



U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Your Health

## Comunicado de la FDA sobre la Seguridad de los Medicamentos

### **La FDA revisa los resultados en nuevas advertencias acerca del uso de anestésicos generales y sedantes en niños pequeños y mujeres embarazadas**

#### **Anuncio de seguridad**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) advierte que el uso repetido o prolongado de anestésicos generales y sedantes en cirugías o procedimientos en niños menores a 3 años o embarazadas durante el tercer trimestre puede afectar el desarrollo cerebral de los niños.

De acuerdo con estudios en animales, recientes estudios en humanos sugieren que una exposición única y relativamente corta a la anestesia general y los sedantes en bebés o niños pequeños es poco probable que tenga efectos negativos sobre el comportamiento o el aprendizaje. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para caracterizar por completo la manera en que la exposición temprana a los medicamentos anestésicos afecta el desarrollo cerebral de los niños.

Para informar mejor al público acerca de este riesgo potencial, estamos exigiendo que se agreguen advertencias a las etiquetas de anestésicos generales y sedantes (consulte la Lista de anestésicos generales y sedantes afectados por este cambio en la etiqueta). Continuaremos el monitoreo del uso de estos medicamentos en niños y mujeres embarazadas y daremos a conocer actualizaciones al público cuando haya más información disponible.

Los anestésicos y sedantes son necesarios para los bebés, niños y mujeres embarazadas que requieren una cirugía u otros procedimientos dolorosos y estresantes, especialmente cuando enfrentan condiciones que amenazan sus vidas y exigen que la cirugía no deba posponerse. Además, el dolor no tratado puede ser dañino para los niños y el sistema nervioso en desarrollo.

**Los profesionales de la salud** deben balancear los beneficios de la anestesia adecuada en niños pequeños y embarazadas frente a los riesgos potenciales, especialmente para los procedimientos que pueden durar más de 3 horas o si se necesitan múltiples procedimientos en niños menores a 3 años. Converse con los padres, cuidadores y mujeres embarazadas sobre los beneficios, riesgos y el momento adecuado para realizar la cirugía o los procedimientos que requieran anestésicos y sedantes.

**Los padres y cuidadores** deben conversar con los profesionales de la salud de los niños sobre los potenciales efectos adversos de la anestesia en el desarrollo cerebral, además del momento adecuado para la realización de los procedimientos que puedan demorarse sin poner en peligro la salud del niño. **Las mujeres embarazadas** deben mantener conversaciones similares con sus profesionales de la salud. Además, hable con ellos acerca de cualquier pregunta o inquietud.

Los estudios en animales preñados y animales jóvenes publicados han demostrado que el uso de anestésicos generales y sedantes por más de 3 horas ocasionó la pérdida generalizada de células nerviosas en el cerebro. Los estudios en animales jóvenes sugieren que estos cambios resultan de los efectos a largo plazo sobre el comportamiento o el aprendizaje de los animales (consulte el Resumen de Datos)<sup>1-20</sup>. Los estudios también se han realizado en niños<sup>21-43</sup>, algunos de los cuales respaldan las conclusiones de estudios anteriores en animales, en particular después de la exposición repetida o prolongada a estos medicamentos a temprana edad. Todos los estudios en niños tuvieron limitaciones, y no está claro si algún efecto negativo observado en el aprendizaje o comportamiento del niño se debía a los medicamentos o a otros factores, como la condición médica subyacente que llevó a la necesidad de la cirugía o procedimiento.

La FDA ha estado investigando los efectos adversos potenciales de la anestesia general y los sedantes sobre el desarrollo cerebral de los niños desde que el primer estudio en animales sobre este tema se publicó en 1999.<sup>9</sup> Realizamos reuniones del comité asesor en [2007](#), [2011](#) y [2014](#). Para coordinar y financiar la investigación en este área, también formamos una asociación con la Sociedad Internacional de Investigación de la Anestesia (IARS, por sus siglas en inglés) llamada [SmartTots \(Estrategias para Mitigar la Neurotoxicidad Relacionada con la Anestesia en los Niños Pequeños\)](#). Todavía se necesita más investigación para proporcionar información adicional acerca del uso seguro de estos medicamentos en niños pequeños y mujeres embarazadas.

