

Anestesia, demencias y enfermedad de Alzheimer: ¿coincidencia o certeza?

Servicio de Anestesiología
División de Neuroanestesia
Hospital General de San Antonio,
Centro Hospitalario de Oporto
Oporto, Portugal

Resumen

Existe creciente evidencia derivada de modelos experimentales *in vitro*, cultivos celulares y modelos animales que sugiere el efecto de la anestesia sobre la degeneración neuronal y una interacción entre la cirugía, la anestesia y la neuropatología denominada Alzheimer. También existe la firme creencia de que los ancianos corren el riesgo de sufrir deterioro cognitivo transitorio, aunque también puede ser persistente, después de haber sido sometidos a una cirugía mayor, y ese deterioro puede estar asociado a muerte o debilidad.

En este trabajo revisamos brevemente los fundamentos básicos de la enfermedad de Alzheimer y su interacción con la anestesia general, y los pocos datos clínicos en humanos que han sido utilizados para proponer una posible asociación entre la anestesia general y las demencias.

Introducción

En la actualidad, la demencia afecta a más de 25 millones de personas en el mundo y se estima que para el año 2050 más de 100 millones de personas padecerán demencia por enfermedad de Alzheimer (EA)¹. Por otro lado, millones de pacientes en el mundo son sometidos a cirugías bajo anestesia cada año y, entre ellos, los ancianos tienen una mayor tasa de cirugía que los jóvenes.

En los últimos años, la posibilidad de que la anestesia pueda activar los mecanismos de la EA ha originado un gran número de investigaciones y debates².

En esta revisión, tratamos de esclarecer los mecanismos hipotéticos que relacionan la

anestesia, la EA y los datos clínicos que han sido usados en estudios en humanos para demostrar tal asociación.

Principales características clínicas de la enfermedad de Alzheimer

La edad es el factor de riesgo primario para la EA¹, y sus causas parecen ser multifactoriales; entre ellas, factores medioambientales y predisposición genética que involucraría unos pocos mecanismos celulares.

Varias revisiones extensas han descrito las características clínicas de la EA³. Desde el punto de vista clínico, la EA presenta típicamente una sutil manifestación de pérdida de la memoria seguida de demencia progresiva lenta durante el transcurso de varios años. El cerebro de los pacientes que padecen EA presenta atrofia difusa de la corteza cerebral con agrandamiento del sistema ventricular.

El mecanismo del amiloide

Las mutaciones en la proteína precursora de amiloide (PPA) promueven la producción de una pequeña serie de proteínas solubles e inestables llamadas β -amiloides (β A) que pueden sufrir un proceso de asociación y oligomerización cuando exceden algún umbral de solubilidad. Estos pequeños oligómeros pueden producir daño neuronal y sináptico, y su unión en monómeros más grandes da lugar a la formación de placas seniles que constituyen la característica histológica principal de la EA⁴. Los niveles de péptidos β A pueden aumentar cuando disminuye la eliminación o depuración⁵, o cuando se incrementa la producción.

El mecanismo de la proteína tau

La otra lesión característica de la EA es el ovillo neurofibrilar intracelular, compuesto principalmente por la proteína *tau*, cuya forma defosforilada aporta estabilidad a los microtúbulos (MT). Cuando se produce la fosforilación de *tau*, la proteína se separa de los microtúbulos y se vuelve citoplasmática^{6, 7}; a su vez, la hiperfosforilación de la proteína *tau* puede conducir a la ruptura de microtúbulos pero también a la asociación de *tau* con la producción de ovillos neurofibrilares⁷.

Los efectos de la anestesia

Millones de personas han recibido anestesia general en algún momento de sus vidas. Los agentes inhalatorios son altamente liposolubles, de baja afinidad, y acceden rápidamente al cerebro en concentraciones altas; también actúan sobre muchos receptores y canales iónicos, afectando no sólo la conciencia, sino también la hemodinamia, la regulación de la temperatura y la función inmunológica. Por lo tanto, es posible que estas drogas también tengan algún efecto perjudicial sobre la función cerebral.

Algunos autores han propuesto la hipótesis según la cual la anestesia general puede contribuir a la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas⁸⁻¹⁰. La disfunción cognitiva postoperatoria (DCP), que afecta especialmente la memoria, es una complicación común que se presenta después de un proceso quirúrgico con anestesia^{11, 12}, pero no se sabe con certeza si la DCP es reversible o no.

