



ARTÍCULO ESPECIAL

Más de 3 horas y menos de 3 años: Seguridad de procedimientos anestésicos en menores de 3 años sometidos a cirugía de más de 3 horas

Julián Álvarez Escudero^a, Rosa María Paredes Esteban^b,
Francisco José Cambra Lasiosa^c, Máximo Vento^{d,*}, Maite López Gil^e,
Juan Carlos de Agustín Asencio^f y María Teresa Moral Pumarega^g

^a Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), Servicio de Anestesiología y Reanimación, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^b Sociedad Española de Cirugía Pediátrica (SECP), Sociedad Andaluza de Cirugía Pediátrica (ACPA), Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Pediátrica, Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^c Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP), Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^d Sociedad Española de Neonatología (SENeo), Retic Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo SAMID RD16/0022, Instituto Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Servicio de Neonatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^e Sección Anestesia Pediátrica Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^f Sociedad Española de Cirugía Pediátrica (SECP), Servicio de Cirugía Pediátrica y Coordinador de Especialidades Quirúrgicas en Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^g Sociedad Española de Neonatología (SENeo), miembro de la Retic Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo SAMID RD16/0022 (Instituto Carlos III; Ministerio de Economía, Industria y Competitividad), Servicio de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 13 de abril de 2017; aceptado el 26 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Anestesia general;
Sedación;
Edad pediátrica;
Seguridad;
Complicaciones;
Neurodesarrollo

Resumen La alerta de la FDA de diciembre 2016, sobre la seguridad de la anestesia general y las sedaciones en pacientes menores de 3 años y en mujeres embarazadas, ha suscitado numerosas dudas sobre la actitud que deben tomar los profesionales implicados en el tratamiento de estos pacientes.

Ante esta situación, las siguientes sociedades científicas médicas: Sociedad Española de Anestesia y Reanimación (SEDAR), Sociedad Española de Cirugía Pediátrica (SECP), Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) y Sociedad Española de Neonatología (SENeo), han

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maximo.vento@uv.es (M. Vento).

constituido un grupo de trabajo para analizar y clarificar la seguridad de estas técnicas. En este artículo concluimos que en el momento actual tanto la anestesia general como la sedación profunda deben seguir siendo consideradas como técnicas seguras, porque no existen evidencias de lo contrario en estudios con seres humanos. Esta seguridad no nos permite ignorar el problema, que debe ser seguido con atención, fundamentalmente en pacientes de menos de 3 años, sometidos a procedimientos anestésicos de más de 3 horas o a sedaciones prolongadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales o Pediátricos.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría.

KEYWORDS

General Anesthesia;
Sedation;
Pediatric age;
Safety;
Complications;
Neurodevelopment

More than 3 hours and less than 3 years: Safety of anaesthetic procedures in infants less than 3 years old subjected to surgery for more the 3 hours

Abstract An FDA alert in December 2016 on the safety of general anesthesia and sedations in patients less than 3 years of age and pregnant women has raised doubts in relation to the attitude that professionals implicated in these procedures should adopt in relation to these specific group of patients.

Confronted with this situation, the following medical scientific societies: Sociedad Española de Anestesia y Reanimación (SEDAR), Sociedad Española de Cirugía Pediátrica (SECP), Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) y Sociedad Española de Neonatología (SENeo), have established a working group to analyze and clarify the safety of these techniques. In the present article we conclude that at present both general anesthesia and profound sedation are considered safe procedures because there is no evidence of the opposite in studies with human beings. However, this ascertained safety should not obviate the problem which still needs to be followed with attention, especially in patients less than 3 years of age undergoing anesthetic procedures for more than 3 hours or prolonged sedation in the Neonatal or Pediatric Intensive Care Units.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría.

Documento de Consenso de la Sociedad Española de Anestesia y Reanimación (SEDAR), Sociedad Española de Cirugía Pediátrica (SECP), Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) y Sociedad Española de Neonatología (SENeo)

Aualmente, se realizan millones de sedaciones y anestésias generales en pacientes pediátricos y, aunque es bien sabido, que los agentes anestésicos modernos tienen excelentes perfiles de seguridad en el perioperatorio, durante los últimos años han aparecido algunos datos experimentales y clínicos que sugieren la posibilidad de que estos fármacos puedan interferir en los mecanismos de maduración cerebral de los seres humanos.