Instamos a los profesionales de la salud, pacientes, padres y cuidadores a reportar al programa MedWatch de la FDA los efectos secundarios que involucren anestésicos y sedantes u otros medicamentos, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice "Comuníquese con la FDA".

**Lista de anestésicos generales y sedantes afectados por este cambio en la etiqueta \***

<b>Nombre genérico</b>	<b>Nombre comercial</b>
Desflurano	Suprane
Etomidato	Amidate
Halotano	Solo está disponible el genérico
Isoflurano	Forane
Ketamina	Ketalar
Lorazepam (inyección)	Ativan
Metohexital	Brevital
Midazolam (inyección, jarabe)	Solo está disponible el genérico
Pentobarbital	Nembutal

Propofol	Diprivan
Sevoflurano	Ultane, Sojourn

\*Esta lista incluye anestésicos y sedantes que bloquean los receptores del N-metil-D-apartato (NMDA) y/o potencian la actividad del ácido gamma amino butírico (GABA). No se ha demostrado que un medicamento específico sea más seguro que cualquier otro.

### **Datos sobre los anestésicos generales y sedantes**

- Los anestésicos generales y sedantes se utilizan para inducir a las personas a un sueño profundo para que no sientan dolor durante la cirugía o los procedimientos.
- Estos medicamentos en general se inyectan en una vena o se aspiran mediante una máscara.
- Los anestésicos generales y sedantes se utilizan ampliamente para asegurar la salud, seguridad y comodidad de niños y adultos que se someten a una cirugía u otros procedimientos.

### **Información adicional para padres, cuidadores y pacientes**

- Los estudios realizados en animales preñados, animales jóvenes y niños expuestos a temprana edad sugieren que el uso repetido o prolongado de anestésicos generales y sedantes puede tener efectos negativos en el desarrollo cerebral (consulte la Lista de anestésicos generales y sedantes afectados por este cambio en la etiqueta).
- Según el entendimiento de la FDA del desarrollo cerebral, los datos sugieren que los fetos de mujeres en su tercer trimestre de embarazo y niños menores a 3 años tienen más probabilidad de ser vulnerables a este efecto.
- Estudios recientes en niños sugieren que una exposición única, relativamente corta a anestésicos generales y sedantes en bebés o niños pequeños es poco probable que tenga efectos negativos sobre el comportamiento o el aprendizaje. Todavía son necesarias más investigaciones para entender por completo la manera en que los anestésicos podrían afectar el desarrollo cerebral, en especial las exposiciones más prolongadas o repetidas y en niños más vulnerables.
- Se ha demostrado que la mayor parte de los anestésicos ocasionan estos efectos negativos sobre el desarrollo cerebral en diferentes especies de animales, y no se ha demostrado que un medicamento específico sea más seguro que cualquier otro.
- Los anestésicos y sedantes son necesarios para los bebés, niños y mujeres embarazadas que requieren cirugía u otros procedimientos dolorosos y estresantes. Más aún, el dolor no tratado puede ser dañino para los niños y sus sistemas nerviosos en desarrollo.
- Los padres y cuidadores deben pedir información acerca de la cirugía o procedimiento programados, incluyendo la probable duración de la cirugía y la necesidad, en caso de que la hubiera, de repetir los procedimientos. Además, los padres deben conversar con el profesional de la salud de su hijo sobre los potenciales efectos adversos de la anestesia sobre el desarrollo cerebral y el momento adecuado para realizar los procedimientos que puedan posponerse sin poner en peligro la salud

de su hijo. Las embarazadas deben mantener conversaciones similares con su profesional de la salud.

