

## Neuroapoptosis: implicaciones para las técnicas de anestesia regional

Dra. Guadalupe Zaragoza-Lemus,\* Dra. Ana Luisa Gonzáles-Pérez\*\*

\* Anestesióloga, Algóloga, Postgrado en Anestesia Regional. Instituto Nacional de Rehabilitación.

\*\* Anestesióloga, Postgrado en Anestesia Regional.

### NEUROAPOPTOSIS

La neuroapoptosis es un término tan reciente que no existe en el Diccionario de la Real Academia. Se compone de dos raíces, neuro del griego nervio y sistema nervioso; y apoptosis: *Biol.* Modalidad específica de muerte celular programada que participa en el control del desarrollo y del crecimiento celular. Existe evidencia de que los agentes anestésicos inducen neuroapoptosis. Los orígenes de este debate se remontan a 1953, cuando Eckenhoff y colegas, reportaron<sup>(1)</sup> en el AMA datos de daño celular a partir del Bloqueo de NMDA y del  $\gamma$  ácido aminobutírico. Subsecuentemente, su grupo y otros demostraron que muchos anestésicos, incluyendo el óxido nitroso, isoflurano, parecen inducir cambios de apoptosis en neuronas particularmente de cerebros roedores infantiles. Existen al menos dos mecanismos posibles de lesión pro-apoptótica y/o lesión neuronal. El primero es que el bloqueo del receptor por fármacos anestésicos disminuye la estimulación trófica en un punto crítico del tiempo, llevando a la inducción de programas de muerte celular (análogos a los efectos de privación del factor de crecimiento en una variedad de tipos de células). El segundo mecanismo es el bloqueo transitorio del Receptor causado por los fármacos anestésicos, una vez desbloqueadas, inician un significativo aumento en la actividad de NMDA y  $\gamma$  ácido aminobutírico que resulta en un incremento de la neurotoxicidad excitatoria.

En el año 2008 la revista *Anaesthesia-Analgesia* publicó siete artículos relacionados con el tema<sup>(2-4)</sup>, posteriores publicaciones se refieren a los anestésicos volátiles, tal como isoflurano, que son ampliamente usados en infantes y neonatos. La neurodegeneración y el detrimento neurocognitivo después de la exposición a isoflurano, midazolam y óxido nitroso en ratas recién nacidas; mediante exámenes sangui-

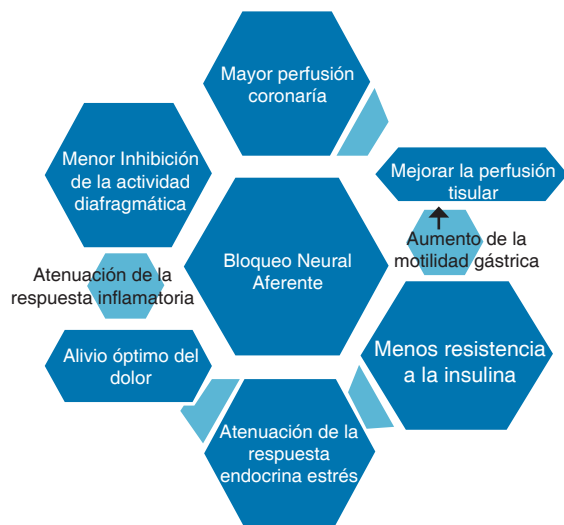
neos de glucosa cerebral influyen sobre la viabilidad de las neuronas, la actividad locomotora espontánea, así como el aprendizaje espacial y memoria de las ratas.

El año 2009, marca la entrada de los primeros estudios retrospectivos en humanos y el inicio de estudios importantes tanto por la FDA: el grupo de estudio PANDAS (*Pediatric Anesthesia Neuro Developmental Assessment Study*), el grupo multiinstitucional liderado por un equipo de la Columbia University; GAS, (*General Anesthesia Study*), un Grupo International Multi-Institutional Effort in Australia, Canada, Italy, the United Kingdom, y el de los United States (US)<sup>(4)</sup>. Y el estudio MASK (Mayo Safety in Kids) con marcadores fenotípicos, pendientes todos de resultados.

Para 2012, la revista *Pediatric Anesthesia* publica su posición después de seis años de los primeros reportes asumiendo que es un hecho innegable que la asociación es cierta, al menos en parte, debido a factores aparte de la anestesia, tales como la coexistencia de patología o el efecto de la cirugía en sí. Otros estudios clínicos no han encontrado evidencia de una asociación entre la cirugía y el resultado. También estos estudios no están exentos de limitaciones. Por lo tanto, sigue siendo poco claro cuál es el papel que juega realmente la exposición de anestesia en la infancia en la determinación de resultados neuroconductuales. Hasta la fecha, los estudios no pueden ni confirmar ni descartar que la anestesia desempeña un papel<sup>(5)</sup>.

