



Biología molecular de la disfunción cognitiva postoperatoria

Dr. Manuel Méndez-Beltrán*

* Fundación Clínica Médica Sur.

La disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO), es una complicación no poco común del proceso anestésico. Puede ser diagnosticada y evaluada en forma confiable posterior a la anestesia. Aunque en el ámbito de la cirugía cardíaca esta complicación se presenta más comúnmente, todo evento anestésico, independientemente del tipo de cirugía puede conducir a esta situación.

La DCPO puede presentarse en forma temprana (en la sala de recuperación), no obstante, puede considerarse como fuera del espectro de evolución de la DCPO «tardía» ya que puede estar más relacionada con los efectos farmacológicos residuales, alteraciones fisiológicas y con el estrés. Con DCPO nos referimos a la alteración que se presenta, comúnmente en tres, doce meses o años posteriores al acto anestésico. Como en muchas complicaciones en anestesia, la DCPO está relacionada con condiciones preexistentes en el paciente, en este caso con alteraciones cognitivas previas a la anestesia. Un aspecto resaltante de esta condición es que muchos pacientes se consideran «normales», no obstante, no han sido evaluados apropiadamente desde el punto de vista psicológico. Hasta un tercio de los pacientes clasificados preoperatoriamente como «normales» sometidos a cirugía cardiovascular pueden desarrollar DCPO. Cuando se aplican herramientas apropiadas puede identificarse este tercio de pacientes con una condición preexistente de alteración que va de leve a moderada.

La DCPO está caracterizada por diversas manifestaciones neuropsicológicas en donde predomina un pensamiento desorganizado, alteraciones de la memoria y la atención y diversos niveles de alteración de la conciencia. Suele iniciar y detectarse semanas a meses posteriores y tener un comportamiento fluctuante. La duración puede ir de días a años y aun ser permanente. El comportamiento clínico es similar a la enfermedad de Alzheimer y podría también evolucionar en esta enfermedad como tal. Hasta un 25% de los pacientes

mayores de 60 años sometidos a cirugía presentan la DCPO a una semana del evento y un 10% lo manifiesta a tres meses de la cirugía.

Por lo que respecta a la fisiopatología, existe considerable evidencia que sugiere que una respuesta inflamatoria descontrolada puede estar involucrada en la aparición de las manifestaciones clínicas de la DCPO. Aunque se han identificado algunos agentes químicos como potenciales marcadores de un proceso inflamatorio a nivel del SNC, poco se sabe en la actualidad de los mecanismos patogénicos. Entre estos últimos están los factores genéticos. El alelo de la apolipoproteína E4 (ApoE4) se ha identificado como un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. Así, en un estudio que incluyó un número grande de pacientes, se encontró una asociación fuerte entre la presencia del alelo ApoE4 y la presentación de DCPO en pacientes ancianos sometidos a anestesia inhalatoria.

Una concentración clínicamente relevante de generación y agregación de β -amiloide es un factor determinante y característico en la aparición de enfermedad de Alzheimer. Así mismo, en la DCPO, algunos hallazgos como la acumulación del β -amiloide podría incrementar el riesgo de su presentación. Otros hallazgos, también relacionados con alteraciones cognitivas han sido encontrados en pacientes con DCPO. Éstos son, astrogliosis y tau-fosforilación.

Se han estudiado hasta el momento algunos factores moleculares que podrían estar relacionados con la biología de la DCPO, éstos son: la proteína S-100 β (S-100 β), enolasa específica neuronal (NSE), interleukina-1 β (IL-1 β), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), interleukina-10 (IL-10), factor de necrosis tumoral (TNF)- α , y proteína C reactiva (CRP). Sin embargo, no se ha demostrado una relación directa entre la DCPO y algún marcador de inflamación.

Se ha sugerido que el trauma tisular ocasionado por el procedimiento quirúrgico podría ser el inicio de la respuesta

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

inflamatoria sistémica a través de diversos mediadores inmunológicos iniciando la inflamación. Las concentraciones de IL-1 y TNF- α no difieren significativamente entre pacientes con DCPO y controles.

La IL-1 β es una citoquina proinflamatoria que contribuye a la inflamación del sistema nervioso en una diversidad de enfermedades a este nivel en ratas. Además de esta citoquina se encontró elevación de TNF- α , IL-6, y RNA mensajero de TNF- α en ratas postoperadas en los días 1 y 3 en diversos estudios.

Ha sido demostrado que la administración en los ventrículos cerebrales de antagonista del receptor para IL-1 al momento de cirugía en ratones es suficiente para bloquear las alteraciones postoperatorias en la conducta mediada por la respuesta neuroinflamatoria.

Un incremento de la concentración de TNF- α posterior a neurocirugía ha sido identificado en ratas 30 minutos posteriores al inicio del procedimiento. Algunos investigadores consideran al TNF- α un factor determinante de la declinación cognitiva. El TNF- α estimula la producción de IL-1 en el sistema nervioso central (SNC). El bloqueo periférico de esta citoquina en modelos animales evita la liberación de la IL-1, previniendo así el deterioro cognitivo. Los hallazgos

anteriores sugieren que la citoquina TNF- α es un mediador determinante en los procesos de disfunción neuronal mediada por agentes proinflamatorios en SNC. Otros estudios en roedores también han sugerido fuertemente la relación de un estado proinflamatorio mediado por trauma quirúrgico. En un modelo de ratón sometido a cirugía ortopédica se estudió la relación de un estado proinflamatorio en el hipocampo con el subsiguiente deterioro postoperatorio en la memoria.

Existe otro tipo de mecanismo entre la respuesta inflamatoria y la relación entre células inmunes periféricas y las localizadas en el SNC que ha sido descrito en la fisiopatología del DCPO. Señales proinflamatorias se pueden propagar en forma activa a través de la barrera hematoencefálica mediadas por intercomunicación de células inmunológicas periféricas y centrales. Las citoquinas que se generan en una ubicación periférica son capaces de moverse cruzando la barrera hematoencefálica usando transportadores o por difusión pasiva utilizando espacios entre las células del endotelio vascular. Una vez que las diferentes citoquinas se encuentran en el SNC interactúan con células de la microglía. Este grupo celular juega un papel importante en la inflamación cerebral y en la neurodegeneración como una célula residente del sistema inmune del SNC.

REFERENCIAS

1. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. Br J Anaesth. 2009;103:i41-46.
2. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, Yang T, Monaco C. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. Ann Neurol. 2011;70:986-995.
3. Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, Patterson KM, Pagel PS. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. J Anesth. 2011;25:1-9.
4. Mafra F, Fodale V. Thyroid function, Alzheimer's disease and postoperative cognitive dysfunction: a tale of dangerous liaisons? J Alzheimers Dis. 2008;14:95-105.
5. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Chiappelli M, Montesi F, Tumini E, et al. Blood inflammatory markers and risk of dementia: the conselice study of brain aging. Neurobiol Aging. 2007;28:1810-1820.
6. Xie G, Zhang W, Chang Y, Chu Q. Relationship between perioperative inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. Med Hypotheses. 2009;73:402-403.
7. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. Ann Neurol. 2010;68:360-368.
8. Fidalgo AR, Cibelli M, White JP, Nagy I, Maze M, Ma D. Systemic inflammation enhances surgery-induced cognitive dysfunction in mice. Neurosci Lett. 2011;498:63-66.
9. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, et al. The assessment of postoperative cognitive function. Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45:275-289.
10. Fodale V, Santamaría LB, Schifilliti D, Mandal PK. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. Anaesthesia. 2010;65:388-395.