

Neurotoxicidad de agentes anestésicos en paciente pediátrico

Neurotoxicity of anesthetic agents in pediatric patients

Michel Torres M.¹, Joel Marchant K.^{2*}, Mariana Maltés P.², Renata Marchant M.³, Italo Ciuffardi P.⁴

¹ Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

² Universidad de Concepción, Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

³ Servicio de Salud Concepción, Concepción, Chile.

⁴ Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

Fecha de recepción: 12 de enero de 2024 / Fecha de aceptación: 22 de marzo de 2024

ABSTRACT

There is currently controversy regarding the effect of anesthetic agents in the pediatric population, due to reports that have been published in recent years that they could produce neurodevelopmental alterations. It has been demonstrated in laboratory animals that exposure to most general anesthetics leads to neurotoxicity manifested by neuronal cell death and abnormal behavior and cognition. Large cohort studies in humans have demonstrated an association between general anesthesia received at an early age and later neurodevelopmental deficits; in contrast, others have found no evidence of association.

Key words: Neurotoxicity, anesthetics, neurodevelopment, pediatrics, anesthesia.

RESUMEN

En la actualidad existe controversia respecto al efecto de agentes anestésicos en la población pediátrica, esto debido a reportes que han sido publicados en los últimos años y que informan que podrían producir alteración en el neurodesarrollo. Se ha demostrado en animales de laboratorio que la exposición a la mayoría de los anestésicos generales conduce a neurotoxicidad que se manifiesta por muerte de células neuronales y comportamiento y cognición anormales. Grandes estudios de cohortes en seres humanos han demostrado una asociación entre la anestesia general recibida a temprana edad y déficits posteriores del desarrollo neurológico, por el contrario, otros no han encontrado evidencia de asociación.

Palabras clave: Neurotoxicidad, anestésicos, neurodesarrollo, pediatría, anestesia.

Introducción

Desde las primeras anestias realizadas por Long, Morton, Wells y Simpson a mediados del siglo XIX, la anestesiología ha tenido un continuo desarrollo y evolución, en conjunto a las nuevas técnicas quirúrgicas, y según el avance de la tecnología[1]. A pesar de este gran desarrollo, la anestesia no está exenta de riesgo y complicaciones, las cuales se dan con distinta frecuencia y presentación según la técnica anestésica, condición clínica y características del enfermo.

Existe evidencia en modelos animales que una exposición a los anestésicos en etapas tempranas de la vida puede relacionarse con una alteración en el desarrollo neurológico en etapas tardías de la infancia, sin embargo, y debido a distintos factores no se ha logrado extrapolar esta asociación en los humanos. A pesar de lo anterior, se ha logrado identificar que la alteración en la actividad de algunos neurotransmisores serían los responsables del proceso de apoptosis y daño celular, que es intensificado según el periodo y tiempo de exposición a los anestésicos, y que finalmente puede llevar a resultados neurológicos per-

jomarcha@udec.cl

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5276-006>

ISSN: 0716-4076



judiciales a largo plazo como déficit de memoria, aprendizaje, atención y función motora[2].

Esta información ha adquirido tal importancia que incluso la Food and Drug Administration (FDA) emitió el 2016 un alerta sobre el riesgo potencial de efectos deletéreos en el desarrollo neuronal del cerebro infantil secundario a la administración de anestésicos en menores de 3 años, en especial en aquellos en que la exposición es repetida y/o en procedimientos de duración mayor a 3 h[3]. En aquel período, en Estados Unidos existían aproximadamente 1,4 millones de niños menores a 5 años que eran sometidos a procedimientos quirúrgicos y diagnósticos por año, y considerando que la mayoría de los pacientes pediátricos que recibían anestesia general eran expuestos a tiempos quirúrgicos menores, sumado a la inexistencia de estudios clínicos controlados randomizados, en abril de 2017 la FDA modifica la advertencia sugiriendo que los procedimientos médicos que no pueden ser retrasados y que requieren anestesia general o sedación, deben realizarse sin contratiempos según las normas y práctica clínica habitual[3],[4].

