

**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

Vol. 39. No. 2 Abril-Junio 2016

pp 142-151

Retraso en el despertar postanestésico

Dra. Cecilia Úrsula Mendoza-Popoca,* Dr. Mario Suárez-Morales*

* Anestesiólogos del Centro Médico ABC.

Solicitud de sobretiros:

Cecilia Úrsula Mendoza-Popoca
Centro Médico ABC. Departamento de Anestesiología
Sur 136 Núm. 116
Col. Las Américas
Del. Álvaro Obregón, 01120, México, D.F.
Tel: 5230 8203.
E-mail: cesa2132@gmail.com
msuarezm7@gmail.com

Recibido para publicación: 16-12-2015

Aceptado para publicación: 24-02-2016

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

RESUMEN

El retraso en el despertar postanestésico, es un problema complejo y una preocupación tanto para el anestesiólogo como para el resto del equipo quirúrgico. Este fenómeno habitualmente es multifactorial y su origen se puede agrupar en los siguientes apartados: factores propios del paciente, acción de los fármacos, aspectos metabólicos y correlación con aspectos quirúrgicos. A pesar de que la evolución tecnológica y la investigación han permitido ir conociendo cada vez más claramente las áreas del sistema nervioso central responsables del ciclo despierto-dormido fisiológico y su paralelismo con el estado anestésico, aún quedan muchos aspectos por dilucidar al respecto. Además de lo anteriormente mencionado, es muy importante conocer las interacciones que pueden existir entre los diferentes fármacos utilizados en tratamientos previos del paciente con los anestésicos y los medicamentos coadyuvantes empleados durante la anestesia, lo cual puede dar como resultado un retraso en el despertar. Esta contingencia representa un reto para el anestesiólogo en su práctica diaria por lo que es conveniente que esté preparado para su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Retraso despertar, anestesia, sistema nervioso central, anestésicos, emersión anestésica.

SUMMARY

Delayed recovery from anesthesia is an enigmatic problem and a cause of concern not only for the anesthesiologist but also for the rest of the surgical team. This issue is frequently multifactorial and its probable cause can fall in one of the next groups: those regarding the patient, drugs and their disposal, metabolic aspects and surgical related. Even though the great advance in technology and investigation has allowed a better understanding of the central nervous system areas where the awake-sleep physiological cycle resides as well as the near similarity with the anesthetic state, there is a great amount of knowledge not yet available. Keeping in mind the probable causes aforementioned and the probable correlation between them can lead to find out the cause of a delayed recovery from anesthesia and its proper and fast treatment.

Key words: Delayed recovery, anesthesia, central nervous system, anesthetics, anesthesia emersion.

Desde el advenimiento de la anestesia en 1847 con Horace Wells y posteriormente con William Morton, la práctica clínica de nuestra especialidad ha estado revestida de un halo de «misterio y temor». No es infrecuente (y bastante comprensible) que nuestros pacientes sientan miedo a caer en un sueño del que tal vez no puedan regresar, es decir existe temor a no despertar.

La evolución tecnológica ha permitido que en nuestros días se tenga un conocimiento bastante certero de la fisiología cerebral y su relación con el estado anestésico, así como de la farmacodinamia y farmacocinética de los distintos anestésicos, de tal manera que cada vez sabemos un poco más de los complejos procesos implicados en el estado anestésico; sin embargo, aún queda mucho por conocer del complicado

conjunto de eventos que ocurren tanto en el ciclo despierto-dormido fisiológico como durante todo el proceso anestésico, desde la inducción, hasta la emersión y por lo tanto del retraso en el despertar. Este punto nos atañe principalmente a los anestesiólogos independientemente del área de la anestesia a la que nos dediquemos.

Para poder establecer que un paciente se encuentra en lo que generalmente es aceptado como estado de despierto se requiere de dos condiciones: un estado de vigilia y un nivel de conciencia normales. El estado de vigilia se define como una condición necesaria para que los estímulos sensoriales y sensitivos puedan ser percibidos. Por otro lado para la Real Academia Española, conciencia es: «la capacidad de los seres humanos de verse y reconocerse a sí mismos y de juzgar sobre esa visión y reconocimiento». Para el diccionario Inglés de Oxford, conciencia se define como: «estado de despierto con capacidad de reconocer el entorno y la identidad». Es conveniente hacer una distinción entre vigilia y conciencia ya que en ocasiones puede existir confusión de definición entre ellos.

La diferencia además es notable en varios aspectos, ya que las estructuras anatómicas involucradas para alcanzar ambos estados son diferentes. En el sistema de vigilia se encuentran comprendidas estructuras localizadas profundamente en el tallo cerebral, mesencéfalo, protuberancia, hipotálamo y tálamo, mientras que el estado de conciencia se asienta a nivel de la corteza cerebral; la activación del primer sistema (vigilia) lleva como consecuencia la activación del segundo (conciencia). Estos mecanismos serán expuestos brevemente a continuación⁽¹⁾.

El conocimiento de la localización de los sitios anatómicos clave del ciclo despierto-dormido dio un gran avance gracias a los trabajos de Moruzzi y Magoun quienes en 1949 logran demostrar la importancia del sistema reticular ascendente (SRA) en este mecanismo destinado a lograr la vigilia. El SRA se encuentra en la zona central del tronco encefálico cuyas neuronas se caracterizan por poseer tanto una alta conectividad como una alta densidad; reciben fibras aferentes de diversos núcleos y mandan eferencias hacia distintos sectores del sistema nervioso central. Estos investigadores descubrieron que la estimulación del SRA produce en gatos bajo anestesia con α cloralosa (anestésico que mantiene los ritmos electroencefalográficos similares al sueño fisiológico) un despertar inmediato, demostrado mediante registros electroencefalográficos en los que se presenta una desincronización cortical, característica de la vigilia, la cual se generaliza en todo el neocórtex, habiendo así presencia de conciencia. Lo anterior condujo a los investigadores a afirmar que el SRA es el principio por medio del cual se logra el estado de vigilia y secundariamente la activación de la corteza cerebral⁽²⁾.

