

TEMA 1.- ANESTESIA GENERAL. CONCEPTO Y FUNDAMENTOS NEUROFISIOLÓGICOS. MECANISMOS GENERALES DE ACTUACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANESTÉSICOS. EFECTOS ESPECÍFICOS E INESPECÍFICOS. ASPECTOS GENERALES DE LA METODOLOGÍA ANESTÉSICA. BREVE RESEÑA HISTÓRICA DE LA ANESTESIA.

1. TRANSMISIÓN E INTEGRACIÓN DEL DOLOR

El dolor es una experiencia sensorial y emocional de carácter desagradable que se asocia a una lesión real o potencial de algún tejido. Se conoce solo parcialmente el funcionamiento de las estructuras que participan en el proceso de percepción, integración y respuesta frente al dolor.

Nociceptores y aferencias nociocéptivas:

Se denomina nociceptor a la terminación periférica de una neurona bipolar que es activada por estímulos dolorosos ó fisiológicos (presión, calor, frío) con alta frecuencia o intensidad. Su cuerpo se encuentra en el ganglio raquídeo y termina en las astas posteriores de la médula espinal. Las fibras nerviosas transmisoras de dolor pueden ser mielínicas (A δ) o amielínicas (C).

Existen nociceptores a nivel:

- Cutáneo: localizados en capas superficiales de dermis y epidermis. Detectan dolor punzante (A δ) o dolor de tipo mecánico, térmico o químico cuando su nivel se hace potencialmente lesivo (C)
- Muscular-articular: localizados entre fibras musculares, vasos sanguíneos, tendones, cápsulas, etc.
- Visceral: existen preferentemente en corazón, pulmones, vías respiratorias, tracto gastrointestinal. El dolor visceral siempre se acompaña de dolor referido y de reflejos vegetativos y somáticos..

El estímulo del nociceptor se puede producir bien directamente por el agente algógeno o mediante la liberación local de mediadores (eicosanoides, péptidos, bradicinina., etc.).

Integración en el asta posterior

El asta posterior es el sustrato anatómico del control eferente de la sensibilidad dolorosa. A este nivel la información nociocéptica es filtrada, discriminada, integrada y distribuida hacia una u otra vía ascendente, produciéndose la elaboración de respuestas vegetativas y somatomotoras.

Existe un sistema de modulación intraespinal del dolor (teoría de la compuerta posterior) mediatizado por las células limitantes de Cajal (localizadas en la lamina II o sustancia gelatinosa de Rolando) que recibe influencias inhibitorias o facilitadoras tanto periféricas como centrales (facilitadoras (on)/inhibitorias (of)).

Proyecciones ascendentes y centros supraespinales

Desde las neuronas espinales parten tres haces principales hacia estructuras superiores, tras atravesar la comisura anterior y localizarse en la zona anterolateral contraria (aunque existen vías complementarias espinoreticulares y espinomesencefálicas ipsilaterales y otras que ascienden por cordones posteriores). Estos haces son:

- espinotalámicos: termina en el tálamo ventromedial y diversos núcleos del tronco. Desde aquí, los estímulos son proyectados a las áreas SI y SII de la corteza somatosensorial.
- espinoreticular: termina en diversos núcleos de la formación reticular (sustancia gris periacueductal), bulbar y protuberancial (núcleos del rafe, gigantocelular y paragigantocelular)
- espinomesencefálico: proyecta simultáneamente al mesencefalo y núcleo lateral ventral posterior del tálamo

Mecanismo de inhibición del dolor

Existen sistemas endógenos inhibitorios del dolor localizados en estructuras mediales del tronco de encefalo (desde mesencefalo hasta el bulbo). Las zonas más activas son la sustancia gris periacueductal del mesencefalo que envía fibras aferentes al bulbo (núcleo magnus del rafe, gigantocelular y para) y desde estos hacia el asta posterior de la médula (células limitantes y centrales de Cajal). Esta zona bulbar contiene sistemas neuronales de actividad contrapuesta (off/on), con efecto permisivo o inhibitorio de la transmisión nociocéptica y de la respuesta refleja (así, por ejemplo, cuando se administra morfina la actividad del sistema off es continua). El sustrato

neuroquímico es muy complejo y en él intervienen especialmente los péptidos opiodes, 5-HT y noradrenalina.

2. TIPOS DE ANESTESIA.

En la práctica clínica habitual se pueden realizar dos tipos de anestesia: General y locoregional.

- En el primer caso la anestesia produce un estado de hipnosis (acompañado de relajación e insensibilidad al dolor) por lo que vulgarmente se conoce como "estar dormido".
- Por el contrario, en la anestesia locoregional se intenta que "la sensación anestésica" se limite a una parte concreta del organismo. Esto se consigue bloqueando la transmisión nociceptiva de la zona al inyectar un anestésico local en la proximidad de un nervio que recoge la sensibilidad de esta zona.

