



Anesthesia and Neurodegeneration: Where is the Missing Link?

Anestesia y neurodegeneración: ¿dónde está el eslabón faltante?

Recibido: agosto 15 de 2011. Enviado para modificaciones: agosto 17 de 2011. Aceptado: agosto 26 de 2011.

Advances in anesthetic management of pediatric patients now afford a safe clinical environment for the repair of complex congenital defects. Parallel evolution of technology in surgical approaches, constantly challenge the limits of physiology and demand the expansion of clinical practice to uncharted territories. This is clearly exemplified in the growing concern of the long-term safety of anesthetic agents in pediatric patients with multiple or prolonged exposures to certain groups of anesthetics. Over the past decade, cumulative experimental data in animals and clinical studies in humans suggest that anesthesia during critical stages of brain development can result in accelerated neurodegeneration with potential detrimental effects.

The effects of pharmacologic agents designed to antagonize the normal neurotransmission have been implicated directly in cognitive deficits related to learning skills and neurodevelopment. Specifically, *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist have been demonstrated in animal and *in vitro* models to accelerate mechanisms of apoptosis by allowing the cell to prematurely engage in the normal cell cycle, resulting in apoptosis and cell death. These studies have identified a dose dependent aber-

Con los avances en el manejo anestésico de los pacientes pediátricos hoy día es posible brindar un ambiente seguro para la reparación de defectos congénitos complejos. La evolución paralela de la tecnología para los abordajes quirúrgicos desafía continuamente los límites de la fisiología y empuja la práctica clínica hacia territorios desconocidos. Esto se manifiesta claramente en la preocupación creciente acerca de la seguridad a largo plazo de los agentes anestésicos en los pacientes pediátricos expuestos repetidamente o por tiempo prolongado a ciertos grupos de estos agentes. Los datos de los estudios experimentales y clínicos acumulados durante los últimos diez años, tanto en animales como en seres humanos, sugieren que la anestesia administrada durante las etapas críticas del desarrollo cerebral podría traducirse en una neurodegeneración acelerada, con posibles efectos nocivos.

Los efectos de los agentes farmacológicos diseñados para antagonizar la neurotransmisión normal se han relacionado directamente con déficits cognoscitivos relativos a las destrezas de aprendizaje y el desarrollo del sistema nervioso. Concretamente, en modelos animales e *in vitro*, se ha demostrado que los antagonistas del receptor del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) aceleran los mecanismos de apoptosis al permitir que la célula inicie prematuramente su ciclo normal hasta llegar a la muerte celular. Estos estudios

rant induction of cell cycle proteins Cyclin-D1, Cyclin-dependent Kinase 4, E2F1 and Bim in primary neurons co-incubated with the NMDA receptor antagonist Ketamine (1). Expression of these proteins correlated with known markers of apoptosis (caspase-3 expression) both *in vivo* and *in vitro*. Although there may be numerous mechanisms by which NMDA receptor antagonism promote early apoptosis in cultured cells, this data supports the theory that cell cycle activation may play an important role in the potential cognitive effect suggested by clinical studies using Ketamine as primary anesthetic agent. This study did not evaluate potential cognitive effects in animals receiving Ketamine and is limited to findings in cell culture and fixed animal brains.

Another group of agents commonly used in the anesthetic management of pediatric patients which enhances normal neurotransmission through γ -aminobutyric acid (GABA) has been implicated in anesthesia-related neuroapoptosis. Studies in this area are of extreme interest since widely use inhaled agents (Isoflurane); known for their safety profile in all age groups, now endure questions regarding their effect on the developing brain. Brambrick, et.al, describe a model using neonatal primates exposed to five hours of inhaled Isoflurane in tracheal intubated and mechanically ventilated animals. Using histopathologic methods, sections of the forebrain and midbrain were analyzed by immunohistochemistry demonstrating a substantial increase in the density of apoptotic neurons in animals exposed to Isoflurane compared to controls (32.5 apoptotic cells/mm³ versus 2.5 apoptotic cells/mm³, $P < 0.008$) (2). This remarkable effect was most notable in the visual cerebral cortex of Isoflurane anesthetized animals. Despite maintaining physiological homeostasis during the experimental period of exposure to Isoflurane, this data suggest that wide-spread and severe neuroapoptosis can occur in the absence of hemodynamic changes and clear neurologic deficits. However, this study does not address the reversibility of any of these changes, and did not attempt to correlate the degree

