

Neurotoxicidad de la anestesia general, niños menores de 3 años y la FDA: ¿cuál es el alcance de la alarma?

El pasado 14 de diciembre de 2016, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos emitió un aviso de seguridad alertando de “que el uso prolongado o repetido de anestesia general o sedación durante cirugías o procedimientos en niños menores de 3 años de edad o en mujeres en el tercer trimestre del embarazo *puede* afectar al posterior desarrollo cerebral de los niños”. La FDA define como prolongada aquella duración que exceda las 3 horas.

Dicha alerta debe ser ahora incluida en el etiquetado de once fármacos anestésicos de uso común (desflurano, etomidato, halotano, isoflurano, ketamina, lorazepam, metohexital, midazolam, pentobarbital, propofol y sevoflurano).

Además, esta advertencia obliga a los profesionales sanitarios estadounidenses a considerar conjuntamente con los familiares del niño (o con la propia embarazada) dicho riesgo y compararlo con los beneficios esperables de la intervención o procedimiento propuesto y, así, determinar el momento óptimo para llevar a cabo la realización de los mismos (1).

El tratamiento farmacológico del dolor infantil abarca no solo el dolor crónico sino también el dolor agudo, incluyendo el dolor por procedimientos dolorosos en los que estos fármacos se usan diariamente (2) en quirófanos, unidades de críticos pediátricas y neonatales, salas de urgencias y en unidades de dolor infantiles. Por este motivo, e independientemente de otras acciones conjuntas de las diversas sociedades científicas interesadas por el estudio y tratamiento del dolor infantil, parecía conveniente que la Sociedad Española del Dolor, a través de su recién creado Grupo de Trabajo de Dolor Infantil, se pronunciara sobre esta cuestión: ¿qué consecuencias se derivarán a partir de ahora cuando tengamos que utilizar estos fármacos en estos pacientes?

La comunicación de la FDA ha generado el suficiente interés científico como para encabezar un reciente editorial del *New England Journal of Medicine* llamando a una reflexión sobre el tema que evite interpretaciones “inadecuadas” que provoquen una indebida demora o abstención del necesario tratamiento de los pacientes pediátricos (3).

No cabe duda de que la respuesta tiene vertientes tanto científicas como legales, y finalmente éticas, que revisamos a continuación.

CONSIDERACIONES CIENTÍFICAS

Las sospechas (generadas, una vez más, por el azar y la serendipia) de neurotoxicidad por anestésicos generales y sedantes en el desarrollo cerebral humano han sido confirmadas de un modo abrumador por estudios preclínicos en animales jóvenes desde hace más de diez años (4). Los mencionados agentes hipnóticos provocan, mediante la activación de los receptores GABA (ácido gamma-amino butírico) y NMDA (n-metil-D-aspartato), cambios en la regulación de los canales de calcio intracelular, en las reacciones oxidativas intraneuronales y, por lo tanto, un daño mito-

condrial que induce la activación de la microglía con la destrucción final de neuronas. La evidencia científica que aportan tales estudios es crucial para autorizar, o en su caso modificar, las condiciones de uso de los medicamentos destinados a los niños. Ahora bien, de la misma manera que la ausencia de efectos adversos en animales jóvenes no implica que estos no se puedan producir en los niños, tampoco puede inferirse, sin más, que la observación de determinados efectos graves en animales se vayan a producir con total seguridad en los niños. Por ejemplo, en su momento se vio que las ratas no toleran la penicilina (5), causando graves efectos con resultados letales, y si este dato se hubiera considerado de manera aislada nunca se habrían ensayado los antibióticos en humanos. Más allá de la edad, las diferencias inter-especies marcan importantes diferencias entre roedores y no roedores (como perros, monos) y los propios humanos. En concreto, la cronobiología del desarrollo neuronal y de la neurogénesis muestra importantes diferencias entre los humanos y el resto de especies. Tampoco se conocen con exactitud las equivalencias entre las concentraciones telespiratorias o las dosis empleadas de anestésicos en las diferentes especies animales, pudiendo ser consideradas las empleadas en el laboratorio muy alejadas de las empleadas en clínica humana (6).