- Entre los ejemplos de condiciones potencialmente mortales en recién nacidos y otros niños menores de 3 años que requieren cirugía que no debe posponerse se incluyen, entre otros:
  - Defectos cardíacos congénitos serios
  - Atresia esofágica, un trastorno en el cual el esófago no se desarrolla adecuadamente
  - Bloqueo intestinal o torsión de los intestinos
  - Gastrosquisis y onfalocelo, que son defectos de nacimiento de la pared abdominal
  - Hernia diafragmática, que es un defecto de nacimiento en el cual existe un orificio anormal en el diafragma
  - Lesiones pulmonares congénitas
  - Estenosis pilórica, que es el estrechamiento del orificio que va del estómago al intestino delgado
- Ejemplos de otros procedimientos comunes para condiciones que no ponen en peligro la vida en niños menores de 3 años que son necesarios y no deben posponerse son la reparación del labio leporino o paladar hendido y la cirugía para corregir testículos no descendidos en varones.
- Ejemplos de cirugías de condiciones potencialmente mortales en mujeres embarazadas que no deben posponerse incluyen, entre otros:
  - Extirpación del apéndice
  - Extirpación de la vesícula biliar
  - Reparación de una lesión traumática (por ejemplo, relacionada con un accidente automovilístico)
- Hable con el profesional de la salud de su hijo para más información o si tiene alguna pregunta o inquietud.
- Reporte al programa MedWatch de la FDA los efectos secundarios que involucren anestésicos o sedantes, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice "Comuníquese con la FDA".

### **Información adicional para profesionales de la salud**

- En estudios realizados en animales jóvenes publicados, se ha demostrado que el uso de anestésicos y sedantes que bloquean los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) y/o potencian la actividad del ácido gamma amino butírico (GABA) durante un período mayor a 3 horas aumenta la apoptosis neuronal en el cerebro resultando en déficits cognitivos a largo plazo (consulte la Lista of Anestésicos generales y sedantes afectados por este cambio en la etiqueta).
- Se han demostrado los efectos adversos sobre el desarrollo cerebral a continuación del uso de anestésicos generales y sedantes en múltiples especies animales desde gusanos planos hasta primates no humanos.
- De acuerdo con estudios en animales, los datos de recientes estudios en humanos sugieren que una exposición única y relativamente corta a anestésicos generales y

sedantes en bebés o niños pequeños es poco probable que tenga efectos negativos sobre el comportamiento o el aprendizaje. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para caracterizar por completo la manera en que la exposición temprana a los anestésicos podría afectar el desarrollo cerebral de los niños, en particular para exposiciones más prolongadas o repetidas y en niños más vulnerables.

- No se ha demostrado que un anestésico o sedante específico sea más seguro que cualquier otro.
- Según las comparaciones entre especies, la ventana de vulnerabilidad de estos cambios en el cerebro se cree está correlacionada con las exposiciones en el tercer trimestre del embarazo hasta el primer año de vida, pero pueden extenderse hasta aproximadamente 3 años en humanos. La significancia clínica de estos hallazgos no está clara.
- Algunos estudios publicados sugieren que déficits similares en la cognición y el comportamiento pueden ocurrir en niños, en particular después de exposiciones repetidas o prolongadas a anestésicos a temprana edad. Estos estudios tienen limitaciones, y no está claro si los efectos reportados se deben a los medicamentos anestésicos/de sedación, o a otros factores como la cirugía o la enfermedad subyacente.
- Las decisiones relacionadas con el momento adecuado para realizar cualquier procedimiento electivo que requiera anestesia deben tomar en cuenta los beneficios del procedimiento ponderándolos frente a los riesgos.
- Converse con los padres, cuidadores y mujeres embarazadas sobre los beneficios, riesgos y el momento adecuado y la duración de la cirugía o procedimientos que requieran anestésicos y sedantes. También converse con ellos los riesgos para la salud si no se tratan ciertas condiciones.
- Reporte al programa MedWatch de la FDA los eventos adversos que involucren anestésicos o sedantes, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice "Comuníquese con la FDA".

## **Resumen de Datos**

La FDA revisó muchos estudios de investigación publicados, incluyendo tanto datos clínicos como no clínicos.

