



## LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULOS

## Anestesia pediátrica y alteraciones durante el desarrollo del sistema nervioso central

**Artículo Original:** Bajwa SJ, Anand S, Gupta H. Perils of paediatric anaesthesia and novel molecular approaches: An evidence-based review. *Indian J Anaesth* 2015;59:272-81. [PubMed](#)

Rovira Soriano L (1), Gironés Muriel A (2)

(1) Hospital de Manises. Valencia.

(2) Hospital Sanitas La Moraleja. Madrid.

### Resumen

Existe una preocupación real sobre el efecto nocivo que puede tener la anestesia general sobre el neurodesarrollo pediátrico. Esta preocupación surge a raíz de varios estudios de cohortes (1,2), en ellos se evidenció que los niños menores de 4 años que habían recibido anestesia general presentaban mayor incidencia de alteraciones neurológicas (déficit de atención por trastorno de hiperactividad, autismo y otros problemas de aprendizaje). El incremento de actos anestésicos en la población pediátrica, tanto por incremento de los procedimientos quirúrgicos como de los procedimientos diagnósticos (pruebas complementarias de imagen, endoscopias,...), ha reavivado el interés por este tema promoviendo la realización de múltiples ensayos clínicos para evaluar la función neurocognitiva a largo plazo. De hecho, hay en marcha varios ensayos clínicos multicéntricos para poder dilucidar esta y otras cuestiones relativas. El artículo de Bajwa et al.(3) se centra en realizar una exhaustiva revisión de los factores de riesgo que aparecen durante la anestesia general implicados en la apoptosis, sinaptogénesis, neurodegeneración y neurotoxicidad de sujetos pediátricos, así como una revisión de las medidas terapéuticas o farmacológicas que han mostrado ser neuroprotectoras o reducir estos factores de riesgo durante el neurodesarrollo.

### Introducción

Existe una preocupación real sobre el efecto nocivo que puede tener la anestesia general sobre el neurodesarrollo pediátrico. Esta preocupación surge a raíz de varios estudios de cohortes (1,2), en ellos se evidenció que los niños menores de 4 años que habían recibido anestesia general presentaban mayor incidencia de alteraciones neurológicas (déficit de atención por trastorno de hiperactividad, autismo y otros problemas de aprendizaje). El incremento de actos anestésicos en la población pediátrica, tanto por incremento de los procedimientos quirúrgicos como de los procedimientos diagnósticos (pruebas

complementarias de imagen, endoscopias...), ha reavivado el interés por este tema promoviendo la realización de múltiples ensayos clínicos para evaluar la función neurocognitiva a largo plazo. De hecho, hay en marcha varios ensayos clínicos multicéntricos para poder dilucidar esta y otras cuestiones relativas.

### Objetivo de la revisión

El artículo de Bajwa et al. (3) se centra en realizar una exhaustiva revisión de los factores de riesgo que aparecen durante la anestesia general implicados en la apoptosis, sinaptogénesis, neurodegeneración y neurotoxicidad de sujetos pediátricos, así como una revisión de las medidas terapéuticas o

farmacológicas que han mostrado ser neuroprotectoras o reducir estos factores de riesgo durante el neurodesarrollo.

## Materiales y Métodos

## Resultados

Los resultados se distribuyen en tres áreas bien definidas:

- Fármacos usados en procedimientos anestésicos que pueden provocar neurotoxicidad y apoptosis durante el neurodesarrollo. Básicamente todos los fármacos que tienen capacidad de antagonizar sobre los receptores NMDA y funcionar como agonistas sobre los receptores GABA parecen influir en el neurodesarrollo alterando su normal evolución (3). Los fármacos que han evidenciado producir este efecto farmacológico y por tanto influir en el neurodesarrollo del paciente pediátrico son: Ketamina, Propofol, barbitúricos, hidrato de cloral y los anestésicos inhalatorios (Haloteno, isofluorano, desfluorano, sevofluorano y óxido nítrico). Los gases anestésicos han mostrado ser hasta 100 veces menos potentes que los fármacos intravenosos en inducir apoptosis celular, siendo su acción menos selectiva sobre los receptores implicados NMDA y GABA.