La recomendación actual sugiere que los profesionales de la salud discutan con los padres de los pacientes pediátricos, los beneficios, riesgos y tiempos quirúrgicos, destacando que el grado de riesgo no ha sido establecido[3],[4].

Neurodesarrollo

El Sistema Nervioso Central (SNC) inicia su desarrollo en el periodo embrionario *in útero* y continúa principalmente hasta los dos años de vida, aunque su desarrollo no se completa hasta la adultez. Desde el nacimiento, el cerebro humano duplica su tamaño hasta los primeros seis meses de vida y lo triplica a los doce meses de edad gracias a un incremento en número de neuronas, neuroglia, proliferación dendrítica y sinaptogénesis[1]. La sinaptogénesis, requiere de procesos complejos como inducción, proliferación, formación de patrones, migración celular, diferenciación neuronal, estabilización de redes y apoptosis neuronal programada. Estos eventos son controlados, por factores genéticos y epigenéticos que generan estructuras neuronales, sensibles a influencias del medio externo[1]. A la fecha, se sabe que existen neurotransmisores, entre ellos el Glutamato (GLU) que promueve el desarrollo neural, y que su equilibrio con la neurotransmisión mediada por ácido -aminobutírico (GABA) es indispensable para sinaptogénesis y formación de nuevos circuitos neuronales.

Las neuronas que no logran establecer conexiones trascendentes son marcadas como redundantes y sufren muerte celular programada, a través de un proceso conocido como apoptosis, que en condiciones normales depende de las mitocondrias y que implica regulación negativa de proteínas antiapoptóticas de la familia bcl-2, aumento de permeabilidad de membrana mitocondrial, liberación de citocromo C al citoplasma y finalmente activación de la vía de las caspasas lo que lleva a la muerte celular programada[5],[6],[7]. Una alteración del equilibrio glutamatérgico y gabaérgico durante la apoptosis, puede transmitir señales excesivas de autodestrucción neuronal[5],[6].

Existen factores de crecimiento neuronal conocidos como neurotrofinas que mantienen la supervivencia neuronal, permiten la diferenciación y una adecuada plasticidad sináptica. Estas neurotrofinas son sintetizadas y liberadas por las mismas neuronas, por lo que una depresión extensa de la actividad

neuronal puede alterar señales promotoras de supervivencia reguladas por las neurotrofinas y en consecuencia promueve apoptosis neuronal[5],[6],[7].

Neurotoxicidad de los agentes anestésicos

La mayoría de los estudios que postulan neurotoxicidad de la anestesia en neurodesarrollo de los niños se centran en la apoptosis, sin embargo, actualmente se cree que existen otros mecanismos involucrados en el daño, entre ellos el estrés oxidativo, esto debido a que durante la exposición anestésica se pueden generar especies reactivas de oxígeno (ROS) dentro de la mitocondria[8]. Simultáneamente, la membrana mitocondrial externa se hace permeable, mediante la estimulación del receptor GABA subunidad A y el antagonismo producido por N-methyl-D-aspartate (NMDA). La combinación de estos eventos produce liberación de citocromo c al citosol e inicia la cascada celular que conlleva a apoptosis neuronal.

Además de activar la vía de la apoptosis, los anestésicos pueden enlentecer la migración a las ramas dendríticas en un tiempo determinado, donde la presencia mitocondrial es esencial para la formación y desarrollo de la sinapsis. La anestesia reduciría el número mitocondrial en sitios distales y alteraría la plasticidad dendrítica junto a la estabilidad sinaptogénica. Además, la exposición anestésica puede producir un exceso de organelos defectuosos que deben ser degradados para preservar integridad neuronal, potenciando el proceso de auto fagocitosis, lo que plantea la posibilidad de que la anestesia destruye neuronas en desarrollo producto de la agresión[9],[10].