El 14 de diciembre del 2016, la US Food and Drug Administration (FDA) emitió una alerta o aviso de seguridad acerca del uso de anestésicos generales y sedantes en niños pequeños y mujeres embarazadas (*FDA Review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women*)¹. Los fármacos implicados en este efecto, relacionados en la citada alerta son: desflurano, etomidato, halotano, isoflurano, ketamina, lorazepam, metohexital, midazolam, pentobarbital, propofol y sevoflurano. El problema parece centrarse en pacientes menores de 3 años sometidos a

cirugías de más de 3 horas o a sedaciones y/o anestésias generales repetidas.

Esta alerta no muestra evidencias clínicas consistentes porque no las hay, pero ha generado el suficiente interés científico como para promover un reciente editorial del NEJM² llamando a una reflexión serena sobre el tema, que evite interpretaciones «inadecuadas» provocadoras de una indebida demora o abstención de tratamientos necesarios en pacientes pediátricos. Por otra parte, confirma la seguridad de estos fármacos en niños mayores de 3 años y en procedimientos inferiores a 3 h de duración, pero exige que la ficha técnica de los fármacos implicados alerte sobre este riesgo potencial y de que padres y los tutores de los pacientes sean informados¹.

La cuestión presenta vertientes científicas, legales y éticas para los profesionales médicos implicados en el tratamiento de estos pacientes. Los datos existentes en la actualidad parecen indicar que podría existir una afectación de la estructura neural y la función neurocognitiva en pacientes de menos de 3 años en general y en niños prematuros, neonatos y lactantes en particular, especialmente susceptibles por encontrarse en una fase muy activa del desarrollo del sistema nervioso y de sus conexiones neuronales. Esta afectación únicamente parecería ante exposiciones repetidas y/o prolongadas a estos fármacos, aunque no son datos definitivos.

La información existente se basa en estudios experimentales y, aunque no hay suficiente evidencia clínica que permita extrapolar los resultados experimentales a los seres humanos, no es posible ignorar el problema. La sospecha de que sedantes y/o anestésicos generales, junto a cambios fisiopatológicos debidos a la cirugía —especialmente la inflamación en general y la neuroinflamación en particular— podrían afectar la situación neurocognitiva de los pacientes pediátricos no es nueva. Tanto en la mujer embarazada como en los neonatos existe un claro consenso en realizar las intervenciones quirúrgicas absolutamente imprescindibles³. Igualmente, en el paciente menor de 3 años solo se realizan aquellas intervenciones quirúrgicas totalmente necesarias cuyo aplazamiento supone mayor riesgo que su realización. A pesar de la imprescindible individualización, es posible que algunas intervenciones puedan retrasarse de forma sistemática, sin que previsiblemente varíen la evolución del paciente, obligando de alguna forma a modificar el calendario quirúrgico pediátrico. También es muy posible que algunas exploraciones repetidas, tributarias de múltiples sedaciones puedan ser programadas de forma diferente^{1,2}.

Ya hemos señalado la falta de evidencia clínica e ignoramos si esta advertencia se trasladará también a las respectivas fichas técnicas en Europa, de ser así, cabría distinguir nuevas situaciones clínicas en los pacientes pediátricos menores de 3 años.

