



## Filling the Translational Gap in Pediatric Anesthesiology

### Cómo llenar la brecha translacional en anestesiología pediátrica

Since the discovery of ether as anesthetic more than 150 year ago by William T. Morton, in Boston, USA, many dramatic advances have taken place in the field of Anesthesiology. Ether was replaced by other safer volatile anesthetics and injected anesthetics were developed, with a variety of central nervous systems effects, depending on specific clinical needs. Respiratory ventilators of different types were introduced to provide ventilation and deliver anesthesia. The field of anesthesiology has also expanded from pain management to critical care management of patients. Sophisticated technology can not only provide ventilation to patients with pulmonary failure, but also circulation to patients with cardiac failure by left-ventricle assisted devices, or cardio-pulmonary support to patient in cardiopulmonary failure by extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) machines.

Well designed basic research studies have resulted in increased knowledge in the field of anesthesia and critical care to the point that mortality of patient in intensive care units have decreased in the last decades. The translation of basic science into the clinical arena has provided the basis for the current directives in the management of patients requiring anesthesia or intensive care. The transition from basic research to clinical trials have resulted in safe use of anesthetic drugs, narcotics, analgesics, cardiovascular expanders, ventilators, ventricular assist devices, ECMO machines, among others.

There is, however, one aspect in the field of anesthesiology and critical care that is lagging

Desde el descubrimiento del éter como anestésico hace más de 150 años por William T. Morton en Boston, Estados Unidos ha habido avances dramáticos en la anestesiología. El éter fue reemplazado por otros anestésicos volátiles seguros y se desarrollaron agentes intravenosos, con efectos variados en el sistema nervioso central dependiendo de las necesidades clínicas específicas. Los ventiladores fueron incorporados para proveer ventilación y anestesia. El campo de la anestesiología se ha expandido del manejo del dolor hasta el cuidado crítico de pacientes. La alta tecnología puede proveer no sólo respiración a pacientes con falla respiratoria, sino también circulación a pacientes con falla cardíaca con dispositivos de asistencia ventricular, o soporte cardiopulmonar a pacientes en falla cardiopulmonar a través de máquinas de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Elegantes estudios a partir de ciencias básicas han aumentado el conocimiento en el área de la anestesia y el cuidado crítico hasta el punto de que las tasas de mortalidad de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos han disminuido en las últimas décadas. La translación de la ciencia básica hacia el área clínica ha proporcionado los fundamentos para las directrices actuales en el manejo de pacientes que requieren anestesia o cuidado intensivo. La translación de la investigación básica a los ensayos clínicos ha resultado en el uso apropiado y seguro de drogas anestésicas, narcóticos, analgésicos, expansores vasculares, ventiladores, dispositivos de asistencia ventricular y máquinas de ECMO.

Existe sin embargo un aspecto en el área de anestesiología y cuidado crítico que se ha rezagado.

behind, this is the safety of anesthetic related medications in the pediatric population. Among all the medications currently being used in anesthesia and critical care there is limited knowledge on safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics when applied to the infant population and specifically to the premature population. This gap in knowledge affects volatile anesthetic as well as injected anesthetics. It also affects analgesics, narcotics, sedatives, and many other medications used in intensive care units. Why do we care about safety during this early period in life? It is believed that a critical period in the development of human organ-system depends on the delicate process of cell proliferation, growth, and differentiation that take place immediately after birth, not only in the full term newborn, but more importantly in the premature. Any insult during this period could be detrimental on a short or a long term basis (1). Effects may affect neuropsychological development, cardiovascular-pulmonary development, or the development of other organ-system.

Recently, multiple reports in the literature describe the detrimental effect of anesthetics and related drugs in animal neurodevelopment models, including the direct effect of these medications in neuroapoptosis (2). Critical information of the role of drugs that depress the central nervous system based on preclinical in vitro and in vivo studies as well as clinical studies is essential to determine how safe they are, what precautions should be taken, what doses are toxic and not recommended, and how proper use may prevent short or long term sequelae in the pediatric population.

Concerns with the use of volatile anesthetics, opioids, barbiturates, and other Central Nervous System (CNS) depressor medications have increase in the recent years from studies performed in neonatal animal demonstrating the detrimental effect of anesthetic and related drugs on the CNS and other systems. These studies reported that some of the effects were short-term and others were long-term.