La edad a la cual el cerebro en desarrollo es más vulnerable a los efectos neurotóxicos de drogas anestésicas es desconocido y controversial. Mientras el neurodesarrollo se extiende desde el periodo embrionario hasta la edad adulta, existen tiempos críticos en el desarrollo neurológico. A partir de estudios en roedores, se cree que el periodo vulnerable a la anestesia corresponde al tiempo en que existe mayor sinaptogénesis, es decir, 2 días previo al nacer hasta 15 días postparto. Esto basado exclusivamente en la apoptosis y neurodegeneración inducida observada en este periodo de tiempo. Extrapolar estos datos a los seres humanos es debatible, debido a que la mayor sinaptogénesis en niños se presenta a los 6 meses de edad en la corteza sensorial y corteza motora, a los 10 meses en corteza temporoparietal y aproximadamente a los 3 años en la corteza prefrontal[11],[12].

Estudios sobre neurotoxicidad de agentes anestésicos y sedantes, se han realizado desde el nacimiento hasta los 10 años. Mientras algunos reportan riesgos variables en alteraciones del neurodesarrollo basado en la edad de exposición, no se ha tomado en cuenta que en los pacientes pediátricos tienden a recibir distintas formas y agentes anestésicos dependiendo de la edad. En un estudio publicado en 2016 en *Anesthesiology*, pacientes pediátricos que fueron anestesiados antes de los 4 años, presentaron riesgo aumentado para presentar alteraciones en el lenguaje y razonamiento, pero los mismos déficits no se observaron en pacientes expuestos entre los tres y diez años, lo que sugiere mayor vulnerabilidad del sistema nervioso central a menor edad[12].

Respecto a la dosis mínima tóxica de sedantes y anestésicos en humanos es desconocida, dosis supra terapéuticas de propofol, ketamina, midazolam e isoflurano inducen apoptosis neuronal en cerebros de roedores, pero extrapolar estos estu-

dios en humanos es complejo por no decir imposible, debido a limitantes bioéticas que limitan la administración de anestesia a dosis terapéutica. La mayoría de los estudios disponibles no presentan información sobre las drogas específicas utilizadas, dosis administradas o duración de anestesia. Debido a esto, el número de exposición a procedimientos de anestesia se ha utilizado como una variable subrogada para dosis, donde un solo episodio anestésico corresponde a menor dosis, mientras que múltiples exposiciones, a mayor dosis. Sin embargo, esta aproximación no toma en cuenta el hecho que algunos niños son sometidos a un evento quirúrgico complejo con largo período anestésico, mientras que otros reciben múltiples anestésicos para procedimientos de baja duración[13].

Anestesia y neurodesarrollo

Estudios en animales de diversas especies, desde invertebrados a primates no humanos, han reportado apoptosis neuronal, e incluso algunos estudios han reportado cambios en comportamiento asociado a exposición frente a agentes anestésicos. Virtualmente todos los agentes como el propofol, midazolam, óxido nitroso, isoflurano, entre otros, han demostrado producir en algún grado una respuesta neurotóxica[14],[15].

Estudios iniciales en roedores reportaron, que la exposición de roedores inmaduros frente a una combinación de midazolam, óxido nitroso e isoflurano resulta en delección neuronal, defectos en la función sináptica en el hipocampo y discapacidad intelectual en sujetos y adultos jóvenes[14]. Estudios posteriores han corroborado estos hallazgos clínicos en ratas, utilizando variedad de drogas anestésicas, tiempos de exposición en distintos periodos de desarrollo neurológico[15].

Otros estudios en primates no humanos han indicado que la exposición a anestésicos resulta en defectos en el neurodesarrollo. De hecho, en un estudio con monos Rhesus en que se administró anestesia general con isoflurano por 5 h a los 6, 9 y 12 días de vida, reveló que el grupo estudio presentó déficit de reflejos motores y aumento de ansiedad a los 12 meses de edad[16]. Extrapolar estos resultados a humanos presenta mayor valor, debido a que el desarrollo neural y sus etapas son similares al de los humanos. Además, las condiciones de anestesia y monitorización de parámetros es fácilmente medida, de la misma forma que se realiza en niños.

