

Gli effetti sullo sviluppo neurologico del bambino sottoposto a multiple anestesi generali: revisione sistematica e applicazione clinica

Dottorssa Sara Negrello
Dottor Mattia Di Bartolomeo
Professor Luigi Chiarini
Professor Giacomo Colletti

FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children

[f Share](#) [t Tweet](#) [in LinkedIn](#) [✉ Email](#) [🖨 Print](#)

Esposizioni a farmaci per anestesia generale o sedazione durante interventi chirurgici o procedure in bambini dal terzo trimestre di gravidanza ai tre anni può alterare il normale sviluppo neurocognitivo in caso di utilizzo per periodi superiori a 3 ore o nel caso di **multiple anestesie generali o sedazioni.**

we have approved previously announced label changes regarding the use of general anesthetic and sedation medicines in children younger than 3 years. These changes include:

- A new Warning stating that exposure to these medicines for lengthy periods of time or over multiple surgeries or procedures may negatively affect brain development in children younger than 3 years.
- Addition of information to the sections of the labels about pregnancy and pediatric use to describe studies in young animals and pregnant animals that showed exposure to general anesthetic and sedation drugs for more than 3 hours can cause widespread loss of nerve cells in the developing brain; and studies in young animals suggested these changes resulted in long-term negative effects on the animals' behavior or learning.

Epidemiologia

- Circa 1 bambino ogni 7 (14%) negli USA è sottoposto a un intervento chirurgico in anestesia generale prima dei 3 anni
- Poco meno del 4% è stato sottoposto a una singola esposizione maggiore di 3 ore o a multiple esposizioni prima dei 3 anni o entrambe le condizioni



Questi bambini sono considerati a rischio di
neurotossicità correlata ad anestesia

Shi Y, Hu D, Rodgers EL, et al. Epidemiology of general anesthesia prior to age 3 in a population-based birth cohort. Paediatr Anaesth 2018;28(6):513–9.

Frequent Treatments are needed

The Role of **General Anesthesia (GA)**



Sviluppo SNC



- Il normale sviluppo cerebrale dipende da funzionalità dei recettori del GABA e NMDA
- Alla nascita il cervello è sviluppato solo per il 25% (sistema limbico e corteccia ancora immaturi)
- Esuberante periodo di **sinaptogenesi** con 2 milioni di sinapsi al secondo **guidate dagli stimoli**

Elevata neuroplasticità

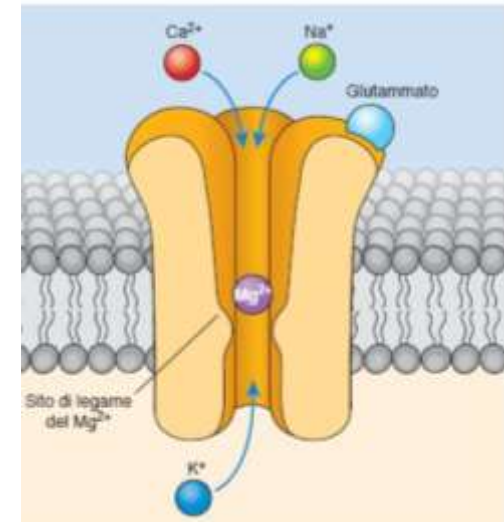
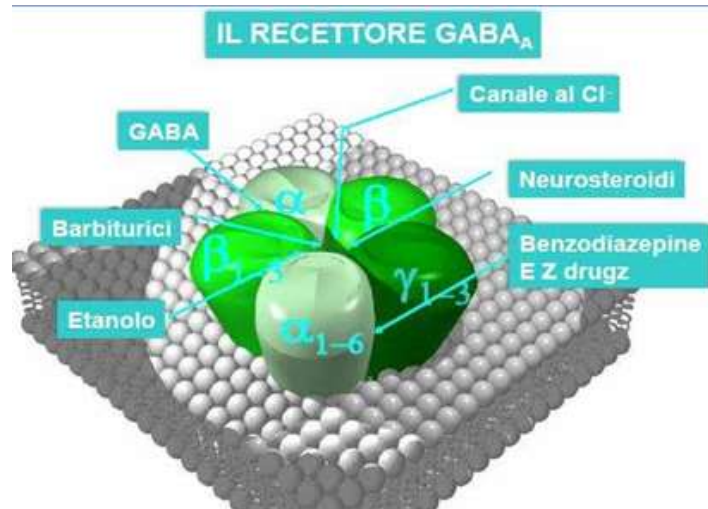
Maggiore propensione a subire insulti esterni

FARMACI AG E SEDAZIONE

- Aumento della sensibilità al GABA del recettore GABA_A

(alogenati, barbiturici , bdz, propofol)

- Inibizione del recettore NMDA N-metil-D-aspartato (Ketamina , NO, xenon)



Studi preclinici

Esposizione precoce a AG causa effetti neurotossici nel cervello in rapida crescita:

- perdita oligodendrociti
- Alterazione sinaptogenesi
- Apoptosi diffusa



Deficit cognitivi di apprendimento, comportamentali e deficit della memoria



Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003;23(3):876–82.