La primera —y más sencilla— es, cuando se prevé un uso breve o único de la anestesia o sedación, la actuación del anestesiólogo no se vería afectada por lo introducido en el prospecto o ficha técnica. La segunda posibilidad es aquella en la que se prevé un uso prolongado o repetido de la anestesia-sedación. Habría que valorar si es posible usar técnicas anestésicas sin participación de los agentes implicados en la advertencia (técnicas regionales, anestesia basada en altas dosis de opiáceos o técnicas de sedación no farmacológicas...) o si es posible posponer la cirugía valorando la relación riesgo/beneficio, informando a los padres, y haciéndolo constar en la historia clínica. Cuando no sea posible posponer la cirugía-procedimiento, ni usar otra técnica anestésica, o se prevé que el niño precisará múltiples anestésicos o muy prolongadas y tiene menos de 3 años, podría practicarse una técnica convencional usando los agentes implicados como «uso excepcional», fórmula regulada legalmente en España mediante el Real Decreto 1015/2009⁴ y adoptando todas las medidas posibles para paliar cualquier posible daño.

Este problema se plantea porque el amplio grupo farmacológico de los actualmente llamados anestésicos generales actúa en el sistema nervioso central sobre numerosos receptores y canales iónicos pudiendo generar efectos nocivos durante la etapa de maduración cerebral⁵. Los estudios experimentales, sin embargo, no siempre son coincidentes, y es muy difícil, y frecuentemente imposible, trasladar los resultados en su totalidad a la clínica humana⁶.

Una situación diferente, pero muy importante en el tema que estamos abordando es la de los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y pediátricos, donde es necesaria la administración de fármacos anestésicos y sedantes, generalmente a dosis más bajas, durante periodos más o menos prolongados para mantener tratamientos imprescindibles como la ventilación mecánica prolongada. En estas situaciones, deben utilizarse aque-

llos fármacos considerados como más seguros, a las dosis mínimas pero suficientes para conseguir el efecto deseado y también durante el mínimo tiempo posible^{7,8}. Extrapolar resultados experimentales a los seres humanos es muy complejo. Los modelos experimentales utilizados estuvieron sujetos a diversos fármacos y en gran medida no consideraron los estímulos nocivos, producidos durante la cirugía en seres humanos. En los modelos animales es muy complejo distinguir los posibles daños generados por situaciones como sepsis, alteraciones de la glucemia, hipotensión, estrés, inflamación u otros estados críticos que podrían contribuir o precipitar cambios neuronales en seres humanos bajo anestesia y/o sedación. Existen estudios que no han encontrado relación entre exposición a anestésicos generales y secuelas en la edad pediátrica como son el Pediatric Anesthesia Neuro Development Assessment (PANDA) y el General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia (GAS)⁹⁻¹⁴. El estudio PANDA es un estudio observacional que compara hermanos sometidos a intervenciones breves frente a otros que no han sido intervenidos y concluye que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. El estudio GAS es un estudio multicéntrico internacional, aleatorizado y controlado que compara los resultados del desarrollo neurológico después de anestesia general vs. anestesia espinal más sedación en niños operados de reparación de hernia inguinal. Los pacientes tenían menos de 60 semanas de edad y habían nacido con al menos 26 semanas de gestación. Sus resultados tampoco muestran diferencias significativas entre ambos grupos. Existen, por el contrario, estudios que si encuentran alteraciones significativas. Estos estudios habitualmente retrospectivos muestran que las exposiciones más largas y/o repetidas a anestésicos generales pueden contribuir a la aparición de problemas cognitivos y de comportamiento, incluyendo diagnósticos relacionados con retraso en el desarrollo neurológico, discapacidades de aprendizaje y trastorno de déficit de atención con hiperactividad¹⁵⁻²⁵. Es evidente que los niños prematuros con pesos inferiores a 1.500 g son un grupo de especial riesgo. La supervivencia de estos pacientes es cada vez mayor, pero con frecuencia deben exponerse a cirugías urgentes, a veces realizadas en las propias Unidades Neonatales en un período especialmente crítico de su neurodesarrollo. Se ha demostrado en estudios retrospectivos un riesgo mayor de muerte o trastornos neurocognitivos a los 18-22 meses de edad corregida entre el grupo de los prematuros sometidos a cirugía en el período neonatal. El papel de la anestesia general parece estar implicado pero sigue sin demostrarse plenamente²⁴. Es relevante destacar que la metodología de muchos de estos estudios es discutible y por ende los datos no son concluyentes. Además, no estamos seguros de si este hipotético déficit neurocognitivo está relacionado con el uso de anestésicos generales, o con la enfermedad por la que precisaron la cirugía o sedación prolongada dada la vulnerabilidad de estos pacientes. Los análisis multivariantes que diferenciasen la responsabilidad de cada factor causal asociado requerirían un número de pacientes que no se ha reclutado en estos estudios.

