

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Anestesia general en infantes: consideraciones neurobiológicas y neuropsicológicas

Fernando Jáuregui-Huerta^{1*}, Diego Redolar-Ripoll², Juan C. Cupul-García¹, Juan P. Trillo-Gómez³ y Yaveth Ruvalcaba-Delgadillo¹

¹Departamento de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México;

²Cognitive Neuro-lab, Facultad de Ciencias de la Salud, Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona, España; ³Programa de Maestría en Neuropsicología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

Resumen

La anestesia general es una herramienta imprescindible para el proceso quirúrgico, ya que disminuye el dolor, reduce la ansiedad y genera inconsciencia. Sin ella, las cirugías serían dolorosas, riesgosas y emocionalmente traumáticas. La reciente emisión de una alerta sobre el uso de fármacos anestésicos en niños menores de 3 años por parte de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos generó controversia en torno a sus posibles efectos negativos. En este artículo se abordan los principales hitos del desarrollo neurobiológico del niño y se revisan las posibles consecuencias neuropsicológicas del uso de anestesia general en esta población. La mayoría de los reportes que abordan este tema son de tipo retrospectivo y arrojan resultados controversiales por sus inherentes dificultades metodológicas. Sin embargo, el estudio prospectivo sobre seguridad del uso de anestesia general en niños de la Clínica Mayo (MASK, Mayo Anesthesia Safety in Kids), junto con otros estudios a gran escala, han confirmado algunos datos obtenidos en los estudios experimentales que dieron sustento a la alerta emitida por la FDA. Así, las evidencias hasta ahora publicadas sugieren que el uso de anestesia general es seguro para el desarrollo cognitivo general del niño, aunque evidencian también alteraciones focalizadas en procesos cognitivos específicos que deben ser consideradas por el médico y la familia ante un procedimiento quirúrgico-anestésico.

Palabras clave: Anestesia general. Cognición. Desarrollo cerebral. Infantes. Neurotoxicidad.

General anesthesia in infants: neurobiological and neuropsychological concerns

Abstract

General anesthetics are crucial drugs for surgical interventions, which are indicated to induce analgesia, diminish pain, and reduce anxiety in order to facilitate invasive procedures. In pediatric patients, benefits of general anesthetics also include abolition of motility. Besides their proved benefits on surgery, the recent warning of the Food and Drug Administration (FDA) on the use of general anesthetics in children yielded a controversy on their potential neurotoxic effects. In this review, the main facts of the cerebral development are studied, and the available evidence concerning the use of general anesthesia on the neuropsychological development of children is analyzed. Most of the studies found were uncontrolled retrospective

Correspondencia:

*Fernando Jáuregui-Huerta

E-mail: fjaureguih@hotmail.com

1665-1146/© 2019 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 03-10-2019

Fecha de aceptación: 09-12-2019

DOI: 10.24875/BMHIM.19000165

Disponible en internet: 23-03-2020

Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(2):54-67

www.bmhim.com

cohorts for which conclusions are difficult to obtain. However, a few group of controlled studies, including the Mayo Anesthesia Safety in Kids study (MASK), have partially supported the FDA warning. Cumulated evidence appears to support the safety use of general anesthetics, but no conclusive data supporting that it may induce massive effects on the cognitive development of exposed children has been reported. Important evidence suggests that specific cognitive functions may result altered under long-term expositions. Such data must be considered for those involved in anesthetic procedures.

Key words: General anesthesia. Cognition. Brain development. Childhood. Neurotoxicity.

Introducción

El descubrimiento y el uso progresivo de anestésicos ha mejorado determinantemente la práctica quirúrgica. Con los procedimientos anestésicos modernos, el paciente experimenta un mínimo de molestias y el cirujano dispone de un amplio margen temporal para realizar procedimientos invasivos sin preocuparse por la movilidad, ansiedad, conductas reflejas o dolor del paciente. La práctica quirúrgica, en particular, y el ejercicio de la medicina, en general, serían incomprendibles al presente día sin la eficiente herramienta que representa la anestesia. Como muchas otras áreas de la medicina, la anestesia ha evolucionado, desde la práctica riesgosa en sus inicios hasta la especialidad médica ampliamente reconocida y segura que se conoce actualmente. Tanto los instrumentos como las sustancias y los profesionales involucrados en los procedimientos anestésicos han sido sujeto de constante revisión y mejora. Tal optimización de procedimientos busca, como último fin, el bienestar del paciente, en particular cuando se trata de las poblaciones más vulnerables. En función de ello, los anestesiólogos han puesto atención especial en el neonato y el niño en edad preescolar¹⁻⁵.

En los niños en edades más tempranas, los anestesiólogos toman en cuenta que el sistema nervioso central del recién nacido demanda un mayor porcentaje de gasto cardíaco que el del adulto⁶⁻⁸. De acuerdo con este conocimiento, modulan la aplicación de fármacos y procuran adaptarse a las demandas que el procedimiento quirúrgico impone³. Además, la anestesia moderna considera que la barrera natural que posee el organismo para regular el paso de sustancias desde y hacia el encéfalo (barrera hematoencefálica) está incompleta al momento de nacer; en consecuencia, los fármacos permean con mayor rapidez y en mayor cantidad hacia el encéfalo⁹.

Se considera que el sistema nervioso del infante se encuentra en un periodo acelerado de desarrollo que incluye la mielinización y la creación y poda de conexiones sinápticas, lo que demanda un alto gasto metabólico y una extraordinaria actividad fisiológica¹⁰. Adicionalmente, la anestesia moderna considera que las

funciones cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, metabólica y digestiva presentan variaciones en los primeros años, lo que determina de manera cuantitativa y cualitativa la administración de anestésicos³.

Con respecto a los instrumentos y los fármacos que posibilitan la anestesia, también existe una serie de consideraciones y regulaciones que los anestesiólogos observan estrictamente¹¹. A propósito de regulaciones, ha llamado mucho la atención en los últimos años el pronunciamiento emitido por el organismo responsable de la regulación de las sustancias que pueden o no ser usadas con fines médicos en los Estados Unidos (país pionero en temas regulatorios para el uso de todo tipo de fármacos): la Food and Drug Administration (FDA). Este pronunciamiento alerta a la población sobre las posibles consecuencias negativas del uso repetido o prolongado de anestésicos generales en niños menores de 3 años y en mujeres embarazadas durante el tercer trimestre de gestación. La alerta consistió específicamente en etiquetar los fármacos comúnmente utilizados en los procedimientos anestésicos pediátricos como posibles agentes causantes de alteraciones en el desarrollo cerebral de los niños¹. La base sobre la que la FDA tomó tan importante decisión fue una serie de evidencias clínicas y experimentales que demostraron que, efectivamente, algunos procesos indispensables para el desarrollo del encéfalo del niño pueden modificarse por efecto de los fármacos que se utilizan en la anestesia general. En particular, la FDA refería procesos como la neurogénesis, la migración celular, los procesos apoptóticos, la sinaptogénesis, los procesos de poda sináptica y la mielinización como blanco de los efectos negativos de los anestésicos generales¹².