Traducido y Modificado de Bajwa SI et al.(3)

Nombre del Fármaco	Nombre del estudio	Sujetos usados	Possible toxicidad/peligro	Dosis tóxica Potencial	Mecanismo de toxicidad	Otros efectos lesivos
Ketamina	Slikker et al. Young et al. Wu X et al.	Monos Rhesus perinatales. Cerebros de ratones infantiles	Neurotoxicidad	Neuroapoptosis significativa con 20-30 mg/kg y escasa e insignificante toxicidad con 10 mg/kg	Antagonista receptor NMDA. Interfiere con la vía mitocondrial de las especies reactivas de oxígeno.	Epileptogénico potencia la apoptosis de la anestesia general.
Propofol	Cattano et al.	Ratones neonatos	Neurotoxicidad	5 mg/kg Subcut/ intraperitoneal) o dosis repetidas que excedan 20 mg/kg/h durante 4-5 h	Agonista receptor GABA <sub>A</sub> , mediador de la apoptosis.	
Barbitúricos fenobarbital pentobarbital	Fredriksson et al.	Ratones neonatos	Neuroapoptosis	5 mg/kg de tiopental, cuando se administra conjuntamente con 25 mg/kg de ketamina causa apoptosis significativa	Agonista receptor GABA <sub>A</sub> , mediador de la apoptosis.	
Etanol	Ikonomidou et al.	Cerebros de ratas inmaduras	Neuro-degeneración		Agonista receptor GABA <sub>A</sub> , y Antagonista receptor NMDA.	Síndrome alcohólico fetal
Halotano	Levin et al.	Ratas	Neuro-degeneración		Antagonista receptor NMDA, Y Agonista receptor GABA <sub>A</sub> .	Síndromes del comportamiento incluyendo trastorno del aprendizaje, comportamiento exploratorio reducido y reactividad nociceptiva reducida.
Sevoflurano	Feng et al.	Ratas Neonatas	Neuroapoptosis	2.3% CAM	Antagonista receptor NMDA, Y Agonista receptor GABA <sub>A</sub> . Causa descenso en niveles de Óxido nítrico sintasa.	
Isoflurano	Jevtovic-Todorovic et al.	Ratas de 7 días de vida	Neurotoxicidad	0.7-1.5% CAM	Antagonista receptor NMDA, Y Agonista receptor GABA <sub>A</sub> .	
Desflurano	Kodama et al.	Ratones de 6 días de vida	Neuro-degeneración	8% CAM	Antagonista receptor NMDA, Y Agonista receptor GABA <sub>A</sub> .	
Óxido Nítrico	Jevtovic-Todorovic et al.	Ratas de 7 días de vida	Neuroapoptosis		Antagonista receptor NMDA.	
Hidrato de Cloral	Cattano et al.	Crias de Ratones inmaduros	Neuro-degeneración	100 mg/kg	Agonista receptor GABA <sub>A</sub> , Mediador de neurotoxicidad	

GABA: ácido gamma amino butírico; NMDA: N-metil D-Aspartato; CAM: concentración alveolar mínima.

TABLA 1. Evidencia de los fármacos anestésicos que causan neurodegeneración. (3)

- Factores que modifican el efecto neurotóxico de los anestésicos generales durante el neurodesarrollo. Existe menos alteración del neurodesarrollo cuanto menor es la dosis administrada y el tiempo de exposición al agente anestésico empleado. También parece existir menor interferencia cuanto menor es el número total de exposiciones. La elección del agente anestésico empleado también parece influir en el potencial efecto neurotóxico. Además, utilizar combinaciones de varios agentes parece peor opción que usar un único agente. Otros factores que influyen son los derivados del propio paciente, como el grado de neurodesarrollo en el momento de aplicar el agente anestésico (en edades tempranas hay más riesgo de interferir que en edades más evolucionadas), así como la presencia de comorbilidades (grandes

prematuros, hipoxia, hipoglucemia) y los derivados de la propia agresión quirúrgica (a mayor daño tisular, mayor estrés quirúrgico y mayor interferencia del desarrollo neural).

- Abordajes farmacológicos novedosos con efecto neuroprotector empleados durante la anestesia general. El uso de algunos agentes han mostrado en condiciones de laboratorio tener efecto neuroprotector, es el caso de fármacos como la Dexmedetomidina, Vitamina B<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, y C, Litio, Eritropoyetina, Melatonina, pre-acondicionamiento con gases anestésicos, Xenón, Acetil-L-Carnitina, B-Estradiol, AINES, y la hipotermia.

Traducido y Modificado de Bajwa SJ et al. (3)