Nos encontramos, por tanto, ante un dilema: no disponemos de datos suficientes que nos permitan asegurar la neurotoxicidad de estos fármacos, pero tampoco disponemos de datos suficientes que permitan asegurar su inocuidad²⁶⁻³³. En este momento, está en curso el estudio

MASK (Mayo Safety in Kids), un estudio de cohortes en el que se comparan las posibles secuelas relacionadas con la anestesia en niños preescolares cuando se evalúan en la escuela primaria o secundaria. Los resultados de este estudio no están aún publicados, pero las evaluaciones iniciales no parecen mostrar diferencias significativas.

Esta situación nos genera 2 preguntas. La primera es si debemos cambiar nuestra práctica clínica habitual³⁴⁻³⁶. La segunda se refiere a la información que debemos dar a los padres y/o tutores^{37,38}. Es razonable que la información aportada deba basarse en consideraciones éticas, pero también en consideraciones legales.

La actuación de los médicos implicados en la asistencia de estos pacientes debe ajustarse a los principios de la bioética asistencial. El principio de «*beneficencia*» obliga a evitar el dolor o el estrés en cualquier paciente, debido a cirugía o a procedimientos diagnósticos. El dolor no tratado puede ser nocivo para el sistema nervioso en desarrollo del niño, pudiendo ocasionar una hiperalgesia permanente debida a su neuroplasticidad³⁴. Emplear un medicamento de forma prolongada o reiterada si así lo exige la patología del paciente, sin que exista otra alternativa terapéutica, resulta conforme a la «*lex artis*», es decir, es buena práctica médica. Varias sociedades científicas, incluyendo American Academy of Pediatrics, American Surgical Pediatric Association, American Society of Anesthesiologists, International Anesthesia Research Society, Society for Pediatric Anesthesia o Society for Pediatric Pain Medicine, entre otras, proponen evitar posponer irresponsablemente tratamientos o diagnósticos necesarios.

Para evitar hacer daño siguiendo el principio de «*no maleficencia*», ante la fundada sospecha de posible neurotoxicidad, se deben seguir estudiando los efectos a largo plazo de la práctica anestésica, analizando cuestiones como riesgo etario, tiempo de exposición, tipo de anestésico, condiciones previas de los niños, dosis crítica, etc. Consistiría una mala praxis el desconocer los posibles efectos adversos de los fármacos y emplearlos sin adoptar precauciones. Parece muy conveniente advertir de alguna forma a los facultativos y, por ello, es muy posible que la European Medicines Agency (EMA) y la propia Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) se pronuncien en un sentido similar a la FDA en aras a procurar la seguridad de los pacientes.

El principio de «*justicia distributiva*» garantiza que todos los pacientes tengan las mismas oportunidades de tratamiento. En este sentido, debe propugnarse que todos los niños sean atendidos en hospitales por anesthesiólogos pediátricos, con experiencia y competencia en técnicas de anestesia basadas en analgesia regional o en analgesia opiácea y que manejen con facilidad opciones que minimicen o eviten el empleo de los fármacos implicados.

Finalmente, el principio de «*autonomía*» de los pacientes y familiares deberá ser preservado. Será fundamental una detallada y completa información a los padres o tutores acerca de las opciones disponibles en función de las circunstancias del paciente, y una valoración cuidadosa del riesgo beneficio de la posible actuación. Se hará constar en la historia clínica el proceso informativo y se recabará el consentimiento informado.

Esperamos que estas líneas sean de utilidad para enfrentar un problema científico-técnico de primera magnitud

dada la responsabilidad que tenemos los médicos españoles sobre la salud actual y futura de nuestros pequeños pacientes.

