

Anestesia Sueño y Disomnias - Parte 1

“Anaesthesia, Sleep and Dyssomnias – Part 1 (268)”

ANESTESIA Tutorial de la semana 268, 20 de agosto de 2012

Dr. Paul James, Specialty Trainee Anaesthetics, Nottingham and East Midlands School of Anaesthesia

Correspondence to: paul_t_james@yahoo.co.uk

Artículo Traducido por: Dr. Raúl Schabas, Argentina

PREGUNTAS

Antes de continuar intente responder las siguientes preguntas. Las repuestas las podrá encontrar al finalizar el artículo.

1) ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones respecto a los agentes anestésicos, analgésicos y el sueño son verdaderas?

1. La anestesia con propofol crea un patrón electroencefalográfico de sueño
2. Acciones de dexmedetomidina son semejantes a un sueño normal
3. La anestesia con propofol puede disminuir la deuda de sueño en pacientes privados de él.
4. El ibuprofeno retrasa el inicio de las etapas más profundas del sueño

2) ¿Cuáles de los siguientes cambios fisiológicos ocurren durante el sueño?

1. Sueño NREM ve un aumento del ritmo cardíaco
2. La producción de orina disminuye
3. Los niveles de cortisol son más elevados cerca de la medianoche
4. El peristaltismo gastrointestinal disminuye durante el sueño

INTRODUCCIÓN

Dormir es un proceso fisiológico fundamental, es crucial para el mantenimiento de la salud y el bienestar. Vemos que todas las aves y los mamíferos; los seres humanos pasan aproximadamente un tercio de su vida durmiendo. Se lo puede definir simplemente como una desconexión reversible de los estímulos ambientales externos. Esta definición no incluye los procesos fisiológicos, psicológicos y ambientales necesarios para su desarrollo.

En este artículo se describe la fisiología normal del sueño humano y se explora la relación entre anestesia y sueño. La segunda parte de este artículo se publicará en un tutorial aparte y examinará las disomnias y las implicaciones anestésicas asociadas.

SUEÑO NORMAL:

El sueño es un estado global controlado por una serie de circuitos neurológicos interdependientes de retroalimentación positiva y negativa que ejercen su control sobre los sistemas neuronales del movimiento, las funciones excitatorias, autonómicas, cognitivas y conductuales. No se puede subestimar la importancia del sueño, pero no se conoce una teoría unificadora acerca de su función.

Los estudios han demostrado que el sueño tiene un rol importante en la memoria y el aprendizaje, y hay una teoría muy difundida que lo hace partícipe en la consolidación de los recuerdos de la vigilia.

La privación prolongada del sueño puede llevar a desórdenes conductuales y fisiológicos tales como deterioro de la función cognitiva, alteraciones en el control de la temperatura y el funcionamiento de la inmunidad. En estudios con animales la privación del sueño conduce en última instancia a la muerte.

El sueño es cíclico y puede dividirse en dos fases: movimientos oculares rápidos o “*rapid eye movement*” (REM) y sin movimientos oculares rápidos o “*non rapid eye movement*” (NREM). Cada uno de estos ciclos tiene una constelación diferente de cambios fisiológicos y neurobioquímicos. Los ciclos de sueño normal de estos dos estados ocurren aproximadamente cada 90 minutos y suelen repetirse tres a seis veces por noche. En general el sueño empieza con 80 minutos de NREM seguido por 10 minutos de REM. Con el transcurrir de la noche el tiempo de los estadios 3 y 4 del NREM (ver más adelante) disminuyen y el tiempo del REM aumenta.

Los patrones y la duración del sueño se modifican con la edad. Hasta la adolescencia el promedio es de 10 horas por noche. En la adultez temprana hay una brusca caída a alrededor de 7,5 horas y otra fuerte caída en la vejez. La duración de las fases se ve igualmente afectada.

Los registros de EEG en individuos despiertos muestran dos ondas principales. La persona alerta y ocupada muestra principalmente ondas beta (β) desincronizadas con ondas de bajo voltaje y mixtas

de alta frecuencia. En individuos relajados se ve predominio de ondas alfa (α) caracterizadas por un alto grado de sincronismo, de baja amplitud y frecuencia mixta.