### *Estudios no clínicos*

Revisamos estudios no clínicos publicados que demuestran que la exposición temprana a anestésicos puede producir efectos neurotóxicos adversos en diferentes especies, incluyendo nemátodos simples, ratas y primates no humanos<sup>1-20</sup>. Los estudios demuestran que el uso de anestésicos durante el periodo de rápido crecimiento cerebral o sinaptogénesis resulta en pérdida generalizada de neuronas y oligodendrocitos en el cerebro en desarrollo, y las alteraciones en morfología sináptica y la neurogénesis. Según las comparaciones entre estas especies no humanas, la ventana de vulnerabilidad de estos cambios se cree está correlacionada con las exposiciones en humanos durante el tercer trimestre del embarazo hasta el primer año de vida, pero podría extenderse hasta aproximadamente 3 años.

En primates preñados, durante el final de la gestación en el pico del desarrollo cerebral en el feto, la exposición a 24 horas de ketamina en el tercer trimestre o la exposición a 5 horas de isoflurano o 5 horas de propofol aumentó la pérdida de neuronas en el feto. En primates neonatos, la exposición a 3 horas de ketamina que produjo un leve plano quirúrgico de anestesia no aumentó la pérdida de neuronas; sin embargo, se observó la pérdida de neuronas con los regímenes de tratamiento de 24 horas de ketamina, o 5 horas o más de isoflurano más óxido nítrico o propofol. Los datos en roedores tratados con isoflurano y en primates tratados con ketamina sugieren que las pérdidas de neuronas y oligodendrocitos están asociadas con déficits cognitivos prolongados en aprendizaje y memoria. Se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos no clínicos (en animales).

### *Estudios clínicos*

También revisamos la literatura médica sobre epidemiología que investiga la asociación entre la exposición a la anestesia en la infancia y los resultados adversos en el desarrollo neurológico<sup>21-41</sup>. Los estudios se publicaron entre 2009 y 2014. Algunos estudios no encontraron una asociación entre las exposiciones pediátricas y los resultados en el desarrollo neurológico<sup>21-29</sup>, mientras que otros sí lo hicieron.<sup>30-41</sup> En particular, varios de los estudios presentan un aumento de las inquietudes en cuanto a que las exposiciones más largas o repetidas puedan contribuir a diversos problemas cognitivos y de comportamiento, incluyendo diagnósticos relacionados con el retraso en el desarrollo neurológico, discapacidades de aprendizaje y el trastorno de déficit de atención con hiperactividad.<sup>32, 33, 37, 38, 41</sup> Sin embargo, no queda claro si estas asociaciones representan un efecto de los medicamentos anestésicos en contraposición a la cirugía misma, o si son el resultado de factores de confusión no controlados relacionados con la condición subyacente u otros factores. Los estudios de observación tuvieron muchas limitaciones, incluyendo la exposición heterogénea y las definiciones y mediciones de los resultados, sesgos potenciales de selección e información, control incompleto de factores de confusión y poder estadístico insuficiente. La mayor parte de los estudios incluyeron niños expuestos a anestesia antes de los 2 a 3 años, pero los estudios tenían variaciones amplias en los grupos de edad incluidos. Algunos se enfocaron solo en recién nacidos y bebés, mientras que otros incluyeron niños con exposición a la anestesia hasta los 12 años de edad. En la mayor parte de los estudios no se pudo determinar la duración de la exposición a la anestesia.

Más recientemente, se han publicado los resultados provisionales del estudio General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia (Comparación de la Anestesia General y la Anestesia Espinal, GAS) y los resultados del estudio Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment (Evaluación de la Anestesia Pediátrica en el Neurodesarrollo, PANDA)<sup>42, 43</sup>. El estudio GAS es un estudio multicéntrico internacional, aleatorio y controlado en curso que compara los resultados del desarrollo neurológico después de la asignación aleatoria a anestesia regional bajo sedación consciente o anestesia general basada en sevoflurano en niños menores a 60 semanas pero nacidos con más de 26 semanas de gestación que requerían reparación de hernia inguinal. El resultado