Desde el punto de vista legal, debemos recordar que las agencias reguladoras autorizan la comercialización de los medicamentos y velan para que los mismos sean seguros y eficaces durante su vigencia en el mercado. La FDA en EE. UU., la EMA en Europa y la Agencia Japonesa del Medicamento (MHLW) en Japón tienen la obligación de mantener actualizada la información sobre los medicamentos que autorizan y/o revisan periódicamente.

No hay que olvidar que ningún medicamento está exento de riesgos (no existe el riesgo cero), por mínimos que estos sean. Es por ello que existe la obligación legal de advertir en la ficha técnica y en los prospectos de tales riesgos, así como de la incidencia o frecuencia de aparición de los mismos. Sin embargo, los facultativos se ven obligados a prescribir los medicamentos asumiendo tales riesgos y sin incurrir, por ello, en mala práctica.

La advertencia que se ha incluido a partir de ahora en el etiquetado (ficha técnica y prospecto) en EE. UU. de determinados anestésicos y sedantes es una información todavía en curso de desarrollo basada en estudios preclínicos. El empleo de la palabra «puede» indica posibilidad o probabilidad, por lo tanto, no sugiere que dicho efecto vaya a producirse con seguridad en todos los pacientes. De momento la FDA no ha elegido otro término —como «produce», «induce», «provoca»— a falta de estudios clínicos para incluir tal afirmación.

En España habrá que esperar a qué tipo de recomendaciones emitirá en su momento la AEMPS —notas informativas, circulares, etc.— y atenerse a las mismas, al amparo del Real Decreto 1015/2009⁴, que también regula la utilización de medicamentos en condiciones distintas de las autorizadas (es decir, al margen de lo aprobado en la ficha técnica). Como curiosidad, España es el único país de la Unión Europea que regula esta cuestión, el uso «*off-label*», y lo hace de manera muy similar a la legislación norteamericana. En su articulado dispone que es posible emplear medicamentos al margen de lo redactado en la ficha técnica si se trata de un uso excepcional o en situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas. Además, dicho uso debe estar enmarcado en la práctica clínica habitual, es decir, que no se trate de un ensayo clínico u otro tipo de investigación.

El Real Decreto 1015/2009⁴ centra la responsabilidad en los médicos prescriptores, quienes deberán justificar la necesidad de este empleo distinto del autorizado, informar al paciente, o a los padres y/o tutores, en el caso que nos ocupa, de la advertencia de la ficha técnica y obtener su consentimiento informado, aunque la ley no señala si debe formalizarse por escrito o verbalmente, siendo suficiente con que quede escrito en la historia clínica que se ha informado a los padres y se ha recabado su consentimiento. En el mismo sentido, no resultaría necesario obtener ninguna autorización individual de la AEMPS ni tampoco sería exigible un dictamen favorable del Comité Ético del centro sanitario, a diferencia del «uso compasivo» regulado en la misma norma.

Con todo ello, ante una hipotética denuncia médico-legal en que se vincula la aparición de un supuesto efecto adverso evidente sobre el desarrollo cognitivo del

paciente con la exposición previa repetida o prolongada a los anestésicos hipnóticos mencionados, legalmente habría que distinguir 2 situaciones temporales. Si la denuncia se formulase antes de que las autoridades españolas hubieran incluido una advertencia en las fichas técnicas de los anestésicos, dado que se actuó de conformidad con lo previsto en las mismas, es decir, conforme al conocimiento científico del momento, no cabría argumentar dicha advertencia puesto que nuestro ordenamiento jurídico no permite condenar sobre la base de hechos o datos conocidos posteriormente y aplicarlos con carácter retroactivo. Este razonamiento que se aplica a las leyes también se aplica al estado de conocimiento de la ciencia para enjuiciar los casos. Si la denuncia se produjese después de aprobarse tal advertencia, tampoco debería constituir motivo de preocupación para los médicos, pues, la «*lex artis*» —actuar de conformidad con la buena práctica médica— permite que el médico pueda adoptar varias soluciones técnicas al no existir generalmente una única opción.