Estrategias Neuroprotectoras	Mecanismo preventivo de toxicidad	Nombre del estudio	Efectos de la estrategia aplicada
Agonistas "receptor" Alpha-2 como dexmedetomidina y clonidina	Inhibe la expresión de caspasa 3 inducida por Isoflurano en cultivos de hipocampo in vitro, así como la apoptosis inducida por la ketamina en ratones. Neurotrófico	Sanders et al. Ponten et al.	Neuroprotección
GPO	Mejora la liberación de neurotransmisores y su tratamiento previo antes de la exposición a Isoflurano evitando problemas de aprendizaje en los ratones. También neurotrófico	Tsuchimoto et al.	Atenúa la apoptosis generada por la anestesia general.
Litio	Estimula la glucógeno sintasa quinasas 3 B e inhibe la apoptosis por la vía de la señalización BDNF-Akt-Bcl-2	Leyhe et al.	Neuroprotección
Vitaminas (Tiamina, nicotinamida, Vitamina B3 y Vitamina C)	Regulación a la baja de Bax, la inhibición de la liberación del citocromo c, la reducción en los niveles activados de caspasa-3 y la inhibición de la liberación inducida por Isoflurano de citocinas pro-inflamatorias por acción de la nicotinamida, por el aumento de la expresión de proteínas de unión al calcio por la vitamina D, y por la acción antioxidante de la vitamina C.	Jarstien and Rintala Ulsh et al. Turner et al. Naseer et al.	Tergéuticos así como neuroprotector
Xenón	Aumenta la expresión de Bcl-2 e inhibe la liberación del citocromo c y la expresión de p53	Shu et al. Reddy	Neuroprotección
Pre-acondicionamiento cerebral con anestésicos	Dosis bajas o corta duración de la exposición evita el efecto heivo de altas dosis o la exposición prolongada de anestesia en el cerebro inmaduro	Wei et al.	Neuroprotección
ADMP	Neuroprotección contra antagonistas del receptor NMDA	Turner et al.	Neuroprotección
Melatonina	Inhibe la vía de apoptosis mitocondrial	Lai et al.	Neuroprotección
Acetil-L-carnitina	La inhibición de la vía apoptosis mitocondrial	Zou et al. Scalfi et al.	Previene el deterioro cognitivo inducido por la anestesia.
β-estradiol	Regulación al alza de proteínas pro-supervivencia	Asmiadov et al.	Neuroprotección
AINES	Inhibición de citocinas pro-inflamatorias	Gong et al.	Neuroprotección
ATNES	Inhibir la entrada de calcio intracelular	Wei et al.	Neuroprotección
Bloqueadores canales calcio tipo L	Inhibe la liberación del citocromo C de la mitocondria y la activación de caspasas	Creely and Olney	Neuroprotección
Hipotermia	Restaura la integridad mitocondrial y previene la Regulación positiva de ROS.	Viczaychipi et al. Boscolo et al.	Neuroprotección

**TABLA 2. Abordajes novedosos con capacidad neuroprotectora**

## Conclusiones

La mayoría de agentes anestésicos, aplicados durante la infancia, pueden comprometer el neurodesarrollo del paciente pediátrico. Varios ensayos clínicos están en marcha para poder dilucidar esta cuestión. Hasta que esto ocurra, valorar en cada caso el riesgo-beneficio de los procedimientos que requieren anestesia, limitando aquellos

innecesarios parece lo más seguro, sin embargo ya se están estudiando nuevas aplicaciones farmacológicas con finalidad neuroprotectora para prevenir el posible efecto lesivo.

## Comentario personal

Este artículo de revisión contiene abundante bibliografía que demuestra el interés de la comunidad científica por el tema. Expone de forma clara el problema y las posibles formas de solventarlo o reducirlo, lo que puede hacer que en un futuro modifiquemos nuestra forma de trabajar en pro del paciente. Sin embargo, la idea principal que motiva esta revisión queda pendiente de ser confirmada mediante ensayos clínicos, que por otra parte están en marcha. Adelantarse a buscar soluciones antes de confirmar la existencia real del problema parece algo aventurado. Las medidas encaminadas a reducir la interferencia que provoca la anestesia general sobre el neurodesarrollo han sido validadas principalmente en condiciones de laboratorio, aplicadas sobre animales. Los resultados obtenidos al aplicar estos hallazgos en pacientes pediátricos se desconocen, por tanto deberían realizarse nuevos estudios en humanos para poder sacar conclusiones que modifiquen nuestra práctica clínica habitual.

## Bibliografía

- 1.- DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, Byrne MW, Li G. 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. [PubMed](#)
- 2.- Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009;110:796-804. [PubMed](#)

3.- Bajwa SJ, Anand S, Gupta H. Perils of paediatric anaesthesia and novel molecular approaches: An evidence-based review. Indian J Anaesth 2015;59:272-81. [PubMed](#)

---

*Lucas Rovira Serrano*  
[lucasrovira@gmail.com](mailto:lucasrovira@gmail.com)  
MD. PhD. EDAIC. SARTD.  
Hospital de Manises. Valencia.

*Alberto Gironés Muriel*  
[agirones@gmail.com](mailto:agirones@gmail.com)  
MD. FEA.  
Hospital Sanitas La Moraleja. Madrid.

---

[Publicado en AnestesiaR el 28 de septiembre de 2015](#)

---

**Correspondencia al autor**