primario de este estudio es el Coeficiente Intelectual en Escala Completa (IQ) de la Escala Wechsler de Inteligencia para Preescolar y Primaria, Tercera Edición (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Third Edition, WPPSI-III) a la edad de 5 años. El resultado secundario es la puntuación cognitiva compuesta de las Escalas de Desarrollo de Bebés y Niños Pequeños de Bayley III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development III) a la edad de 2 años. Los resultados iniciales de 2 años de seguimiento se publicaron en enero de 2016. Los datos se evaluaron de 238 niños tratados con anestesia regional bajo sedación consciente y 294 niños a los que se les administró anestesia general. La mediana de duración del sevoflurano en el grupo de anestesia general fue de 54 minutos. Los autores no reportaron diferencias en las puntuaciones de desarrollo de Bayley III entre los dos grupos del estudio. Sugirieron que estos datos respaldan la conclusión que la anestesia con sevoflurano de menos de 1 hora de duración no parece aumentar el riesgo de resultados adversos de desarrollo neurológico a la edad de 2 años en comparación con la anestesia regional bajo sedación consciente. El estudio GAS todavía necesita completarse para evaluar una medida del IQ del resultado principal de WPPSI-III a la edad de 5 años<sup>42</sup>.

El estudio PANDA es un estudio de cohorte de observación, comparado con hermanos, que examinó si una exposición única a la anestesia en niños saludables menores de 3 años está asociada con un aumento del riesgo de alteración global de la función cognitiva (IQ) como resultado primario, y funciones neurocognitivas de dominio específico y comportamiento anormales como resultados secundarios a las edades de 8 a 15 años.

Los niños expuestos (n=105) tuvieron un único episodio de anestesia general antes de los 3 años para cirugía electiva de hernia inguinal y tenían 36 semanas de gestación o más al nacimiento. La mediana de la duración de la anestesia en el grupo expuesto fue de 84 minutos, donde 17 niños tuvieron exposiciones de más de 2 horas. Noventa por ciento de los niños expuestos fueron varones. El grupo no expuesto (n=105) eran los hermanos biológicamente relacionados, más cercanos en edad (dentro de los 3 años) al niño expuesto, también con 36 semanas de gestación o más al nacer pero sin exposición a la anestesia antes de los 3 años de edad. El estudio reveló que los promedios de puntuación de IQ no fueron significativamente diferentes entre los hermanos expuestos y no expuestos, y ambos grupos tuvieron puntuaciones algo más altas que el promedio. No hubo diferencias significativas en las puntuaciones promedio en ninguna de las evaluaciones secundarias, si bien los niños expuestos tenían probabilidades más significativas de tener puntuaciones “de internalización” anormales en la Lista de verificación de conducta infantil. Este puede haber sido un hallazgo casual, ya que los análisis no se ajustaron por criterios de valoración múltiples<sup>43</sup>.

El estudio PANDA abordó muchas de las limitaciones de los estudios epidemiológicos previos. Sin embargo, según su diseño, el estudio no fue capaz de evaluar los efectos de las exposiciones a la anestesia prolongadas o repetidas, o los posibles efectos en subgrupos más vulnerables (por ejemplo, niños menos saludables). El estudio también puede no haber tenido suficiente poder estadístico para evaluar diferencias significativas en todos los resultados secundarios o para examinar la edad al momento de la exposición, la duración de la exposición o las diferencias de género.

El estudio PANDA, junto con los hallazgos preliminares del estudio GAS, proporcionan alguna evidencia clínica de que una exposición única, relativamente breve a edad temprana a la anestesia general en niños saludables en general no es probable que ocasione déficits clínicamente detectables en la función cognitiva global o trastornos serios de comportamiento. Estos hallazgos son consistentes con los datos en animales, que no han pronosticado un aumento del riesgo con exposiciones a la anestesia de menos de 3 horas. Sin embargo, el estudio GAS aún no ha finalizado, y es necesaria investigación adicional de alta calidad para investigar los efectos de exposiciones a la anestesia repetidas y prolongadas en niños, incluyendo las poblaciones vulnerables. La investigación también es necesaria para explorar los efectos sutiles posibles en el comportamiento, edades vulnerables de exposición, potenciales diferencias de género y variabilidad potencial entre los medicamentos anestésicos y protocolos específicos.