A pesar de la evidencia en animales, extrapolar los resultados a población humana se encuentra limitada por múltiples factores, entre los cuales destacan:

- Principalmente la gran complejidad del sistema nervioso central humano, junto a un mayor período de neurodesarrollo, lo que resulta en una mayor capacidad de neuroplasticidad y recuperación frente a elementos neurotóxicos.
- Distintas tasas de maduración neuronal entre las diferentes especies.
- Dosis y duración anestésica en estudios animales.
- Amplia dificultad para monitorizar parámetros fisiológicos en roedores, como hipoxia e hipercarbia, que puede afectar outcome neurológico.
- Exposición controlada de animales a la anestesia, no considera factores confundentes, mientras que estudios en humanos evalúan anestesia general asociado a cirugía. Los estudios con animales se limitan a sólo realizar exposición

a los diversos agentes farmacológicos, sin incluir el estrés quirúrgico al estudio.

En vista a lo anterior, adquiere gran relevancia los estudios y ensayos que puedan realizarse en humanos para determinar el real efecto de las drogas anestésicas en el neurodesarrollo. La evidencia actual en humanos es cada vez mayor.

Durante el año 2009, se publican interesantes trabajos de cohorte retrospectivos cada uno con objetivo similar, pero distintos resultados. Entre ellos, el publicado por Bartels, quien utilizó datos sobre la administración de anestesia y las capacidades y discapacidades de aprendizaje de 1.143 pares de gemelos monocigotos del registro de Gemelos de los Países Bajos, donde los padres informaron sobre el uso de anestesia antes de los 3 años y nuevamente entre los 3-12 años, los resultados obtenidos mostraron que los gemelos expuestos a anestesia antes de los 3 años tenían puntuaciones de rendimiento educativos significativamente más bajas y problemas cognitivos significativamente mayores que los gemelos no expuestos a anestesia. Sin embargo, hubo una excepción importante, el cogemelo no expuesto de pares discordantes, no difería de su cogemelo expuesto, por lo que se descarta relación causal entre exposición a anestesia y desempeño académico, concluyendo que la anestesia temprana es un marcador de vulnerabilidad de un individuo a problemas de aprendizaje posteriores, independiente de la exposición a la anestesia[17].

Sprung, por su parte realizó la revisión de registros educativos y médicos de todos los niños nacidos de madres que residían en 5 municipios del condado de Olmsted, Minnesota, entre los años 1976-1982 y que permanecían en la comunidad por 5 años con la idea de identificar problemas de aprendizaje. De los 5.320 niños de esta cohorte 497 nacieron mediante operación cesárea (193 con anestesia general y 304 con anestesia regional). El riesgo de problemas de aprendizaje fue similar en niños nacidos por vía vaginal o cesárea con anestesia general. Estos autores concluyen que los niños expuestos a anestesia general o regional durante operación cesárea no tienen más probabilidades de desarrollar problemas de aprendizaje en comparación con los niños que nacen por vía vaginal, esto sugeriría, según Sprung que la exposición perinatal breve a fármacos anestésicos no afecta negativamente del desarrollo neurológico a largo plazo.

El riesgo de problemas de aprendizaje puede ser menor en niños cuyas madres recibieron anestesia regional[18].

Por su parte, el estudio de cohorte retrospectivo de DiMaggio que incluyó una muestra de 5.050 niños sin antecedentes de reparación de hernia y otra cohorte de nacimiento de 383 niños que si se sometieron a reparación de hernia permiten suponer una reciente asociación de la cirugía y su exposición simultánea a agentes anestésicos con neurotoxicidad y resaltan la necesidad de investigaciones clínicas más rigurosas sobre el efecto a largo plazo de la cirugía y anestesia[19].

