following anaesthetic exposure

Type of injury	Animal species
Neuroapoptosis	Rodents, non-human primates, nematodes
Alterations in dendritic spines	Rodents
Altered neurogenesis	Rodents
Impaired astroglial development	Rodent astroglial cultures
Mitochondrial degeneration	Rodents
Decreases in trophic factors	Rodent primary neurons
Cognitive deficits	Non-human primates
Memory and learning	Rodents, non-human primates

Validez en Humanos es poco clara por los siguientes elementos

- Mayor complejidad del cerebro humano
- Dosis por kilo de peso utilizadas, mayores a las utilizadas en anestésicos en humanos
- Tiempos de exposición a los agentes, prolongados
- Menor monitorización de otros elementos intraoperatorios que podrían alterar los outcomes estudiados

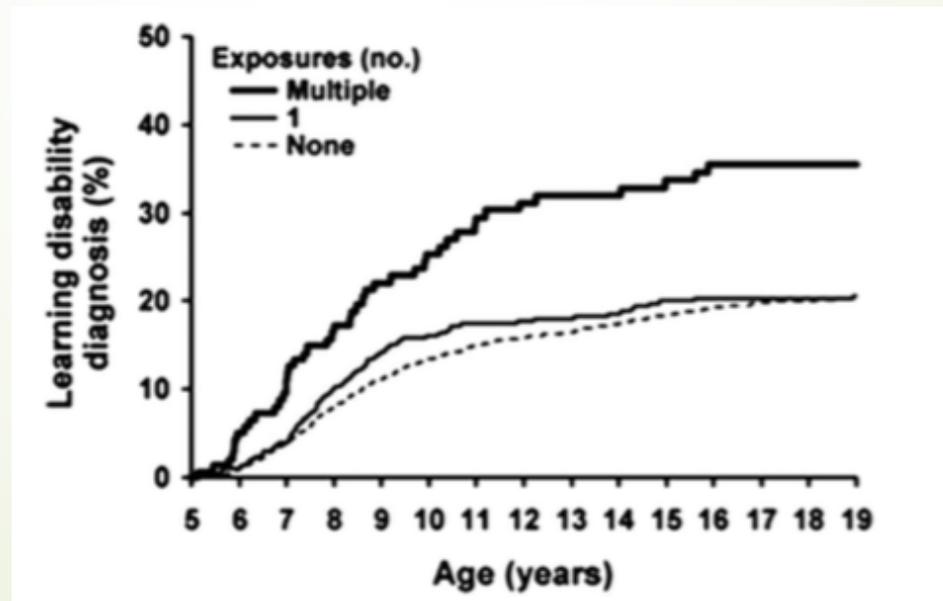
ESTUDIOS EN HUMANOS



- Mayor tasa de desarrollo neuronal del cerebro humano entre las 28 semanas de gestación y los 24 meses posteriores al nacimiento
- Estudios principalmente avocados a exposición en menores de 4 años
- Cohortes en niños expuestos y comparaciones con hermanos y gemelos

Robert Wilder y cols., 2009

- Clínica Mayo
- Cohorte 5000 niños seguidos hasta la edad escolar
- Sin evidencias de aumento de trastornos del aprendizaje en aquellos sometidos a 1 cirugía
- Aumento en aquellos sometidos a 2 o más cirugías antes de los 4 años de edad.





Bartels et al., 2009

- ▶ Estudio en parejas de gemelos homocigotos en Holanda.
- ▶ Comparación de logros intelectuales (aprendizaje, memoria y cognición) entre los sometidos y los no sometidos a anestesia.
- ▶ No consideraban comorbilidades ni riesgos perioperatorios subyacentes.
- ▶ Solo demostraban **correlación**, no así **causalidad**.
- ▶ Describieron que no había discordancia importante entre ambos grupos



Graham et al., 2016

- ▶ Cohorte Canadiense
- ▶ Incluyen factores socioeconómicos y comorbilidades
- ▶ Asociación débil entre exposición a anestesia e Índice de Desarrollo Temprano, a través de Test de Lectura Escolar
- ▶ Se ajustaron edad gestacional, edad al Test y factores socioeconómicos, con el mismo resultado
- ▶ Solo se vio aumento del riesgo en aquellos sometidos luego de los 2 años de edad, sin relación al número de cirugías
- ▶ Se propuso que la discordancia de resultados con estudios anteriores podría deberse a factores influyentes desconocidos



P.A.N.D.A, 2016

- Estudio Multicéntrico
- Pares de hermanos entre 8 y 15 años, uno de ellos sometido a Hernioplastía antes de los 3 años de edad.
- Medición de IQ como Outcome primario
- No encontró diferencias relevantes en habilidades del tipo rapidez motriz, desarrollo verbal, visuoespacial, función ejecutiva y atención.

Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial



*Andrew J Davidson, Nicola Disma, Jurgen C de Graaff, Davinia E Withington, Liam Dorris, Graham Bell, Robyn Stargatt, David C Bellinger, Tibor Schuster, Sarah J Arnup, Pollyanna Hardy, Rodney W Hunt, Michael J Takagi, Gaia Giribaldi, Penelope L Hartmann, Ida Salvo, Neil S Morton, Britta S von Ungern Sternberg, Bruno Guido Locatelli, Niall Wilton, Anne Lynn, Joss J Thomas, David Polaner, Oliver Bagshaw, Peter Szmuk, Anthony R Absalom, Geoff Frawley, Charles Berde, Gillian D Ormond, Jacki Marmor, Mary Ellen McCann, for the GAS consortium**

- Estudio Randomizado Controlado, Multicéntrico (USA, Canada, Italia, Holanda, Australia, Nueva Zelanda)
- 722 niños menores de 60 semanas desde FUR y con edades gestacional al nacimiento mayor a 26 sem, sometidos a Hernioplastia Inguinal
- Anestesia Regional vs Anestesia General con Sevoflurano para Hernioplastía Inguinal.
- Duracion media de anestesia general de 57 minutos

- 
- 
- Comparación de efectos sobre Outcomes de diferentes regímenes anestésicos
 - Medición con Escala de Inteligencia para prescolares y escolares de Wechsler como outcome primario, Tercera edición de escala completa de IQ a los 5 años de edad (disponible hasta el 2018)
 - Outcome secundario, Escala de Bayley III a los 2 años

- ▶ Sin diferencias significativas entre los grupos
- ▶ Con duración media de la cirugía de 57 minutos en el grupo de Anestesia General.
- ▶ Concluyen que una exposición corta a los agentes no aumenta tasa de efectos deletéreos sobre el neurodesarrollo





INCONVENIENTES DEL ESTUDIO

- Tasa de fallos en Anestesia regional
 - Perdida de Seguimiento de mas del 14 % de los pacientes
 - Método de medición de Outcome 2^o no seria efectivo para medir la función cognitiva en toda su extensión
- 

Table 3 Recent studies correlating early anaesthetic exposure to neurocognitive development in humans*

Year	Study	Population	Findings	Adjustments for known confounders
2009	Wilder <i>et al</i> (Mayo Clinic)	Epidemiological cohort of 5000 children	<ul style="list-style-type: none"> ▶ No difference in learning disabilities with one anaesthetic. ▶ Increased risk with ≥ 2 anaesthetics 	No adjustment for comorbidities Subanalysis excluding ASA PS >3 did not change conclusion
2009	Bartels (Netherlands)	Monozygotic twin pairs	Similar intellectual attainment between twins	Most comorbidities addressed by evaluating monozygotic twins Twins <32 weeks EGA excluded
2016	Graham <i>et al</i> (Canada)	Canadian cohort	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Weak association between anaesthesia exposure and lower EDI but only for children exposed at >2 years ▶ No difference in EDI with multiple anaesthetics 	Excluded children with developmental disabilities. Johns Hopkins Resource Utilization Bands (before GA and follow-up analysis) as covariates in mixed logistic regression models to account for severity of comorbid illness
2016	PANDA study (multicentre)	Healthy sibling pairs from multiple institutions undergoing hernia repair <3 years of age	<ul style="list-style-type: none"> ▶ No differences in performance and verbal subscales of IQ ▶ No differences in tests of motor and processing speed, visuospatial ability, language, attention, executive function ▶ No differences in behaviour 	Inclusion criteria included ASA PS 1 and 2 and EGA ≥ 36 weeks to exclude the confounding effect of comorbid illness
2016	GAS study (multicentre, international)	Infants undergoing inguinal hernia repair randomised to GA or regional anaesthesia (spinal or caudal block)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Primary outcome at 5 years <i>pending</i> ▶ Secondary outcome at 2 years shows no difference in the composite cognitive score adjusted for gestational age at birth 	Allowed infants born premature (but at least 26 weeks EGA) Excluded those with 'existing risk factors for neurological injury', including but not limited to congenital heart disease requiring surgery or pharmacotherapy, prior neurological injury and mechanical ventilation immediately before surgery

*This selection of papers represents notable papers in this field and is not intended to be exhaustive of all data.

ASA PS, American Society of Anesthesiologists Physical Status; EDI, Early Development Index; EGA, estimated gestational age; GA, general anaesthesia; PANDA, Pediatric Anesthesia and Neurodevelopmental Assessment.