## Referencias

1. Brambrink AM, Back SA, Riddle A, Gong X, Moravec MD, Dissen GA, et al. Isoflurane-induced apoptosis of oligodendrocytes in the neonatal primate brain (Apoptosis inducida por el isoflurano de oligodendrocitos en el cerebro del primate neonatal). *Ann Neurol* 2012;72:525-35.
2. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, Farber NB, Smith DJ, Martin LD, et al. Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain (Neuroapoptosis inducida por ketamina en el cerebro del feto y del recién nacido del mono rhesus). *Anesthesiology* 2012;116:372-84.
3. Briner A, De Roo M, Dayer A, Muller D, Habre W, Vutskits L. Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis (Los anestésicos volátiles incrementan rápidamente la densidad de la espina dendrítica en la corteza prefrontal medial de la rata durante la sinaptogénesis). *Anesthesiology* 2010;112:546-56.
4. Briner A, Nikonenko I, De Roo M, Dayer A, Muller D, Vutskits L. Developmental Stage-dependent persistent impact of propofol anesthesia on dendritic spines in the rat medial prefrontal cortex (Etapa de desarrollo: impacto persistente dependiente del nivel de la anestesia con propofol en las espinas dendríticas en la corteza prefrontal medial de la rata). *Anesthesiology* 2011;115:282-93.
5. Creeley C, Dikranian K, Dissen G, Martin L, Olney J, Brambrink A. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain (La apoptosis de neuronas y oligodendrocitos inducida por el propofol en el cerebro del feto y del recién nacido del mono rhesus). *Br J Anaesth* 2013;110 Suppl 1:i29-38.



6. 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 (La apoptosis de neuronas y oligodendrocitos inducida por el isoflurano en el cerebro del feto del mono rhesus). *Anesthesiology* 2014;120:626-38.
7. De Roo M, Klauser P, Briner A, Nikonenko I, Mendez P, Dayer A, et al. Anesthetics rapidly promote synaptogenesis during a critical period of brain development (Los anestésicos rápidamente promueven la sinaptogénesis durante un período crítico del desarrollo cerebral). *PLoS One* 2009;4:e7043
8. Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Hanig JP, et al. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity (La ontogenia del sistema receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA) y la susceptibilidad a la neurotoxicidad). *Toxicol Sci* 2002;68:9-17.
9. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain (El bloqueo de receptores de NMDA y la neurodegeneración apóptica en el cerebro en desarrollo). *Science* 1999;283:70-4.
10. 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 (La exposición temprana a agentes anestésicos comunes ocasiona neurodegeneración generalizada en el desarrollo del cerebro de ratas y déficits de aprendizaje persistentes). *J Neurosci* 2003;23:876-82.
11. Paule MG, Li M, Allen RR, Liu F, Zou X, Hotchkiss C, et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys (La anestesia con ketamina durante la primera semana de vida puede ocasionar déficits cognitivos de larga duración en monos rhesus). *Neurotoxicol Teratol* 2011;33:220-30.
12. Scallet AC, Schmued LC, Slikker W Jr, Grunberg N, Faustino PJ, Davis H, et al. Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons (Neurotoxicidad en el desarrollo de la ketamina: confirmación morfométrica, parámetros de exposición y múltiples marcas fluorescentes de neuronas apópticas). *Toxicol Sci* 2004;81:364-70.
13. Slikker W Jr, Zou X, Hotchkiss CE, Divine RL, Sadovova N, Twaddle NC, et al. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey (Muerte de

neuronas inducida por la ketamina en el mono Rhesus perinatal). *Toxicol Sci* 2007;98:145-58.