Wilder analiza 5.357 menores, de los cuales a 593 se le administra anestesia general de forma aislada o repetida antes de los 4 años, y obtiene que comparativamente, los menores que recibieron anestesia de forma aislada no presentaron mayor riesgo de discapacidad en el aprendizaje comparado con los no expuestos (Índice de riesgo 1,0 - IC 95% 0,79-1,27), sin embargo, los niños que fueron expuestos 2 o más veces a anestesia tuvieron mayor riesgo de discapacidad de aprendizaje (Índice de

riesgo 1,59 - IC 95% 1,06-2,37 e Índice de riesgo 2,6- IC 1,6-4,2 respectivamente). En esta cohorte de nacimiento basada en la población, la exposición a la anestesia antes de los 4 años fue un factor de riesgo significativo para el desarrollo posterior de discapacidad de aprendizaje en niños que recibieron anestésicos múltiples, pero no uno solo. Estos datos no pueden revelar si la exposición a la anestesia en sí misma puede contribuir a la patogénesis de la discapacidad de aprendizaje o si la necesidad de anestesia es un marcador de otros factores de confusión no identificados que contribuyen a la discapacidad de aprendizaje. Sin embargo, estos resultados sugieren que no se puede excluir la posibilidad de posibles efectos adversos de las exposiciones repetidas a anestésicos en el desarrollo neurológico humano.

Los autores concluyen que la exposición repetida a la anestesia en la población pediátrica es un factor de riesgo para desarrollo de déficit en el aprendizaje, no así en exposición única[20]

Resultado similar obtiene Flick en una publicación de 2011 donde analiza 1.050 menores de 19 años de Rochester, Minnesota, de los cuales 350 fueron expuestos a anestesia antes de los 2 años y su conclusión es que la exposición a múltiples anestésicos/cirugías, pero no únicas, aumenta significativamente el riesgo de desarrollar trastorno del aprendizaje[21].

El 2012, Sprung presenta un nuevo reporte retrospectivo, esta vez en busca de incidencia de trastorno de déficit atencional con hiperactividad (TDAH) en niños expuestos a anestesia general antes de los 2 años, en la misma población de Rochester, Minnesota. Obtuvo que menores sin exposición a anestesia antes de los 2 años, la incidencia de TDAH a los 19 años fue de 7,3%, con IC 95% 6,5%-8,1%; para exposiciones únicas la estimación fue de 10,7 con IC 95% 6,8%-14,4%, mientras que para 2 o más exposiciones, fue de 17,9% con IC 95% 7,2%-27,4%. Al ser ajustado según edad gestacional, peso al nacer, género y condiciones al nacer, se concluye que la exposición múltiple a anestesia aumenta riesgo de TDAH (Índice de riesgo 1,95 - IC 95% 1,03-3,71), pero no así la exposición única (Índice de riesgo 1,18 - IC 95% 0,79-1,77)[22].

Desde entonces, la cantidad de reportes y publicaciones sobre el tema ha aumentado considerablemente, manteniendo resultados controversiales. El 2012 Ing y posteriormente el 2013 Bong, publican sus trabajos, de cohorte prospectivos, en que demuestran que la exposición en edades tempranas se asocia a una disminución del lenguaje tanto expresivo como receptivo, así como del razonamiento abstracto en grupos expuestos[23]. Backeljauw obtiene resultado similar el 2015 y concluye que la exposición a anestesia antes de los 4 años se asocia a disminución de la comprensión auditiva y coeficiente intelectual de ejecución en el grupo expuesto[24]. A pesar de esta tendencia, en el trabajo de Hansen publicado el 2013, se obtiene un resultado opuesto. Hansen realiza un trabajo de cohorte prospectivo con 15.444 menores, de los cuales 779 fueron expuestos a anestesia general antes de los 3 meses de vida entre los años 1986 y 1990 y donde no se encontró diferencias significativas en el neurodesarrollo entre los grupo de menores expuestos y no expuesto a la anestesia general[25]. Similar a Hansen, en un estudio retrospectivo en Taiwan publicado el 2015, que incluyó casi 26.000 menores y donde 1/5 fueron expuestos a anestesia, no se encuentran diferencias en incidencia de trastorno de espectro autista entre menores expuestos y no expuesto a anestesia en edad temprana, sin diferencia entre

exposición única como múltiple a anestesia[26].