Desarrollo cerebral temprano: los procesos neurobiológicos básicos

Para entender el pronunciamiento de la FDA en relación con el desarrollo cerebral, es importante considerar que la producción de las células que darán forma y función al encéfalo (neuronas y células gliales) comienza muy temprano en el desarrollo —hacia la

tercera semana después de la fecundación—, mediante los procesos de gastrulación y neurulación¹³. Hacia el final de la tercera semana embrionaria, las células de origen ectodérmico experimentan un proceso migratorio que les permitirá ubicarse en diferentes regiones del sistema nervioso. Inicialmente se formará el tubo neural, luego la placa neural, y alrededor de la cuarta semana las vesículas primarias y secundarias, que posteriormente se convertirán en el cerebro anterior o prosencéfalo, el cerebro medio o mesencéfalo y el cerebro posterior o romboencéfalo¹⁴. Este proceso, conocido formalmente como neurogénesis, es crucial para el adecuado desarrollo del cerebro y sus funciones. Durante los primeros 6 meses de gestación, las células nerviosas proliferan a tasas aceleradas en lugares específicos del cerebro, migran en diferentes direcciones para dar forma a todo el sistema nervioso y muchas de ellas mueren reguladamente en diferentes etapas del proceso mediante el mecanismo conocido como apoptosis¹⁵. La migración y la muerte celular son particularmente intensas en el encéfalo desde la semana 24 de gestación hasta la cuarta semana después del nacimiento. Se calcula que, diariamente, en su pico más alto (las últimas semanas de gestación y los primeros meses de vida), alrededor del 1% de las neuronas mueren de forma controlada^{16,17}. Lejos de representar un problema para el funcionamiento cerebral, la muerte apoptótica es necesaria para el buen funcionamiento del sistema nervioso¹⁸.

Además de pasar por los procesos de nacimiento, migración y muerte programada, las neuronas que logran ubicarse en sus destinos deben conectarse con otras neuronas para asegurar el buen curso de las funciones biológicas y cognitivas que regula el cerebro¹⁹. La sinaptogénesis o establecimiento de conexiones entre neuronas es el proceso que asegura la comunicación al interior del encéfalo. Las neuronas, por lo tanto, se ramifican para aumentar su capacidad comunicativa una vez que han alcanzado su destino migratorio¹⁶. El establecimiento de sinapsis comienza alrededor de la semana 20 de gestación y continúa aumentando rápidamente hasta alcanzar un pico entre el primero y el segundo año de vida, para luego caer durante la etapa adulta²⁰. Se calcula que, si bien el encéfalo del recién nacido posee solo el 36% del tamaño adulto, el crecimiento de axones, dendritas, sinapsis y células gliales que ocurre durante los primeros meses de vida permite que, en tan solo los primeros 12 meses de vida posnatal, se alcance el 70% del tamaño adulto²¹. Tal como ocurre en el proceso de muerte celular programada, el exceso de conexiones

también se elimina del cerebro mediante un proceso conocido como poda sináptica, favoreciendo con ello un desarrollo más eficiente del tejido neural²².

Finalmente, las conexiones que las neuronas forman entre sí y sobreviven a la poda se fortalecen y recubren con un aislante denominado mielina. La mielinización asegura que la información que transita entre las neuronas sea ágil y eficiente, proporcionándoles un recubrimiento que disminuye el gasto energético y aumenta la velocidad de conducción^{19,23}. Dicho proceso comienza hacia el final del segundo trimestre y continúa durante toda la infancia, para asegurar que las conexiones que se forman a partir de la experiencia se mantengan y funcionen de manera adecuada¹⁹. Así, a medida que el niño desarrolla sus habilidades motoras, que comprende y expresa nuevas palabras, que comienza a conocer y percibir el mundo, que se concentra en tareas específicas o que retiene información que luego puede utilizar para interactuar con otros individuos, el encéfalo se reorganiza, establece conexiones sinápticas y recubre con mielina áreas específicas que resguardan cada una de esas funciones. La figura 1 ilustra los principales hitos del desarrollo cerebral.

Anestesia general y desarrollo cerebral: consideraciones neurobiológicas y farmacológicas

En el encéfalo en desarrollo, los procesos de neurogénesis, sinaptogénesis, mielinización, poda y apoptosis se encuentran regulados por mecanismos complejos que incluyen la interacción de factores de orden tanto genético como ambiental²⁴. Es de particular interés para este tema el hecho de que dos moléculas, que funcionan como receptores de información en la superficie de las neuronas, desempeñan un papel vertebral en la regulación de dichos procesos y son blanco central de los anestésicos generales. Una de esas moléculas se conoce como receptor GABA (ácido gamma-aminobutírico) porque es el principal blanco de este transmisor, y la otra se denomina receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) y es uno de los blancos del glutamato (Figs. 2 y 3). En el encéfalo de una persona adulta, estas dos moléculas receptoras determinan, en gran medida, el hecho de que una neurona se mantenga activa (excitada en el caso del receptor NMDA y del glutamato) o inactiva (inhibida en el caso del GABA y su receptor), y en consecuencia que una conducta o función cognitiva ocurra eficientemente. El aprendizaje y la plasticidad sináptica son un claro ejemplo de este tipo de actividad²⁵. En el encéfalo en desarrollo, sin embargo, estas dos

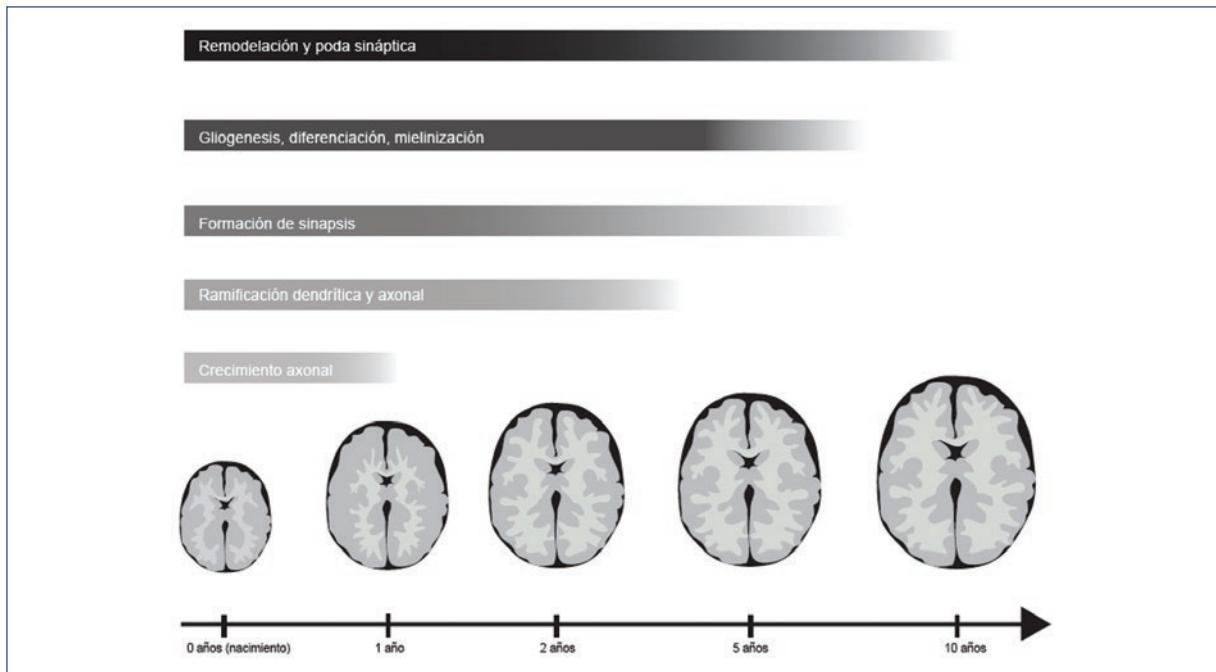


Figura 1. Desarrollo cerebral posnatal en el niño. Se ilustra el rápido incremento del volumen cerebral durante los primeros 2 años de vida, seguido de un crecimiento menos intenso a partir del segundo año. El incremento en el volumen cerebral se acompaña de una intensa actividad sinaptogénica, neurogénica y axogénica que se hace más o menos intensa a medida que el niño crece²⁴.