14. Stefovská VG, Uckermann O, Czuczwar M, Smitka M, Czuczwar P, Kis J, et al. Sedative and anticonvulsant drugs suppress postnatal neurogenesis (Sedantes y anticonvulsivos suprimen la neurogénesis postnatal). *Ann Neurol* 2008;64:434-45.
15. Stratmann G, Sall JW, May LD, Bell JS, Magnusson KR, Rau V, et al. Isoflurane differentially affects neurogenesis and long-term neurocognitive function in 60-day-old and 7-day-old rats (El isoflurano afecta en forma diferencial la neurogénesis y la función neurocognitiva de largo plazo en ratas de 60 días y 7 días). *Anesthesiology* 2009;110:834-48.
16. Wagner M, Ryu YK, Smith SC, Patel P, Mintz CD. Review: effects of anesthetics on brain circuit formation (Revisión: efectos de los anestésicos en la formación de circuitos cerebrales). *J Neurosurg Anesthesiol* 2014;26:358-62.
17. Zhu C, Gao J, Karlsson N, Li Q, Zhang Y, Huang Z, et al. Isoflurane anesthesia induced persistent, progressive memory impairment, caused a loss of neural stem cells, and reduced neurogenesis in young, but not adult, rodents (La anestesia con isoflurano indujo alteraciones persistentes y progresivas a la memoria, ocasionó una pérdida de células madre neuronales, y redujo la neurogénesis en roedores jóvenes, pero no en adultos). *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1017-30.
18. Zou X, Liu F, Zhang X, Patterson TA, Callicott R, Liu S, et al. Inhalation anesthetic-induced neuronal damage in the developing rhesus monkey (Inhalación de anestésicos-daño neuronal inducido en el mono rhesus en desarrollo). *Neurotoxicol Teratol* 2011;33:592-7.
19. Zou X, Patterson TA, Divine RL, Sadovova N, Zhang X, Hanig JP, et al. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain (La exposición prolongada a la ketamina aumenta la neurodegeneración en el cerebro del mono en desarrollo). *Int J Dev Neurosci* 2009;27:727-31.
20. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship (Anestesia y rendimiento cognitivo en niños: sin evidencia de relación causal). *Twin Res Hum Genet* 2009;12:246-53.
21. Bong CL, Allen JC, Kim JT. The effects of exposure to general anesthesia in infancy on academic performance at age 12 (Los efectos de la exposición a anestesia general en la infancia sobre el rendimiento académico a la edad de 12 años). *Anesth Analg* 2013;117:1419-28.

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 (Resultado cognitivo y motriz en edad escolar en los niños con obstrucciones intestinales tratadas quirúrgicamente en el período neonatal). *Early Hum Dev* 2013;89:181-5.
23. Fan Q, Cai Y, Chen K, Li W. Prognostic study of sevoflurane-based general anesthesia on cognitive function in children (Estudio de pronóstico de la anestesia general basada en sevoflurano sobre la función cognitiva en niños). *J Anesth* 2013;27:493-9.
24. Filan PM, Hunt RW, Anderson PJ, Doyle LW, Inder TE. Neurologic outcomes in very preterm infants undergoing surgery (Resultados neurológicos en niños muy prematuros sometidos a cirugía). *J Pediatr* 2012;160:409-14.
25. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, Pedersen DA, Murray JC, Morton NS, et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study (Rendimiento académico en la adolescencia después de reparación de hernia inguinal en la infancia: un estudio de cohorte en todo el país). *Anesthesiology* 2011;114:1076-85.
26. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, Morton NS, Christensen K. *Paediatr Anaesth* 2013;23:883-90.
27. 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 (Exposición a la anestesia general a temprana edad y el riesgo de desarrollo del trastorno de déficit de atención/hiperactividad: un estudio de cohortes retrospectivo en todo el país). *Paediatr Anaesth* 2014;24:741-8.
28. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, Veenhuizen M, Bruens M, Sinnema G, et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure (Comportamiento y desarrollo en los niños y la edad de la primera exposición a la anestesia). *Anesthesiology* 2009;110:805-12.
29. Yang HK, Chungh DS, Hwang JM. The effect of general anesthesia and strabismus surgery on the intellectual abilities of children: a pilot study (El efecto de la anestesia general y la cirugía de estrabismo sobre las capacidades intelectuales de los niños: un estudio piloto). *Am J Ophthalmol* 2012;153:609-13.
30. 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? (¿Están la anestesia y la cirugía en la infancia relacionadas con el rendimiento académico modificado durante la infancia?) *Anesthesiology* 2012;117:494-503.