han permitido identificar una inducción aberrante de las proteínas del ciclo celular como la ciclina D1, la cinasa 4 dependiente de la ciclina, la E2F1 y la Bim en neuronas primarias incubadas conjuntamente con Ketamina, un antagonista del receptor de NMDA (1). La expresión de estas proteínas se correlacionó con marcadores conocidos de la apoptosis (expresión de la caspasa 3) tanto *in vivo* como *in vitro*. Aunque pueden ser muchos los mecanismos mediante los cuales el antagonismo del receptor del NMDA promueve la apoptosis prematura de las células en cultivo, estos datos apoyan la teoría de que la activación del ciclo celular puede desempeñar un papel importante en el posible efecto cognoscitivo que sugieren los estudios clínicos en los cuales se ha utilizado la Ketamina como agente anestésico primario. Este estudio no evaluó los posibles efectos cognoscitivos en animales que recibieran Ketamina y se limita a los hallazgos en los cultivos celulares y cerebros fijados de animales.

También se ha implicado en neuroapoptosis a un grupo de agentes utilizados comúnmente en el manejo anestésico de pacientes pediátricos y que intensifican la neurotransmisión normal a través del ácido γ -aminobutírico (GABA). Los estudios en este campo son extremadamente interesantes debido al uso generalizado de agentes inhalados (isoflurano), conocidos por su perfil de seguridad en todos los grupos etarios y que ahora están bajo cuestionamiento en lo que se refiere a su efecto sobre el cerebro en desarrollo. Brambrick y cols. describen un modelo de primates neonatales expuestos a cinco horas de isoflurano inhalado en condiciones de intubación traqueal y ventilación mecánica. En ese estudio se analizaron cortes del prosencéfalo y el mesencéfalo mediante métodos histopatológicos de inmunohistoquímica y se demostró un aumento considerable de la densidad de neuronas apoptóticas en los animales expuestos al isoflurano en comparación con los controles (32,5 células apoptóticas /mm³ contra 2,5 células apoptóticas /mm³, $P < 0,008$) (2). Este efecto de por sí notable fue más marcado en la corteza visual de los animales anestesiados con isoflurano. A pesar de que se mantuvo una homeostasis fisiológica durante el período de exposición al isoflu-

of neuroapoptosis with any functional measure of brain activity. To date, Isoflurane has not been linked to temporary or permanent visual changes in humans, and raises the question whether the findings by Brambrick, et.al, are exclusive to the Rhesus Macaque brain. Moreover, It is unclear from this data that Isoflurane-induced neuroapoptosis documented by immunohistochemistry has long term significant cognitive consequences.

Numerous studies in children have attempted to evaluate the effect of anesthetics on cognitive or behavioral development. Some of these studies have focused on retrospective data of infants requiring single or multiple anesthetics and the statistical correlation with diagnosis of learning disabilities in reading, writing and math skills. In the study by Wilder, et al., a retrospective cohort of children requiring general anesthesia before the age of four years old was compared to matched controls who did not receive general anesthesia (3). Individuals who received a single anesthetic were not associated with the diagnosis of learning disability, however 2 or more anesthetics showed statistical correlation (hazard ratio = 1.59; 95 % confidence interval, 1.06-2.37, and hazard ratio = 2.60; 95 % confidence interval, 1.60-4.24, respectively). Although this data is suggestive of a temporal relationship between exposure to anesthetic agents and learning disability, it cannot causatively implicate any specific anesthetic agent or technique due to multiple confounding factors. One can speculate that children requiring multiple anesthetics may carry genetic factors that predispose them to learning disabilities, independently of their exposure to anesthesia.