Por este motivo, a pesar del nivel predictivo de estos estudios experimentales, siempre es necesaria la confirmación de los mismos por estudios clínicos. Los estudios clínicos que se han llevado a cabo hasta el momento no han conseguido corroborar, en absoluto, esta neurotoxicidad clínica de los anestésicos-sedantes. La mayoría de niños nacidos a partir de la década de los 60 recibieron anestesia vía placentaria a través de la madre en el momento de la sedación del parto y no parece que la población nacida a partir de entonces presente menores habilidades cognitivas o trastornos de comportamiento con respecto a generaciones previas. Sí que existen varios estudios observacionales que relacionan disfunciones cognitivas leves (en la capacidad de aprendizaje o de lectura, o en un menor rendimiento académico) con antecedentes quirúrgicos y de anestesia en edades precoces. Sin embargo, existen varios factores de confusión a considerar, ya que es posible que el mismo estrés y trauma perioperatorios también pudieran contribuir al daño neurológico por reorganización de neuronas derivado de la neuroplasticidad (7). Otros factores de riesgo añadido, como prematuridad, patologías previas o patologías concomitantes, pueden ser desencadenantes de dichos efectos adversos. Para intentar solventar estos posibles factores de confusión se han realizado estudios prospectivos controlados multicéntricos como el estudio GAS (8) (comparando pacientes prematuros neonatales con anestesia general frente a anestesia regional espinal) o el estudio PANDA (9) (comparando pacientes operados antes de los 3 años con sus hermanos), y ambos concluyen que la anestesia general aislada de duración no prolongada incluso en edades muy precoces es absolutamente segura desde el punto de vista neurocognitivo. No existen todavía metanálisis clínicos concluyentes que agrupen todas las investigaciones y proporcionen un nivel definitivo de objetividad.

A pesar de la falta de evidencia clínica y, en caso de que la advertencia se traslade también a las respectivas fichas técnicas en España, cabrá distinguir nuevas situaciones clínicas en los pacientes pediátricos menores de 3 años: 1) en una primera situación, en la que se prevé un uso breve o único de la anestesia o sedación, la actuación del anestesiólogo no se verá afectada por lo introducido en el prospecto o ficha técnica, y 2) en una segunda situación, en la que se prevé un uso prolongado o repetido de la anestesia-sedación, en cuyo caso habría que valorar si es posible usar técnicas anestésicas en las que no participen 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 postponer la cirugía (poco probable en la mayoría de los casos valorando la relación beneficio/riesgo, informando a los padres, haciéndolo constar en la historia clínica y eligiendo, finalmente, la opción más adecuada para el niño. Si no fuera posible posponer la cirugía-procedimiento ni usar otra técnica anestésica, y se prevé que el niño va a precisar múltiples anestésicos o de forma muy prolongada y tiene menos de 3 años, se podría utilizar una técnica convencional usando los agentes implicados como “uso excepcional” que está ya regulado legalmente en España por el Real Decreto 1015/2009 (ver más adelante), aunque adoptando todas las posibles medidas para paliar dicho efecto (10).

CONSIDERACIONES LEGALES

En primer lugar, son las agencias reguladoras las que se encargan de autorizar la comercialización de los medicamentos, así como de velar por que los mismos sean seguros y eficaces durante su vigencia en el mercado (por ejemplo, la *Food and Drug Administration* [FDA] en EE. UU., la *European Medicines Agency* [EMA] o la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* [PMDA] en Japón), y 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 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 Agencia Española del Medicamento (como en notas informativas, circulares, etc.) y atenerse a las mismas, al amparo del Real Decreto 1015/2009, 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 (11). En su articulado dispone que es posible emplear los medicamentos al margen de lo redactado en la ficha técnica si se trata de un uso excepcional del medicamento o en situaciones de 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 1015/2009 centra la responsabilidad en los médicos prescriptores, quienes deberán justificar la necesidad de este empleo distinto de lo autorizado, informar al paciente (a los padres 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 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 Agencia Española del Medicamento ni tampoco sería exigible un dictamen favorable del comité ético del centro sanitario (que sería totalmente distinto del “uso compasivo” regulado en la misma norma) (12).

Con todo ello, ante una hipotética denuncia médico-legal en que se vinculase la aparición de un efecto adverso sobre el desarrollo cognitivo del paciente con la exposición previa, repetida o prolongada, a los anestésicos hipnóticos mencionados, legalmente habría que distinguir dos situaciones temporales. Primera, si la denuncia se formulase con relación a un momento temporal en el que todavía las autoridades españolas no habían incluido tal advertencia en las fichas técnicas de los anestésicos, dado que en el momento en que se produjo el daño se actuó de conformidad con lo previsto en las mismas, es decir, conforme al conocimiento científico actual, no cabría argumentar esta advertencia puesto que nuestro ordenamiento jurídico no permite condenar en base a hechos o datos conocidos posteriormente y aplicarlos con carácter retroactivo

(esto que se aplica a las leyes, también se aplica al estado de conocimiento de la ciencia para enjuiciar los casos). Y segunda, en el caso de que 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 solución.