Además, lo más probable es que con la inclusión de esta advertencia, los hospitales y servicios adopten protocolos de actuación frente a cada caso, cubriendo así a los médicos que actúen de conformidad a los mismos.

En cualquier caso, no existirá responsabilidad si la práctica médica se ajusta a la «*lex artis ad hoc*», por ser un uso excepcional y no existir alternativas terapéuticas y su empleo estar basado en la evidencia científica y amparado en su caso en los protocolos. En otras palabras, solo existirá responsabilidad médico legal en caso de mala praxis, aunque se actúe de conformidad con la ficha técnica.

Para contestar a estas preguntas, y a otras que puedan surgir en el futuro, la Sociedad de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica (SECP), la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) y la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) han creado un grupo de trabajo con el objetivo de analizar la situación y elaborar un documento de consenso con las principales recomendaciones que consideramos que en este momento puedan paliar los posibles efectos secundarios. Este documento tendrá 2 claros objetivos, aconsejar y asesorar, dentro de lo posible, a los profesionales sanitarios y tranquilizar a los padres y tutores de estos pacientes pediátricos, para que estén seguros de que en ese momento de profunda angustia en el que sus hijos van a recibir tratamientos de anestesia general y/o sedación prolongada, estos van a ser los mejores posibles y desde luego los óptimos para su estado de salud.

También deseamos manifestar a todos los especialistas implicados en estos tratamientos nuestro firme propósito de establecer cauces de comunicación y colaboración estables y permanentes, con el objetivo de trabajar conjuntamente en una medicina más trasversal para ofrecer siempre una medicina de excelencia a nuestros pacientes y lograr una optimización de los recursos sanitarios existentes.

Conflicto de intereses

Julián Álvarez ha recibido pago por conferencias de Orion Pharma. Ha recibido financiación para investigación clínica y experimental de Orion Pharma y Cardiva. El resto de los autores no declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

1. La FDA revisa los resultados en nuevas advertencias acerca del uso de anestésicos generales y sedantes en niños pequeños y mujeres embarazadas [FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in Young children and pregnantwomen] [consultado 15 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>; <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm534657.htm>.
2. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and developing brains —Implications of the FDA warning. *NEJM*. 2017; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1700196>.
3. Reitman E, Flood P. Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy. *Br J Anaesth*. 2011;107 Suppl 1:i72–8.
4. Real Decreto 1015/2009 [consultado 15 Mar 2017]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2009-12002.
5. Vlisides P, Xie Z. Neurotoxicity of general anesthetics: an update. *Curr Pharm Des*. 2012;18:6232–40.
6. Hansen TG. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatr Anaesth*. 2015;25:65–72.
7. Poh YN, Poh PF, Buang SN, Lee JH. Sedation guidelines, protocols, and algorithms in PICUs: A systematic review. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:885–92.
8. Curley MA, Wypij D, Watson RS, Grant MJ, Asaro LA, Cheifetz IM, et al. RESTORE Study Investigators and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:379–89.
9. Fan Q, Cai Y, Chen K, Li W. Prognostic study of sevoflurane-based general anesthesia on cognitive function in children. *J Anesth*. 2013;27:493–9.
10. 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.
11. Ko WR, Liaw YP, Huang JY, Zhao DH, Chang HC, Ko PC, et al. Exposure to general anesthesia in early life and the risk of attention deficit/hyperactivity disorder development: A nationwide, retrospective matched-cohort study. *Paediatr Anaesth*. 2014;24:741–8.
12. Sun LS, Li G, diMaggio CJ, Byrne MW, Ing C, Miller TL, et al. Feasibility and pilot study of the Pediatric Anesthesia Neuro Development Assessment (PANDA) project. *J Neurosurg Anesth*. 2012;24:382–8.
13. 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.
14. 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;387:239–50.
15. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg*. 2011;113:1143–51.
16. 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.
17. Block RI, Thomas JJ, Bayman EO, Choi JY, Kimble KK, Todd MM. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology*. 2012;117:494–503.