Este es el de la seguridad de las medicaciones anestésicas en la población pediátrica. Entre las medicaciones actualmente usadas en anestesia y cuidado crítico existe un conocimiento limitado acerca de la seguridad farmacocinética y farmacodinamia cuando se aplica a la población infantil y específicamente a los de prematuros. Este vacío en el conocimiento incluye tanto los anestésicos volátiles como los anestésicos intravenosos. También incluye analgésicos, narcóticos, sedantes, y muchas otras medicaciones usadas en las unidades de cuidado intensivo. ¿Por qué preocuparnos acerca de la seguridad en este periodo temprano de la vida? Se cree que un período crítico en el desarrollo de los sistemas de órganos humanos depende del delicado proceso de la proliferación celular, crecimiento, y diferenciación que ocurren inmediatamente después del nacimiento, no sólo en el neonato a término, sino aún más, en el prematuro. Cualquier alteración en este periodo podría ser deletérea a corto o largo plazo (1). Estos efectos podrían alterar el desarrollo neurosicológico, el desarrollo cardiovascular y pulmonar o el desarrollo de otros sistemas de órganos.

Recientemente hay reportes varios en la literatura que describen el efecto deletéreo de drogas anestésicas y relacionadas en modelos de neurodesarrollo animal incluyendo el efecto directo de estas medicaciones en la neuroapoptosis (2). La información crucial del rol de las drogas que deprimen el sistema nervioso central (SNC) basada en estudios preclínicos tanto in vitro como in vivo es esencial para determinar qué tan seguras son, qué precauciones deben tenerse, qué dosis son tóxicas y no recomendadas, y cómo su uso inadecuado puede resultar en secuelas a corto y largo plazo en la población pediátrica.

Algunas preocupaciones con el uso de anestésicos volátiles, opioides, barbitúricos y otros depresores del sistema nervioso central han aparecido en los últimos años producto de estudios en recién nacidos animales que han demostrado el efecto deletéreo a corto y a largo plazo de drogas anestésicas y relacionadas sobre el SNC y otros sistemas.

El isofluorano, un anestésico volátil, es un éter halogenado utilizado para el mantenimiento de la anestesia general. A pesar de su uso seguro en población adulta, el isofluorano ha demostrado

Isoflurane, a volatile anesthetic, is a halogenated ether used for maintenance of general anesthesia. Despite safe use in adult population, isoflurane it has been shown to induce apoptosis in the neonatal rhesus macaque brain (3), which then leads to accumulation of beta-amyloid protein, the hallmark feature of Alzheimer disease neuropathogenesis (4). Sevoflurane, a newer volatile highly fluorinated methyl isopropyl ether anesthetic, induces apoptosis in T-cells as well as neurons in vitro (5). Daily morphine to postnatal rats led to long-term alterations of pain threshold and motor activity. High opioid doses in adult rats were associated to neuroapoptosis in parts of the brain (6). In contrast, opiate antagonists were reported to increase brain size and cellular content in infant rats (7), suggesting a role of opiate receptors in brain growth and development and a possible detrimental effect of exogenous opiates in a developing infant brain.

Ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, is a commonly used anesthetic. It is primarily used for induction and maintenance of general anesthesia, during certain intubation procedures, and it is a common anesthetic in veterinary medicine. Safety studies indicate that Ketamine may interfere with dendritic arborization of neuronal cells (8). It may also induce neuronal apoptosis on primates late in gestation and early after birth. Benzodiazepines are sedatives and anxiolytic agent that activate gamma-aminobutyric acid receptors. Midazolam, a member of this group and commonly used by anesthesiologists, was reported to induce neuroapoptosis in cerebral cortex and basal ganglia of newborn mice (9). Propofol, a short acting hypnotic agent believed to potentiate GABA receptors and block sodium channels, is commonly used to induce and maintain anesthesia, for sedation of mechanically ventilated patients and for procedural sedation. Yet, mouse safety data reports that this agent induces dose-dependent neuronal apoptosis (10).

Overall, animal studies carried out to elucidate the side effects of CNS effector medications indicate that opiates, NMDA-receptor antagonists,

inducir apoptosis en el cerebro del macaco rhesus recién nacido (3); además induce acumulación de la proteína beta-amiloidea en el cerebro, que es el hallazgo patognomónico en la neuropatogénesis de la enfermedad de Alzheimer (4). El sevoflurano, un metil-isopropil éter anestésico, altamente fluorinado, induce apoptosis en las células T así como en las neuronas in vitro (5). La administración de morfina diaria a ratas recién nacidas ha llevado a alteraciones a largo plazo del umbral de dolor y de la actividad motora. Las dosis altas de opioides en ratas adultas se han asociado a neuroapoptosis en algunas partes del cerebro (6). En contraste, los antagonistas opiáceos se ha reportado que incrementan el tamaño cerebral y el contenido celular en ratas jóvenes (7), lo que sugiere una función de los receptores opiáceos en el crecimiento y desarrollo cerebral, y un posible efecto deletéreo de los opiáceos exógenos en el desarrollo del cerebro de los infantes.