Figura 2. Sistema de transmisión GABA-érgico. Sinapsis GABA-érgica con sus principales componentes, que incluyen la síntesis de GABA por el terminal presináptico y la liberación mediada por calcio y el receptor GABA en la neurona postsináptica que media la inhibición neuronal, incrementando la permeabilidad de la célula para el anión cloro (Cl^-).

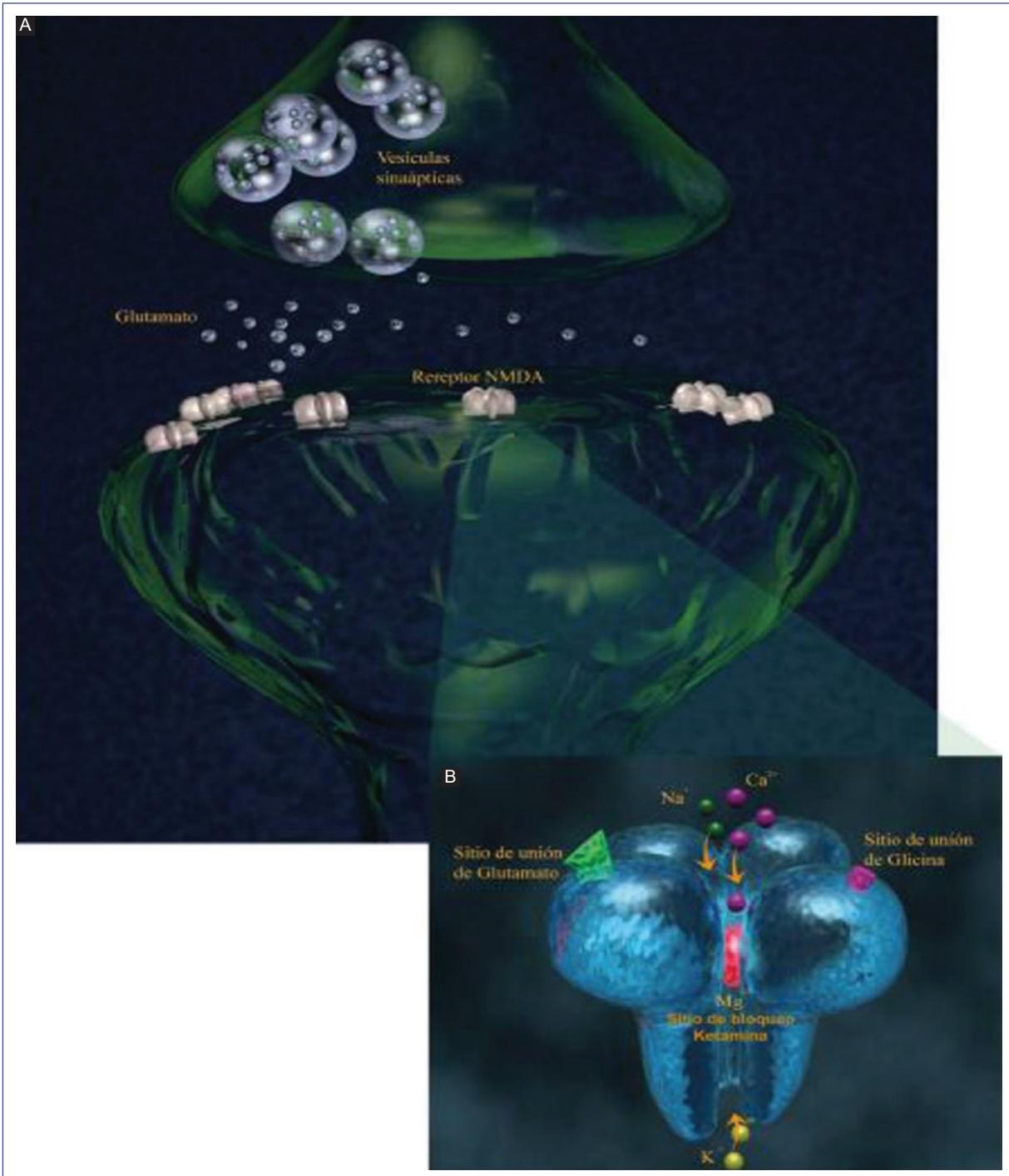


Figura 3. Transmisión glutamatérgica y receptor NMDA. **A:** Sinapsis glutamatérgica típica. **B:** Receptor NMDA. Se aprecia el sitio de bloqueo de ketamina en el interior del canal propuesto como principal mecanismo de acción de uno de los anestésicos más comúnmente usados en los procedimientos de anestesia general.

moléculas, además de regular la excitación y la inhibición, son determinantes de la acción de las neuronas (proliferación, migración, conexión o apoptosis). En ausencia de actividad eléctrica neuronal, por

ejemplo, la unión de GABA y glutamato a sus respectivos receptores disminuye la formación de espinas dendríticas e induce apoptosis en las neuronas que no son de utilidad en la circuitería cerebral^[26].

Por otra parte, se debe considerar que, tan solo en los Estados Unidos, aproximadamente dos millones de niños menores de 3 años son sometidos a algún tipo de procedimiento que involucra anestesia general cada año, y en conjunto, en los países desarrollados, hasta el 12% de los niños reciben anestesia general antes de cumplir los 3 años de edad²⁷. En cada uno de esos procedimientos, los anestesiólogos utilizan fármacos que interfieren con los procesos de excitación e inhibición sináptica para eliminar el dolor, inducir hipnosis y sedación, suprimir reflejos, inducir amnesia y reducir la ansiedad. Los anestésicos también facilitan el monitoreo de signos vitales que, en el caso de los niños, resulta de gran ayuda dada la incontrolable actividad motora y la ansiedad que los procedimientos quirúrgicos les generan³. Salvo excepciones como la dexmedetomidina, cuya acción está mediada por receptores alfa-2 adrenérgicos, coincidentemente la mayoría de los agentes anestésicos funcionan ya sea potenciando la actividad del receptor GABA (por ejemplo, los anestésicos volátiles sevoflurano, isoflurano o desflurano, la benzodiacepina midazolam y el barbitúrico propofol) o moderando la actividad del receptor NMDA (por ejemplo, la ketamina).