Davison publica un estudio reconocido a nivel internacional por su metodología de investigación y participación multicéntrica que incluyó varios países, ellos reclutaron bebés menores de 60 semanas de edad posmenstrual, nacidos con más de 26 semanas de gestación y que tenían herniorrafia inguinal, de 28 hospitales en Australia, Italia, EE. UU., Reino Unido, Canadá, Países Bajos y Nueva Zelanda. Los bebés fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir anestesia regional despierto o anestesia general con sevoflurano. Ellos no encuentran evidencia de que anestesia de menos de 1 h con sevoflurano en la infancia aumente el riesgo de resultados adversos del desarrollo neurológico a los 2 años en comparación con la anestesia regional con el paciente despierto[27].

Un trabajo retrospectivo publicado por O'Leary el año 2016, el cual vinculó la base de datos de administración de salud con resultados de desarrollo infantil, para medir usó el Instrumento de Desarrollo Temprano (EDI). Incluyó una cohorte de 188.557 menores de Ontario, Canadá, de los cuales, 28.366 niños se sometieron a cirugía antes de completar la EDI (de 5 a 6 años) y se emparejó con 55.910 niños no expuestos. La conclusión de este estudio fue que aquellos niños que se someten a cirugía antes de la edad escolar primaria tienen un mayor riesgo de vulnerabilidad en el desarrollo temprano, pero la magnitud de la diferencia entre los niños expuestos y no expuestos es pequeña[28].

Sun publica el año 2016 su estudio de cohorte prospectivo en el cual compara resultados neurológicos de 105 pares de hermanos, uno expuesto de forma única a anestesia dentro de los primeros 36 meses de vida, mientras el otro no. La exposición única a anestesia incluía anestesia inhaladora y la duración varió de 20 a 120 minutos con media de 80 minutos. Se les realizó comparación desde los 8-15 años período en el cual los puntajes de coeficiente intelectual fueron similares en los hermanos expuestos como no expuestos, no se encontró diferencia en memoria, aprendizaje, procesamiento, función visioespacial, atención, lenguaje, motricidad, función ejecutiva ni comportamiento. Los autores concluyen que los niños sanos con una única exposición a la anestesia antes de los 36 meses de edad, en comparación con los hermanos sanos sin exposición a la anestesia, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de Función cognitiva global en la niñez posterior. Proponen la realización de más estudios sobre la exposición repetida, la exposición prolongada y los subgrupos vulnerables[29].

El trabajo de cohorte prospectivo publicado por Warner el 2018 donde tomaron muestras de niños no expuestos, expuestos individualmente y expuestos múltiples nacidos en el condado de Olmsted, Minnesota, entre 1994 y 2007, utilizando un enfoque guiado por la propensión y se les realizaron pruebas neuropsicológicas entre las edades de 8 a 12 o de 15 a 20 años. Se observó que la exposición a anestesia antes de los 3 años ya sea de forma única o múltiple no se asoció a alteración estadísticamente significativa del coeficiente intelectual. Sin embargo, la exposición múltiple a anestesia general se asoció a alteraciones neuropsicologías específicas en el ámbito del comportamiento y aprendizaje del menor[30].

McCann publica, el año 2019 la actualización del estudio GAS, cuya conclusión es que la anestesia general de menos de 1 h en la primera infancia no altera el resultado del desarrollo

neurológico a los 5 años en comparación con la anestesia regional despierto[31].

En vista a toda la evidencia actual, se puede concluir que existe amplia información que ha sido obtenida de maneras diferentes y que imposibilita la comparación masiva de datos. Sin embargo, los estudios más emblemáticos publicados durante los últimos años no han logrado comprobar la existencia de asociación de daño neurológico con la exposición a la anestesia.