NEUROQUÍMICA DEL SUEÑO:

El inicio y mantenimiento del sueño implican una amplia gama de complejos cambios neuroquímicos que involucran a una amplia gama de centros del cerebro. Las catecolaminas (noradrenalina y dopamina), glutamato, histamina, hipocretina (orexina), y acetilcolina son los neurotransmisores que promueven la vigilia mientras que la serotonina y el GABA son los predominantemente asociados al sueño de ondas lentas.

El área pre-óptica ventro-lateral del hipotálamo anterior controla el inicio del sueño incrementando su actividad que se mantiene elevada durante el mismo. El aumento de producción de los neurotransmisores inhibitorios GABA y galanina causan inhibición de las zonas promotoras del estado de vigilia del cerebro (Ej. locus ceruleus y rafe dorsal). Las descargas del rafe y locus ceruleus son máximas durante la vigilia, disminuyen en el NREM y desaparecen en el REM. Los neurotransmisores predominantes en estas regiones son la serotonina y noradrenalina y su inhibición suprime la vigilia.

La serotonina tiene un doble papel como productor tanto del sueño como de la vigilia. Probablemente esto ocurre porque actúa en muchos sitios y sobre muchos subtipos de receptores. La serotonina se origina principalmente en las células de los núcleos del rafe en la formación reticular. Las células serotoninérgicas se activan cuando estamos despiertos y alertas, reducen su producción considerablemente durante el sueño de ondas lentas y cesan justo después del REM. La noradrenalina proviene de células del locus ceruleus, también tiene un papel en la vigilia y su producción prácticamente se detiene en el REM.

En los pacientes con enfermedad de parkinson son comunes los trastornos del sueño incluyendo la somnolencia diurna excesiva y las perturbaciones del sueño. Esto llevó a pensar que la dopamina tiene un papel en el ciclo sueño-vigilia, sin embargo el mecanismo exacto sigue siendo desconocido.

Se sabe que la neurotransmisión colinérgica tiene un papel en los niveles de vigilia y que tiene un papel activo durante el sueño. Está demostrado que los niveles de acetilcolina están elevados tanto en el individuo despierto como en la fase REM. Durante el NREM hay una disminución de los niveles de acetilcolina igual a lo que ocurre durante la anestesia.

Un nuevo sistema de neurotransmisores llamado orexina o hipocretina fue descubierto durante el estudio de la narcolepsia. Este sistema tiene un importante papel en el mantenimiento del estado de vigilia. Fue descubierto simultáneamente por dos grupos distintos y comprende dos péptidos:

hipocretina (orexina) A y B y sus neuronas tienen amplias proyecciones excitatorias a todas las células monoaminérgicas y colinérgicas. Ellos funcionan para activar las neuronas de la vigilia en las regiones del hipotálamo y el tronco cerebral para mantener un período de tiempo despierto consolidado. Estas son inhibidas por el VLPO durante el NREM y excitan las neuronas colinérgicas del pedúnculo pontino en el REM.

Estos procesos están bajo la influencia del ritmo circadiano y los factores fisiológicos. La entrada del ritmo circadiano proviene del núcleo supraquiasmático (SCN) con un mecanismo similar al marcapaso cardíaco. La transducción de la luz que impacta la retina es conducida como un *input*. Este ingreso de estímulo fisiológico es un complicado mecanismo de retroalimentación positiva y negativa. Se sugiere que la vía final común se debe a la acumulación de estímulos promotores del sueño (agentes promotores). En principio entre ellos está la adenosina. Durante la vigilia prolongada hay acumulación de adenosina que actúa inhibiendo las neuronas gabaérgicas que suprimen las áreas activas del área VLPO (promotora del sueño). La cafeína es un antagonista del receptor de la adenosina y ese es probablemente el mecanismo por el cual mantiene la vigilia.

SUEÑO NREM

El NREM puede ser descrito brevemente como un cerebro inactivo en un cuerpo móvil.

Clásicamente se ha dividido en cuatro etapas (Nº 1-4) en las que se correlacionan el aumento de la profundidad de sueño directamente con el aumento de los umbrales de excitación. Estas etapas se pueden diferenciar en los EEGs de individuos dormidos y son diferentes de los registros en estado de vigilia.