Olsen y colaboradores publican, en el 2013, las diferencias y perfiles de cada anestésico en términos de toxicidad, así como separa la evidencia actual animal de la humana y sus Implicaciones no sólo Clínicas sino como un Asunto Epidemio-Socio-Económico de Salud. Todos los artículos publican Estrategias de Neuroprotección: las cuales recomiendan fuertemente incrementar las técnicas de Anestesia Regional, además de otras medidas<sup>(6)</sup>.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>



**Figura 1.** Beneficios de las técnicas de anestesia regional.

Para inicios de este año, *Anesthesiology*<sup>(9)</sup> publica que la anestesia con isoflurano durante cinco horas causa muerte en las neuronas y oligodendrocitos en la semana de G120 del cerebro fetal del primate más fenotípicamente relacionado con el ser humano. En el cerebro fetal, como previamente habían encontrado estos autores, en el cerebro neonatal, los oligodendrocitos están vulnerables cuando exactamente alcanzan la adecuada mielinización. El potencial neurotóxico del isoflurano incrementa entre el tercer trimestre y el período neonatal en el cerebro del NPH<sup>(9)</sup>.

### INCREMENTAR LAS TÉCNICAS DE ANESTESIA REGIONAL

Las técnicas de anestesia regional están conformadas por bloqueos epidurales, espinales, de plexos, nervios periféricos o infiltración de anestésicos locales. Todas estas técnicas se asocian con ventajas fisiológicas reconocidas. Todas estas técni-

**Cuadro I.** Resumen de las recomendaciones de neuroprotección en niños y adultos<sup>(7)</sup>.

1. Brindar analgesia adecuada, incluyendo la anestesia general, según sea necesario, a los pacientes de todas las edades.
2. Realizar procedimientos usando AG sólo que sea absolutamente necesario, particularmente en niños jóvenes.
3. Minimizar la duración de la AG tanto como sea posible, particularmente en niños jóvenes.
4. Considerar alternativas a la AG tanto como sea posible, particularmente en niños jóvenes.
5. Considerar el diferimiento de los procedimientos electivos tanto como sea apropiado, especialmente en niños jóvenes.
6. Alentar los esfuerzos en curso para recabar nuevos datos.

**Cuadro II.** Impacto de los beneficios clínicos de la anestesia regional<sup>(10)</sup>.

Elementos	Impacto positivo de la anestesia y analgesia regional.	Impacto mínimo o negativo de la anestesia y analgesia regional
Atenuación de la respuesta metabólica y endocrina al trauma quirúrgico	En cirugía abierta, el bloqueo neural necesita establecerse antes de la incisión quirúrgica y permanecer al menos 48 horas.	En presencia de cirugía mínima invasiva, la magnitud de la modulación de la respuesta al trauma puede reducirse bajo AR.
Modulación de los cambios inflamatorios	Efecto de los AL sobre los marcadores de la respuesta inflamatoria: proteína C reactiva e interleucina 6.	Mínimos efectos cuando se usan las técnicas de AR.
Objetivo dirigido al balance de fluidos intravenosos	www.medigraphic.com	La hipotensión arterial como consecuencia del bloqueo neuronal puede mitigarse con el riesgo de sobrecarga de fluidos intravenosos.
Mantenimiento de la normotermia	El bloqueo neuronal atenúa la respuesta del temblor en la parte de desaferentación del cuerpo. La hipotermia puede corregirse con la aplicación de calor externo en el área de vasodilatación.	El bloqueo simpático favorece la pérdida de calor del cuerpo llevando a hipotermia.

## Continuación del cuadro II.

Ingesta oral temprana	La preservación de la mucosa gástrica debido al efecto opioide escaso de los AL, la ingesta oral se facilita. Facilita la utilización de glucosa por disminución de la resistencia a la insulina.	
Despertar más rápido que en AG	Con el bloqueo del segmento neural apropiado, disminuyen los requerimientos de agentes inhalados y de inducción y disminuye la necesidad de relajantes musculares.	
Mantenimiento de la buena perfusión y oxigenación tisular	Aumento de la vasodilatación periférica e incremento de la perfusión tisular profunda y superficial. Menor inhibición diafragmática con mejor expansión torácica. Disminución del Mistmach de V/Q.	
Analgesia multimodal	Efecto sinergista y aumento de la analgesia sobre la deambulación.	
Profilaxis en trombosis venosa profunda	El bloqueo de conducción causa vasodilatación y perfusión tisular.	El riesgo de hematoma espinal con bloqueos de conducción pueden ocurrir. Necesidad de vigilancia para un posible cambio en estatus neurológico
Retorno temprano de la función intestinal	La motilidad gástrica facilitada por cualquiera, ya sea bloqueo neural o efecto antiinflamatorio efectos de los AL.	
Ingesta oral temprana	La preservación de la mucosa gástrica debido al efecto opioide escaso de los AL, la ingesta oral se facilita. Facilita la utilización de glucosa por disminución de la resistencia a la insulina.	
Control de la náusea y vómito postoperatorio	Menos requerimientos de opioides se relacionan con menos náusea y vómito	
Movilización temprana	El bloqueo neuronal a nivel torácico o la infiltración/infusión de anestésico local en las heridas evita el bloqueo motor de las extremidades.	

