



# Revista Colombiana de Anestesiología

## Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



### Editorial

## No es tan sencillo como «Te pondré a dormir»: una perspectiva neurobiológica sobre la sedación



## It is not as simple as «I will put you to sleep»: A neurological perspective on sedation

Herman Moreno<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Profesor asociado de Neurología y Farmacología/Fisiología, SUNY Downstate, Brooklyn, Estados Unidos

<sup>b</sup> Profesor adjunto de Neurología, Columbia University, Medical School, New York, Estados Unidos

El editorial presentado en esta revista por el Dr. Ramsay, «El costo biológico de la depresión de conciencia», hace una llamada a tener presentes las posibles consecuencias deletéreas de la alteración del estado de conciencia (sedación), en particular, en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Considero que se debería tener en cuenta, por ejemplo la significativa relación bidireccional entre los trastornos del sueño y la enfermedad de Alzheimer (EA), que se han documentado durante más de una década. Las alteraciones del sueño son indicadores tempranos de demencia y pueden ocurrir antes que los síntomas cognitivos<sup>1</sup>. En la EA hay básicamente 2 procesos patológicos: uno relacionado con el procesamiento bioquímico anormal de una proteína transmembrana, llamada proteína precursora amiloidea, de tal manera que se produce, entre otros, un péptido tóxico —conocido como beta-amiloide 42 (A $\beta$ 42)— que se acumula y forma placas extracelulares en el cerebro; el segundo se refiere a la enfermedad de la proteína tau, una proteína asociada a los microtúbulos, la cual se hiperfosforila y agrega en diferentes formas en la EA. La proteína tau también es anormal en otras enfermedades neurodegenerativas fatales que causan demencias o trastornos del movimiento. Experimentos en roedores y estudios correlativos en humanos han demostrado que cambios crónicos en la arquitectura del sueño inducen a enfermedad amiloidea y tau<sup>2,3</sup>, es decir, un círculo vicioso fatal.

Pareciera que me hubiese desviado del tema, pero permítanme proponer que no es así: en la UCI es común tener pacientes que han sufrido traumatismo craneoencefálico (TCE) y que requieren sedación. Aunque la guerra normalmente solo deja desolación y muerte, el hecho de que un número elevado de excombatientes en Irán y Afganistán sobrevivieran a TCE severos, conllevó a un aumento significativo en la investigación del TCE en EE.UU. Ahora se sabe que tanto el trauma cerebral severo único como el repetitivo (boxeadores, jugadores de fútbol americano, rugby o militares) se caracterizan por cambios bioquímicos muy semejantes a la EA. Por ejemplo, después de un trauma severo es posible encontrar incremento de A $\beta$ 42, mientras que en el repetitivo se observan ambos procesos patológicos, pero es más preponderante la enfermedad tau (tau hiperfosforilado) en las regiones del cerebro afectadas por el traumatismo, la cual puede con el tiempo progresar a otras regiones<sup>4</sup>. Esta información es relevante, porque experimentalmente se ha demostrado que varios medicamentos usados para sedación o anestesia —por ejemplo: sevoflurano, isoflurano y propofol<sup>5-7</sup>— inducen incremento del (A $\beta$ 42) o fosforilación de la proteína tau, o ambos. Hasta hace poco se consideraba que la mayoría de los fenómenos observados en la proteína tau no eran debidos al anestésico *per se*, sino que se asociaban a la hipotermia que se produce con frecuencia en

Correo electrónico: [Herman.Moreno@downstate.edu](mailto:Herman.Moreno@downstate.edu) (H. Moreno)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2015.05.003>

0120-3347/© 2015 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

animales experimentales, y que eran de carácter transitorio. Pero, la información más reciente sugiere que el uso repetitivo o prolongado del anestésico produce cambios no reversibles en la fosforilación de tau que son independientes de la hipotermia<sup>5,7</sup>.

Con respecto a los fármacos usados en la UCI, se requieren estudios específicos de cada agente anestésico/sedante en estos y otros procesos de homeostasia cerebral (quizás el otro importante a tener presente es el acople neurovascular) para poder presentar una conclusión razonable. En pocas palabras, el acople neurovascular se refiere al hecho de que existe un diálogo entre la neuronas y los vasos que las nutren, de modo que cuando una neurona es más activa (mayor actividad sináptica) recibe más flujo sanguíneo. También existe el acople neurometabólico, de forma que una neurona incrementa su tasa metabólica (consumo de glucosa y oxígeno) en condiciones de alta actividad y flujo sanguíneo. Hace poco tiempo se propuso que en algunas enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Huntington) el desacople neurometabólico es potencialmente responsable de la muerte neuronal<sup>8</sup>. Muchos anestésicos producen desacople, pero es un tema tan extenso que no será tratado en este editorial.

Recientemente se identificó que es durante el sueño cuando el cerebro se deshace de muchos detritus, a manera de un sistema linfático cerebral, conocido como sistema glimfático, un proceso que es llevado a cabo básicamente por la glía<sup>9</sup>. Estos estudios reportan cómo el sueño induce a un aumento significativo del volumen del fluido extracelular en el cerebro, e incrementa el flujo convectivo de metabolitos y proteínas hacia afuera del cerebro. Esto incluye un aumento de la eliminación del A $\beta$ 42 y lactato. Aún no se sabe si el tau hiperfosforilado también es eliminado vía el sistema glimfático. Es interesante que, al contrario de lo que sucedió con otros anestésicos, la ketamina produjo un efecto similar al sueño, es decir, incrementó la eliminación de A $\beta$ 42. Dados estos experimentos, se ha propuesto que la función restauradora del sueño se debe quizás al cambio funcional del cerebro a un modo en el que se facilita la eliminación de productos de degradación generados durante la vigilia.