Algunos estudios experimentales han mostrado una fuerte asociación entre los agentes anestésicos y algunos de los mecanismos moleculares de la EA, lo que ha aumentado las temidas sospechas de la existencia de una relación clínica significativa entre la anestesia, la cirugía y las demencias.

Anestesia y la proteína βA

Diferentes estudios han demostrado que los agentes anestésicos pueden promover la oligomerización de βA . El halotano, el desflurano y el isoflurano aumentan la formación de fibrillas y la citotoxicidad de βA , reduciendo las formas solubles monómeras de βA ¹³⁻¹⁵. También se observó un aumento de la producción de βA en cultivos celulares en presencia de isoflurano¹⁶ y cuando hay combinación de desflurano e hipoxia¹⁷. Perucho y col.¹⁸ mostraron que la exposición reiterada al isoflurano aumentaba la mortalidad, la falta de respuesta, la apoptosis y la agregación de βA en ratones transgénicos Tg2576. En efecto, estudios en animales transgénicos mostraron que los animales con enfermedad de Alzheimer preexistente corren más riesgo de sufrir los efectos nocivos de algunos anestésicos volátiles^{18, 19}. Curiosamente, las drogas anestésicas inyectables no ejercieron ningún efecto sobre los mecanismos del amiloide^{20, 21}.

Anestesia y la proteína tau

Como se mencionó anteriormente, la proteína *tau* está asociada al sistema celular de estabilización microtubular y abunda en axones del sistema nervioso central. Sus funciones son reguladas negativamente por la fosforilación. Algunas enfermedades como la EA, llamadas taupatías, están caracterizadas por depósitos intracelulares de proteína *tau* anormalmente hiperfosforilada²².

Algunos estudios han demostrado que los agentes anestésicos volátiles inducen la hiperfosforilación de *tau*, lo que probablemente se deba a la activación de proteínas quinasas activadas por estrés²³⁻²⁶.

Las consecuencias funcionales y patológicas de la hiperfosforilación de *tau* durante la anestesia también han sido estudiadas. La hiperfosforilación de *tau* puede inducir la ruptura de la red microtubular al igual que la agregación de *tau in vitro*^{27, 28}, aunque Planel y col., en estudios con ratones transgénicos, no encontraron ruptura microtubular^{24, 25}. Se ha sugerido que la agregación de la proteína *tau* después de la ruptura microtubular desencadena el deterioro cognitivo en la EA²⁹, y

Anestesia, demencias y enfermedad de Alzheimer: ¿coincidencia o certeza?

múltiples exposiciones al isoflurano se asocian con la agregación elevada de *tau* en ratones transgénicos²⁴.

Estudios en humanos

El deterioro cognitivo asociado a la anestesia constituye una entidad muy temida: muchos pacientes ancianos presentan alteraciones en la memoria, la concentración y la atención después de someterse a cirugía con anestesia³⁰, aunque estas alteraciones también se han asociado a un índice mayor de mortalidad en períodos de tres meses a un año después de la cirugía^{31, 32}. Se desconoce si estos cambios cognitivos se deben a la anestesia o a una combinación de efectos derivados de la agresión de la cirugía y la anestesia; tampoco resulta claro si la investigación sobre la disfunción cognitiva postoperatoria se ha basado en la metodología adecuada³³.

Una limitación común a todos los estudios de DCP y EA es la dificultad de correlacionar a pacientes sometidos a cirugía con un adecuado grupo control³⁴. Sin embargo, algunos estudios han tratado de superar estas limitaciones potenciales para tratar de descifrar si la anestesia tiene alguna asociación con el deterioro cognitivo a largo plazo y la demencia.