La 1ª etapa es la fase del sueño inicial que puede durar unos minutos y hay facilidad de excitación con mayor actividad de ondas alfa en el EEG. También las ondas theta se producen en 7,4 HZ de frecuencia. En los niños y adolescentes pueden verse salvas de de alta sincronidad que en los adultos sólo pueden verse en los momentos de alto estrés emocional. Hay quienes sugieren que éstas pueden representar la evidencia de la consolidación de la memoria.

Si el sueño continúa entramos en **la etapa 2ª**. Esto representa aproximadamente el 50% del tiempo total de sueño y se ve en el EEG como una actividad de bajo voltaje con una frecuencia mixta con desaceleración e inclusión de los husos de sueño. El huso de sueño es una onda sinusoidal lenta con salvas de picos de gran amplitud.

Al ingresar en la **3ª y 4ª** etapas el EEG se sincroniza y muestra actividad de onda delta (alta amplitud y baja frecuencia). Estas dos etapas en conjunto se denominan sueño de ondas lentas (SWS) y ocupan aproximadamente el 15% del sueño y en ellas los umbrales auditivos excitatorios se encuentran en su nivel más alto. La presencia de SWS tiene importancia fisiológica. En un

estudio reciente¹ se muestra la relación inversa entre el tiempo de SWS y la hipertensión incidental en la vejez. La privación de SWS puede contribuir negativamente en la hipertensión de las personas mayores.