3. ANESTESIA GENERAL. FASES DEL PROCESO ANESTÉSICO

Concepto

Los fármacos anestésicos generales son depresores del SNC que permiten el acto quirúrgico al producir:

- una insensibilidad al dolor.
- una pérdida de reflejos tanto somáticos (movimientos de las extremidades, cambios en la respiración), como vegetativos (ritmo cardiaco, respuesta vascular), que pueden suponer un riesgo para el paciente ó perturbar de alguna forma la intervención quirúrgica.
- una relajación de la musculatura esquelética y ausencia de motilidad voluntaria.
- una pérdida de conciencia.
- una amnesia de todo lo que acontece en el acto quirúrgico.

De estos efectos, los tres primeros son los que fundamentalmente definen la eficacia de un anestésico. Sin embargo, en la práctica ninguno de los anestésicos utilizados puede producir por sí solo y de una forma segura todos los efectos anteriores (especialmente el efecto relajante muscular). Por esta razón se utilizan asociaciones de anestésicos generales (a dosis necesarias para producir hipnosis, analgesia, bloqueo de reflejos y amnesia) con bloqueantes neuromusculares (para producir relajación muscular)

Fases del proceso anestésico

En el acto anestésico se pueden diferenciar cuatro períodos:

1. *Preanestésico:*

- En esta fase el paciente es tratado con diversos fármacos con la finalidad de evitar la ansiedad preoperatoria, potenciar y facilitar la anestesia y antagonizar algunos efectos adversos de los anestésicos. Para ello se utilizan:
 - Benzodiazepinas : para producir hipnosis y ansiolisis (diazepan, midazolán)
 - Opiáceos: para producir hipnosis y analgesia (cloruro mórfico)
 - Antimuscarínicos: disminución de secreciones bronquiales y reflejos vagales (atropina)

2. *Inducción del estado de hipnosis*

- El método de inducción está condicionado por múltiples factores (edad, características del paciente, tipo de cirugía, etc.). A grandes rasgos se pueden diferenciar dos situaciones:
 - Niños mayores y adultos: la inducción suele realizarse con un agente intravenoso (habitualmente propofol y más raramente tiopental o etomidato) hasta producir un estado de hipnosis-apnea.
 - Niños pequeños: debido a la imposibilidad de obtener un acceso venoso de forma fácil, la inducción se realiza con un agente inhalatorio a dosis que no depriman la ventilación espontánea. Una vez alcanzada la inconsciencia se canaliza una vía venosa. Posteriormente se puede continuar como en niños mayores. El método inhalatorio mas utilizado es la actualidad consiste en vaporizar en una mezcla gaseosa de oxígeno y óxido nitroso un líquido volátil anestésico (usualmente sevoflurano)

3. **Mantenimiento:**

- El tipo de anestesia de mantenimiento depende básicamente de la duración y características del acto quirúrgico:
 - Para procedimientos breves y que no afecten a cavidades orgánicas, basta con realizar un ligero soporte ventilatorio del paciente (generalmente con una mezcla oxígeno/óxido nítrico) y dosis suplementarias (si se requieren) del agente inductor (generalmente propofol)
 - Para procedimientos más prolongados o que afecten a cavidades orgánicas, la anestesia de mantenimiento comprende una serie de procedimientos:
 - o Administración de un relajante neuromuscular que facilite la colocación de un tubo traqueal que permite el acoplamiento del paciente a un sistema de ventilación (generalmente un ventilador de presión positiva intermitente) y además previene la aspiración de contenido gástrico. Los relajantes musculares pueden ser:
 - Despolarizantes: succinilcolina. Se consigue una relajación rápida (< 1 minuto), de corta duración (< 5 minutos), precedida de una fase de fasciculación. Se utiliza solo cuando existe alta probabilidad de brocoaspiración de contenido gástrico (anestesia con estómago lleno) o se prevé una intubación difícil.
 - No despolarizantes: Rocuronio, cis-atracurio. La acción relajante aparece más lentamente (2-3 minutos) y es más prolongada (30 minutos). Se utilizan para mantener la relajación durante períodos prolongados.
 - o En la actualidad existen dispositivos laríngeos que permiten la ventilación mecánica o espontánea sin necesidad de intubar la laringe (por ejemplo, mascarilla laríngea) y que no requieren la administración previa de ningún relajante muscular.
 - o Mantenimiento del estado anestésico mediante dos posibilidades: administración de anestésico inhalatorio (habitualmente sevoflurano) o mediante perfusión continua intravenosa de un hipnótico (generalmente propofol), asociado a dosis intermitentes de opiáceos (fentanilo) y relajante muscular (cis-atracurio).