Otra consideración a tomar es la diferencia en la dinámica de los circuitos neuronales durante los estados de vigilia, sueño REM, sueño no REM y sedación. Estudios que usan magnetoencefalografía (MEG)<sup>10</sup> sugieren que durante el sueño REM el sistema nervioso está procesando información intrínseca neuronal (propia), que genera un tipo de conciencia interna cuando soñamos, mientras que en la vigilia recibe información sensorial del mundo externo, que procesa y modifica la ritmicidad neuronal, generando un estado de conciencia —el YO—. Es destacable la propuesta de que los mecanismos neurales por medio de los cuales se generan dichos estados funcionales conscientes son muy similares<sup>10</sup>. Ambos están basados en la actividad sincrónica neuronal (tálamo-cortical) que genera una banda de oscilación de aproximadamente 40 Hz, conocida como oscilación gamma. Según esta hipótesis el estado de vigilia y el sueño REM son eléctricamente similares con respecto a la oscilación de 40 Hz, pero una diferencia central es que los estímulos sensoriales son incapaces de modificar el origen o locación de la actividad de 40 Hz, mientras esto sí ocurre en la vigilia. En contraste, durante el sueño delta (no-REM) no existe banda gamma predominante,

pero de manera semejante al sueño REM, el impulso sensorial es incapaz de modificar las frecuencias eléctricas cerebrales.

Durante la sedación ambos estados funcionales relacionados con la banda gamma están alterados y no se conocen en este momento las consecuencias cognitivas de esta condición a corto o largo plazo. Lo que sí se sabe es que en la clínica se observa con frecuencia que casos moderados de demencia empeoran después de la anestesia, y no es posible predecir qué pacientes recobrarán su estado inicial si esto llega a ocurrir.

Uno de los últimos trabajos publicados por el respetado profesor Plum et al., se dedicaron al estudio de pacientes en estado vegetativo<sup>11</sup>, que es un síndrome cognitivo-clínico caracterizado por presencia de ciclo sueño-vigilia endógeno, sin evidencia de conciencia, que ocurre después de un TEC severo, hipoxia u otra lesión sistémica severa. Usando PET scans, vídeo EEG, MRI y MEG, los investigadores evidenciaron cómo algunos pacientes respondían a estímulos sensoriales, produciendo activación cortical focal coordinada. Sin embargo, estos módulos funcionales residuales fueron incapaces de generar un estado de conciencia evidenciable con la metodología utilizada, que es por cierto la más avanzada que existe en el presente. Esto sugiere que para tener conciencia se requiere una función cerebral integral a gran escala.

Para concluir diría que sí hay que pensarlo más de una vez, cuando se decide alterar el estado funcional del cerebro con un sedante. Espero haber dejado en el ambiente la sensación de que sedar a un paciente no es una decisión fácil. Como en la famosa novela de novelas china *Chin P'ing Mei*, aquí se han nombrado muchos actores que se deben tener en cuenta para poder entender la historia, o al menos, regresar a ellos si algo no comprendemos.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014;2:115–9.
2. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*. 2009;326:1005–7.
3. Huang Y, Potter R, Sigurdson W, Santacruz A, Shih S, Ju YE, et al. Effects of age and amyloid deposition on A $\beta$  dynamics in the human central nervous system. *Arch Neurol*. 2012;69:51–8.
4. Sundman MH, Hall EE, Chen NK. Examining the relationship between head trauma and neurodegenerative disease: A review of epidemiology, pathology and neuroimaging techniques. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2014;4:137.
5. Le Freche H, Brouillette J, Fernández-Gómez FJ, Patin P, Cailliez R, Zommer N, et al. Tau phosphorylation and

- sevoflurane anesthesia: An association to postoperative cognitive impairment. *Anesthesiology*. 2012;116:779-87.
6. Tan W, Cao X, Wang J, Lv H, Wu B, Ma H. Tau hyperphosphorylation is associated with memory impairment after exposure to 1.5% isoflurane without temperature maintenance in rats. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:835-41.
  7. Whittington RA, Virág L, Marcouiller F, Papon MA, El Khoury NB, Julien C, et al. Propofol directly increases tau phosphorylation. *PLoS One*. 2011;6:e16648.
  8. Cepeda-Prado E, Popp S, Khan U, Stefanov D, Rodríguez J, Menalled LB, et al. R6/2 Huntington's disease mice develop early and progressive abnormal brain metabolism and seizures. *J Neurosci*. 2012;32:6456-67.
  9. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;18:373-7.
  10. Llinás R. Of Self and Self Awareness. The Basic Neuronal Circuit in Human. *Consciousness and the Generation of Self*. *J Conscious Stud*. 2007;15:64-74.
  11. Plum F, Schiff N, Ribary U, Llinás R. Coordinated expression in chronically unconscious persons. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998;29:1929-33.