A la fecha continúan apareciendo nuevos reportes y ensayos que buscan clarificar esta disyuntiva, sin lograr nuevos resultados ni diferencias con los expuestos anteriormente.

Conclusiones

A la luz de las actuales publicaciones que señalan efectos neurotóxicos en animales por administración de agentes anestésicos, estudios en humanos entregan resultados no concluyentes, con importantes limitaciones que imposibilitan su comparación. Los ensayos y estudios más trascendentales no encontraron diferencia en el coeficiente intelectual general luego de exposición única o múltiple a anestesia, sin embargo, los dominios cognitivos analizados requieren evaluaciones específicas por profesionales capacitados que puede limitar el análisis y el futuro desarrollo de grandes estudios de investigación en este ámbito. Debido a esto, la interrogante sobre los efectos tóxicos de la anestesia en el desarrollo neurológico en niños sigue sin respuesta.

La mejor evidencia disponible sugiere que una breve exposición a los agentes anestésicos es poco probable que cause un trastorno cognitivo o alteración neuropsiquiátrica en niños sanos durante su desarrollo, y considerando que a la fecha no existe evidencia sustancial que un agente anestésico deba ser evitado en la edad pediátrica, una cirugía no debe ser retrasada por el eventual efecto neurotóxico de estos.

Sugerimos que, al momento de realizar el proceso de consentimiento informado anestésico y ante la pregunta por parte de los padres de los riesgos de la anestesia, se exponga de forma clara, los potenciales riesgos, beneficios y diferencias entre estudios en animales, humanos y la incertidumbre sobre el efecto en el neurodesarrollo en niños.

Referencias

1. Miller. Anestesia. España: Elsevier; 2015.
2. Sanders RD, Hassell J, Davidson AJ, Robertson NJ, Ma D. Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110(Suppl 1 Suppl 1):i53–72. <https://doi.org/10.1093/bja/aet054> PMID:23542078
3. FDA Drug Safety Communication. FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. 2016. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery (Visitado 10 de Enero de 2019).
4. FDA Drug Safety Communication Update. FDA update review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. 2017 <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm554634.htm> (Visitado 11 de Enero de 2019) Hofacer RD, Deng M, Ward CG, et al. Cell age-specific vulnerability of neurons to anesthetic toxicity. *Ann Neurol* 2013; 73:695.
5. Olney JW, Young C, Wozniak DF, Ikonomidou C, Jevtovic-Todorovic V. Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. Does it happen in humans? *Anesthesiology*. 2004 Aug;101(2):273–5. <https://doi.org/10.1097/0000542-200408000-00004> PMID:15277906
6. Vutskits L, Gascon E, Tassonyi E, Kiss JZ. Effect of ketamine on dendritic arbor development and survival of immature GABAergic neurons in vitro. *Toxicol Sci*. 2006 Jun;91(2):540–9. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj180> PMID:16581949
7. Bjur KA, Payne ET, Nemerlut ME, Hu D, Flick RP. Anesthetic-Related Neurotoxicity and Neuroimaging in Children: A Call for Conversation. *J Child Neurol*. 2017 May;32(6):594–602. <https://doi.org/10.1177/0883073817691696> PMID:28424007
8. Bai X, Yan Y, Canfield S, Muravyeva MY, Kikuchi C, Zaja I, et al. Ketamine enhances human neural stem cell proliferation and induces neuronal apoptosis via reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway. *Anesth Analg*. 2013 Apr;116(4):869–80. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182860f9> PMID:23460563
9. Zhang Y, Dong Y, Wu X, Lu Y, Xu Z, Knapp A, et al. The mitochondrial pathway of anesthetic isoflurane-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 2010 Feb;285(6):4025–37. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.065664> PMID:20007710
10. Heyer DB, Meredith RM. Environmental toxicology: sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology*. 2017 Jan;58:23–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.10.017> PMID:27825840
11. Ing CH, DiMaggio CJ, Whitehouse AJ, Hegarty MK, Sun M, von Ungern-Sternberg BS, et al. Neurodevelopmental outcomes after initial childhood anesthetic exposure between ages 3 and 10 years. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014 Oct;26(4):377–86. <https://doi.org/10.1097/ANA.000000000000121> PMID:25144506
12. Graham MR, Brownell M, Chateau DG, Dragan RD, Burchill C, Fransoo RR. Neurodevelopmental Assessment in Kindergarten in Children Exposed to General Anesthesia before the Age of 4 Years: A Retrospective Matched Cohort Study. *Anesthesiology*. 2016 Oct;125(4):667–77. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001245> PMID:27655179
13. Disma N, Mondardini MC, Terrando N, Absalom AR, Bilotta F. A systematic review of methodology applied during preclinical anesthetic neurotoxicity studies: important issues and lessons relevant to the design of future clinical research. *Paediatr Anaesth*. 2016 Jan;26(1):6–36. <https://doi.org/10.1111/pan.12786> PMID:26530523
14. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*. 2003 Feb;23(3):876–82. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00876.2003> PMID:12574416
15. Creeley CE, Dikranian KT, Dissen GA, Back SA, Olney JW, Brambrink AM. Isoflurane-induced apoptosis of neurons and oligodendrocytes in the fetal rhesus macaque brain. *Anesthesiology*. 2014 Mar;120(3):626–38. <https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000037> PMID:24158051
17. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive

- performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet.* 2009 Jun;12(3):246–53. <https://doi.org/10.1375/twin.12.3.246> PMID:19456216
18. Sprung J, Flick RP, Wilder RT, Katusic SK, Pike TL, Dingli M, et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009 Aug;111(2):302–10. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181adf481> PMID:19602960
 19. 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 Oct;21(4):286–91. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3181a71f11> PMID:19955889
 20. 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 Apr;110(4):796–804. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d> PMID:19293700
 21. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics.* 2011 Nov;128(5):e1053–61. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0351> PMID:21969289
 22. Sprung J, Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Bojani K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc.* 2012 Feb;87(2):120–9. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.008> PMID:22305025
 23. Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, Hegarty MK, Brady J, von Ungern-Sternberg BS, et al. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics.* 2012;130:e476–85. Bong CL, Allen JC, Kim JT. The effects of exposure to general anesthesia in infancy on academic performance at age 12. *Anesth Analg.* 2013;117:1419–28.
 24. Backeljauw B, Holland SK, Altaye M, Loepke AW. Cognition and brain structure following early childhood surgery with anesthesia. *Pediatrics.* 2015 Jul;136(1):e1–12. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3526> PMID:26055844
 25. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, Morton NS, Christensen K. Educational outcome in adolescence following pyloric stenosis repair before 3 months of age: a nationwide cohort study. *Paediatr Anaesth.* 2013 Oct;23(10):883–90. <https://doi.org/10.1111/pan.12225> PMID:23863116
 26. Ko WR, Huang JY, Chiang YC, Nfor ON, Ko PC, Jan SR, et al. Risk of autistic disorder after exposure to general anaesthesia and surgery: a nationwide, retrospective matched cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 May;32(5):303–10. <https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000130> PMID:25101714
 27. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, et al.; GAS consortium. 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 Jan;387(10015):239–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00608-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00608-X) PMID:26507180
 28. O’Leary JD, Janus M, Duku E, Wijeyesundera DN, To T, Li P, et al. A population-based study evaluating the association between surgery in early life and child development at primary school entry. *Anesthesiology.* 2016 Aug;125(2):272–9. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001200> PMID:27433745
 29. Sun LS, Li G, Miller TL, 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 Jun;315(21):2312–20. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6967> PMID:27272582
 30. Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC, Schulte PJ, et al. Neuropsychological and behavioral outcomes after exposure of young children to procedures requiring general anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology.* 2018 Jul;129(1):89–105. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002232> PMID:29672337
 31. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, et al.; GAS Consortium. 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 Feb;393(10172):664–77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32485-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32485-1) PMID:30782342