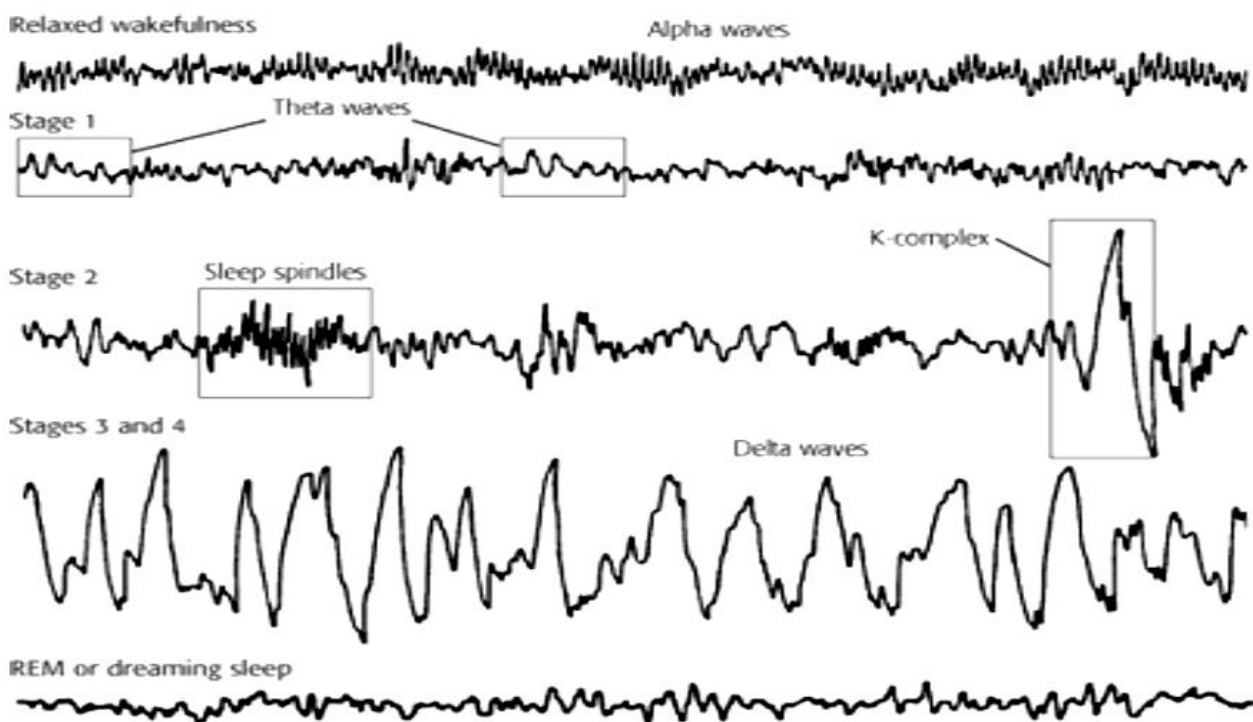


Figura 1: huellas EEG de diversas etapas del sueño

SUEÑO REM

Durante el sueño REM, llamado así por sus característicos movimientos oculares, se produce activación del EEG y atonía muscular resultando un cerebro activo en un cuerpo inmóvil. La actividad onírica se produce durante esta fase REM y el despertar en este estadio lleva un vívido recuerdo de un alto porcentaje del contenido del sueño.

En los adultos el REM representa el 20-25% del sueño y en los lactantes puede llegar al 50%. La duración del sueño REM disminuye a medida que envejecemos como reflejo de su disminución global. Parecería que el sueño REM juega un papel en la maduración neuronal lo que explicaría su alta proporción cuando hay mayor actividad neuroplástica. Las horas sumadas de sueño REM se pueden correlacionar con la función intelectual en la vejez. Hay correlación entre las medidas de flujo cerebral y utilización de glucosa durante el sueño REM con las mismas mediciones en individuos despiertos.

El sueño REM es generado por un grupo de neuronas "REM on" colinérgicas mayormente ubicadas en las regiones pontina y mesencefálica. La característica electroencefalográfica cortical es la desincronización o presencia de bajos voltajes mixtos. El sueño REM finaliza con la activación del

“REM of” que es un conjunto de neurotransmisores (noradrenalina, serotonina e histamina) liberados por el locus ceruleus y núcleo dorsal del rafe.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL SUEÑO

Cardiovascular

Durante el NREM hay una baja frecuencia cardíaca, presión arterial y gasto cardíaco atribuibles a la disminución del tono vasomotor. En el REM ocurre lo contrario (aumento de frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y presión) atribuible a la vasoconstricción generalizada del músculo esquelético.

Respiratorio

Durante el sueño hay disminución de la capacidad residual funcional (CRF) debido al decúbito supino y la disminución del tono de los músculos respiratorios, lo que puede provocar atelectasia de las zonas hipoventiladas. Hay una disminución de la respuesta al aumento de la presión del CO_2 (PaCO_2) con su consiguiente incremento. Hay caída de la saturación y tensión de oxígeno de la hemoglobina y reducción del consumo de oxígeno.

En el NREM hay un patrón respiratorio regular. Hay un ligero aumento del volumen tidal y una disminución de la frecuencia respiratoria con una disminución global en el volumen minuto que acentúa en cada etapa. Puede haber hasta un 15% de disminución en las etapas de ondas lentas. Los mecanos y quimiorreceptores ejercen el control respiratorio.

En el REM hay un aumento de la frecuencia respiratoria con irregularidad y disminución del volumen corriente. Como parte de la atonía generalizada la ventilación sólo se mantiene por actividad diafragmática. Hay una disminución de la respuesta a la hipercapnia. Si bien la vía aérea superior tiende a colapsarse (especialmente en el REM) hay una gran variabilidad interindividual. Hay predominancia del control cortical. Estos cambios, en pacientes con comorbilidades, pueden llevar a una gran disminución del volumen minuto.

Renal

En todas las fases disminuye y se concentra la producción urinaria. Hay una disminución en la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal y también reducción de la producción de aldosterona y la hormona antidiurética.

Tracto Gastrointestinal

Durante el sueño se reduce la producción de saliva lo que puede explicar la sensación de sequedad de la boca al despertar. La frecuencia de la deglución en el NREM es similar a la del individuo

despierto, pero disminuye durante el REM. La reducción en la producción de saliva prolonga el tiempo que se tarda para la normalización del PH gástrico. Durante el sueño es más frecuente la presencia de reflujo gastroesofágico debido a factores tales como la disminución del peristaltismo gastrointestinal y la pérdida del drenaje postural.