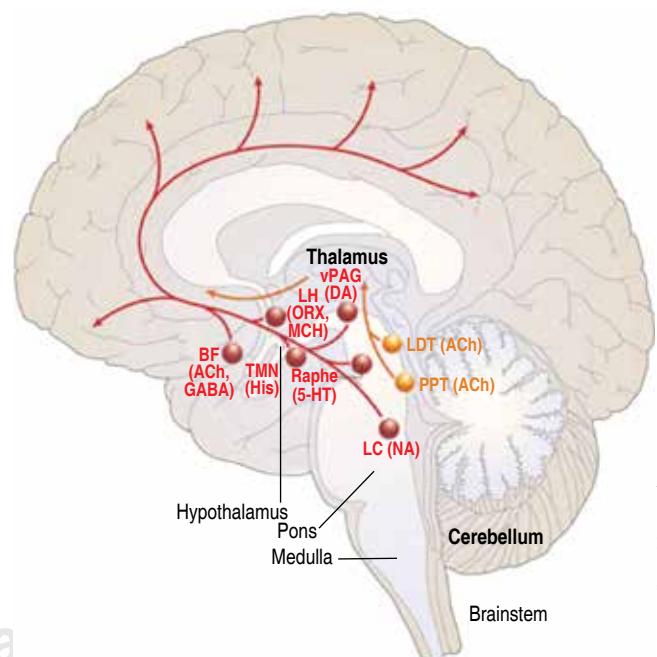
El SRA logra el estado de vigilia mediante dos ramas: la primera concluye en el tálamo y tiene su origen en los núcleos de la línea media del tallo cerebral representados

principalmente por el pedúnculo pontino y el tegmental latero dorsal, ambos núcleos son colinérgicos. Una vez activado el tálamo, éste mediante las proyecciones de las neuronas tálamo-corticales, activa la corteza cerebral.

La segunda rama del SRA no tiene conexión con el tálamo aunque tiene también su origen en el tallo cerebral, en el cual se encuentran el núcleo *Locus coeruleus* (noradrenérgico), núcleos del rafé (serotoninérgicos), sustancia gris periacueductal (dopaminérgica) y neuronas tuberomamilares (histaminérgicas), todos ellos destinados a activar el área lateral hipotalámica y la basal frontal cortical principalmente formada por neuronas colinérgicas, desde donde se activa el resto de la corteza cerebral (Figura 1).

Actualmente se sabe que la acción de los diversos neurotransmisores citados, tales como noradrenalina, dopamina, acetilcolina, histamina, GABA, neuropéptido S y orexinas entre otros, tienen capital importancia en el mecanismo despierto-dormido.

Las orexinas, de descubrimiento más reciente que los demás, han sido extensamente estudiadas y se ha establecido que son neuropéptidos hipotalámicos que tienen un importante papel en el ciclo de despierto-dormido, además de influir notablemente en el metabolismo corporal, en la función au-

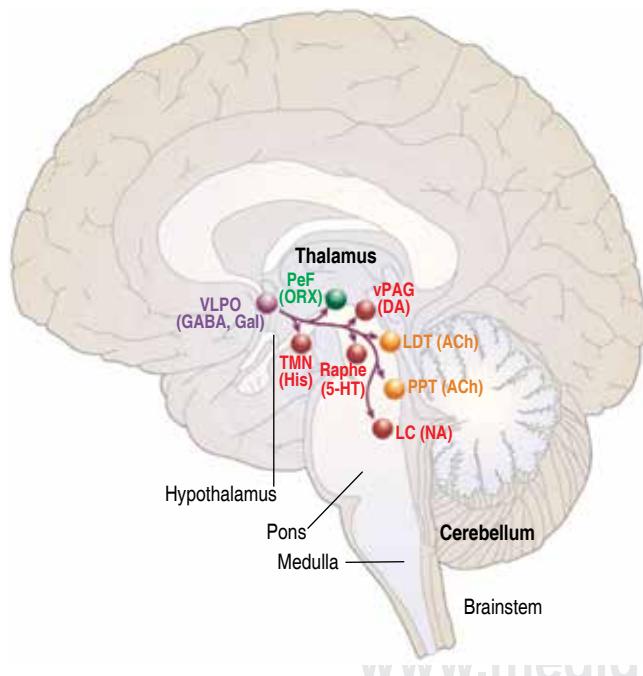


Talámica (amarilla): PPT = Núcleo pedúnculo pontino. LDT = Núcleo latero dorsal. No talámica (roja): LC = Locus coeruleus, Raphe = Núcleo del rafé, TMN = Neuronas tubero-mamilares, LH = Hipotálamo lateral, ORX = Orexinas, PAG = Sustancia gris periacueductal ventral, BF = Región frontal basal.

Figura 1. Las dos vías de activación de la vigilia.

tonómica y en el control de la ventilación. La síntesis de las orexinas se encuentra confinada a la región perifornital del hipotálamo, pero sus receptores se encuentran distribuidos ampliamente en el cerebro e importantemente en la región basal frontal cerebral donde toman su papel de promotoras del estado de despierto, ya que su deficiencia produce narcolepsia. La producción de orexinas parece ser constante a lo largo de la vida; sin embargo, los receptores orexinérgicos van disminuyendo con la edad⁽³⁾.

En contraposición con las vías activadoras descritas anteriormente, se sabe que el núcleo ventrolateral preóptico del tálamo permanece activo durante el sueño y su lesión conduce a insomnio. Las neuronas localizadas aquí mandan impulsos descendentes al hipotálamo y al tallo que contienen neurotransmisores inhibitorios entre los que se encuentran galanina y GABA, los cuales impiden la acción de los núcleos encargados de promover la vigilia citados anteriormente. A su vez el núcleo ventrolateral preóptico recibe impulso aferente de los sistemas monoaminérgicos como noradrenalina y serotonina, las que inhiben la acción de estas neuronas, estableciendo así un sistema en el cual los centros de la vigilia y del sueño se inhiben mutuamente creando un programa de «prendido-apagado» (Figura 2)⁽¹⁾.



VLPO = Núcleo ventrolateral preóptico, PeF = Neuronas perifornicales del tálamo zona de producción de orexinas, TMN = Núcleo tubero mamilar, Raphe = Núcleo del rafé, LDT = Núcleo latero dorsal del tegmento, PPT = Núcleo pedúnculo pontino, LC = Locus coeruleus.

Figura 2. Vías del sueño a través de la inhibición de núcleos activadores, iniciando con VLOP.

Greenfield y Collins, entre otros investigadores, descubrieron el origen anatómico y fisiológico de la conciencia y establecieron que para este efecto debe haber una comunicación o ensamblamiento que empieza en la región frontal, la cual ha sido activada por los mecanismos descritos anteriormente y tiene como asociada a la región parietal, creando entre ambas un circuito de retroalimentación fronto-parietal y a su vez una anteroalimentación parietofrontal constante que establece una sincronía armónica, cuyo resultado es un intercambio de información rápido y constante manifestado finalmente por la aparición de la conciencia (Figura 3)⁽⁴⁾.