31. 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 (Un estudio de cohorte retrospectivo de la relación de la anestesia y la cirugía de corrección de hernia con los trastornos de desarrollo y comportamiento en niños pequeños). *J Neurosurg Anesthesiol* 2009;21:286-91.
32. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort (Exposición en la infancia temprana a la anestesia y el riesgo de trastornos de desarrollo y comportamiento en un estudio de cohorte de nacimiento de hermanos). *Anesth Analg* 2011;113:1143-51.
33. 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 (Resultados cognitivos y conductuales después de la exposición temprana a la anestesia y cirugía). *Pediatrics* 2011;128:e1053-61.
34. 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 (Diferencias en el largo plazo en el lenguaje y función cognitiva después de la exposición a la anestesia en la infancia). *Pediatrics* 2012;130:e476-85.
35. 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 (Análisis comparativo de las mediciones de resultados utilizados al examinar los efectos en el desarrollo neurológico de la exposición a la anestesia durante la infancia temprana). *Anesthesiology* 2014;120:1319-32.
36. Morriss FH Jr, Saha S, Bell EF, Colaizy TT, Stoll BJ, Hintz SR, et al. Surgery and neurodevelopmental outcome of very low-birth-weight infants (Cirugía y resultados en el desarrollo neurológico de bebés con muy bajo peso al nacer). *JAMA Pediatr* 2014;168:746-54.
37. 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 (Duración de la exposición a

cirugía de bóveda craneal: relaciones con el desarrollo neurológico entre niños con craneosinostosis de sutura única). *Paediatr Anaesth* 2012;22:1053-61.

38. 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 (Trastorno de hiperactividad/déficit de atención después de la exposición temprana a procedimientos que requieren anestesia general). *Mayo Clin Proc* 2012;87:120-9.
39. Walker K, Halliday R, Holland AJ, Karskens C, Badawi N. Early developmental outcome of infants with infantile hypertrophic pyloric stenosis (Resultados en el desarrollo temprano de bebés con estenosis pilórica hipertrófica infantil). *J Pediatr Surg* 2010;45:2369-72.
40. Walker K, Badawi N, Halliday R, Stewart J, Sholler GF, Winlaw DS, et al. Early developmental outcomes following major noncardiac and cardiac surgery in term infants: a population-based study (Resultados en el desarrollo temprano después de cirugía mayor cardíaca y no cardíaca en bebés nacidos a término: un estudio basado en la población). *J Pediatr* 2012;161:748-752.
41. 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 (Exposición temprana a la anestesia y discapacidades de aprendizaje en un estudio de cohorte de nacimiento basado en la población). *Anesthesiology* 2009;110:796-804.
42. 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 (Resultado en el desarrollo neurológico a los 2 años de edad después de anestesia general y anestesia regional bajo sedación en la infancia (GAS): un estudio multicéntrico internacional, controlado, de asignación aleatoria). *Lancet* 2016;387:239-50.
43. 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 (Asociación entre una única exposición a la anestesia general antes de los 36 meses de edad y los resultados neurocognitivos en la infancia posterior). *JAMA* 2016;315:2312-20.

## Información relacionada

Anestesia pediátrica

SmartTots ([Estrategias para Mitigar la Neurotoxicidad Relacionada con la Anestesia en los Niños Pequeños](#))

El proceso de revisión de medicamentos de la FDA: asegurar la seguridad y eficacia de los medicamentos ([The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective](#))

Pensarlo bien: el manejo de los beneficios y riesgos de los medicamentos ([Think It Through: Managing the Benefits and Risks of Medicines](#))

Comités Asesores: fundamentales para el proceso de revisión de productos de la FDA (Advisory Committees: Critical to the FDA's Product Review Process)

La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualesquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov).

### *Contáctenos*

#### **Para informar de un problema serio**

1-800-332-1088  
1-800-FDA-0178 Fax

[MedWatch Online](#)

**Correo normal:** Use el formulario pre franqueado [FDA Form 3500](#)

**Enviar por correo a:** MedWatch 5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857