



ANESTESIA EN PACIENTE GERIÁTRICO

Vol. 42. Supl. 1 Julio-Septiembre 2019

pp S58-S60

Anestesia y neuroplasticidad en el paciente geriátrico

Dra. Petra Isidora Vásquez-Márquez,* Dra. Janeth Rojas-Peñaloza,** Dr. Antonio Castellanos-Olivares***

* Médica anestesióloga, con Maestría en Investigación Clínica.

** Médica anestesióloga, con Diplomado en Investigación Clínica y subespecialidad en Anestesia para Trasplante de órganos.

*** Médico anestesiólogo con Maestría en Ciencias Médicas, Jefe del Servicio de Anestesiología, Profesor titular del Curso Universitario de Especialización en Anestesiología UMAE Hospital de Especialidades «Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez», Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

INTRODUCCIÓN

Por mucho tiempo se había creído que los agentes anestésicos eran inofensivos al cerebro y sus efectos eran completamente reversibles en las personas que por alguna razón reciben cierta técnica anestésica; la evidencia muestra lo contrario. Existe una gran preocupación de cirujanos anestesiólogos y gente experta en neurociencias al descubrir que la exposición a los anestésicos generales pueden acelerar un deterioro cognitivo en los ancianos y conducir a un déficit secundario del aprendizaje, de la memoria y a cambios de comportamiento aún en gente joven⁽¹⁾.

El cerebro posee la capacidad para cambiar su estructura y su funcionamiento a lo largo de la vida, esta propiedad se conoce como plasticidad o neuroplasticidad cerebral, actuando a diferentes niveles del Sistema Nervioso Central (SNC), en estructuras moleculares, con cambios en la expresión genética y en el comportamiento. Los efectos de los anestésicos en la modulación epigenética (mecanismos de expresión genéticos sin cambios en el ADN) de la transcripción, demuestran un efecto global sobre el desarrollo neurológico y la sinaptogénesis; esto puede explicar los trastornos causados por los anestésicos en las vías de señalización. Lo más relevante de la evidencia científica es la modulación de la plasticidad neuronal ocasionada por los anestésicos⁽²⁾.

Se debe considerar el equilibrio adecuado entre los mecanismos de señalización excitatorios e inhibitorios, para mantener la homeostasis neuronal, debido a que la interferencia farmacológica producida por el anestésico produce inconsciencia durante la anestesia, pero también puede producir cambios a largo plazo en la función cerebral⁽³⁾.

Se ha propuesto que el reclutamiento de redes cerebrales más amplias en los ancianos (después de un accidente cerebrovascular) puede ser beneficioso para mantener la capacidad de modulación y llevar a cabo tareas específicas facilitando el reaprendizaje a través del recuerdo, esto podría aplicarse a la lesión neuronal causada por la neurotoxicidad anestésica.

Sin embargo, las dianas moleculares que responden a esta modulación se desconocen para la mayoría de los anestésicos. La asociación de neuroinflamación de estímulos quirúrgicos y cambios neurocognitivos se identifican en una nueva diana terapéutica para mitigar el delirio⁽⁴⁾.

Los mecanismos de la neurotoxicidad anestésica no se conocen; actualmente se dice que la exposición a fármacos anestésicos, en períodos críticos del desarrollo cerebral, además de conducir a muerte celular y neurogénesis anormal, también conducen a una formación aberrante de los circuitos neuronales, por ejemplo: las dendritas que reciben contactos sinápticos de los axones e integran señales son un componente clave de todos los circuitos neuronales. El grado de cambio es inmenso inducido por la exposición transitoria a los anestésicos. El coma profundo, supresión de reflejos compatibles con muerte encefálica, y esto es seguido por un rápido retorno a la conciencia normal al suspender el anestésico⁽⁵⁾.

Las características principales de la anestesia son: la amnesia, inconsciencia e inmovilidad, que ocurren en redes neuronales, se han identificado en ellas algunos sitios que funguen como dianas moleculares, por ejemplo: canales iónicos inhibidores como el GABA (receptores para el ácido-amino butírico y/o excitadores como el N-metil-D aspartato [NMDA] y el receptor AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico) para la transmisión sináptica de glutamato, canales iónicos que conducen Na y K, regulan la excitabilidad neuronal, la transmisión química y las vías de señalización intracelular pleiotrópica, esta diversidad de mecanismos potenciales aumenta la probabilidad de efectos anestésicos tanto positivos como negativos^(3,6).