Un protocolo estándar, por ejemplo el de anestesia general total intravenosa (TIVA, *Total Intravenous Anesthesia*), combina midazolam, fentanilo, rocuronio o dexmedetomidina en bolos iniciales de premedicación/inducción y propofol como agente de mantenimiento. Los efectos de cada agente dependen, en gran medida, de la dosis o de las concentraciones que se alcancen en el paciente²⁸. Así, un mismo anestésico puede inicialmente inducir sedación, reduciendo la actividad eléctrica en las redes que las neuronas establecen en la neocorteza, o bien generar un estado hipnótico más profundo si las concentraciones son más altas y deprimen la actividad nerviosa en las neuronas que residen en núcleos subcorticales⁸. En mayor o menor medida, la actividad nerviosa del niño es modificada para conseguir el efecto anestésico. Por tanto, la manipulación farmacológica que se realiza en momentos en que el desarrollo cerebral está en un periodo altamente activo y, por una coincidencia molecular, involucra a los receptores GABA y NMDA, de acuerdo con la evidencia experimental es comprometedor para el curso normal del neurodesarrollo²⁹.

Desde esta perspectiva, es concebible que la manipulación farmacológica que se realiza durante el procedimiento anestésico interfiera de manera negativa o positiva sobre los procesos fisiológicos que ocurren en el cerebro durante o con posterioridad a la manipulación. Precisamente, la cuestión científica más

atractiva en el momento actual respecto a la clase de riesgos que los anestésicos representan para el infante es su neurotoxicidad³⁰. Los estudios experimentales, conducidos en su mayoría en animales de laboratorio, parecen ser contundentes respecto a los efectos tóxicos de los anestésicos generales. Ya sean ratas, ratones, cobayas o primates no humanos³¹⁻³³, los experimentos en los que se han aplicado anestésicos durante las etapas tempranas del desarrollo han evidenciado que la tasa de apoptosis cerebral está anormalmente incrementada, que la neurogénesis está reducida y que la formación de nuevas dendritas difiere patológicamente en los animales tratados con estos fármacos^{4,34}.

Gracias a la evidencia es claro que, independientemente de la especie de que se trate, los efectos tóxicos guardan estrecha relación con el tiempo de exposición, la concentración del fármaco y la etapa del desarrollo en la que el animal es expuesto³⁵. Si estas evidencias se trasladan a los humanos y se refiere el tiempo que el niño permanece anestesiado y la cantidad de fármaco utilizado durante el procedimiento, la consecuencia lógica es la suposición de que los anestésicos tendrían un efecto acumulativo; es decir, el riesgo o la gravedad del efecto se incrementaría con la dosis³³. Así, la mayoría de los estudios concuerdan al establecer que una sola exposición tendría poco o nulo efecto neurotóxico, y que a medida que se acumulen exposiciones posteriores, será mayor la posibilidad de daño³⁶. En estudios preclínicos se ha establecido que los procedimientos que duran más tiempo (> 3 h) representan un mayor riesgo de toxicidad en los sujetos expuestos⁶.

De manera complementaria, la evidencia experimental también ha permitido establecer que existe un periodo de mayor vulnerabilidad para el efecto de los fármacos anestésicos³⁷. La vulnerabilidad estaría determinada por el propio desarrollo del sistema nervioso⁶. Se sabe que el desarrollo neural sigue una secuencia de eventos altamente ordenada y regulada, y aunque no comprende la misma extensión temporal en las diferentes especies, sí es muy parecida en su organización. Así, sea cual sea la especie, parece claro que el riesgo neurotóxico es mayor en los períodos en que la neurogénesis, la sinaptogénesis y la apoptosis son más intensas (desde las 3-4 semanas de gestación hasta los 3-4 años de edad en el caso de los humanos)⁴. Coincidientemente, es durante estos períodos (alrededor del primer año de vida posnatal) cuando el receptor GABA se vuelve «funcional» al evolucionar de un estado inicial en el que, paradójicamente, funciona

excitando a la neurona inmadura, a una conformación madura en la que se convierte en el principal inhibidor de la actividad nerviosa²⁶. En estudios preclínicos que evalúan el efecto del midazolam (uno de los ansiolíticos con acción GABA-érgica más utilizados en la práctica anestésica) se ha comprobado que la exposición a este agente durante los picos del desarrollo cerebral eleva la tasa de apoptosis cortical, deteriora la actividad sináptica hipocampal e induce deterioro cognitivo en los sujetos expuestos^{32,38,39}. Más recientemente, la sospecha de un efecto neurotóxico se ha extendido también a los agentes adrenérgicos; en particular, la dexmedetomidina llama la atención por su amplio uso en las unidades pediátricas de cuidados intensivos⁴⁰⁻⁴².

Aunque estos datos parecen contundentes, la controversia surge porque poco de lo que se concluye con esos experimentos encuentra correlato directo en los humanos o se correlaciona con alteraciones cognitivas, conductuales o del estado de ánimo⁶. Por lo general, no se realiza una intervención quirúrgica concomitante en los estudios con animales de laboratorio. Es decir, se administra una o varias dosis de anestésicos a un animal sano, por lo que los resultados obtenidos serían cuestionables en función de que, en la mayoría de los casos, los humanos solo reciben anestesia para realizar una intervención quirúrgica con el objetivo de corregir un problema que afecta la salud del niño.

Anestesia general: consideraciones neuropsicológicas

Desde el punto de vista neuropsicológico, el uso de anestésicos generales representa también un gran reto científico. La evidencia experimental obtenida en animales de laboratorio ha aportado datos más o menos sólidos respecto a las condiciones y los procesos que incrementan el riesgo evaluando parámetros meramente biológicos (neurogénesis y sinaptogénesis). Sin embargo, la evidencia clínica ha sido menos concluyente cuando se trata de evaluar el funcionamiento cognitivo, el desarrollo neuropsicológico o los procesos psicobiológicos asociados con el desarrollo cerebral⁴³. Quizá el mayor problema para establecer parámetros de riesgo/beneficio en el uso de anestésicos generales es la diversidad metodológica de los estudios científicos que dan cuenta de esos parámetros⁴⁴. Si bien cada vez existen más estudios, resulta complicado obtener conclusiones debido a las diferencias metodológicas.

Por lo anterior, se aborda la evidencia disponible al respecto. Para ello, se recurrió a los artículos publicados en las principales bases de datos (PubMed,

Medline y Embase), desde 1975 hasta el mes de agosto de 2019, de acuerdo con la metodología PRISMA⁴⁵. Los términos de búsqueda fueron los siguientes: *general anesthesia OR isoflurane OR sevoflurane OR desflurane OR halotane OR enflurane OR ketamine OR barbiturate OR pentobarbital OR benzodiazepine OR midazolam OR propofol OR dexmedetomidina, AND cognition (attention deficit, language, memory, learning, intelligence, executive function), AND children OR infant OR newborn*. Solo se incluyeron estudios publicados en inglés y se excluyeron los estudios conducidos en animales (referidos en la sección anterior), los que abordaban efectos neurobiológicos exclusivamente (daño axonal, anomalías morfológicas) y los que referían parámetros séricos, genético-moleculares o morfológicos individualmente. Los estudios elegibles debían abordar y reportar resultados, relacionando al menos uno de los anestésicos buscados y uno de los procesos cognitivos seleccionados.