Sistema endócrino

Durante el sueño hay varios patrones de secreción hormonal. En la primera mitad de la noche predomina la hormona de crecimiento. En la medianoche el cortisol se encuentra en su punto más bajo, a partir del cual empieza a subir hasta alcanzar el pico a las 09 hs. Los despertares nocturnos se asocian con pulsos de liberación de cortisol. Diferente a estos despertares es la situación conocida como “respuesta al despertar” que se produce por un marcado ascenso del cortisol y ACTH que luego del despertar perdura unos 60 minutos. La hipercortisolemia desempeña un rol en los trastornos del sueño asociados con depresión. La temperatura corporal cae debido a la cesación de la termorregulación ocurrida durante el REM.

Sueño y anestesia

Seguimos usando coloquialmente la palabra sueño equiparándola a anestesia. La Asociación de Anestesia de Gran Bretaña e Irlanda (AAGBI) tiene como lema “*in somno securitas*” (vela por un sueño seguro), sin embargo en sentido estricto el sueño difiere de la anestesia en que esta es una “condición reversible inducida por fármacos que provoca inconciencia, amnesia y aquinesia”

Las similitudes del comportamiento que existen entre el sueño y la anestesia sugieren una conexión entre ambos. Muchos de los agentes anestésicos tienen un efecto similar al sueño normal sobre la cascada neuroquímica. Las acciones del propofol son atribuidas al aumento de mediadores GABA mediados por una inhibición de las neuronas piramidales y de la subcorteza. En la tomografía por emisión de positrones (PET) los individuos en fase NREM presentan inactivación de las mismas áreas que los anestesiados con propofol (tálamo, giro cingulado y cuneiforme) También se ha demostrado que los registros de EEG en el NREM y en la anestesia con propofol son similares. Las ondas lentas generadas por el propofol tienen el mismo trazado que las generadas por el sueño espontáneo y no parece haber distinción entre los husos del propofol entre la sedación y el sueño espontáneo. El suministro del propofol en las ratas produce una disminución de liberación de acetilcolina en la corteza similar a lo que ocurre en el NREM. También la anestesia con propofol se puede revertir con el inhibidor de la colinesterasa fisostigmina, al igual que el REM se puede alterar con los colinérgicos y anticolinérgicos.

Puede haber recuerdos posteriores de los sueños en el 30% de los pacientes anestesiados. Hay algunas controversias entre los anestesiados con propofol e inhalatoria prolongada. Los pacientes recuperados rápidamente tienen similar recuerdo de los sueños, como bien lo demostrara Liesli et al en pacientes recuperados rápidamente con propofol y desflorano.

Otras investigaciones demostraron que los animales privados de sueño son más susceptibles a la anestesia general (inhalatoria y endovenosa). El refuerzo de los circuitos de redes neuronales juega un papel en el paciente anestesiado. La falta de sueño también puede explicar parcialmente la variabilidad interindividual de la anestesia.

La dexmedetomidina, un agonista del receptor α -2, ha demostrado estimular el VLPO y reducir la actividad en el locus ceruleus, cambios similares al sueño normal.

Hay una marcada reducción de la proporción de NREM de ondas lentas en individuos que reciben opioides. Aunque las benzodiazepinas disminuyen el tiempo de latencia del sueño y aumentan su tiempo total, también aumentan la actividad del trazado disminuyendo el total del sueño de ondas lentas.

Los efectos de la anestesia sobre el sueño subsiguiente normal también son de interés. Hay varios estudios que han demostrado que la deuda de sueño no se acrecienta con la anestesia prolongada con propofol, y que el sueño privado en individuos sometidos a anestesia no requiere “recuperación”, habiéndose provocado la recuperación de la privación del sueño durante la anestesia.

Estos conceptos son de interés para las unidades de cuidados intensivos que a menudo recurren a sedaciones prolongadas que pueden conducir a una privación del sueño pudiendo aumentar la morbimortalidad. Si los niveles de sedación se acercaran a la anestesia podrían tener un efecto beneficioso en este sentido pero podrían ser perjudiciales a nivel cardiovascular.

La relación sueño-agentes inhalatorios es menos clara. Pick et al observaron en ratones privados de sueño expuestos al sevoflurano isoflurano y halotano durante seis horas (en contraste con lo ocurrido con el propofol) produjeron una significativa deuda de REM por lo que no puede afirmarse que sustituyan el sueño normal.