A continuación analizaremos la neuroplasticidad y neuromodulación cerebral, ante el efecto neurotóxico de los anestésicos en el paciente geriátrico y algunos avances sobre mecanismos de neurorrehabilitación en pacientes seniles que se ven afectados por trastornos cognitivos o de delirio postoperatorio, después de ser sometidos a procedimientos anestésicos.

NEUROPLASTICIDAD

En 2012 Brown y Sherrington, proponen que la corteza cerebral está organizada dinámicamente observando que una estimulación en la corteza motora del chimpancé podía tener una extensión primaria y al final de la estimulación una flexión primaria en la última parte de la estimulación, desde entonces se dice que esta función se conoce como neuroplasticidad o plasticidad neuronal del cerebro⁽⁷⁾.

Sabemos que para mejorar la función cognitiva del paciente geriátrico, el cerebro debe tener la capacidad de modificar la estructura y función como respuesta a algún daño neuronal; a esta acción se le llama plasticidad; así el SNC puede implicar modificaciones en su cognición general para responder nuevamente con la atención, comprensión y comportamiento normal previo a una lesión por neurotoxicidad anestésica, a pesar de que se sabe que las estructuras cerebrales y la masa cerebral en el adulto mayor tienden a disminuir su reserva y función al correr de los años. Estas personas pueden aprovechar la plasticidad cerebral para hacer ejercicios específicos y revitalizar esa deficiencia neuronal redirigiendo su trayectoria cognitiva. El reto está en la identificación de los mecanismos cerebrales a los que debe dirigirse el ejercicio de manera efectiva⁽⁸⁾.

Se acepta que el estándar de oro para obtener plasticidad cerebral, es practicar nuevas tareas y organizar cronológicamente el entrenamiento para maximizar el aprendizaje de habilidades y la retención⁽⁹⁾. El cerebro tiene la capacidad de las neuronas para alterar las propiedades en respuesta a los cambios bioquímicos como resultado de la estimulación hormonal o sináptica, es un sistema dinámico que asimila, organiza y modifica los mecanismos biológicos, bioquímicos y fisiológicos contenidos en la neuroplasticidad que contiene cambios en el tejido neuronal produciendo regeneración axonal, colateralización y neurogénesis, sinaptogénesis y reorganización funcional, como mecanismos que emplean neurotransmisores como el N-metil-D-aspartato (NMDA), el ácido gama amino-butírico (GABA), la acetilcolina o la serotonina que producen potenciación o depresión sináptica a corto o largo plazo⁽¹⁰⁾.

Se debe considerar que la neurogénesis inicia en la circunvolución dentada del hipocampo pudiendo producir una forma única de plasticidad neuronal, involucrada en las cuestiones cognitivas y emocionales del ser humano, en el envejecimiento disminuye gradualmente, limitando la capacidad de aprendizaje y produciendo un deterioro cognitivo. Sin embargo existe evidencia de que el cerebro de los pacientes ancianos es maleable y que la función cognitiva se puede intentar recuperar a través del entrenamiento cognitivo, desafortunadamente el tiempo para obtener el resultado y saber si realmente se modifica la neuroplasticidad es prolongado, además las técnicas electrofisiológicas utilizadas en la neuromodulación para la reorganización cerebral como la magneto-encefalografía (MEG) son de gran resolución temporoespacial combinada

con neuroimagen con resonancia magnética (RM), en la patología de la cognición la RM funcional, la tomografía por emisión de positrones (PET) y de fotón único (SPECT) y por último la estimulación magnética transcraneal (TMS); con estas técnicas se ha logrado construir mapas de activación cortical, no son lo suficientemente específicas y sensibles para evidenciar los cambios en el cerebro del anciano y la reestructuración de la función neuronal.