La búsqueda inicial arrojó un total de 208 estudios potencialmente relevantes. La gran mayoría fueron realizados del año 2000 a la fecha, e incluyeron aspectos neurotóxicos generales que, en la mayoría de los casos, no consideraron el desarrollo neuropsicológico o el funcionamiento cognitivo. Cumpliendo con los criterios específicos de búsqueda, se encontraron 21 estudios (**Tabla 1**). El mayor porcentaje de los estudios fueron realizados de manera retrospectiva; esto es, evaluaciones que se realizaron meses, o incluso años, después de que el niño fuera expuesto al anestésico, y cuyas características previas a la exposición, condiciones propias de la intervención y tratamientos posteriores fueron desconocidos o no reportados. También se encontró una gran cantidad de diferencias cognitivas evaluadas y de instrumentos que varían en igual o mayor proporción. En muchos casos se detectaron muestras representativas de segmentos muy pequeños de la población, que consideraron, en muy poca medida, variables como el tipo de cirugía, la comorbilidad, la edad precisa de la exposición o el seguimiento terapéutico⁴³. Los estudios más trascendentales y sus conclusiones se abordan a continuación.

Los estudios realizados en la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota, EE.UU.) han sido pioneros en este tema, al colocar el foco de atención en el aspecto neuropsicológico del niño. Los resultados de una serie de estudios conducidos en torno a una cohorte de niños nacidos entre 1976 y 1982 marcaron la pauta para las investigaciones subsecuentes, y mostraron que en los niños que experimentaron dos o más eventos anestésicos se

Tabla 1. Estudios que abordan habilidades del ámbito neuropsicológico en niños que fueron expuestos a anestesia general

Autores	Año	N	Edad	Muestra	Exposición a anestesia general	Diseño	Función evaluada	Instrumento de evaluación	Resultados
Backeljauw, et al. ⁴⁴	2015	106	5-18 años	53 sujetos expuestos a anestesia antes de los 4 años Grupo control pareado por sexo, edad, lateralidad y nivel socioeconómico	Antes de los 4 años	Cohorte, prospectivo	Lenguaje oral y escrito, inteligencia	OWLS, Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition, Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition	Puntuaciones: ↓ Comprensión auditiva y CI de ejecución en el grupo expuesto
Bakri, et al. ⁴⁸	2015	70	1.5-5 años Expuesto: 383 ± 107 (meses) No expuesto: 398 ± 159 (meses)	35 sujetos expuestos a anestesia en dos ocasiones Grupo control pareado por edad en meses, género, peso, residencia (urbana/rural)	Exposición en dos ocasiones	Cohorte, prospectivo	Sintomatología conductual	CBCL, DSM oriented scale	↑ Riesgo para desarrollar sintomatología ansiosa, depresiva y TDAH en grupo expuesto
Bartels, et al. ⁵⁴	2009	1143 pares de gemelos monocigotos	< 3-12 años	1143 pares de gemelos monocigotos expuestos/no expuestos	Expuestos antes de los 3 años o entre los 3 y 12 años	Cohorte, retrospectivo	Desempeño académico	Puntuaciones en evaluación de desempeño académico	No encuentra relación causal entre la exposición a anestesia y el desempeño académico
Birajdar, et al. ²	2017	33	12 meses	33 sujetos nacidos ≥ 32 semanas de gestación con antecedente de laparotomía por cirugía de malrotación intestinal	Exposición neonatal a anestesia general	Cohorte, prospectivo	Neurodesarrollo (locomoción, personal, social, lenguaje, coordinación motora, orientación visoespacial)	Griffiths Mental Development Scales	No diferencias significativas entre el grupo expuesto a anestesia general y normas de la población
Bong, et al. ⁴⁹	2013	206	12 años	100 sujetos expuestos y 106 no expuestos pareados por edad	Exposición antes de los 12 meses	Cohorte, prospectivo	Habilidades académicas	PSLE (cuestionario telefónico a padres)	↑ Riesgo de desarrollo de trastornos del lenguaje por efecto de exposición a anestesia general
Davidson, et al. ⁵⁵	2016	532	2 años	238 sujetos expuestos a anestesia regional y 294 a anestesia general	Exposición a anestesia regional/general antes de las 60 semanas de edad	Cohorte, prospectivo	Neurodesarrollo	Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley)	Anestesia general menos de 1 h no incrementa el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo comparado con anestesia regional

(Continúa)

Tabla 1. Estudios que abordan habilidades del ámbito neuropsicológico en niños que fueron expuestos a anestesia general (*Continuación*)

Autores	Año	N	Edad	Muestra	Exposición a anestesia general	Diseño	Función evaluada	Instrumento de evaluación	Resultados
DiMaggio, et al. ⁵⁰	2009	5433	0-3 años	383 sujetos sometidos a reparación de hernia inguinal y 5050 sujetos pareados por edad, sexo y complicaciones en nacimiento	Exposición a agentes anestésicos entre los 0 y 3 años	Cohorte, retrospectivo	Neurodesarrollo y conducta	Registro médico	Los niños expuestos tuvieron el doble de incidencia de problemas conductuales o del desarrollo que los del grupo control
Flick, et al. ⁴⁶	2011	1050	0-19 años	350 sujetos expuestos a anestesia y 700 no expuestos pareados por edad, sexo, escolaridad de la madre, peso al nacer y edad gestacional	Exposición antes de los 2 años en una o dos o más ocasiones	Cohorte, prospectivo	Habilidades académicas (lenguaje escrito, matemáticas, ortografía) Cognición y memoria	CAT, TCS	Múltiples exposiciones a anestesia general se asocia a riesgo para desarrollar trastornos de aprendizaje
Hansen, et al. ⁵⁷	2013	15,444	15-16 años	779 sujetos expuestos y 14,665 no expuestos pareados por sexo, peso al nacer, edad y escolaridad de los padres	Grupo expuesto a agentes anestésicos por cirugía de estenosis pilórica	Cohorte, prospectivo	Desempeño académico, inasistencias escolares	Desempeño en examen estandarizado nacional (9.º grado), puntuaciones de maestros	No diferencias significativas entre los grupos expuesto y no expuesto a anestesia general
Ing, et al. ⁵¹	2012	2868	10 años	321 sujetos expuestos y 2287 no expuestos pareados por características demográficas	Exposición antes de los 3 años	Cohorte, prospectivo	Atención, rastreo visual, habilidades motoras, inteligencia no verbal, función visoespacial, memoria, semántica, gramática, lenguaje receptivo, comprensión auditiva, lenguaje expresivo, razonamiento abstracto, razonamiento abstracto, conducta	SDMT, CPM, MAND, CELF, PPVT, CBCL	↓ Lenguaje expresivo, lenguaje receptivo y razonamiento abstracto en grupo expuesto
Graham, et al. ⁵⁶	2016	18,056	< 4 años	4470 sujetos expuestos a anestesia y 13,586 no expuestos pareados	3850 expuestos en una sola ocasión y 620 expuestos en dos o más ocasiones	Cohorte, retrospectivo	Desempeño académico medido por EDI que incluye salud física, competencia social, salud emocional, lenguaje, cognición, comunicación y conocimientos generales de niños en edad preescolar	EDI	Los niños expuestos a anestesia desarrollan un ligero riesgo de alteración en habilidades de comunicación que desaparece cuando se les analiza contra pares de misma edad, sexo o estatus socioeconómico

(Continúa)

Tabla 1. Estudios que abordan habilidades del ámbito neuropsicológico en niños que fueron expuestos a anestesia general (*Continuación*)