FACTORES RESPIRATORIOS Y HEMODINAMICOS IMPLICADOS

- Estudios sobre los efectos de la Presión Arterial y niveles de CO₂ sobre Outcomes Neurocognitivos en Neonatos
- Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine (1992) recomendó que la PAM no debería estar por debajo del p10 para la edad.
- También se ha sugerido una PAM el valor absoluto de 30 mmHg para definir Hipotensión en infantes menores a 30 sem. de edad gestacional



PRESION ARTERIAL

- ▶ En infantes con fontanelas abiertas la PPC variará directamente por sobre y por debajo de los límites de Autorregulación Cerebral, cuyos valores no han sido precisados.
- ▶ Infantes menores de 6 meses tendrían una menor reserva regulatoria cerebral al ser sometidos a Anestesia General con Sevoflurano, aumentando riesgo de perfusión inadecuada.
- ▶ En menores de 15 semanas el efecto de los anestésicos, que en mayores sería inhibitorio, podría ser excitatorio, aumentando la demanda de O₂

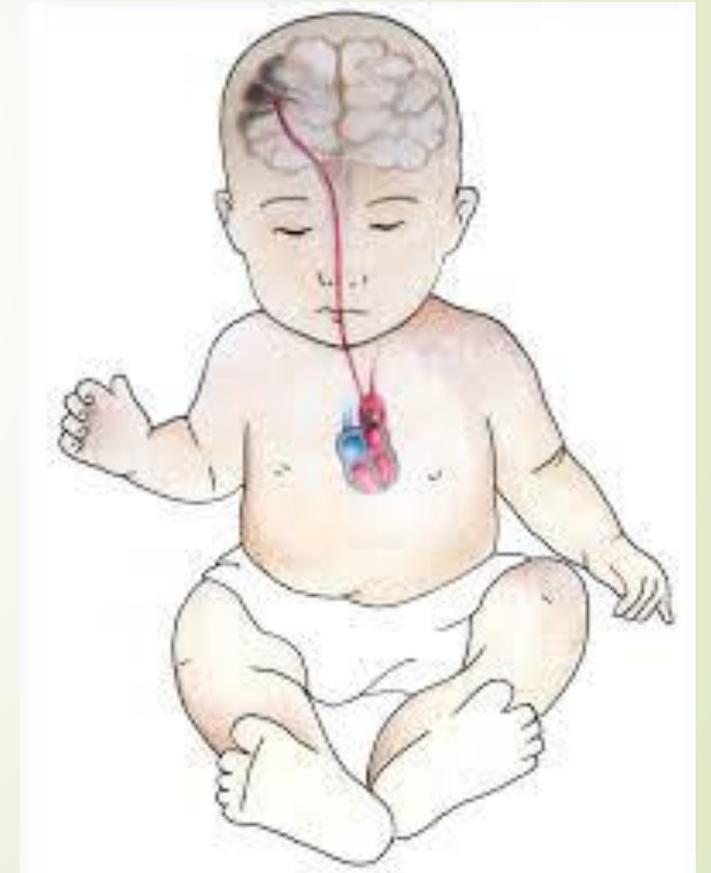


McCann et al., 2014

- ▶ Serie de casos
- ▶ Hipotensión Perioperatoria como causa de Encefalopatía postoperatoria.
- ▶ 6 neonatos (<48 semanas desde FUR) con presiones sistólicas mayoritariamente <60 mmHg en el intraoperatorio.
- ▶ 4 de ellos con periodos prolongados de hipocapnia moderada (<35 mmHg)

- Convulsiones en un periodo de 25 horas
- Lesiones del tipo isquémicas, predominantemente Supratentoriales

- 1 fallecido
- 1 desarrolló RM profundo
- 1 desarrollo alteración Motora menor
- 2 resultaron sin secuelas
- 1 con perdida en el seguimiento





HIPOCAPNIA

- ▶ CO₂, Importante modulador del Flujo cerebral
- ▶ Evidencia creciente de Isquemia Cerebral secundaria a Hipocapnia por vasoconstricción
- ▶ Medición de CO₂ espiratorio no tendría buena correlación con los valores sanguíneos en pacientes con patología pulmonar severa o MBP, por lo que la medición de GSA sería el Gold Estándar para prevenir hipocapnia prolongada.

- ▶ Estudio retrospectivo en RN MBP
- ▶ Neonatos con PaCO₂ máxima <39 mmHg, 27% incidencia de HIV severa
- ▶ Aquellos con PaCO₂ máxima > a 60 y mínima < a 39 mmHg, 38% de incidencia de la misma.
- ▶ Neonatos con PaCO₂ con valores óptimos entre 60 y 39 mmHg, la incidencia bajó a un 3%





CONCLUSIONES

- ▶ FDA emitió un Comunicado que advierte que:

“ Cirugías prolongadas (>3 hrs) y/o a repetición bajo Anestesia General o Sedación, en niños menores de 3 años de edad o en embarazadas en el último Trimestre, podrían afectar el desarrollo cerebral del niño”

- ▶ Anestesiólogos Pediátricos se han comprometido a trabajar en conjunto a fin de encontrar la manera mas segura para entregar anestesia y sedación a aquellos pacientes mas vulnerables.



CONCLUSIONES

- ▶ La literatura disponible actualmente no garantiza que un cambio en la práctica clínica con respecto a estos pacientes pudiera disminuir la aparición de trastornos Neurocognitivos a largo plazo.
- ▶ Los mecanismos por los que se producen, y su significancia no están del todo claros y no pueden ser concluidos de la extrapolación de estudios en animales.

GRACIAS POR SU
ATENCIÓN