cas ofrecen condiciones óptimas de éxito en los procedimientos quirúrgicos mayores y menores, así como ambulatorios, que acelera la rehabilitación quirúrgica<sup>(2,3)</sup>. Basados en los reportes, existen efectos fisiológicos de la AR sobre varias funciones orgánicas con impacto clínico. De la literatura publicada, hay una fuerte indicación que en la mayoría de las circunstancias, tanto bloqueos centrales y periféricos, tienen un efecto positivo y, por lo tanto, contribuyen a mejorar los resultados. Esto podría

ser aún difícil de determinar, como una sola intervención tal como la AR puede tener un impacto sobre los resultados; entonces, es necesario considerar a la AR más como una modalidad terapéutica dirigida a limitar la disfunción orgánica (cerebral) en el contexto de stress quirúrgico.

Sin embargo, deseamos hacer enfatizar que otros componentes asociados con la práctica anestésica y quirúrgica tradicional tienen que ser revisados para facilitar los efectos

**Cuadro III.** Programas quirúrgicos que incluyen técnicas de anestesia regional<sup>(10)</sup>.

Tipo de cirugía	Acceso	Técnica regional	LOS	Referencia
Resección colorrectal	Laparotomía y laparoscopia	Epidural torácica Infusión de AL en la herida, lidocaína Iv, o bloqueo TAP	2-4 días	33-45
Reparación de hernia	Abierta	Infiltración local + INB	2-4 horas	46-47
Cirugía torácica	Toracotomía	Epidural torácica	1-4 días	48-50
Cirugía esofágica	Laparotomía	Epidural torácica	3-5 días	51-54
Cirugía aórtica abierta	Laparotomía	Epidural torácica	2-4 días	55-57
Nefrectomía	Laparoscopia-Laparotomía	Epidural torácica	2-4 días	58
Artroplastía de cadera y rodilla	Incisión quirúrgica	Bloqueos de nervios periféricos: femoral, ciático, Infiltración periarticular	1-3 días	59-63

positivos de la anestesia regional y los componentes que mejoran la rehabilitación.

Por ejemplo, revisar la práctica de ayuno preoperatorio, limpieza del intestino, y el retiro temprano del catéter urinario catheters y drenajes han demostrado tener un positivo impacto en la evolución del paciente<sup>(11)</sup>.

## CONCLUSIÓN

El futuro de la anestesia regional es aun de mayor expansión, ya que brinda un efecto positivo sobre la fisiopatología perioperatoria en términos de la metodología de la neuroprotección.

## REFERENCIAS

- Eckenhoff JE. Relationship of anesthesia to postoperative personality changes in children. *AMA Am J Dis Child*. 1953;86:587-591.
- Jevtovic-Todorovic V, Olney JW. PRO: anesthesia-induced developmental neuroapoptosis: status of the evidence. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106:1659-1663.
- Degos V, Loron G, Mantz J, Gressens P. Neuroprotective strategies for the neonatal brain. *Anesth Analg*. 2008;106:1670-1680.
- Loepke AE, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg*. 2008;106:1681-1707.
- Hays SR, Deshpande JK. Newly postulated neurodevelopmental risks of pediatric anesthesia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11:205-210.
- Davidson AJ. Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance. *Pediatric Anesthesia*. 2011;21:716-721.
- Olsen EA, Brambrink AM. Anesthetic neurotoxicity in the newborn and infant. *Current Opinion in Anesthesia*. 2013;26.
- Hays SR, Deshpande JK. Newly postulated neurodevelopmental risks of pediatric anesthesia: theories that could rock our world. *The Journal of Urology*. 2013;189:1222-1228.
- Creeley CE, Dikranian KT, Dissen GA, Back SA, Olney JW, Brambrink AM. Isoflurane-induced apoptosis of neurons and oligodendrocytes in the fetal rhesus macaque brain. *Anesthesiology*. 2014;120:626-638.
- Carli F, Kehlet H, Baldini G, Steel A, McRae K, Slinger P et al. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36:63-72.
- Carli et al. Regional anesthesia and pain medicine. 2011;36.

www.medigraphic.org.mx