Varios medicamentos suministrados con la anestesia pueden tener efectos perjudiciales sobre el sueño. La dexametasona, usada a menudo como antiemético, puede reducir la fase REM y SWS como las pesadillas de esas etapas. Los antieméticos antagonistas de la dopamina como la domperidona y la metoclorpropamida también pueden causar alteraciones del sueño. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) reducen la eficiencia del sueño y aumentan el número de despertares. El ibuprofeno tiene el efecto colateral de retrasar el inicio de las fases profundas². El

uso de los AINEs puede traer aparejado una disminución de la secreción de melatonina. La ranitidina y otros antagonistas H2 pueden causar insomnio.

Los estudios de la combinación del daño al sueño provocado por la cirugía y la anestesia observaron una categórica reducción del REM y el NREM correlacionada directamente con la magnitud de la cirugía. El patrón de sueño normal puede tardar una semana en reinstalarse. Se han propuesto muchas razones pero hoy no hay una respuesta definitiva. Si bien el dolor y los opioides pueden afectar el sueño estos no son los únicos factores.

CONCLUSIÓN

No puede haber duda de la existencia de un vínculo entre anestesia general y sueño normal. Desentrañar estos mecanismos puede ayudar al desarrollo de nuevos agentes anestésicos. También deberíamos ser concientes del papel de la anestesia, la agresión quirúrgica y la enfermedad en el sueño normal.

PUNTOS IMPORTANTES

- El sueño es vital, producto de una serie de procesos neuroquímicos y produce una serie de efectos fisiológicos.
- Anestesia y sueño comparten similares vías y su exploración puede ayudar a la comprensión de dichos procesos
- Anestesia, analgesia y estrés quirúrgico pueden afectar los patrones de sueño normal

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS:

1: F, V, V, V

2: F, V, F, V

LECTURA ADICIONAL

- Brown E, Lydic R, Schiff D. General Anesthesia, Sleep and Coma. N Engl J Med. 2010; 363: 2638-50.
- Pace-Schott EF, Hobson J.A. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nat Rev Neurosci. 2002;3: 591- 605.
- Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients – pharmacological considerations. Anaesthesia, 2004; 59: 374–384.

BIBLIOGRAFÍA

- Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3: 591-605.
- Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2010; 11: 114-126.
- Fung MM, Peters K, Redine S, et al. Decreased slow wave sleep increases risk of developing hypertension in elderly men, *Hypertension;* 2011; 58: 596-603.
- Steiger A. Sleep and endocrinology. *J Intern Med.* 2003; 254: 13–22.
- Brown E, Lydic R and Schiff D. General Anesthesia, Sleep and Coma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2638-50.
- Murphy M, Bruno MA, Riedner B, Boveroux P, Noirhomme Q, et al. Propofol anesthesia and sleep: A high-density EEG study. *Sleep.* 2011; 34(3): 283–291.
- Leslie K, Sleight J, Paech M, Voss L, Lim C, Sleight C. Dreaming and electroencephalographic changes during anesthesia maintained with propofol or desflurane. *Anesthesiology.* 2009; 111(3): 547–555.
- Tung A, Szafran MJ, Bluhm B, Mendelson WB. Sleep deprivation potentiates the onset and duration of loss of righting reflex induced by propofol and isoflurane. *Anesthesiology.* 2002; 97(4): 906-11.
- Pick J. Rapid Eye Movement Sleep Debt Accrues in Mice Exposed to Volatile Anesthetics. *Anesthesiology.* 2011; 115(4): 702–712.
- Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP Jr. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiology and Behavior.* 1994; 55: 1063–6.
- Murphy PJ, Myers BL, Badia P. Nonsteroid anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiology and Behaviour.* 1996; 59: 133–9.
- Rosenberg-Adamsen S, Kehlet H, Dodds C, Rosenberg J. Postoperative sleep disturbances: mechanisms and clinical implications. *Br J Anaesth.* 1996; 76: 552-9.

Artículo completo en: <http://totw.anaesthesiologists.org/wp-content/uploads/2012/08/268-Anaesthesia-Sleep-and-Dyssomnias-Part-1.pdf>