La magneto-encefalografía, la resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrones y el entrenamiento adaptativo de memoria pueden producir beneficios cognitivos asociados a la plasticidad cerebral^(11,12).

EFFECTO DE LOS AGENTES ANESTÉSICOS SOBRE LA NEUROPLASTICIDAD CEREBRAL

De acuerdo a Bill Perkins, anestesiólogo de la Clínica Mayo en el estado de Minnesota, EUA, el término anestesia fue acuñado por Oliver Wendell Holmes en 1846, para describir la falta de sensación producida por una droga en un área dolorosa. Es decir, la anestesia general es un estado de inconsciencia con ausencia de sensación de dolor en todo el cuerpo, condición que sirve para ciertos procedimientos médicos o quirúrgicos; la inducción de la inconsciencia deja la incertidumbre si este estado es completamente reversible o si al recuperar el paciente la conciencia todas sus facultades volverán a su estado preexistente íntegras o con déficit⁽¹³⁾.

El mecanismo de los diferentes fármacos, usados actualmente como agentes anestésicos no se conoce, se supone que todo es a raíz de la sinapsis neuronal, se ha visto que cuando se evita la realización de la sinapsis se activan los mecanismos de comunicación cerebral, lo cual produce analgesia y permite la cirugía. Si bien actualmente se conoce cómo actúan los agentes anestésicos en el cerebro, aún existen muchos misterios, por ejemplo el mecanismo de cómo se está consciente y cómo se pierde la conciencia. En estudios preclínicos se ha encontrado que el isofluorano y el propofol retrasan la polaridad neuronal, la magnitud del efecto depende del tiempo de exposición y la concentración y dosis de los fármacos⁽¹⁴⁾.

Por otro lado, casi desde los orígenes de la anestesia se ha creído que los efectos de los anestésicos son reversibles y no tóxicos. Sin embargo, debido a la solubilidad en lípidos, los anestésicos generales ingresan al cerebro fácilmente en altas concentraciones, se disuelven en las membranas celulares, penetran y actúan en múltiples receptores, canales iónicos, sistemas de segundo mensajero etc. Así se sabe que la neurotoxicidad es una alteración estructural o funcional en el sistema nervioso cuando se expone a un agente químico biológico o físico por la vulnerabilidad del SNC a las neurotoxinas, sobre todo en personas ancianas cuyo cerebro sufre pérdida de neuronas presenta tasas reducidas de neurogénesis o sinaptogénesis y acumulación de subproductos potencialmente tóxicos⁽⁵⁾.

Se ha visto que cuando hay una reserva disminuida y una mayor vulnerabilidad, se produce deterioro funcional secundario a estrés oxidativo o la exposición a toxinas.

Las alteraciones que ocurren después de la cirugía y la anestesia son la disfunción cognitiva postoperatoria y el delirio, y puede ser la puntilla para la demencia senil y la enfermedad de Alzheimer. La verdadera fisiopatología aún no es clara, la causa principal se atribuye a las exacerbaciones de la inflamación o sensibilización inflamatoria y a una interacción con la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer⁽¹⁵⁾.

Desafortunadamente no existen instrumentos de medición para evaluar la función de la neuroplasticidad cerebral ante los estímulos tóxicos de los anestésicos y por los múltiples factores que existen en las personas ancianas sometidos a procedimientos anestésico-quirúrgicos de difícil control no hay ensayos clínicos controlados que permitan identificar el verdadero mecanismo de producción de neurotoxicidad manifestada por trastornos cognitivos y alteraciones mentales posteriores a la anestesia. Sin embargo, muchos estudios de cognición postoperatoria han tenido deficiencias metodológicas, incluida la falta de grupos control adecuados, la disociación de los resultados cognitivos y quirúrgicos, las técnicas estadísticas subestimadas y la ausencia de evaluaciones cognitivas preoperatorias, etc.