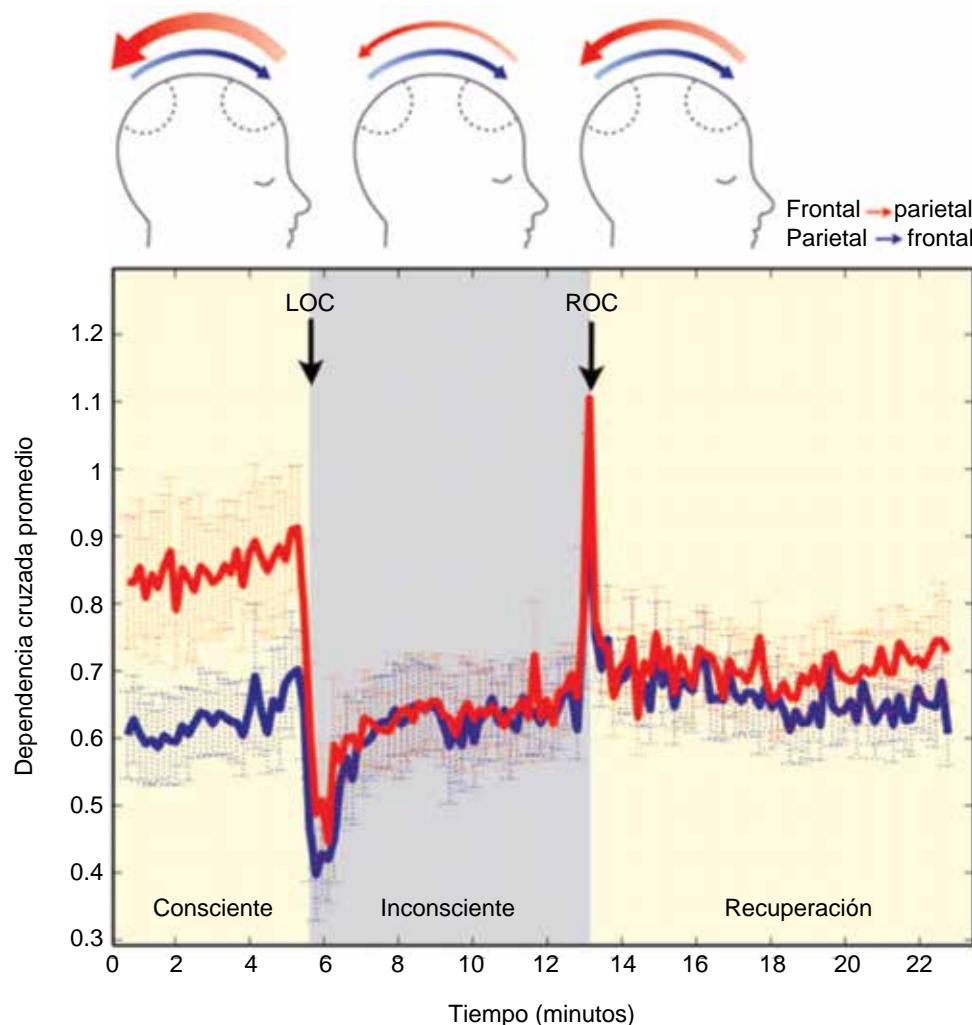
Esta sincronía unifica actividades en regiones separadas del cerebro en forma inicial, además de amplificar la respuesta neuronal. Lo anterior trae como consecuencia que el cerebro pueda unificar una percepción en diferentes regiones topográficas del mismo, después de tener una entrada sensorial. Imas y colaboradores demostraron que 230 ms después de un estímulo visual se origina una fase de sincronía en la frecuencia gama del electroencefalograma entre estas dos regiones⁽⁵⁾.

El mecanismo por el cual esta conectividad es tan eficiente y rápida está basado en la organización de las redes neuronales cerebrales en módulos, los cuales permiten una eficaz comunicación de información entre las diferentes regiones cerebrales que tienden a contribuir para llevar a cabo un trabajo que les es común y a su vez promueven a través del tiempo una especialización funcional que crea límites o fronteras que impiden que esta información salga de esta área. Para asegurar que los módulos de una región tengan una integración funcional, se requieren de regiones concentradoras (hubs), generalmente identificadas por una gran cantidad de conexiones, por su posición central, su dominio sobre los módulos que conectan y sus fronteras. Actualmente se está dando una gran importancia a la presencia de estas concentradoras en el funcionamiento de la red cerebral en general⁽⁶⁾.

Se sabe desde hace tiempo que la anestesia general comparte los circuitos de despierto-dormido fisiológicos anteriormente descritos para poder ejercer su acción hipnótica⁽⁷⁾.

Buscar la explicación de la pérdida de la vigilia y la conciencia y tratar de localizar los sitios donde actúan los anestésicos para producir esta acción, ha sido objeto de mucha investigación. Está asentado que la mayoría de los anestésicos con excepción de la ketamina, ejercen su acción principalmente sobre los receptores GABA.

Los receptores GABA se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y se les considera como un punto blanco para los diferentes anestésicos. Los anestésicos interactúan con los receptores GABA, principalmente en el subtipo GABA A promoviendo un aumento del paso de cloro hacia el interior de la neurona con lo que se produce un estado de hiperpolarización. El sistema GABAérgico está

**Figura 3.**

Proceso de asociación y dependencia fronto-parietal, que inicia a nivel frontal dando como resultado la presencia de conciencia. Durante la pérdida de la conciencia (LOC) la dependencia se inhibe para volver a su nivel normal con el regreso de la conciencia (ROC).

formado por un número relativamente pequeño de interneuronas inhibitorias estratégicamente situadas que a pesar de no ser tan abundantes como las excitatorias, pueden controlar por su posición a muchas neuronas de este tipo, de tal suerte que la acción GABAérgica de los anestésicos puede inactivar grandes regiones cerebrales⁽⁸⁾.

A pesar de que lo anterior está demostrado y aceptado, tiene excepciones como las demostradas por Brown y McKenna, quienes presentan el resultado de una investigación que complica aún más nuestro entendimiento del proceso de vigilia, conciencia y su relación con los anestésicos. Estos autores mencionan que por estímulo de neuronas GABAérgicas localizadas en proyecciones ascendentes del área tegmental ventral en el mesencéfalo y hacia el área basal frontal, se inicia la activación frontal y se produce la conciencia secundaria a la comunicación frontoparietal; a diferencia de las neuronas GABAérgicas activas durante el sueño, las cuales son típicamente inhibitorias, estas neuronas GABAérgicas ascendentes

son neuronas de disparo rápido, lo que desinhibe y sincroniza la actividad de los blancos situados en la región basal frontal, promoviendo ritmos encefalográficos rápidos típicos del estado de conciencia lo cual da pauta para reconocer que el recorrido que falta para un conocimiento certero de estos complejos mecanismos es largo⁽⁹⁾.