Another such example is the hernia repair study by DiMaggio, et.al., in which a large cohort of individuals covered under the Medicaid system were retrospectively screen for diagnosis of behavioral disorders and hernia repair (4). The authors concluded that there was a positive and statistical significant association between hernia repair under the age of three years of age and increased risk for behavioral and devel-

rano en el experimento, estos datos sugieren que puede haber una neuroapoptosis severa y generalizada en ausencia de cambios hemodinámicos y déficits neurológicos claros. Sin embargo, este estudio no abarcó la reversibilidad de ninguno de esos cambios y no buscó correlacionar el grado de neuroapoptosis con alguna medida funcional de la actividad cerebral. Hasta la fecha no se ha encontrado una relación entre el isoflurano y cambios visuales transitorios o permanentes en seres humanos, por lo cual se plantea la pregunta de si los hallazgos de Brambrick y colaboradores son exclusivos del cerebro del macaco Rhesus. Además, estos datos no permiten deducir con claridad que la neuroapoptosis inducida por el isoflurano y documentada mediante inmunohistoquímica tenga consecuencias cognoscitivas significativas en el largo plazo.

Se han realizado numerosos estudios en niños con la finalidad de evaluar el efecto de los anestésicos sobre el desarrollo cognoscitivo o conductual. Algunos de estos estudios se han centrado en datos retrospectivos de lactantes que requirieron uno o varios anestésicos y en la correlación estadística con el diagnóstico de dificultades con el aprendizaje de la lectura, la escritura y las matemáticas. En su estudio, Wilder y cols. compararon de forma retrospectiva una cohorte de niños que requirieron anestesia general antes de los cuatro años de edad con unos controles pareados que no recibieron anestesia general (3). En los niños que recibieron un solo anestésico no se encontró asociación con el diagnóstico de dificultad de aprendizaje, aunque con 2 o más anestésicos se observó una correlación estadística (hazard ratio = 1,59; intervalo de confianza de 95 %, 1,06-2,37, y hazard ratio = 2,60; intervalo de confianza de 95 %, 1,60-4,24, respectivamente). Aunque estos datos apuntan a una relación temporal entre la exposición a los agentes anestésicos y la dificultad de aprendizaje, no puede utilizarse para implicar de manera causal a un agente anestésico o a una técnica en particular, debido a muchos factores de confusión. Se podría especular que los niños que requieren muchos anestésicos podrían ser portadores de factores genéticos que los predisponen a las dificultades de aprendizaje, independientemente de su exposición a la anestesia.

opmental disorders (4.4 % versus 1.2 %). This study has several limitations in design and data collection that preclude a scientific association between any specific anesthetic agent, dosage or time of exposure of anesthetics to a defined cognitive disorder. The authors admit that the lack of data on both hernia and control groups regarding the degree of prematurity and the clinical conditions of ex-premature individuals while in the NICU are significant confounding factors, since premature children have higher incidence of developmental and behavioral disabilities at baseline.

Collectively these studies highlight the complexity of this issue and potentially help design studies aimed at measurable prospective targets and more mechanistic approaches. The Food and Drug Administration (FDA) designated a group of scientists and clinicians (Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee) to evaluate the current body of information and to make recommendations regarding the true risk of anesthetics in children. The FDA advisory committee has met twice (2007 and 2011) and despite expanding clinical and basic science data suggestive of an association of anesthetic agents and behavioral disorders, concluded that at this time there is insufficient information to warrant any changes in pediatric anesthesia practice.