18. 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.
19. Naumann HL, Haberkern CM, Pietila KE, Birgfeld CB, Starr JR, Kapp-Simon KA, et al. Duration of exposure to cranial vault surgery: Associations with neurodevelopment among children with single-suture craniosynostosis. *Paediatr Anaesth*. 2012;22:1053–61.
20. Sprung J, Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Bojanić K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:120–9.
21. Walker K, Badawi N, Halliday R, Stewart J, Sholler GF, Winlaw DS, et al. Early developmental outcomes following major non-cardiac and cardiac surgery in term infants: A population-based study. *J Pediatr*. 2012;161:748–52.
22. Elsinga RM, Roze E, van Braeckel KN, Hulscher JB, Bos AF. Motor and cognitive outcome at school age of children with surgically treated intestinal obstructions in the neonatal period. *Early Hum Dev*. 2013;89:181–5.
23. Ing CH, DiMaggio CJ, Malacova E, Whitehouse AJ, Hegarty MK, Feng T, et al. Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood anesthesia exposure. *Anesthesiology*. 2014;120:1319–32.
24. Morriss FH Jr, Saha S, Bell EF, Colaizy TT, Stoll BJ, Hintz SR, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Surgery and neurodevelopmental outcome of very low-birth-weight infants. *JAMA Pediatr*. 2014;168:746–54.
25. Wang X, Xu Z, Miao C-H. Current clinical evidence on the effect of general anesthesia on neurodevelopment in children: An updated systematic review with meta-regression. *PLoS ONE*. 2014;9:e85760.
26. McCann ME, Soriano SG. General anesthetics in pediatric anesthesia: Influences on the developing brain. *Curr Drug Targets*. 2012;13:944–51.
27. Olsen EA, Brambrink AM. Anesthetic neurotoxicity in the newborn and infant. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013;26:535–42.
28. Lee JH, Zhang J, Wei L, Yu SP. Neurodevelopmental implications of the general anesthesia in neonate and infants. *Exp Neurol*. 2015;272:50–60.
29. Lei SY, Hache M, Loepke AW. Clinical research into anesthetic neurotoxicity: Does anesthesia cause neurological abnormalities in humans? *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014;26:349–57.
30. Mann GE, Kahana M. The uncomfortable reality... We simply do not know if general anesthesia negatively impacts the neurocognitive development of our small children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79:1379–81.
31. Creeley CE. From drug-induced developmental neuroapoptosis to pediatricanesthetic neurotoxicity —Where are we now? *Brain Sci*. 2016;16:pii: E32.
32. Yu D, Li L, Yuan W. Neonatal anesthetic neurotoxicity: Insight into the molecular mechanisms of long-term neurocognitive deficits. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:196–9.
33. Gleich SJ, Flick R, Hu D, Zaccariello MJ, Colligan RC, Katusic SK, et al. Neurodevelopment of children exposed to anesthesia: Design of the Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) study. *Contemp Clin Trials*. 2015;41:45–54.
34. Vutskits L, Davis PJ, Hansen TG. Anesthetics and the developing brain: Time for a change in practice? A pro/con debate. *Paediatr Anaesth*. 2012;22:973–80.
35. Hays SR, Deshpande JK. Newly postulated neurodevelopmental risks of pediatricanesthesia: Theories that could rock our world. *J Urol*. 2013;189:1222–8.
36. Byrne MW, Casale P, Garzon M, Hyman JE, Lin AY, Lynch LR, et al. Pediatric surgeons and anesthesiologists expand the dialogue on the neurotoxicity question, rationale for early and delayed surgeries, and practice changes while awaiting definitive evidence. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014;26:391–5.
37. Nemergut ME, Aganga D, Flick RP. Anesthetic neurotoxicity: What to tell the parents? *Paediatr Anaesth*. 2014;24:120–6.
38. IARS. Response to the FDA Med Watch December 16, 2016. [consultado 20 Feb 2017]. Disponible en: <http://smarttots.org/wp-content/uploads/2017/01/Response-to-FDA-12-16-StatementV4.pdf>.