A través del tiempo se han podido identificar otros lugares donde los anestésicos ejercen su actividad. La inactivación o lesión de áreas promotoras del despertar tales como el *Locus coeruleus*, núcleos del rafe dorsal, núcleos pedúnculo pontinos, área perifornical y la zona basal frontal cerebral, facilitaron y magnificaron la acción de los anestésicos generales, lo cual se manifiesta por retraso en el despertar. Contrariamente a lo anterior, la inactivación de los centros promotores del sueño como el n úcleo ventrolateral preóptico promovió, aun bajo anestesia, un comportamiento de vigilia manifestada claramente en el electroencefalograma, además de que facilitó enormemente la emersión anestésica.

Las áreas de influencia de los anestésicos son múltiples y tanto los anestésicos inhalados como los endovenosos tienen lugares de influencia de diferente magnitud⁽¹⁰⁾.

Vazey y Aston-Jones demuestran que el isoflurane tiene acción sobre el *Locus coeruleus*. El bloqueo con β o α antagonistas de la estimulación noradrenérgica en el *Locus coeruleus* en animales de laboratorio, retrasó su despertar estando anestesiados con isoflurane⁽¹¹⁾.

El propofol ejerce su acción más aparente a través de su manifestación GABAérgica activadora del núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo; también lo hace inhibiendo el *Locus coeruleus*⁽¹²⁾.

De acuerdo con las investigaciones de Akeju y colaboradores, la acción de la dexmedetomidina para crear inconsciencia se centra en el bloqueo de la conectividad tálamo-cortical⁽¹³⁾.

Es probable que un sitio de acción de los anestésicos inhalados sea también el tálamo, donde existen una gran cantidad de receptores nicotínicos a los que inhiben importantemente. Los barbituratos, etomidato y propofol también tienen acción a este nivel aunque es débil en comparación con los anestésicos inhalados⁽¹⁴⁾.

Los anestésicos no solamente trabajan a través de su acción subcortical responsable de la pérdida de la vigilia, también tienen la posibilidad de manifestarse a nivel de la comunicación fronto-parietal cortical responsable de la conciencia. Lee y colaboradores en una elegante investigación llevada a cabo en pacientes sometidos a cirugía, demuestran que propofol, sevoflurane y ketamina interrumpen selectivamente esta comunicación en las redes neuronales corticales cerebrales, de tal manera que éstas se encuentran temporalmente aisladas, es decir sin interacción posible^(15,16).

En otra investigación realizada en humanos y particularmente utilizando propofol, los autores evidencian que la interrupción de comunicación referida anteriormente, se produce por una reconfiguración de la cual es responsable el anestésico de las regiones concentradoras (hubs) cerebrales, indispensables para su función. Esta reconfiguración redistribuye la tarea a otras regiones concentradoras extrañas a la función, con lo cual pierden su eficiencia. Una vez mermada la capacidad de acción y comunicación en la red de los hubs antecesores, se ve rota la comunicación eficiente y por lo tanto se pierde la conciencia. En el momento del retorno a la conciencia se recupera la configuración previa de las regiones concentradoras^(17,18).

El retraso en el despertar es siempre un motivo de preocupación no sólo para el anestesiólogo sino para el resto del equipo quirúrgico; ha sido definido como un estado sin respuesta y del cual el paciente no puede ser despertado. Existen diferentes grados en el retraso o falla del despertar:

- Estado de conciencia alterado, caracterizado por la dificultad para pensar en forma adecuada y memoria alterada.

- Delirio, definido como estado de conciencia afectado, con movimientos sin un propósito claro, desorientación y alucinaciones.
- Obnubilación, representada por reducción en el estado de conciencia en el que hay respuesta a estímulos tanto verbales como táctiles.
- Estupor, en el cual el paciente sólo responde a estímulos dolorosos.
- Coma, definido como un estado sin respuesta y con una calificación de la escala de coma de Glasgow de ocho o menor.

Los factores que pueden dar pie a un retraso en el despertar se pueden dividir en aquellos dependientes del paciente, de los fármacos, metabólicos y quirúrgicos.

FACTORES DEL PACIENTE

Edad

Es conocido que la velocidad con que ocurre el despertar posterior al acto anestésico declina con la edad. El mecanismo por el cual sucede este retraso es multifactorial; sin embargo, generalmente está muy relacionado con cambios tanto en la corteza cerebral como en el diencéfalo y el tallo cerebral.

La vejez trae como consecuencia cambios importantes en la morfología neuronal cortical. La concentración de dendritas apicales disminuye con la edad tanto en número (28 a 37%) como en densidad (23%). Ello tiene como resultado una fase de declinación de competencia de redes neocorticales a partir de la adultez y probablemente también una alteración en los neurotransmisores postsinápticos, entre los que se encuentran aquellos responsables del despertar⁽¹⁹⁾.

Otro factor importante que hay que tomar en cuenta son las orexinas. Zhang y cols. de acuerdo con un interesante estudio en ratas, encontraron que el propofol induce una disminución en la activación de neuronas orexinérgicas. Una vez que los sujetos de investigación despertaron, el número de neuronas orexinérgicas activas volvieron a niveles normales⁽²⁰⁾.

En humanos, Wang y colaboradores tomaron muestras plasmáticas para saber la concentración de orexinas en pacientes sometidos a cirugía lumbar en un grupo de jóvenes (30-55 años) y en otro de pacientes mayores (65 a 77 años) tratando de encontrar si se podía documentar una disminución con la edad. A pesar de que efectivamente los pacientes mayores tardaron más en despertar, los niveles de orexinas fueron más altos en los pacientes mayores en contraste con los jóvenes. De acuerdo con la opinión de los autores, a pesar de que existen concentraciones plasmáticas adecuadas de orexinas en el paciente mayor, lo más probable es que haya una disminución de la densidad en los receptores de orexinas y por lo tanto en su proyección, la cual probablemente inerva

células colinérgicas basales frontales y neuronas histaminérgicas del núcleo túbero mamilar además de tener conexiones excitadoras del *Locus coeruleus*⁽²¹⁾.

Sin duda las neuronas colinérgicas residentes en la región basal frontal son fundamentales para la consecución del despertar; con el paso del tiempo también sufren cambios consistentes en atrofia celular y disminución de la actividad de la acetiltransferasa, todo lo cual se refleja en una hipofunción colinérgica.

Las causas de retraso en el despertar no están completamente entendidas; sin embargo, entre las principales posibilidades se cita una mayor sensibilidad a los anestésicos secundaria a disminución de la competencia colinérgica y a un aumento relativo de la densidad de las neuronas GABAérgicas. Además se debe tomar en cuenta que se ha probado que varios sistemas promotores de la vigilia sufren cambios degenerativos con la edad, lo que promueve mayor sensibilidad a los anestésicos⁽²²⁾.