La ketamina, un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), es un anestésico comúnmente usado. Se usa principalmente para la inducción y mantenimiento de la anestesia general durante algunos procedimientos de intubación, y es un anestésico común en medicina veterinaria. Los estudios de seguridad indican que la ketamina puede interferir con la ramificación dendrítica de las células neuronales (8). También puede inducir apoptosis neuronal en primates al final de su gestación y precozmente después del nacimiento. Las benzodiacepinas son agentes sedantes y ansiolíticos que activan los receptores del ácido gamma-amino butírico (GABA). El midazolam, un miembro de este grupo y comúnmente usado por los anestesiólogos se ha reportado que induce neuroapoptosis en la corteza cerebral y en los ganglios basales de los ratones recién nacidos (9). El propofol, un agente hipnótico de corta acción, se cree que potencia los receptores GABA y bloquea los canales de sodio, y comúnmente se utiliza para mantener la anestesia, para la sedación de pacientes en ventilación mecánica y para sedación en procedimientos. Sin embargo, los reportes de seguridad en ratones indican que este agente produce apoptosis neuronal dosisdependiente (10).

gamma-aminobutyric acid receptor agonists, volatile anesthetics, among others, are potentially neurotoxic to the developing brain. An obvious question to ask after reading these reports on the detrimental effects of these agents on animals is: what is the effect of these agents on the pediatric population. What are the fetal CNS short and long term effects of these agents when given during pregnancy. Will the fetus be affected? Will the child exposed during pregnancy show long term deficits?

In contrast to animal data, limited clinical data reports have been published on neurodegeneration, or long-term CNS effect of anesthetics, or sedatives on the pediatric population. Some reports claim that opioids and propofol may be safe in neonates. Other reports, instead, describe the detrimental effects of midazolam, barbiturates, ketamine, and propofol when used in the neonatal population. In 2004 a trial reported that preterm patients that received continuous morphine were not different than preterm infants that did not receive morphine with respect to adverse neurologic effects. In 2007 it was reported that propofol use during intubation procedures was not associated with hemodynamic adverse events or with increased risk for intraventricular hemorrhage in premature infants.

Controversy exists about whether drugs used for sedation in the neonatal intensive care unit cause cellular brain damage in premature or even full term neonates. To the present time no prospective clinical trial has addressed this issue in the newborn (11). It is time to consider strongly the use of translational medicine to fill the gaps between basic research and clinical practices. This also includes the individual gaps between basic research and preclinical studies, preclinical studies and clinical trials, and clinical studies and patient care. There is a clear need to address the limitations of anesthetic medication in the pediatric population, the short term and more importantly the long-term side effects of these medications in the pediatric population and more importantly the full term or premature infant population.

Globalmente los estudios en animales para dilucidar los efectos colaterales de los agentes que afectan el SNC sugieren que los opiáceos, los antagonistas de los receptores NMDA, los agonistas de los receptores del GABA y los anestésicos volátiles, entre otros, son potencialmente neurotóxicos para el cerebro en desarrollo. Preguntas obvias para hacerse después de leer estos reportes son: ¿cuál es el efecto de estos agentes en la población pediátrica?, ¿cuáles son los efectos a corto y largo plazo en el SNC fetal cuando se administran durante el embarazo?, ¿se afectará el feto?, ¿evidenciará un niño expuesto durante el embarazo déficits a largo plazo?

En contraste con los datos en animales, hay escasos reportes clínicos publicados acerca de la neurodegeneración o efectos a largo plazo sobre el SNC de anestésicos o sedantes en la población pediátrica. Algunos reportes sugieren que los opiáceos y el propofol pueden ser seguros en neonatos. Otros reportes al contrario, describen los efectos deletéreos del midazolam, barbitúricos, ketamina, y propofol cuando se usan en la población neonatal. Un ensayo clínico en el 2004 reportó que los pacientes pretérmino que recibían morfina continua no eran diferentes de los infantes pretérmino que no recibieron morfina con respecto a efectos neurológicos adversos. En el 2007, se reportó que el uso de propofol durante los procedimientos de intubación no se asoció con eventos hemodinámicos adversos o con un aumento del riesgo de hemorragia intraventricular en infantes prematuros.

Hay controversia acerca de si las drogas utilizadas para la sedación en la unidad de cuidado intensivo neonatal causan daño cerebral celular en los neonatos prematuros o a término. En el momento ningún estudio clínico prospectivo ha estudiado este problema en los neonatos (11). Es el momento de considerar seriamente el uso de la medicina translacional para llenar los vacíos entre la investigación básica y la práctica clínica, incluyendo los vacíos individuales entre los estudios de investigación básica y los estudios preclínicos, entre los ensayos preclínicos y preclínicos, y entre clínicos y la atención a los pacientes. Existe una necesidad clara de entender las limitaciones de las medicaciones anestésicas en los neonatos

New animal models should be devised to appropriately address questions on the effect of anesthetic and anesthetic related drugs on human infant neurotoxicity. Pregnant animals, for example, may be indicated to evaluate the effect of drugs in the forming fetus and the long-term effects in the CNS or other organ systems. Premature animal studies should also provide additional information on short-term or long-term risks. Mice or rats may not be the most indicated animal models to evaluate the effect of anesthetic related drugs in the human neonate.