Increasing the interval between repeated anesthetic exposures reduces long-lasting synaptic changes in late post-natal mice. Xianshu Ju, Jianchen Cui, Yulim Lee, Sangil Park, Boohwi Hong, Sungho Yoo, Yoon Hee Kim, Youngkwon Ko, Chaeseong Lim, Sun Yeul Lee, Gi Ryang Kweon, Jun Young Heo, Woosuk Chung. *Journal of Neurochemistry*. <https://doi.org/10.1111/jnc.15121>

Revisione sistematica

Medline, Embase and Web of Science databases

"children multiple general anesthesia OR pediatric multiple general anesthesia"

Fino al 31 marzo 2021

3156 Lavori

10 pubblicazioni



Studi retrospettivi

Risultati difficilmente confrontabili

- Molti studi sostengono che una lunga AG o **ripetute AG** siano un fattore di rischio **per disturbi cognitivi o comportamentali** dose dipendenti
- L'esposizione a una **singola anestesia di breve durata** non sembra essere neurotossica



Sun LS, Li G, Miller TLK, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. JAMA. 2016; 315: 2312–2320.

Ko W-R, Huang J-Y, Chiang Y-C, Nfor ON, Ko P-C, Jan S-R, et al. Risk of autistic disorder after exposure to general anaesthesia and surgery: a nationwide, retrospective matched cohort study. Eur J Anaesthesiol. 2015; 32: 303–310.

Studi prospettici in corso

GAS General Anesthesia compared to Spinal anesthesia

Unico studio prospettico randomizzato

Bambini sottoposti a riparazione di ernia inguinale

Comparazione di **anestesia locoregionale** vs **anestesia generale** (con sevoflurano)

Una breve esposizione al sevoflurano **non determina** alterazioni neurocomportamentali a 5 anni se comparata all'anestesia loco-regionale



McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, 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. *Lancet* 2019;393(10172):664–77.

Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, 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. *Lancet* 2016;387(10015):239–50.

COSA SAPPIAMO

- Gli studi preclinici **dimostrano** neurotossicità e disturbi nello sviluppo e nel comportamento per esposizione **dose e durata dipendente** solo nella **finestra critica**
- Studi retrospettivi trovano una correlazione tra **multiple anestesie** nel periodo vulnerabile e **maggiore rischio** di sviluppare disturbi cognitivi e comportamentali
- Recenti studi sembrano supportare una **forte evidenza** che **una singola AG di durata inferiore a 1 ora** per procedure chirurgiche o diagnostiche non aumenti il rischio di sviluppare neurotossicità

COSA FARE

- Considerare alternative
- Ridurre al minimo la durata dell'AG
- Ridurre la MAC di farmaco necessaria

blocco loco regionale

analgesici

dexmedetomidina

carnitina e xenon



Noguchi KK, Johnson SA, Kristich LE, Martin LD, Dissen GA, Olsen EA, et al. Lithium Protects Against Anaesthesia Neurotoxicity In The Infant Primate Brain. *Sci Rep.* 2016; 6: 22427.

Lee J-R, Lin EP, Hofacer RD, Upton B, Lee SY, Ewing L, et al. Alternative technique or mitigating strategy for sevoflurane-induced neurodegeneration: a randomized controlled dose-escalation study of dexmedetomidine in neonatal rats. *BJA Br J Anaesth.* 2017; 119: 492–505.

Alam,Suen, Hana Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon. *Neurotoxicol Teratol* 2016; 60:102-116

Sanders, Andropoulos.Theseus, the labyrinth and the Minotaur of anaesthetic-induced development neurotoxicity. *Brit J Anaesthesia* 2017; 119:453-455



Contents lists available at ScienceDirect

ELSEVIER

International Journal of Women's Dermatology

International Journal of Women's Dermatology

The impact of pediatric skin disease on self-esteem[☆]

K.L. Vivar, MD^{a,*}, L. Kruse, MD^{a,b}

^a Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital, Chicago, IL
^b Department of Dermatology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL

CrossMark

Psychosocial Impact of Vascular Anomalies on Children and Their Families

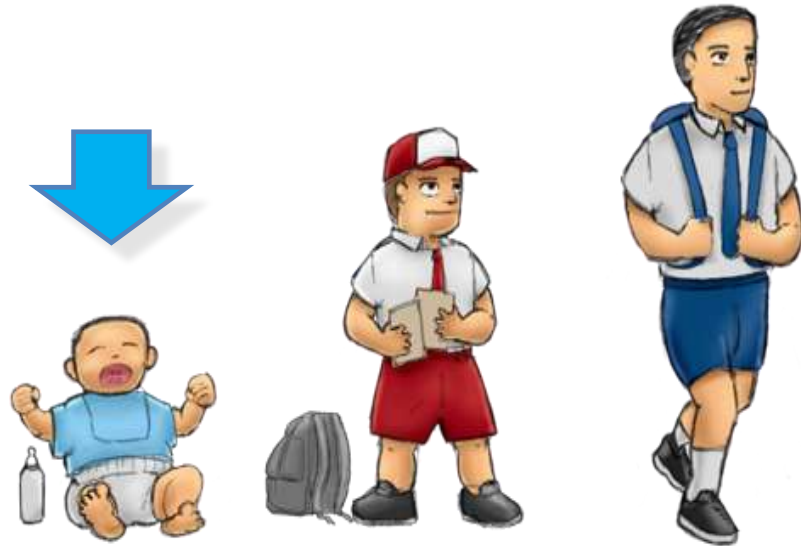
Alexandra G. Espinel, MD, Nancy M. Bauman, MD^{*}

CrossMark

[...more than half of the respondents felt **embarrassed, anxious, or depressed** because of their PWS.]

[...**73%** answered that they have been **hurt by comments** about their birthmark and **71%** reported that their birthmark has **affected their self-confidence**]

**Best “window of opportunity”
is
before 1 year of age**



COSA FARE

GENITORI



CHIRURGO

ANESTESISTA



**Grazie
per l'attenzione**