Farmacogenética

En años recientes se han hecho excepcionales avances en la investigación en farmacogenética, gracias a esto se pueden explicar las diferentes respuestas de los pacientes a los fármacos en general y a los anestésicos en particular. Las respuestas no esperadas o inexplicables después de la administración de anestésicos, como el retraso en el despertar o somnolencia profunda, pueden estar asociados a defectos genéticos de la vía metabólica ya sea del agente anestésico, o de los receptores del mismo. La mayoría de los agentes anestésicos son metabolizados en el hígado por las enzimas de la superfamilia de citocromo P450. Junto con esta labor, otras enzimas llevan a cabo la fase II de biotransformación o reacciones de conjugación, formada principalmente por transferasas encargadas de promover la desintoxicación por drogas, a través de hacerlas de una estructura más fácilmente excretable, a la vez que inactivan los compuestos farmacológicamente activos. Entre estas enzimas se citan la glutatión S transferasa, las sulfotransferasas y las UDP glucurónil transferasas. Todas ellas pueden tener variaciones genéticas y alterar, desde una manera clínicamente imperceptible hasta una muy importante: la acción de los anestésicos.

Los cambios genéticos también pueden darse en la estructura de los receptores de los anestésicos como es el caso del receptor GABA subunidad gamma 2 (GABRG2) cuya variación afecta la duración de la acción del propofol⁽²³⁾.

En el caso de los analgésicos opioides también puede haber efectos adversos. Un subtipo de genes modulan a las proteínas implicadas en las vías sensitivas, el metabolismo de los analgésicos y su transporte, haciendo que su manifestación clínica sea inesperada e impredecible.

Conforme avanzan las investigaciones en el campo de la farmacogenética va surgiendo la certidumbre de que las

variaciones genéticas afectan sensiblemente la disposición, acción y respuesta a los fármacos; sin duda esto ocupa un lugar muy importante, de tal manera que en algún futuro será posible planear la aplicación de los anestésicos de una manera precisa e individualizada⁽²⁴⁾.

Inercia neuronal

En un principio el proceso de la recuperación de anestesia se había atribuido completamente a un mecanismo pasivo, el cual es dependiente de la concentración en el sitio blanco y eliminación del anestésico a través de las leyes de la farmacodinamia y farmacocinética; sin embargo, a pesar de que este concepto es esencialmente cierto, se ve modificado por la demostración de que existe un fenómeno de histéresis que hace diferente el proceso de inducción al de emersión. La histéresis se define como la existencia de un camino diferente entre dos estados estables, en este caso el estado bajo anestesia y su desaparición o emersión. Como se mencionó anteriormente, los anestésicos ejercen su acción interactuando de diversas maneras (no todas conocidas a profundidad) con circuitos neuronales que participan en el control de despierto-sueño. Se ha propuesto un mecanismo llamado inercia neuronal que representa una resistencia intrínseca del sistema nervioso central a cambiar del estado bajo anestesia al de despierto, o dicho de otra manera, crea un estado de memoria neuronal. Lo anterior es demostrado entre otros autores, por Friedman y colaboradores, quienes comprueban que la concentración efectiva 50 de los anestésicos es siempre mayor para la inducción que para la emersión, lo cual modifica la idea de que el estado anestésico obedece solamente a la concentración del anestésico en plasma y en los sitios blanco. Se desprende que existe la posibilidad de que en el caso de la presencia de una gran inercia neuronal, pudiera haber un retraso en el despertar^(25,26).

Paciente obeso

La tendencia a nivel mundial indica un aumento de la prevalencia de pacientes obesos. En este tipo de pacientes existen cambios notables que inciden directamente sobre el comportamiento en un escenario anestésico.

La obesidad incrementa el gasto cardíaco y por lo tanto estos pacientes requieren de una mayor dosis de fármacos para alcanzar la misma concentración plasmática requerida por un paciente no obeso. Otros cambios notables en este segmento de pacientes es la reducción de la capacidad funcional residual, la presencia de mayor cantidad de atelectasias y por lo tanto de corto circuitos pulmonares, lo cual modifica la eficiencia para la eliminación de los anestésicos inhalados⁽²⁷⁾.

En cuanto a los fármacos endovenosos, la dosificación de los mismos se complica en el paciente obeso. Los fármacos lipofílicos van a tener un volumen de distribución

mayor que los hidrofílicos, por lo que las generalizaciones son difíciles de hacer. Por lo tanto, el cálculo de las dosis es incierto, incrementando así la posibilidad de administrar una sobredosis. Para muchos de los medicamentos que se usan en anestesia (fentanyl, rocuronio, atracurio, vecuronio, morfina), la recomendación es que las dosis se apeguen al peso ideal del paciente; sin embargo, para otros fármacos como el propofol en infusión, se recomienda tomar en cuenta el peso corporal ajustado.

Lo anterior puede dar lugar a sobredosis, a pesar de utilizar los cálculos para infusiones controladas por objetivo (*target controlled infusions*) como las de Marsh y Schnider. Éstas se vuelven poco confiables cuando el paciente rebasa los 140 kg, por lo que las bombas de infusión no admiten un peso por arriba de 150 kg utilizando el modelo de Marsh, o bien un índice de masa corporal mayor 35 kg/m^2 para mujeres y de 42 kg/m^2 para hombres en el modelo de Schinder. De lo anterior se desprende que la posibilidad de entregar una infusión no adecuada en el paciente obeso haga que sea más frecuente la presencia, tanto de conciencia en el transanestésico como el retraso en el despertar, que en la población no obesa⁽²⁸⁾.

FACTORES FARMACOLÓGICOS

Fármacos anestésicos

Los efectos residuales de los fármacos utilizados en anestesia están influenciados por varios factores: dosis, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Con esta cantidad de variables no es sorprendente que exista una gran diversidad de efectos entre pacientes que parecen tener las mismas características físicas.

Entre los fármacos más utilizados se encuentran las benzodiacepinas empleadas como ansiolíticos que facilitan la acción hipnótica de otros agentes. Usadas solas, es poco probable que produzcan inconsciencia prolongada excepto en pacientes ancianos o en el caso de sobredosis; sin embargo cuando actúan en conjunción con opioides, pueden producir una depresión respiratoria importante y retraso en el despertar.

Los opioides producen analgesia, sedación y depresión respiratoria; la intensidad de estos efectos en cada paciente es difícil de predecir. La sensibilidad de los receptores del tallo cerebral al bióxido de carbono se ve reducida con los opioides, al causar depresión respiratoria e hipercapnia. Esto se traduce en un retraso en la eliminación de los anestésicos inhalados, los que junto con la hipercapnia pueden causar retraso en el despertar de la anestesia⁽²⁹⁾.