Effort to assess risks of anesthesia related drugs should include local health care authorities, anesthesiologists, and pharmaceutical industries. Effort should be directed to develop strategies for further assess the safety of these drugs in full term and premature neonates as well as infants. Collected data from basic research, translational research, and clinical trials should then lead to solid clinical guidelines for the use of anesthetic medications in the pediatric population.

In this issue of the RCA we encourage the basic research scientists, clinician scientists, anesthesiologists, pediatricians, neuropsychologist, neuroradiologists, other clinicians and epidemiologists to consider investing efforts in translational medicine directly linked to study the safety of anesthetic medications for pediatric patients during anesthesia, critical care, post-surgical care, and pain management. Knowledge integration from different branches of basic and clinical science are the basis for progress in medicine and this progress is expected to be directly related to optimal patient care.

a término o prematuros, y en la población pediátrica en general. Es importante elucidar cuáles son los efectos a corto y, especialmente, a largo plazo de estas medicaciones en pediatría.

Se deben concebir nuevos modelos animales para estudiar adecuadamente los efectos de las drogas anestésicas asociadas con la neurotoxicidad en los neonatos humanos. Los animales en gestación, por ejemplo, pueden ser más apropiados para evaluar el efecto de las drogas en el feto en formación y en los efectos a largo plazo en el SNC y otros sistemas de órganos. Los estudios en animales prematuros también pueden proporcionar información adicional en los riesgos a corto y largo plazo. Los ratones o ratas pueden no ser los modelos animales más indicados para evaluar el efecto de las drogas anestésicas y relacionadas en el neonato humano. Los esfuerzos para evaluar los riesgos de las drogas relacionadas con anestesia deben incluir a las autoridades sanitarias locales, anestesiólogos y la industria farmacéutica. Se deben planear estrategias para evaluar mejor la seguridad de estas drogas en los neonatos a término y prematuros así como en los infantes. Los datos combinados de investigación básica, translacional, y ensayos clínicos deben llevar a generar guías clínicas sólidas para el uso de las medicaciones anestésicas en la población pediátrica.

En esta edición de la *Revista Colombiana de Anestesiología* (RCA) exhortamos a los científicos básicos y clínicos, como también a los anestesiólogos, pediatras neuropsicólogos, neuroradiólogos, otros clínicos y epidemiólogos a considerar enfocarse en la medicina translacional relacionada con el estudio de la seguridad de las medicaciones anestésicas para pacientes pediátricos durante anestesia, cuidado crítico, cuidado postquirúrgico y manejo del dolor. La integración del conocimiento de las diferentes áreas de la ciencia básica y clínica es la base para el progreso de la medicina el cual se espera que se relacione directamente con el cuidado óptimo de los pacientes.

**Óscar G. Gómez-Duarte, M.D., Ph.D.**

*Assistant Professor and Head of the International  
 Enteric Vaccines Research Program (IEVRP)  
 University of Iowa Children's Hospital  
 Iowa City, United States*



## REFERENCES

1. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, Farber NB, Smith DJ, Zhang X, et al. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology*. 2010;112(4):834-41.
2. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJ, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatr Res*. 2010;67(2):117-27.
3. Fredriksson A, Pontén E, Gordh T, Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology*. 2007;107(3):427-36.
4. Kofke WA, Garman RH, Garman R, Rose M. Opioid neurotoxicity: role of neurotransmitter systems. *Neurol Res*. 2000;22(7):733-7.
5. McCann ME, Bellinger DC, Davidson AJ, Soriano SG. Clinical research approaches to studying pediatric anesthetic neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 2009;30(5):766-71.
6. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg*. 2007;104(3):509-20.
7. Roesslein M, Frick M, Auwaerter V, Humar M, Goebel U, Schwer C, et al. Sevoflurane-mediated activation of p38-mitogenactivated stresskinase is independent of apoptosis in Jurkat T-cells. *Anesth Analg*. 2008;106(4):1150-60.
8. Viberg H, Pontén E, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Neonatal ketamine exposure results in changes in biochemical substrates of neuronal growth and synaptogenesis, and alters adult behavior irreversibly. *Toxicology*. 2008;249(2-3):153-9.
9. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin YQ, Tenkova T, Wang H, Labruyere J, Olney JW. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol*. 2005;146(2):189- 97.
10. Zagon IS, McLaughlin PJ. Increased brain size and cellular content in infant rats treated with an opiate antagonist. *Science*. 1983;221(4616):1179- 80.
11. Zhang Y, Dong Y, Wu X, Lu Y, Xu Z, Knapp A, et al. The mitochondrial pathway of anesthetic isoflurane-induced.