Autores	Año	N	Edad	Muestra	Exposición a anestesia general	Diseño	Función evaluada	Instrumento de evaluación	Resultados
Kalkman, et al. ⁵²	2009	314	0-6 años	243 sujetos expuestos de los 0 a los 6 años a procedimientos quirúrgicos de urología	178 expuestos a anestesia antes de los 2 años y 65 expuestos después de los 2 años	Cohorte, retrospectivo	Repertorio conductual	CBCL, Reporte conductual conducido en padres de familia	Mayor incidencia de alteraciones conductuales en niños expuestos antes de los 2 años
Ko, et al. ⁵³	2015	25,985	0-4 años	5197 expuestos y 20,788 no expuestos, 772 con diagnóstico de TEA (86 expuestos)	Exposición antes de los 2 años	Cohorte, retrospectivo	Incidencia de TEA	Registros médicos	No diferencia en la incidencia de TEA entre expuestos y no expuestos a anestesia general
Nestor, et al. ¹⁰	2017	457	0-6 años	336 expuestos y 121 no expuestos	Tres grupos: no expuestos, una exposición y múltiples exposiciones	Cohorte, retrospectivo	Neurodesarrollo, lenguaje, motricidad, interacción social, TDAH, ansiedad, problemas de sueño, necesidad de terapia de lenguaje, ocupacional o física	Registros médicos	↑ Riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en el grupo expuesto múltiples ocasiones, comparado con los otros dos grupos
O'Leary, et al. ⁵⁹	2016	84,276	5.7 ± 0.29 años	28,366 expuestos y 55,910 no expuestos pareados por características sociodemográficas	Exposición dividida en > 2 años y < 2 años	Cohorte, retrospectivo	Neurodesarrollo	EDI	Efecto muy poco notable en dominios específicos que solo afecta a los niños que fueron expuestos después de los 2 años de edad
Sprung, et al. ⁶⁴	2012	5357	19 años	341 casos de TDAH identificados	Grupos de TDAH divididos en no expuestos, expuestos antes de los 2 años, una y múltiples exposiciones	Cohorte, retrospectivo	Incidencia de TDAH	Criterios DSM IV para TDAH	Múltiples exposiciones a anestesia general antes de los 2 años se asocia a mayor riesgo de desarrollar TDAH en la infancia/adolescencia
Sprung, et al. ⁴⁷	2009	5320	0-5 años	497 niños nacidos por cesárea comparados con 4823	Grupo expuesto a anestesia general durante el parto por cesárea	Cohorte, retrospectivo	Alteraciones en la capacidad de aprendizaje	Criterios de trastorno en el aprendizaje basados en resultados de CI	No hay diferencia entre los niños expuestos a anestesia durante el parto y los no expuestos

(Continúa)

Tabla 1. Estudios que abordan habilidades del ámbito neuropsicológico en niños que fueron expuestos a anestesia general (*Continuación*)

Autores	Año	N	Edad	Muestra	Exposición a anestesia general	Diseño	Función evaluada	Instrumento de evaluación	Resultados
Stratmann, et al. ⁵³	2014	56	6-11 años	28 sujetos expuestos y 28 no expuestos pareados por sexo y edad	Grupo expuesto a anestesia general antes de los 12 meses	Cohorte, prospectivo	Reconocimiento a largo plazo, inteligencia, conducta	WASI, CBCL, <i>Object recognition task</i> (color, especial)	↓ Puntuaciones en tareas de reconocimiento en grupo expuesto a anestesia
Sun, et al. ⁶⁰	2016	210	8-15 años	105 pares de hermanos, expuestos/no expuestos	Grupo expuesto antes de los 36 meses	Cohorte, prospectivo	Inteligencia, cognición, memoria y aprendizaje, velocidad de procesamiento, velocidad motora, función visoespacial, atención, lenguaje, funcionamiento ejecutivo, conducta	ABAS-II, BRIEF, CBCL, CPT-II, CVLT-C, DKEFS, NEPSY II, WASI, WISC IV	La exposición a anestesia general no causó diferencias significativas en ninguna medición
Warner, et al. ⁶³	2018	997	8-19 años	586 sujetos expuestos a anestesia y 411 no expuestos pareados	380 sujetos expuestos en una ocasión y 206 expuestos en múltiples ocasiones	Cohorte, prospectivo	Funcionamiento cognitivo global, habilidades académicas, memoria, atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, lenguaje, motricidad y cambios en comportamiento	Pruebas y subpruebas de WASI, WRAML-2, CPT-II, D-KEFS, CTOPP, Grooved Pegboard, Beery-VMI, Judgement of Line Orientation, Boston Naming Reporte de padres: CBCL, CLDQ, BRIEF	La exposición a anestésicos generales antes de los 3 años no se asoció con alteraciones estadísticamente significativas en el CI; la exposición múltiple a anestésicos generales se asoció con disminución en la velocidad de procesamiento y coordinación motora fina, y los padres reportaron más problemas de funciones ejecutivas, conducta y lectura
Wilder, et al. ³⁶	2009	5357	5-6 años	593 sujetos expuestos y 4764 no expuestos	Exposición a anestesia antes de los 4 años una o múltiples ocasiones	Cohorte, retrospectivo	Habilidades matemáticas, lingüísticas y lectoras	Puntuaciones en pruebas académicas	↑ Incidencia de alteraciones académicas en grupo expuesto en múltiples ocasiones

↑: aumento; ↓: disminución.

ABAS-II: *Adaptive Behavior Assessment System*; BRIEF: *Behavior Rating Inventory of Executive Functions*; CAT: *California Achievement Test*; CBCL: *Child Behavior Checklist*; CELF: *Clinical Evaluation of Language Fundamentals*; CI: cociente intelectual; CLDQ: *Chronic Liver Disease Questionnaire*; CPM: *Raven's Colored Progressive Matrices*; CPT-II: *Continuous Performance Test II*; CTOPP: *Comprehensive Test of Phonological Processing*; CVLT-C: *California Verbal Learning Test-Children*; DKEFS: *Delis-Kaplan Executive Function System*; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; EDI: *Early Development Index*; MAND: *McCarron Assessment of Neuromuscular Development*; NEPSY-II: *Developmental Neuropsychological Assessment*; OWLS: *Oral and Written Language Scales*; PPVT: *Peabody Picture Vocabulary Test*; PSLE: *Primary School Leaving Examination*; SDMT: *Symbol Digit Modality Test*; TCS: *Test of Cognitive Skills*; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TEA: trastornos del espectro autista; WASI: *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*; WISC IV: *Wechsler Intelligence Scale for Children*; WRAML-2: *Wide Range Assessment of Memory and Learning*.

incrementó el riesgo de desarrollar trastornos del aprendizaje o déficits atencionales en el desarrollo posterior^{36,46,47}. En esa serie de estudios se reportó también que una sola exposición o el simple evento anestésico que experimenta la madre durante la cesárea no presentan consecuencias mayores sobre el desarrollo neuropsicológico posterior del niño⁴⁷. Aunque los análisis se hicieron retrospectivamente, se tomaron como base los datos médicos del registro nacional y se incluyeron muestras de más de 500 niños expuestos, que fueron comparados con hasta 5000 niños no expuestos, lo que otorga cierta validez y relevancia a los datos reportados. Estudios posteriores han confirmado, por lo menos parcialmente, los principales hallazgos de esas observaciones iniciales^{10,36,44,46,48-53}.