Los relajantes musculares pueden simular perfectamente un estado de retraso en el despertar además de que su acción sobre la ventilación puede causar hipercapnia por hipoventilación y prolongar el estado de inconsciencia. Existe una gran cantidad de interacciones farmacológicas de diversos agentes

que prolongan la acción de los relajantes musculares; una de las principales es la interferencia con la acción del calcio, el cual es el segundo mensajero responsable de la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular. Entre los fármacos responsables de esta interacción se encuentran: los agentes anestésicos inhalados, los aminoglucósidos, el litio, los diuréticos y los antagonistas de los canales del calcio. Otros factores que promueven la prolongación de la acción de los relajantes musculares son: hipotermia, acidosis, hipokalemia e hipermagnesemia. Las patologías que conllevan deficiencia de la acetilcolinesterasa son: insuficiencia renal, cardíaca o hepática, tirotoxicosis y miastenia gravis como enfermedad autoinmune⁽³⁰⁾.

Entre los agentes anestésicos intravenosos, el propofol sobresale como inductor y anestésico base en la anestesia total intravenosa. El propofol tiene un gran volumen de distribución en estado estable por lo que al ser utilizado como anestésico principal tiene una vida media de eliminación relativamente larga. Para la emersión de la anestesia bajo este régimen es necesario que haya una reducción del 80% de la concentración del fármaco en el sitio blanco. A través de las curvas de vida media contexto sensitivo, es posible denotar que a mayor duración del tiempo bajo anestesia es mayor el tiempo para la emersión. Ejemplificando lo anterior, para alcanzar el 80% de reducción requerido para la emersión después de dos horas de perfusión, son necesarios 36 minutos para recuperar el estado de despierto. Esto se ve modificado importantemente por la magnitud de la tasa de infusión, el uso de otros fármacos y factores propios del paciente, lo que pudiera ser una causa de retraso en el despertar⁽³¹⁾.

Los agentes inhalados requieren para su eliminación de una función cardiopulmonar estable, de tal manera que se llegue a una concentración alveolar mínima de 30%. La eliminación del anestésico recae sobre un gasto cardíaco normal, una adecuada ventilación alveolar, el coeficiente de partición sangre gas, la dosis y la duración de administración. Utilizar un agente con una baja solubilidad sangre gas resulta en una emersión más rápida (sevoflurane 7 minutos versus isoflurane 11.5 minutos) en igualdad de circunstancias. La hipoventilación alveolar y los cambios en la relación ventilación perfusión, secundaria a edema pulmonar por exceso de administración de líquidos, en donde se ve afectada la concentración alveolar, aumentan el tiempo de emersión. Recientemente se comprobó a través de un programa de simulación por computadora que un estado de hipoventilación puede traer como consecuencia un regreso al estado anestésico previo o reanestesia. Los resultados de este interesante estudio llevado a cabo por Leeson y colaboradores establecen, la presencia de reanestesia, en ciertos pacientes aun después de un tiempo de emersión, aunado a hipoventilación de cualquier origen, debido a la concentración y liberación de los anestésicos a nivel muscular. Los autores concluyen, que bajo este escenario de simulación, con severa

hipoventilación hay posibilidades de un estado de reanestesia utilizando desflurane, sevoflurane o isoflurane⁽³²⁾.

Síndrome anticolinérgico central

Este síndrome se puede presentar secundario a la administración de agentes anticolinérgicos entre los que se encuentran antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos entre otros y en relación con la práctica anestésica especialmente con el empleo de atropina. Entre los síntomas sobresalen la inquietud, el delirio, alucinaciones, pérdida de la conciencia y coma. Se estima que la incidencia del síndrome, desde su manifestación leve hasta la grave, es de 1.9 a 9.4% después de anestesia general. Al ser la acetilcolina un neurotransmisor de importancia capital en la regulación del ciclo despierto-dormido, la presencia de medicamentos que antagonizan de manera competitiva a la acetilcolina a nivel de los receptores muscarínicos M1, promueven la presencia de somnolencia, y retraso en el despertar⁽³³⁾.

FACTORES METABÓLICOS

Hipoglucemias

La neurona es totalmente dependiente de la glucosa como fuente de energía. La hipoglucemia se manifiesta clínicamente como un estado de confusión, comportamiento abigarrado, convulsiones e inclusive coma. En algunos pacientes se puede manifestar también como una lateralización neurológica. Las causas relacionadas con la hipoglucemia postanestésica son principalmente la diabetes pobremente controlada, alcoholismo (por bloqueo de la gluconeogénesis), sepsis, falla hepática y tumores endocrinos.

Aunque hay variabilidad entre los pacientes, la concentración media de glucemia en que se presenta la pérdida de la conciencia ha sido documentada, en un estudio retrospectivo, en 52 mg/dL⁽³⁴⁾.

Hiperglicemias

La hiperglicemia severa tiene una gran cantidad de efectos principalmente a nivel cerebral ya que promueve acidosis, también es capaz de inducir la liberación de aminoácidos excitatorios a la vez que facilita la formación de edema cerebral rápidamente, junto con daño a la barrera hemato-encefálica, todo lo cual se puede traducir clínicamente en un despertar prolongado postanestésico⁽³⁵⁾.

Hiponatremia

Definida como una disminución de la concentración de sodio sérico por debajo de 135 mmol/L, es consecuencia en la mayoría de las ocasiones, de un estado dilucional por retención de líquidos o cuando la administración de los mismos es mayor

a la capacidad renal de excretarlos, causando un estado de hiposmolaridad e hipotonía que lleva rápidamente a edema cerebral que en ocasiones pone en peligro la vida del paciente.

La sintomatología va desde cefalea, náusea y vómito hasta letargia, agitación, crisis convulsivas, coma, apnea, herniación del tallo cerebral y muerte.

Las causas son múltiples entre las que se encuentran la administración de diuréticos, de fenotiacinas y carbamazepina; también son responsables la insuficiencia suprarrenal, sudor excesivo, hipotiroidismo, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, tumores pulmonares o mediastinales⁽³⁶⁾.

Hipotermia

Desde hace un tiempo se ha establecido con seguridad que principalmente en cirugías prolongadas y en los pacientes con índice de masa corporal baja o con enfermedad preexistente, la hipotermia es una complicación frecuente. Cambios neurológicos y respiratorios se presentan a distintos grados de hipotermia: a 35 grados centígrados se presenta confusión, a 30 inconsciencia y a menos de 24 apnea. Está asociada a un aumento de la potencia anestésica, disminución del metabolismo de los fármacos, trastornos hematológicos y cardiovasculares. Por sus efectos sobre los mecanismos de metabolismo de los anestésicos, prolonga el tiempo de recuperación anestésica⁽³⁷⁾.

Su acción también se ve reflejada en la prolongación en un 30% para hacer la reversión de los relajantes musculares con Sugammadex⁽³⁸⁾.