Algunos estudios sugieren que la exposición a la anestesia puede incrementar el riesgo de padecer EA. Buffill y col.³⁵ mostraron que la anestesia general estaba asociada a un riesgo mayor de desarrollar EA (OR: 3,22; 95% IC: 1,03-10,99; $p < 0,05$); Bohnen et al.³⁶ también encontraron una correlación inversa entre la edad de la aparición de la EA y la exposición acumulativa a la anestesia general y espinal antes de los 50 años de edad. Es interesante observar que Lee y col.³⁷ evaluaron en una población quirúrgica la asociación entre el surgimiento de la demencia y la cirugía de revascularización coronaria (CABG, por sus siglas en inglés) bajo anestesia general, y la compararon con la relación entre demencia y angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) bajo sedación leve en una cohorte de pacientes cardíacos no quirúrgicos. Los hallazgos mostraron que el riesgo ajustado para

EA asociada a CABG *versus* ACTP fue de 1,71 (95% IC: 1,02-2,87; $p = 0.04$), lo que sugiere que algún aspecto de la cirugía CABG conduce a un aumento tardío del riesgo de demencia. Sin embargo, la influencia de la anestesia en esta asociación no es clara y resulta difícil de evaluar. El mismo grupo³⁸ examinó el riesgo de desarrollar EA en pacientes sometidos a cirugía de hernia bajo anestesia general ($n = 2658$) o regional ($n = 1111$), y también en pacientes con cirugía de próstata bajo anestesia general ($n = 2820$) o regional ($n = 3691$). Los datos demostraron que los sujetos expuestos a la anestesia general presentaban un riesgo menor de EA y demencia usando ya sea un modelo no ajustado o uno ajustado a edad, duración de la internación, número de procedimientos y número de diagnósticos durante la primera internación. Estos datos apoyan la hipótesis según la cual la exposición a la anestesia general no predispone a la EA, lo que también fue sugerido por Steinmetz y col.³⁹, Avidan y col.⁴⁰, y Zuo⁴¹.

Sin embargo, en un estudio reciente, Tang y col.⁴² observaron que en 11 pacientes sin EA, con drenaje intratecal para la cirugía, los biomarcadores para neuroinflamación (S100 β y TNF α) y para la patología EA (*tau* total y *tau* fosforilada) aumentaron en el líquido cefalorraquídeo después de la cirugía con anestesia.

Un punto muy interesante es el papel que desempeña el genotipo APOE- $\epsilon 4$. La apolipoproteína E (APOE) es una proteína polimórfica cuyo gen, situado en el cromosoma 19, presenta tres alelos: APOE- $\epsilon 2$, APOE- $\epsilon 3$ (el más común) y APOE- $\epsilon 4$. La neurobiología del APOE fue publicada recientemente^{43, 44}. APOE tiene un papel importante en los procesos de mantenimiento y reparación celular del sistema nervioso central, y es fundamental en la redistribución de los lípidos en las células de todo el cuerpo. APOE- $\epsilon 2$ y APOE- $\epsilon 3$ parecen ser más efectivos que APOE- $\epsilon 4$ en el proceso normal de mantenimiento y reparación de las células; de hecho, la influencia de APOE- $\epsilon 4$ puede ser perjudicial en estos procesos. El alelo APOE- $\epsilon 4$ ha sido vinculado a la enfermedad de Alzheimer^{45, 46} y está asociado a la disfunción cognitiva que se manifiesta después de una

cirugía^{47, 48}, en particular cuando se induce anestesia inhalatoria⁴⁸; también se lo asocia a manifestaciones de delirio en pacientes gravemente enfermos⁴⁹ y en la etapa postoperatoria⁵⁰. Si bien no se encontró una relación directa entre la presencia del alelo APOE-ε4, la exposición a la anestesia y la aparición de EA, se encontraron y analizaron algunas características comunes. Se ha observado que los ratones transgénicos con EA tienen valores más altos de concentración alveolar mínima (CAM) para agentes volátiles^{51, 52}, mientras que en humanos, los sujetos con presencia del alelo APOE-ε4 necesitan mayor concentración sitio-efecto de propofol para inducir pérdida de la conciencia⁵³.

Finalmente, se encontró una relación curiosa entre la anestesia y otra enfermedad neurodegenerativa que comparte algunas características con la EA. Peretz y col.⁵⁴ mostraron que anestesiólogos norteamericanos de

sexo masculino presentaban una tasa de mortalidad más alta por enfermedad de Parkinson (EP) que los profesionales de medicina interna, lo que sugiere que los gases anestésicos pueden influir en la etiología de la EP.