Despite the lack of clear association between exposure to anesthetic agents and developmental and behavioral disorders, practitioners administering these drugs to children must be aware of hidden potential side effects. The practice of Anesthesia is complex and requires the skilled use of a multitude of pharmacologic agents designed to control systematically the function of all body systems while surgery is performed. It is not surprising that such interruption of a delicate neonatal balance may result in future and long lasting consequences. The real question is what should we change and to what extent? While surgery in the fetus and neonates is part of routine pediatric surgical practices and withholding life saving

Otro ejemplo es el estudio de herniorrafia de Di-Maggio y cols., en el cual se realizó el tamizaje retrospectivo de una cohorte de individuos cubiertos por el sistema de Medicaid para el diagnóstico de trastornos del comportamiento (4). Los autores concluyeron que había una asociación positiva y estadísticamente significativa entre la reparación de una hernia antes de los tres años de edad y el mayor riesgo de trastornos del comportamiento y del desarrollo (4,4 % contra 1,2 %). Este estudio tiene varias limitaciones de diseño y de recopilación de los datos, las cuales impiden una asociación científica entre un agente anestésico, una dosis o un tiempo de exposición específicos y un trastorno cognoscitivo definido. Los autores reconocen que la falta de datos en los dos grupos (hernia y controles) con respecto al grado de premadurez y las condiciones clínicas en la UCI neonatal de los individuos anteriormente prematuros son factores significativos de confusión, puesto que los bebés prematuros tienen de por sí una mayor incidencia de discapacidades de comportamiento y de desarrollo.

Colectivamente, estos estudios subrayan la complejidad de este problema y podrían servir para diseñar estudios dirigidos a objetivos prospectivos mensurables y con enfoques más mecanicistas. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) designó a un grupo de clínicos y científicos (Comité Asesor de Fármacos Anestésicos y Soporte Vital) para que evalúe el acervo de información existente y formule recomendaciones con respecto al verdadero riesgo de la anestesia en pediatría. El comité asesor de la FDA se ha reunido dos veces (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 pesar de la falta de una asociación clara entre la exposición a los agentes anestésicos y los trastornos conductuales y del desarrollo, los médicos que administran estos agentes a los niños deben tener presentes los posibles efectos secundarios ocultos. La práctica de la anestesia es compleja y exige utilizar con destreza una multiplicidad

procedures on this basis will be inappropriate, the limits of safety must be determined with utmost precision. A responsible anesthesia approach should continue to practice according to currently accepted guidelines, disclose to the public our critical understanding of the data and most importantly search for better ways to further study this issue.

de agentes farmacológicos diseñados para controlar sistemáticamente la función de todos los sistemas corporales durante el acto quirúrgico. No sorprende que esa alteración de un equilibrio neonatal delicado provoque consecuencias duraderas con el paso del tiempo. La pregunta pertinentes es ¿qué debemos cambiar y en qué medida? Mientras que la cirugía fetal y neonatal forma parte rutinaria de las prácticas quirúrgicas en pediatría, y sería inapropiado negar unos procedimientos salvadores sobre esta base, es indispensable determinar los límites de seguridad con absoluta precisión. Un enfoque responsable en anestesia sería continuar conforme a las guías actualmente aceptadas, comunicar al público nuestro conocimiento crítico de los datos y, lo que es más importante, buscar mejores formas de continuar estudiando este problema.

Juan Carlos Ibla

Associate in Cardiac Anesthesia Children's Heart Institute

Children's National Medical Center

*Correspondence address: 111 Michigan Avenue, N.W.
Washington, DC 20010*

Assistant Professor in Anesthesia and Pediatrics

George Washington University, Washington D.C.

Correo electrónico: jibla@cnmc.org

REFERENCES

1. Soriano SG, Liu Q, Li J, et al. Ketamine Activates Cell Cycle Signaling and Apoptosis in the Neonatal Rat Brain. *Anesthesiology* 2010;112:1155-63
2. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Isoflurane-Induced Neuroapoptosis in the neonatal Rhesus Macaque Brain. *Anesthesiology* 2010;112:834-41
3. 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
4. DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, et al. A Retrospective Cohort Study of the association of Anesthesia and Hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009;21:286-91

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Financiación: Children's National Medical Center, Washington DC.