4. **Finalización de la anestesia:**

- Se realiza mediante la interrupción de la administración de los agentes anestésicos. La recuperación del paciente se produce de forma espontánea tras la eliminación de los agentes ya que o bien tienen corta vida media de eliminación por su rápido metabolismo (agentes intravenosos) o se eliminan rápidamente por vía inhalatoria sin apenas metabolización (sevoflurano, óxido nítrico).
- En algunos casos se puede facilitar el proceso de recuperación mediante la administración de antagonistas específicos de algunos de los elementos que intervienen en la anestesia
 - o Benzodiazepinas: flumazenilo
 - o Opioides: naloxona
 - o Relajantes musculares no despolarizantes: prostigmina
- El período postanestésico inmediato requiere una vigilancia continuada por el riesgo de redistribución de algún agente intravenoso que pueda producir disminución del nivel de conciencia y/o compromiso ventilatorio. Se realiza en una ubicación específica denominada Unidad de Reanimación Posquirúrgica (URPA)

4. ANESTESIA LOCOREGIONAL

- Como se indicó anteriormente, la anestesia locoregional se consigue bloqueando la transmisión nociceptiva de la zona al inyectar un anestésico local en la proximidad de un nervio que recoge la sensibilidad de esta zona. Este bloqueo es habitualmente de instauración rápida (< 5 minutos) y de duración comprendida entre 1-3 h dependiendo del tipo de compuesto utilizado (los compuestos más utilizados son mepivacaína y bupivacaína).

- Los anestésicos locales son fármacos que impiden de forma reversible la producción y conducción del estímulo de cualquier tipo de membrana excitable, especialmente en el tejido nervioso. Esta acción se aprovecha para producir pérdida de la sensibilidad dolorosa en una zona concreta del organismo (efecto anestésico local)
- Para desarrollar su acción, los anestésicos locales necesitan atravesar la barrera miélica y la membrana celular nerviosa. En el interior de la célula se unen a una zona interior del canal de Na⁺ voltaje-dependiente, bloqueando su apertura e impidiendo la iniciación y propagación de los potenciales de acción. Este efecto no es inmediato, sino progresivo y requiere un tiempo de latencia generalmente corto (< 5 minutos).
- Su efecto no es selectivo sobre fibras sensitivas, ya que administrados a las dosis necesarias en la proximidad de un nervio motor produce parálisis del grupo muscular afectado.
- Con estos compuestos se puede realizar:
 - o Anestesia tópica o de superficie, aplicada preferentemente sobre mucosas, ya que sobre la piel intacta son menos efectivos.
 - o Técnica de infiltración o local, administrada por vía subcutánea.
 - o Bloqueo nervioso o troncular, por inyección en un paquete neuromuscular
 - o Cuando se administran en el espacio epidural o directamente en el líquido cefalorraquídeo (intradural) produce bloqueo sensitivo (sobre todo) y motor en toda la zona por debajo de la metámera en la que se ha producido la inyección.

5. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES

Es difícil establecer un mecanismo de acción común para los anestésicos generales. Todos tienen en común la capacidad de alterar de alguna forma la transmisión sináptica pudiendo actuar:

- de una forma específica: benzodiazepinas, opiáceos, que actúan como agonistas de receptores específicos.
- de una forma inespecífica o desconocida: el resto de los compuestos (incluyendo agentes anestésicos inhalatorios).

Desde su descubrimiento por Morton e incorporación como agente anestésico, el éter dietílico dominó casi durante los 100 primeros años de la anestesia, pero su popularidad declinó en la década de los años 30 con la llegada de los barbitúricos y la posterior aparición de agentes anestésicos inhalatorios halogenados. Finalmente, los últimos 20 años de la centuria anterior fueron testigos del auge de la anestesia intravenosa con el descubrimiento de opioides de vida corta o con la incorporación del propofol. Se observa, por tanto, que los fármacos productores de la anestesia son numerosos y variados en su procedencia química, lo que de alguna manera contrasta con la hipótesis de un mecanismo de acción común y único.

Esta impresión se ve confirmada cuando contemplamos la estructura química de estos compuestos. Sorprende ver compuestos muy simples que tienen propiedades anestésicas (N₂O, Xe, Cloroformo) frente a estructuras más diversas (etomidato, propofol, etc.). Difícilmente una estructura orgánica va a poder ser receptáculo de moléculas tan variadas lo que de alguna manera nos plantea la posibilidad de diversos mecanismos de actuación. No obstante los primeros trabajos en este sentido apuntaban hacia una teoría molecular común.