Conclusión

Se ha incrementado el interés por la posible relación entre la anestesia y la aparición y evolución de las enfermedades neurodegenerativas². La evidencia obtenida de estudios in vitro y modelos animales sugiere claramente una posible vinculación; sin embargo, los resultados contradictorios en modelos humanos requieren más investigación sobre esta posible asociación con el objeto de proteger a los pacientes durante la cirugía, disminuir los riesgos de deterioro cognitivo postoperatorio y el potencial desarrollo de la demencia.

Referencias Bibliográficas

1. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2007; 3: 186-91.
2. Baranov D, Bickler PE, Crosby GJ, Culley DJ et al. Consensus statement: first international workshop on anesthetics and alzheimer's disease. *Anesth Analg* 2009; 108: 1627-30.
3. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins and therapy. *Physiol Rev* 2001; 81: 741-66.
4. Glabe CG. Common mechanism of amyloid oligomer pathogenesis in degenerative disease. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 570-5.
5. Deane R, Sagare A, Hamm K, Parisi M et al. apoE isoform-specific disruption of amyloid beta peptide clearance from mouse brain. *J Clin Invest* 2008; 118: 4002-13.
6. Johnson GV, Stoothoff WH. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. *J Cell Sci* 2004; 117: 5721-9.
7. Spires-Jones TL, Stoothoff WH, de Calignon A, Jones PB et al. Tau pathophysiology in neurodegeneration: a tangled issue. *Trends Neurosci* 2009; 32: 150-9.
8. Tang J, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG. Anesthesia and the old brain. *Anesth Analg* 2010; 110: 421-6.
9. Wei H, Xie Z. Anesthesia, calcium homeostasis and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6: 30-5.
10. Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, Mandal PK. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanisms mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia* 2010; 65: 388-95.
11. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 315-30.
12. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 2007; 106: 572-90.
13. Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, Carnini A et al. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta

Anestesia, demencias y enfermedad de Alzheimer: ¿coincidencia o certeza?

- oligomerization and cytotoxicity. *Anesthesiology* 2004; 101: 703-9.
14. Mandal PK, Pettegrew JW. Abeta peptide interactions with isoflurane, propofol, thiopental and combined thiopental with halothane: a NMR study. *Biochem Biophys Acta* 2008; 1778: 2633-9.
 15. Mandal PK, Fodale V. Isoflurane and desflurane at clinically relevant concentration induce amyloid beta-peptide oligomerization: a NMR study. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;13: 716-20.
 16. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Alfille P et al. The common inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology* 2006; 104: 988-94.
 17. Zhang B, Dong Y, Zhang G, Moir RD et al. The inhalation anesthetic desflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein levels under hypoxic conditions. *J Biol Chem* 2008; 283: 11866-75.
 18. Perucho J, Rubio I, Casarejos MJ, Gomez A et al. Anesthesia with isoflurane increases amyloid pathology in mice models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 19: 1245-57.
 19. Bianchi SL, Tran T, Liu C, Lin S et al. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and non-transgenic mice exposed to anesthetics. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1002-10.
 20. Effect of general anesthetics on amyloid precursor protein and mRNA levels in the rat brain. *Neurochem Res* 2005; 30: 1021-6.
 21. Planel E, Richter KE, Nolan CE, Finley JE et al. Anesthesia leads to tau hyperphosphorylation through inhibition of phosphatase activity by hypothermia. *J Neurosci* 2007; 27: 3090-7.
 22. Tolnay M, Calhoun M, Pham HC, Egnesperger R et al. Low amyloid (Abeta) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999; 25: 295-305.
 23. Tan W, Cao X, Wang J, Lv H et al. 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.
 24. Planel E, Bretteville A, Liu L, Virag L et al. Acceleration and persistence of neurofibrillary pathology in a mouse model of tauopathy after anesthesia. *FASEB J* 2009; 23: 2595-604.
 25. Planel E, Krishnamurthy P, Miyasaka T, Liu L et al. Anesthesia-induced hyperphosphorylation detaches 3-repeat tau from microtubules without affecting their stability in vivo. *J Neurosci* 2008; 28: 12798-807.
 26. Run X, Liang Z, Zhang L, Iqbal K et al. Anesthesia induces phosphorylation of tau. *J Alzheimer's Dis* 2009; 16: 619-26.
 27. Ebner A, Drewes G, Mandelkow EM, Mandelkow E. Phosphorylation of MAP2c and MAP4 by MARK kinases leads to the destabilization of microtubules in cells. *Cell Motil Cytoskeleton* 1999; 44: 209-24.
 28. Alonso AD, Zaidi T, Novak M, Barra HS et al. Interaction of tau isoforms with Alzheimer's disease abnormally hyperphosphorylated tau and in vitro phosphorylation into the disease-like protein. *J Biol Chem* 2001; 276: 37967-73.
 29. Bretteville A, Planel E. Tau aggregates: toxic, inert or protective species? *J Alzheimer's Dis* 2008; 14: 431-6.
 30. Leung JM, Sands LP. Long-term cognitive decline: is there a link to surgery and anesthesia? *Anesthesiology* 2009; 111: 931-2.
 31. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18-30.
 32. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009; 110: 548-55.
 33. Avidan MS, Evers AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimer's Dis* 2011; 24: 201-16.
 34. Selwood A, Orrel M. Long-term cognitive dysfunction in older people after non-cardiac surgery. *BMJ* 2004; 328: 120-1.
 35. Buñill E, Bartés A, Moral A, Casadevall T et al. Genetic and environmental factors that may influence in the senile form of Alzheimer's disease: nested case control studies. *Neurologia* 2009; 24: 108-12.
 36. Bohnen N, Warner MA, Kokmen E, Kurland LT. Early and midlife exposure to anesthesia and age of onset of Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* 1994; 77: 181-5.
 37. Lee TA, Wolozin B, Weiss KB, Bednar MM. Assessment of the emergence of Alzheimer's disease following coronary artery bypass graft surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Alzheimer's Dis* 2005; 7: 319-24.
 38. Vanderweyde T, Bednar MM, Forman SA, Wolozin B. Iatrogenic risk factors for Alzheimer's disease: surgery and anesthesia. *J Alzheimer's Dis* 2010; 22 (Suppl 3): 91-104.
 39. Steinmetz J, Funder KS, Dahl BT, Rasmussen LS. Depth of anaesthesia and postoperative cognitive

- dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54: 162-8.
40. Avidan MS, Searleman AC, Storandt M, Barnett K et al. Long-term cognitive decline in older subjects was not attributable to noncardiac surgery or major illness. *Anesthesiology* 2009; 111: 964-70.
 41. Zuo C, Zuo Z. Spine surgery under general anesthesia may not increase the risk of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 29: 233-9.
 42. Tang JX, Baranov D, Hammond M, Shaw LM et al. Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 2011; 115: 727-32.
 43. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5644-51.
 44. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Apolipoprotein E variants and cognition in healthy individuals: a critical opinion. *Brain Res Rev* 2006; 51:125-35.
 45. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-3.
 46. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M, Saunders AM et al. Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol* 1994; 125: 163-71.
 47. Heyer EJ, Wilson DA, Sahlein DH, Mocco J et al. APOE-epsilon4 predisposes to cognitive dysfunction following uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurology* 2005; 65: 1759-63.
 48. Yingmin C, Hu H, Liu P, Feng G et al. Association between the Apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly undergoing intravenous and inhalational anesthesia. *Anesthesiology* 2011; in press, epub ahead of print.
 49. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 112-7.
 50. Leung JM, Sands LP, Wang Y, Poon A et al. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2007; 107: 406-11.
 51. Bianchi SL, Caltagirone BM, Laferla FM, Eckenhoff RG et al. Inhaled anesthetic potency in aged Alzheimer mice. *Anesth Analg* 2010; 110: 427-30.
 52. Eckel B, Richtsfeld M, Straker L, Blobner M. Transgenic Alzheimer mice have a larger minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane than their nontransgenic littermates. *Anesth Analg* 2010; 110: 438-41.
 53. Lobo FA, Beiras A, Seixas S, Vasconcelos F et al. APOE-E4 allele increases propofol requirements for loss of consciousness in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 2008; 109 – A13.
 54. Peretz C, Alexander BH, Nagahama SI, Domino KB et al. Parkinson's disease mortality among male anesthesiologists and internists. *Mov Disord* 2005; 20: 1614-7.

E-mail: xlanesth@gmail.com