Insuficiencia hepática

El paciente con patología hepática se caracteriza por una ineficiencia para metabolizar los fármacos en general. El aclaramiento hepático de casi todos los anestésicos está disminuido, lo que lleva a una mayor vida media de eliminación. En el caso de los anestésicos y sobre todo en el paciente con encefalopatía hepática, existe una susceptibilidad aumentada en relación a los narcóticos, por lo que su uso debe ser valorado al igual que su dosis. Los requerimientos de anestésicos son menores en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto la dosis adecuada para un plazo anestésico suficiente puede variar y es frecuente una sobredosificación, lo que puede conducir a un retraso en el despertar⁽³⁹⁾.

FACTORES QUIRÚRGICOS

Paciente neuroquirúrgico

El retraso en el despertar del paciente neuroquirúrgico es especialmente preocupante para el anestesiólogo y el neurocirujano. Además de las posibilidades previamente asentadas,

este tipo de pacientes por la naturaleza de su patología, tiene otra serie de factores de riesgo propios.

En cuanto a los tumores cerebrales, los astrocitomas, los oligodendrogliomas y los ependimomas son los más frecuentes en el paciente adulto. Éstos están clasificados de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud en grados que van de I a IV, lo cual tiene una correlación directa con los síntomas y su presentación. Aquellos tumores de bajo grado se asocian con efectos neurológicos mínimos, secundarios a la baja capacidad de destrucción del tejido vecino, necrosis y edema asociado. Lo opuesto es la regla en los tumores con alto grado. Otro tipo de tumores menos frecuentes son las metástasis y los meningeomas.

Los efectos de la resección quirúrgica, la presencia de retracción cerebral, las patologías que se asientan en el lóbulo frontal y la presión intracraneana elevada, son factores demostrados de retraso en el despertar⁽⁴⁰⁾.

El efecto de masa que promueven las lesiones mayores de 3 cm o bien un desplazamiento de la línea media cerebral mayor de 3 mm con edema cerebral, son habitualmente buenos predictores de retraso en el despertar. De la misma manera la retracción del tejido cerebral puede causar isquemia con repercusiones sobre la emersión anestésica, al igual que la presencia de hematomas secundarios a la resección de la lesión o a un tratamiento agresivo antiedema⁽⁴¹⁾.

En ocasiones se recurre a la hiperventilación del paciente cuando existe un aumento de la presión intracranal. Esta acción, cuando es excesiva, lleva a un síndrome de hiperventilación, manifestado por hipocalcemia e hipokalemia lo que puede simular un cuadro de retraso en el despertar.

No es infrecuente que el paciente con patología neurológica curse con algún tipo de manifestación epiléptica. Se han establecido varios tipos de alteraciones de la conciencia que ocurren en el momento de un ataque de epilepsia: auras con ilusiones o alucinaciones, epilepsia con alteraciones en el área cognitiva, delirio epiléptico y coma epiléptico. Cualquiera de estas manifestaciones se refleja en amnesia de eventos ocurridos durante la crisis epiléptica y sobresale un impedimento a la respuesta a estímulos externos y el paciente permanece inconsciente principalmente en el coma secundario a epilepsia⁽⁴²⁾.

En el caso del paciente sometido a endarterectomía carotidea, la posibilidad de embolismo está siempre presente. El riesgo de que esto suceda va en relación con varios factores entre los que se encuentran: la habilidad del cirujano, la anatomía de la placa de ateroma, la duración del cierre de la carótida, la circulación colateral, las comorbilidades que tenga el paciente, la presión arterial sistémica y la predisposición genética (apolipoproteínas); de acuerdo con lo anterior, la posibilidad de isquemia cerebral de diferentes magnitudes, siempre está presente. Esto se puede minimizar y a la vez sospechar con la presencia de monitorización que incluye electroencefalografía, potenciales evocados somato-

sensoriales y Doppler transcraneal entre otros métodos. La presencia de isquemia cerebral conocida o silenciosa para la monitorización, es causa de retraso en el despertar de una manera sobresaliente⁽⁴³⁾.

Existen otras causas de retraso en el despertar con menor incidencia que las anteriores como son: hipotiroidismo, acidosis cetoacidótica o láctica, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, resistencia a la insulina (acromegalia, síndrome de Cushing) y sepsis.

Las causas del retraso en el despertar pueden ser multifactoriales y el diagnóstico en ocasiones es complejo.

Se propone el siguiente esquema para lograr conocer la causa del retraso en el despertar:

1. Retomar con detalle la historia clínica del paciente buscando alguna explicación.
2. Asegurar que la administración de todos los agentes anestésicos haya sido interrumpida.
3. Revisar el registro anestésico y confirmar las concentraciones, dosis y tasas de infusión de los diferentes agentes utilizados.
4. Revisar la cantidad de líquidos administrados.
5. Mediante laboratorio descartar:
 - Hipo/hiperglucemias.
 - Hipo/hipernatremia.
 - Hipocalcemia.
 - Hipercapnia.
 - Hipoxia.
 - Acidosis.
 - Alcalosis.
 - Hipokalemia.
 - Hipotiroidismo.
6. Asegurar una estabilidad cardiopulmonar.
7. La temperatura debe estar cerca de la normalidad.
8. Revisar que los parámetros ventilatorios se encuentren en límites normales.
9. Excluir la presencia de parálisis neuromuscular con el uso de tren de cuatro.
10. Tomografía de cráneo para descartar: isquemia cerebral, hemorragia cerebral o ventricular.
11. En casos donde no pueda ser hallada la causa, pedir ayuda.