Además, lo más probable es que con la inclusión de esta advertencia, los hospitales y servicios adopten protocolos de actuación para 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* (es decir, se trataba un uso excepcional, no existían alternativas terapéuticas y su empleo estaba 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).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El principio de “beneficencia” obliga a evitar el dolor o el estrés en un niño (bien por cirugía o por procedimientos diagnósticos). Se sabe que el dolor no tratado puede ser nocivo para el sistema nervioso en desarrollo del niño (por la neuroplasticidad cerebral, en cuya virtud puede ocasionar a largo plazo una hiperalgesia de por vida) (13). Emplear un medicamento de forma prolongada o repetida porque así lo exige la patología del paciente sin que exista otra alternativa terapéutica resultaría conforme a la *lex artis* (buena práctica médica según el estado de conocimiento actual de la ciencia). De hecho, varias sociedades científicas, incluyendo la *American Academy of Pediatrics*, la *American Surgical Pediatric Association*, la *American Society of Anesthesiologists*, la *International Anesthesia Research Society*, la *Society for Pediatric Anesthesia* o la *Society for Pediatric Pain Medicine*, entre otras, se han pronunciado en estos términos de evitar postponer o retrasar irresponsablemente tratamientos o diagnósticos necesarios (14).

Pero también hay que considerar el principio de “no maleficencia” y, ante la fundada sospecha clínica de posible neurotoxicidad, se deberá seguir estudiando para dilucidar el alcance y los efectos a largo plazo de dicha práctica anestésica (riesgo etario, tiempo de exposición, tipo de anestésico, condiciones previas de los niños, dosis crítica, etc.). Está claro que lo que sí resultaría una mala praxis sería el desconocer completamente los posibles efectos adversos de los medicamentos y emplearlos sin adoptar ninguna precaución. Por este motivo parece muy conveniente el advertir de alguna forma a los facultativos y, por ello, es muy posible que la EMA y la propia Agencia Española del Medicamento se pronuncien en un sentido similar a la FDA en aras a procurar la seguridad de los pacientes.

Igualmente será de “justicia” que todos los pacientes tengan las mismas oportunidades de tratamiento. En este sentido, algunos pacientes podrían verse discriminados si no son atendidos en hospitales que ofrezcan una asistencia especializada por anestesiólogos pediátricos (con mayor experiencia o competencia en técnicas de anestesia basada en analgesia regional o en analgesia opiácea) que manejen con mayor facilidad opciones que minimicen o eviten el empleo de los fármacos implicados.

Finalmente, la adecuada “autonomía” de los pacientes y familiares deberá ser preservada. Para ello será fundamental una detallada y completa información acerca de las opciones realmente disponibles, teniendo en cuenta las circunstancias del paciente, asumiendo los riesgos razonables, recabando el consentimiento informado, anotándolo en la historia clínica y sin dejar de cumplir todos los requisitos legales vigentes.

Esperamos que estas consideraciones sean de utilidad para enfrentar un problema científico-técnico de primera magnitud por la responsabilidad que tenemos los distintos facultativos implicados en la salud actual y futura de nuestros pequeños pacientes.

F. Reinoso-Barbero¹, M. A. Peiré-García², J. Miró¹, L. M. Torres³ y D. Contreras⁴
¹Grupo de Dolor Infantil de la Sociedad Española del Dolor. ²Representante española de la "The European Society for Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology".
³Director de la Revista de la Sociedad Española del Dolor. ⁴Presidente Pasado de la Sociedad Española del Dolor. España

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>.
2. Alonso M, Builes L, Morán P, Ortega A, Fernández E, Reinoso-Barbero F. Clinical experience with desflurane for paediatric anaesthesia outside the operating room. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2017;64(1):6-12. DOI: 10.1016/j.redar.2016.04.007.
3. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and Developing Brains -Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med* 2017;376(10):905-7. DOI: 10.1056/NEJMp1700196.
4. Pinyavat T, Warner DO, Flick RP, McCann ME, Andropoulos DB, Hu D, et al. Summary of the update session on clinical neurotoxicity studies. *J Neurosurg Anesthesiol* 2016;28(4):356-60.
5. Dunnick JK, Elwell MR. Toxicity studies of amphetamine sulfate, ampicillin trihydrate, codeine, 8-methoxypsoralen, alpha-methyl dopa, penicillin VK and propantheline bromide in rats and mice. *Toxicology* 1989;56(2):123-36.
6. Sanders RD, Hassell J, Davidson AJ, Robertson NJ, Ma D. Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update. *Br J Anaesth* 2013;110(Suppl. 1):i53-72. DOI: 10.1093/bja/aet054.
7. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(7):507-20.
8. 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(10015):239-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00608-X.
9. 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(21):2312-20. DOI: 10.1001/jama.2016.6967.
10. Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado* n° 174, Sec. I, Pág. 60904, 20 de julio de 2009.
11. Stafford RS. Regulating off label drug use. Rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008;358(14):1427-9. DOI: 10.1056/NEJMp0802107.
12. Blanco Reina E. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo y usos off label. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* 2012;10(1):43-9.
13. Schwaller F, Fitzgerald M. The consequences of pain in early life: injury-induced plasticity in developing pain pathways. *Eur J Neurosci* 2014;39(3):344-52. DOI: 10.1111/ejn.12414.
14. samrttots.org/wp-content/uploads/2017/01/response-to-FDA-12-16-Statementv4.pdf