Esta teoría fue propuesta por primera vez por Bibra y Harles en 1874 cuando estos autores sugirieron que los anestésicos disolvían y removían constituyentes grasos de las células cerebrales. Esta idea mantuvo su vigencia durante 50 años y sirvió de referencia a la hipótesis clásica de la narcosis sobre la base de la solubilidad de los anestésicos en los lípidos, establecida, inicialmente, por KH Meyer en 1899, y poco después y de manera independiente, por E. Overton en 1901, teoría conocida como teoría lipídica de la narcosis. Según ésta existe una buena correlación entre liposolubilidad y potencia anestésica. Se estableció por tanto un dogma que unía de forma indeleble anestesia y lípidos que se mantuvo durante más de 60 años. Sin embargo, la existencia de esta casi perfecta correlación no nos debe de llevar a engaño. Sirva como ejemplo, la existencia de correlaciones incluso mejores entre potencia anestésica y capacidad de los anestésicos para inhibir la acción de una enzima (luciferasa). Y una enzima es una proteína. Nos acercamos por tanto a una nueva

aproximación del problema: la relación anestésicos-lípidos es importante pero no lo es menos la relación anestésicos-proteínas.

Hablar de proteínas significa hablar de receptores. Los receptores son estructuras proteicas implantadas en la capa bilipídica de la membrana celular. Están, por tanto, rodeados de lípidos estableciéndose una interfase lípido-proteína que posiblemente pueda explicarnos la existencia de ambos tipos de correlaciones. El concepto de receptor fue establecido de forma simultánea por el fisiólogo británico Langley y por el inmunólogo Erlich a principios del siglo XX y se ha identificado en muchos casos con una cerradura: el fármaco (o el neurotransmisor) sería la llave que encaja en la cerradura y que al girar provoca la apertura del pestillo que sería en última instancia la chispa que desencadenaría la respuesta celular (Apertura/cierre de canal o Actividad/inhibición de enzima intracelular). Los fármacos que pueden encajar en la cerradura pero que no tienen capacidad para girar son los antagonistas. Estos fármacos basan su mecanismo de acción en impedir que los fármacos agonistas o neurotransmisores puedan unirse. Entorpecen por tanto al agonista estableciéndose entre ellos una competencia. Prevalecerá el compuesto cuya probabilidad para unirse al receptor sea mayor (bien por su concentración o por su afinidad).

Los sistemas intracelulares de traducción de la señal son múltiples. Nos interesan especialmente los canales iónicos por ser los lugares que se han relacionado más frecuentemente con el mecanismo de acción de los anestésicos. Estos canales se clasifican atendiendo al mecanismo de disparo de su apertura según sea la activación de un receptor que forma parte constitutiva del canal (receptor-dependiente) o por un proceso de cambio en la polaridad de la membrana (voltaje-dependiente). Otros sistemas están acoplados a proteínas *G* y estimulan o inhiben enzimas como adenilatociclasa o fosfolipasa *C* originando cambios en la concentración intracelular de AMPc o fosfatidilinositol y su papel en el mecanismo de acción de los anestésicos parece menos patente

Los denominados receptores ionotrópicos (que forman parte de la estructura del canal receptor-dependiente) se denominan receptores de clase 1 y están constituidos por cinco subunidades. Controlan la apertura de canales que regulan la corriente de diversos iones. Aunque la mayoría mediatizan excitación, el más importante es el canal de cloro regulado por el neurotransmisor *GABA* que controla la mayoría de las sinapsis inhibitorias del SNC. Existe una buena correlación entre potencia anestésica y capacidad de actuación sobre receptores ionotrópicos ya sea impidiendo la acción de acetilcolina o serotonina o, lo que es más aceptado, facilitando la acción de *GABA*. En este sentido, multitud de modelos experimentales han demostrado esta acción sinérgica entre *GABA* y anestésicos lo que ha favorecido que en la actualidad se considere a este neurotransmisor como el más firme mediador del efecto de los anestésicos en el SNC. El análisis conjunto de toda la investigación realizada en las dos últimas décadas apunta hacia el ionóforo *GABA_A* como el hipotético lugar de actuación de los anestésicos. Este canal parecer contener, conjuntamente con el propio receptor *GABA*, otros receptores o lugares de unión que modulan el funcionamiento del propio receptor *GABA* potenciando o inhibiendo la apertura del canal de Cl⁻. Actuarían como favorecedores compuestos como benzodiazepinas, barbitúricos, agentes anestésicos inhalatorios o etanol. Al potenciar la acción de *GABA* favorecerían la apertura del canal, el paso de Cl⁻ al interior neuronal y la consiguiente hiperpolarización de la membrana lo que dificulta la posterior despolarización. En sentido contrario actuarían picrotoxina, pentilentetrazol o algunos insecticidas que modularían la unión de *GABA* pero en sentido contrario, favoreciendo el cierre del canal y por tanto la despolarización.