A pesar de lo descrito anteriormente que incluye los avances conseguidos para conocer más profundamente el mecanismo de acción de los fármacos en general y de los anestésicos en particular, el riesgo de que se presente un retraso en el despertar después de una anestesia general se encuentra siempre latente y su manejo seguirá siendo un reto para el anestesiólogo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mashour GA, Orser BA, Avidan MS. Intraoperative awareness. From neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology*. 2011;114:1218-1233.
2. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949;1:455-473.
3. Nixon JP, Mavanji V, Butterick TA, Teske JA. Sleep disorders, obesity and aging: the role of orexin. *Aging Res Rev*. 2015;20:63-73. doi: 10.1016/j.arr.2014.11.001.
4. Greenfield SA, Collins TFT. A neuroscientific approach to consciousness. In: *Progress in brain research*, V 150. 2005. Cap 2. 11-21.
5. Imas OA, Ropella KM, Wood JD, Hudetz AG. Isoflurane disrupts anterior-posterior phase synchronization of flash-induced field potentials in the rat. *Neurosci Lett*. 2006;402:216-221.
6. Sporns O. Structures and function of complex brain networks. *2013;15:247-261*.
7. Kushikata T, Hirota K. Mechanisms of anesthetic emergence: evidence for active reanimation. *Curr Anesthesiol Rep*. 2014;4:49-56.
8. Lee DK, Albershardt DJ, Cantor RS. Exploring the mechanism of general anesthesia: kinetic analysis of GABA A receptor electrophysiology. *Biophys J*. 2015;108:1081-1093.
9. Brown RE, McKeena. Turning a negative into a positive: ascending GABAergic control of cortical activation and arousal. *Frontiers in Neurology*. 2015;6:135. doi: 10.3389/fneur.2015.00135.
10. Leung SL, Luo T, Ma J, Herrick A. Brain areas that influence general anesthesia. *J Neurobiol*. 2014;122:24-44.
11. Vazey EM, Aston-Jones G. Designer receptor manipulations reveal a role of the locus coeruleus noradrenergic system in isoflurane general anesthesia. *PNAS*. 2014;111:3859-3864.
12. Zhang Y, Yu T, Yuan J, Yu B. The ventrolateral preoptic nucleus is required for propofol-induced inhibition of locus coeruleus neuronal activity. *Neurol Sci*. 2015; doi: 10.1007/s10072-015-2292-0.
13. Akeju O, Loggia ML, Catana C, Pavone K, et al. Disruption of thalamic functional connectivity is a neural correlate of dexmedetomidine-induced unconsciousness. *eLife* 2014;3:e04499.
14. Tassonyi E, Charpentier E, Muller D, Dumont L, Bertrand D. The role of nicotinic acetylcholina receptors in the mechanisms of anesthesia. *Br. Res Bull*. 2002;57:133-150.
15. Mashour GA. Consciousness, anesthesia and neural synchrony. *Anesthesiology*. 2013;119:7-9.
16. Lee U, Ku S, Noh G, Baek S, Choi B, Mashour GA. Disruption of fronto-parietal communication by ketamine, propofol and sevoflurane. *Anesthesiology*. 2013;118:1264-1275.
17. Lee H, Mashour GA, Noh GJ, et al. Reconfiguration of network hub estructure after propofol-induced unconsciousness. *Anesthesiology*. 2013;119:1347-1356.
18. Shin J, Mashour GA, Ku S, et al. Subgraph "backbone" analysis of dynamic brain networks during consciousness and anesthesia. *PLOS ONE*. 2013;8:370899.
19. Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, et al. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell*. 2007;6:275.
20. Zhang L, Li Z, Tong L, Guo C, Niu JY, et al. Orexin-A facilitates emergence from propofol anesthesia in rats. *Anesth Analg*. 2012;115:789-786.
21. Wang Z, Ni X, Li J, Xiuao Y, Wang C, Zhang Li, et al. Changes in plasma Orexin - A levels in sevoflurane-remifentanil anesthesia in young and elderly patients undergoing elective lumbar surgery. *Anesth Analg*. 2014;118:818-821.
22. Chemali JJ, Kenny JD, Olutola O, et al. Ageing delays emergence from general anesthesia in rats by increasing anaesthetic sensitivity in the brain. *Br J Anaesth*. 2015;115 (Suppl 1):i58-i65.
23. Mistacki A, Skrzypczak-Zielinska M, Tamowicz B, et al. The impact of genetic factor on response to anaesthetics. *Adv Med Sci*. 2013;58:9-14.
24. Rieder MJ, Carleton B. Pharmacogenomics and adverse drug reactions in children. *Front Genet*. 2014;16:5-78.
25. Friedman EB, Sun Y, Moore JT, Hung HT, Meng QC, et al. A conserved behavioral state barrier impedes transitions between anesthetic-induced unconsciousness and wakefulness: evidence for neural inertia. *PloS ONE*. 2010;5:e11903. doi:10.1371/journal.pone.0011903.
26. Langsjö JW, Alkire MT, Kaskineoro K, et al. Returning from oblivion: imagening the neural core of consciousness. *J of Neuroscience*. 2012;32:4935-4943.
27. Lemmens HJ. Perioperative pharmacology in morbidly obese. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;(4):485-491.
28. Nightingale CE, Margarson MP, Shearer E, Redman JW. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015. *Anaesthesia*. 2015;70:859-876.
29. Kaye A, Hollon Mc, Vadivelu N, Kodumudi G, Kaye RJ, Rivera F, Baluch A. Postoperative apnea, respiratory strategies, and pathogenesis mechanisms: a review. *J Anesth*. 2013;27:423-432.
30. Goodwin G, Joseph V. Neuromuscular blockers. In: Kaye AD, Kaye AM, Urman RD eds. *Essentials of pharmacology for anesthesia, pain medicine and critical care*. 2015. Ch 12: 195-204. Springer N.Y.
31. Coetzee JF. Principles of intravenous drug infusion. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2012;13:243-246.
32. Leeson S, Russell R, James P. Hypoventilation after inhaled anesthesia results in reanesthetization. *Anest Analg*. 2014;119:829-835.
33. Carrillo ER, Ramírez FJ, Garnica MA, Méndez JA, Esquivel S, Rocha MA, Carrillo CA. Síndrome anticolinérgico. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2012;19:244-249.
34. Lagi A, Cencetti S, Lagi F. Incidence of hypoglycaemia associated with transient loss of consciousness. A retrospective cohort study. *Int J Clin Pract*. 2014;68:1029-1033.
35. Song E, Chu K, Jeong S, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:2215-2220.
36. Adrogue H, Madias NE. Hyponatremia. *NEJM*. 2000;342:1581-1589.
37. Lenhart R, Marker E, Goll V, Tscherlich H, et al. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology*. 1997;87:1318-1323.
38. Lee H, Kim KS, Jeong JS, Kim KN, Lee BC. The influence of mild hypothermia on reversal of rocuronium-induced deep neuromuscular block with sugammadex. *BMC Anesthesiology*. 2015;15:1-7.
39. Hoetzel A, Ryan H, Schmidt R. Anesthetic considerations for the patient with liver disease. *Curr Opin Anesthesiol*. 2012;25:340-347.
40. Kumeresan A, Kasper E, Bose R. Anesthetic management of supratentorial tumors. *Inter Anesth Clin*. 2015;53:74-86.
41. Grover VK, Tewari MK, Mahajav R. Cranial surgery: impact of tumour size and location on emergence from anesthesia. *J Anesth Clin Pharmacol*. 2007;23:263-268.
42. Lüders H, Amina S, Benbadis, Bermeo A, et al. Proposal: different types of alteration and loss of consciousness in epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:1140-1144.
43. Lam AM, Kianpour D. Monitoring for carotid endarterectomy: more or less? *Anesth Analg* 2015;120:1186-1188.