Por el contrario, un segundo grupo de estudios realizados en Canadá y otros países de Europa ha sugerido que el uso de anestésicos es seguro en niños de cualquier edad, incluso cuando el número de exposiciones es múltiple^{2,54-64}. La evidencia extraída de una muestra de casi 5000 niños expuestos a anestesia general antes de los 4 años y pareados por sexo, edad y lugar de residencia con otros 12,000 niños no expuestos, indicó que ningún dominio cognitivo resulta significativamente afectado si se tiene un estricto control sobre las variables mencionadas⁵⁶. La inclusión de una muestra aún mayor (28,812 niños expuestos) pareada bajo las mismas condiciones del estudio anterior contra 55,910 controles tampoco evidenció que los niños desarrollaran vulnerabilidad cognitiva por el uso de anestésicos. Si bien se observaron desventajas en algunos dominios, estas fueron mínimas y solo afectaron a los niños que fueron intervenidos después de los 2 años de edad⁵⁹. En la misma línea, puede comentarse el mayor estudio de cohorte realizado hasta ahora, que incluyó 33,514 niños suecos expuestos a un solo evento y 3640 que pasaron por múltiples intervenciones. Pese a compararlos con 159,619 controles, el efecto que los autores encontraron sobre el desempeño académico fue mínimo y pareció limitarse a los niños que fueron intervenidos durante el periodo de los 3 a los 4 años de edad⁶¹.

La evaluación del neurodesarrollo en anestesia pediátrica (PANDA, *Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment*) y otras evaluaciones similares⁶⁰ son también un ejemplo de cohortes retrospectivas que, con mayor o menor rigor, intentan controlar variables como el sexo, el protocolo de anestesia o la cantidad de exposiciones a las que el niño es sometido. En ellos, la idea ya descrita en animales de laboratorio, sugiriendo que el efecto sería dependiente de la dosis, ha sido replicada

al encontrar que las exposiciones breves (menores de 80 minutos) no producen alteraciones graves, mientras que las exposiciones más prolongadas o múltiples incrementarían los riesgos ya comentados⁶².

En respuesta a la incertidumbre que los estudios retrospectivos generan por la obvia falta de rigor metodológico, un grupo perteneciente a la Clínica Mayo (MASK, *Mayo Aesthesia Safety in Kids*) ha conducido, durante los últimos años, un seguimiento prospectivo a 997 niños que, entre 1994 y 2007, fueron expuestos a una o múltiples intervenciones (base elegible de 19,296 niños, incluyendo los controles). Los resultados fueron muy esperados, por ser el primer estudio prospectivo a gran escala que evaluó los dominios cognitivos de forma completa. En este estudio se incluyeron instrumentos para evaluar tanto el rendimiento cognitivo global (IQ) como los dominios específicos de atención, memoria (en sus diferentes modalidades), funcionamiento ejecutivo, velocidad de procesamiento, lenguaje expresivo, habilidades motoras finas, habilidades visoespaciales y alteraciones conductuales. Todos los niños a los que se dio seguimiento (exceptuado sus cuidadosamente pareados controles) habían sido expuestos a anestesia antes de cumplir los 3 años de edad y evaluados en su preadolescencia (8-12 años) o adolescencia (15-20 años). Despues de los años de seguimiento, los autores concluyen que la exposición que se realiza a esa edad no puede asociarse con un deterioro importante del desarrollo cognitivo general (entendido este como inteligencia general). Sin embargo, indican que, efectivamente, hay dominios específicos que son vulnerables al uso de anestésicos, y que, en particular, la vulnerabilidad incrementa cuando la exposición es múltiple. En concreto, el estudio MASK halló que la velocidad de procesamiento, la motricidad fina, el funcionamiento ejecutivo y la lectura son más vulnerables al uso de anestésicos generales que el resto de las funciones cognitivas⁶³.

Consideraciones finales

Los resultados de este último estudio a gran escala representan, en buena medida, el aspecto más consistente en la investigación del efecto neuropsicológico de los anestésicos generales en la infancia: la especificidad del efecto sobre dominios cognitivos particulares y su dependencia de la dosis y del tiempo de exposición. Si se atiende a los resultados y las conclusiones de esos reportes, se pueden encontrar, en general, los siguientes escenarios: 1) por una parte, se reportan alteraciones focalizadas que no afectan de manera significativa la capacidad adaptativa global del niño y que parecen

compensarse con el resto de las funciones que, aparentemente, permanecen intactas; 2) por otra parte, se encuentran periodos de mayor vulnerabilidad (2-4 años presuntivamente) que comprometen funciones cognitivas específicas; y 3) por último, se observa de manera concordante un efecto de acumulación de dosis que incrementaría esa vulnerabilidad cognitiva (a mayor dosis y número de exposiciones, mayor probabilidad de daño).

Desde esta perspectiva, si bien no hay evidencia de efectos masivos (discapacidad intelectual, trastornos generalizados del desarrollo), sí existe suficiente evidencia para alertar sobre la posibilidad de un cambio focalizado en el curso normal del desarrollo neuropsicológico del niño por el uso de anestésicos generales. Con la evidencia acumulada hasta ahora, nadie debería dudar del beneficio que se obtiene al realizar una o varias intervenciones quirúrgico-anestésicas diseñadas para salvaguardar la vida o la viabilidad de un órgano vital del niño. En casos graves como esos, debe considerarse que el efecto del anestésico no cambiaría fatalmente el funcionamiento ni la capacidad global del sujeto, y que el beneficio obtenido por las intervenciones sería, por mucho, mayor que el posible daño inducido. Sin embargo, se debe proceder con cautela cuando se trata de intervenciones menores, que aprovechan las bondades de los anestésicos y, ocasionalmente, abusan de ellos, para reducir la ansiedad, la movilidad o la conciencia del niño. Alterar una capacidad cognitiva, por mínima que ésta luzca para el médico o familiar, puede resultar determinante para un niño que, a futuro, podría depender de una capacidad específica para su desempeño profesional (por ejemplo, la motricidad para un deportista o la velocidad de procesamiento para un analista). Finalmente, además de la seriedad con que deben tomarse los datos que se refieren al desarrollo cognitivo, debe permanecer en la discusión el hecho de que el desarrollo cerebral (dígase, componente biológico) es evidente que resulta sensible a la manipulación farmacológica, y no necesariamente uno es reflejo del otro. Esto es, algunos de los cambios biológicos que han sido bien demostrados experimentalmente podrían no reflejarse en los ámbitos conductual, cognitivo o emocional en etapas o circunstancias determinadas del desarrollo del niño. Por supuesto, queda abierto el debate para el esclarecimiento de las condiciones específicas que afectan un dominio cognitivo o un factor conductual en particular. La investigación futura deberá considerar protocolos que aborden esas condiciones, controlando factores como el anestésico específico que se administre y las condiciones psicobiológicas del sujeto expuesto. Más aún, ante condiciones cuya

gravedad impide modificar o posponer los procedimientos anestésicos, deberá considerarse la implementación de protocolos farmacológicos y neuropsicológicos orientados a evitar o disminuir el daño asociado.

La evidencia acumulada y revisada permite, con reservas puntuales, suponer que el uso de anestésicos generales es, en la mayoría de los casos, seguro para el desarrollo neuropsicológico del niño. Sin embargo, existen elementos suficientes para atribuir efectos negativos a los fármacos anestésicos (bajo condiciones dependientes de la dosis y del periodo en que el niño es expuesto a ellos), que los sitúan como agentes que interfieren sobre el óptimo desarrollo de algunas funciones cognitivas específicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Este trabajo recibió financiamiento de los proyectos CONACyT 238313 otorgado a YRD, CONACyT 221092 otorgado a FJH y Fondo Fortalecimiento UdeG 2019-249876 otorgado a FJH.