Bergese S refiere, dentro de los estudios con mayor nivel de evidencia para conocer la disfunción cognitiva y el delirio como resultado de la neurotoxicidad postanestésica, los estudios de cohortes y los ensayos clínicos controlados pero con tamaños de muestra pequeños y mal control de variables de

confusión, por ejemplo, un estudio de 1,218 pacientes con hipotensión arterial, hipoxia transanestésica y cambio cognitivo, el 25.18% de pacientes fueron mayores de 60 años y presentaron disfunción cognitiva a la semana, 9.9% a los tres meses encontrando además factores asociados a la presentación de disfunción cognitiva postoperatoria temprana como: cirugías repetidas, nivel educativo bajo, infección postoperatoria y complicaciones pulmonares y al egreso hospitalario mayor probabilidad de morir⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIONES

Existe una gran controversia sobre la neurotoxicidad de los anestésicos y faltan estudios con buen nivel de evidencia científica e instrumentos que permitan medir el verdadero resultado neurotóxico del cerebro en ancianos y su readaptación mediante la neuroplasticidad cerebral para conocer los mecanismos fisiopatológicos y poder prevenir la disfunción cognitiva postoperatoria y el delirio que ocurre en el paciente geriátrico después de recibir algún procedimiento anestésico o quirúrgico. A pesar de existir grandes adelantos en los equipos médicos para la evaluación de los cambios en la neuroplasticidad cerebral, aún no son tan sensibles y específicos, para medir la neuromodulación de la neuroplasticidad, por ejemplo magneto-encefalografía, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, etc. Se recomienda, si es posible, proporcionar los manejos anestésicos en este tipo de pacientes, justo lo que requieren guiando los requerimientos con electroencefalogramas o índice biespectral, cuidando la labilidad del paciente senil.

REFERENCIAS

- Jevtovic-Todorovic V, Absalom AR, Blomgren K, Brambrink A, Crosby G, Culley DJ, et al. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. Br J Anaesth. 2013;111:143-151.
- Vutskits, Llaszlo. A Gateway to modulate synapse formation and neural plasticity? Anesth & Analg. 2012;115:1174-1182.
- Hudson AE, Hemmings HC. Are Anesthetics toxic to the brain? HJ Anaesth. 2011;107:30-37.
- Soriano SG, Vutskits L, Jevtovic-Todorovic V, Hemming HC. Thinking, fast and slow: highlights from the 2016 BJA seminar on anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity. Br J Anaesth. 2017;119:443-447.
- Perouansky M, Hemmings HC. Neurotoxicity of general anesthetics: cause for concern? Anesthesiology. 2009;111:1365-137.
- Park P. The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training. Dialogues Clin Neurosci 2013;15:109-119.
- Pauwels L, Chalavi S, Swinnen SP. Aging and brain plasticity. Aging (Alvany NY). 2018;10:1789-1790.
- Nadelson MR, Sanders RD Avidan MS. Perioperative cognitive trajectory in adults. Br J Anaesth. 2014;112:440-451.
- Jeffrey H. Silverstein. Cognition, Anesthesia, and Surgery. Int Anesthesiol Clin. 2014;52:42-57.
- Richard W, Olsen PD, Guo-Dong LI. GABA A receptors as molecular targets of general anesthetics the identification of binding sites provides clues for allosteric modulation. Can J Anaesth. 2011;58:206-215.
- Zhang F, Fraser S. Cognitive benefits of older adults' digital gameplay: a critical review. Gerontech. 2015;1:3-16.
- Metzler-Baddeley C, Foley S, De Santis S, Charron. Dynamics of white matter plasticity underlying working memory training: multimodal evidence from diffusion MRI and T2 relaxometry. J Cogn Neurosci. 29:1-12.
- Bittner EA, Yue Y, Xie Z. Brief review: anesthetic neurotoxicity in the elderly, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. Can J Anaesth. 2011;58:216-223.
- Mintz CD, Barrett KM, Smith SC, Benson DL, Harrison NL. Anesthetics interfere with axon guidance in developing mouse neocortical neurons *in vitro* via a gamma-aminobutyric acid type A receptor mechanism. Anesthesiology. 2013;118:825-833.
- Lin EP, Soriano SG, Loepke AW. Anesthetic neurotoxicity. Anesthesiol Clin. 2014;32:133-155.
- Bergese S, Brains F. The brain of the elderly. J Neuroanaesthesiol Crit Care. 2016;3S1:41-43.