Agradecimientos

A la Dra. Sonia Luquín de Anda por las facilidades otorgadas a los participantes en el Laboratorio de Microscopía de Alta Resolución y el Departamento de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara, México.

Bibliografía

- Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and developing brains — implications of the FDA warning. *N Engl J Med.* 2017;376:905-7.
- Birajdar S, Rao S, McMichael J. Neurodevelopmental outcomes of neonates undergoing surgery under general anesthesia for malrotation of intestines. *Early Hum Dev.* 2017;109:32-6.
- Doyle L, Colletti JE. Pediatric procedural sedation and analgesia. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53:279-92.
- Lei X, Guo Q, Zhang J. Mechanistic insights into neurotoxicity induced by anesthetics in the developing brain. *Int J Mol Sci.* 2012;13:6772-99.
- McCann ME, de Graaff J. Current thinking regarding potential neurotoxicity of general anesthesia in infants. *Curr Opin Urol.* 2017;27:27-33.
- Disma N, Hansen TG. Pediatric anesthesia and neurotoxicity: can findings be translated from animals to humans? *Minerva Anestesiol.* 2016;82:791-6.
- Motoyama EK. Anesthesia and the upper airway in infants and children. *Int Anesthesiol Clin.* 1992;30:17-9.
- Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:709-20.
- Masamoto K, Kanno I. Anesthesia and the quantitative evaluation of neurovascular coupling. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1233-47.
- Nestor KA, Zeldan M, Boncore E, Richardson A, Alex G, Weiss M, et al. Neurodevelopmental outcomes in infants undergoing general anesthesia. *J Pediatr Surg.* 2017;52:895-900.

11. Leroy PL, Schipper DM, Knape HJ. Professional skills and competence for safe and effective procedural sedation in children: recommendations based on a systematic review of the literature. *Int J Pediatr.* 2010; 2010:934298.
12. Olutoye OA, Baker BW, Belfort MA, Olutoye OO. Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:98-102.
13. Götz M, Huttner WB. The cell biology of neurogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:777-88.
14. Ohtaka-Maruyama C, Okado H. Molecular pathways underlying projection neuron production and migration during cerebral cortical development. *Front Neurosci.* 2015;9:447.
15. Pfisterer U, Khodosevich K. Neuronal survival in the brain: neuron type-specific mechanisms. *Cell Death Dis.* 2017;8:e2643.
16. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsych Rev.* 2010;20:327-48.
17. Taverna E, Götz M, Huttner WB. The cell biology of neurogenesis: toward an understanding of the development and evolution of the neocortex. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014;30:465-502.
18. Uesaka N, Kawata S, Kano M. [Cellular and molecular mechanisms of synapse elimination in the mammalian brain]. *Brain Nerve.* 2014;66:1069-77.
19. Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:147-68.
20. Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia.* 1990;28:517-27.
21. Dekaban AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol.* 1978;4:345-56.
22. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci.* 1999;2:861-3.
23. Demerens C, Stankoff B, Logak M, Anglade P, Allinquant B, Couraud F, et al. Induction of myelination in the central nervous system by electrical activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:9887-92.
24. van Dyck LI, Morrow EM. Genetic control of postnatal human brain growth. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:114-24.
25. Jauregui-Huerta F, García-Estrada J, Ramos-Zuñiga R, Luquín S. Mecanismos celulares y moleculares de la plasticidad cerebral y la cognición. En: Redolar D, editor. *Neurociencia cognitiva.* Barcelona: Médica Panamericana; 2014. p. 163-85.
26. Ben-Ari Y. The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: a personal journey. *Neuroscience.* 2014;279:187-219.
27. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet.* 2008;372:139-44.
28. Diao S, Ni J, Shi X, Liu P, Xia W. Mechanisms of action of general anesthetics. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014;19:747-57.
29. Ward CG, Loepke AW. Anesthetics and sedatives: toxic or protective for the developing brain? *Pharmacol Res.* 2012;65:271-4.
30. Graham MR. Clinical update regarding general anesthesia-associated neurotoxicity in infants and children. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30:682-7.
31. 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;112:834-41.
32. 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;23:876-82.
33. Rizzi S, Carter LB, Ori C, Jevtovic-Todorovic V. Clinical anesthesia causes permanent damage to the fetal guinea pig brain. *Brain Pathol.* 2008;18:198-210.
34. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vockler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science.* 1999;283:70-4.
35. Vutskits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17:705-17.
36. 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.
37. Lin EP, Lee JR, Lee CS, Deng M, Loepke AW. Do anesthetics harm the developing human brain? An integrative analysis of animal and human studies. *Neurotoxicol Teratol.* 2017;60:117-28.
38. Xu J, Mathena RP, Singh S, Kim J, Long JJ, Li Q, et al. Early developmental exposure to repetitive long duration of midazolam sedation causes behavioral and synaptic alterations in a rodent model of neurodevelopment. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2019;31:151-62.
39. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin YQ, Tenkova T, Wang H, Labryure J, et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol.* 2005;146:189-97.
40. Kang Z, Xie W, Xie W, Li S, Chen R. Comparison of neurotoxicity of dexmedetomidine as an adjuvant in brachial plexus block in rats of different age. *Neurotoxicol Teratol.* 2018;69:21-6.
41. Luo J, Guo J, Han D, Li H. [Comparison of dexmedetomidine and midazolam on neurotoxicity in neonatal mice]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2013;30:607-10.
42. Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *Br J Anaesth.* 2015;115:171-82.
43. 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;26:6-36.
44. Backeljauw B, Holland SK, Altaye M, Loepke AW. Cognition and brain structure following early childhood surgery with anesthesia. *Pediatrics.* 2015;136:e1-12.
45. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
46. 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;128:e1053-61.
47. 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;111:302-10.
48. Bakri MH, Ismail EA, Ali MS, Elseidy GO, Sayed TA, Ibrahim A. Behavioral and emotional effects of repeated general anesthesia in young children. *Saudi J Anaesth.* 2015;9:161-6.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, Veenhuizen M, Bruins M, Sinnema G, et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology.* 2009;110:805-12.
53. Stratmann G, Lee J, Sall JW, Lee BH, Alvi RS, Shih J, et al. Effect of general anesthesia in infancy on long-term recognition memory in humans and rats. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39:2275-87.
54. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet.* 2009;12:246-53.
55. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, 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;387:239-50.
56. 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;125:667-77.
57. 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;23:883-90.
58. 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;32:303-10.
59. O'Leary JD, Janus M, Duku E, Wijeyesundara 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;125:272-9.
60. 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;315:2312-20.
61. Glatz P, Sandin RH, Pedersen NL, Bonamy AK, Eriksson LI, Granath F. Association of anesthesia and surgery during childhood with long-term academic performance. *JAMA Pediatr.* 2017;171:e163470.
62. Zhang H, Du L, Du Z, Jiang H, Han D, Li Q. Association between childhood exposure to single general anesthesia and neurodevelopment: a systematic review and meta-analysis of cohort study. *J Anesth.* 2015;29:749-57.
63. 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;129:89-105.
64. Sprung J, Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Bojanic K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:120-9.