

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Avances en las bases moleculares de la anestesiología

Cristina Nohora Madiedo Clavijo*, Dario José Perea Solano**

RESUMEN

Aunque la primera anestesia se dio hace más de 100 años, el posterior surgimiento de múltiples anestésicos permitió desarrollar todos los componentes implicados durante su administración. Solo hasta hace aproximadamente 30 años se han venido conociendo las bases moleculares de los mecanismos de acción de los anestésicos gracias a la biología molecular, con un vertiginoso desarrollo en los últimos 10 años. Es de vital importancia para el anestesiólogo conocer las bases moleculares de la anestesia, lo cual le permitirá entender efectos, interacciones y toxicidad de los anestésicos e impactará en la adecuada administración de los medicamentos disponibles, a la vez que influirá en el desarrollo de nuevos fármacos con acciones más específicas.

Palabras clave: biología molecular, receptores neurotransmisores, receptores gaba (Fuente: DeCS, Bireme).

SUMMARY

Although the first anaesthetic was given more than a century ago, the subsequent emergence of several anaesthetic drugs enabled several components involved in its administration to be identified. Only during the past 30 years has the molecular basis for anaesthetics' mechanisms of action become known (especially undergoing vertiginous progress during the last decade). It is of vital importance for an anaesthesiologist to know the molecular basis of anaesthesia and ensure complete comprehension of anaesthetics' effects, interactions and toxicity. Such knowledge will have an impact on the suitable administration of available drugs and the creation of new ones having more specific action.

Key words: molecular biology, anaesthesia, receptor, immobility, amnesia, GABA (Source: MeSH, NLM).

INTRODUCCIÓN

Para contextualizar, el tema se abordará definiendo el concepto de anestesia, término que introdujo Oliver Wendell Holmes para definir la abolición del dolor quirúrgico que se caracteriza por inmovilidad, abolición del dolor, amnesia e inconciencia, efectos provocados por el uso de agentes anestésicos que afectan diferentes zonas del Sistema Nervioso Central (SNC) de forma reversible. Estas condiciones se

cumplieron exitosamente por primera vez, el 16 de octubre de 1846, en el Hospital de Massachussetts cuando el Dr. William Morton¹ administró éter por vía inhalatoria a un paciente, para la extirpación de una masa en el cuello, marcando un hito para la medicina moderna especialmente en las áreas quirúrgicas. Desde entonces se han desarrollado nuevos anestésicos e intentando conocer su mecanismo de acción para conseguir los componentes de la anestesia.

* Médica anestesióloga, Msc en Educación, Profesora asociada Departamento de Cirugía. Miembro del GAPFD de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional. Email: madiedonh@yahoo.com

** Residente primer año anestesiología, Universidad Nacional de Colombia.

Recibido para publicación febrero 11 de 2009. Aceptado para publicación julio 6 de 2009.

Algunos investigadores intentaron describir el mecanismo de acción de los anestésicos, como Claude Bernard quien describió cómo los anestésicos pueden ocasionar su efecto por un blanco común de acción en el SNC. Luego, a mediados de 1900, Meyer y Overton de forma independiente y luego en conjunto describieron la potencia de los anestésicos de acuerdo con su solubilidad en lípidos, estableciendo la correlación de Meyer y Overton, indicando a las membranas lipídicas celulares como blanco principal de acción de los anestésicos.²

A pesar que desde ese momento se ha practicado la anestesiología para una gran diversidad de procedimientos quirúrgicos, hace solamente tres décadas que se han venido descubriendo los mecanismos por los cuales estos fármacos actúan y son revertidos, gracias a los avances científicos de la biología molecular.^{2,3}

La biología molecular, encargada de estudiar la vida a nivel molecular, integra varias ciencias como la genética y la ingeniería genética, para entender las interacciones de los diferentes sistemas celulares incluyendo las relaciones del ADN – ARN, proteínas, metabolismo y cómo todas estas interacciones están relacionadas para el funcionamiento de la célula.⁴⁻⁶

Gracias a importantes desarrollos en la biología molecular como el mapa genético, mutaciones de punto y el desarrollo de ratones *knock out* y *knock in* (en los cuales se bloquea o activa en gen para comprender la función de determinadas proteínas en ausencia de estas), se ha podido comprender de forma vertiginosa la biología molecular.⁴

MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE LOS ANESTÉSICOS

Para el entendimiento del mecanismo de acción de los anestésicos se hace más sencillo cuando se realiza su estudio describiendo cómo los anestésicos actúan sobre cada uno de sus componentes (inmovilidad, hipnosis, inconciencia, amnesia).⁵

Inmovilidad

La abolición del movimiento como respuesta al dolor es mediada primariamente a nivel del cordón espinal. A nivel del cerebro, los anestésicos inhiben selectivamente muchos sitios entre los que se encuentran el tálamo, la sustancia reticular media, las regiones corticales (motoras y sensoriales) y las regiones subcorticales. Sin embargo, no hay evidencia definitiva, acerca de las regiones específicas, que

son blancos en el sistema nervioso central para los anestésicos inhalados³.

Gracias a la investigación en ratones *knock out* se han relacionado los receptores GABA α 2 con la relajación relacionada con el diazepam¹⁰¹, la subunidad β 3 del GABA α está relacionada con la inmovilidad ocasionada por el propofol, etomidato y halotano.¹⁰² Para los anestésicos inhalados no se ha encontrado una relación con un solo receptor ya que se han demostrado varios sitios de interacción. Por ejemplo, al bloquear los receptores GABA α β 3 se puede observar un aumento de un 20% en la CAM de isoflorane y sevoflorane; cuando se bloquean los receptores de glicina se aumenta un 20% la CAM; al bloquear receptores NMDA y canales de potasio TREK1 se consigue un incremento del 30%. Las observaciones anteriores nos llevan a pensar que es probable que no se pueda relacionar la inmovilidad con un solo tipo de receptor.^{3,4-5,9-15}

Sedación e hipnosis

Aunque sedación se ha definido más como un descenso en el nivel de conciencia, disminución en la actividad motora, alteración en el habla y la hipnosis como la no respuesta a estímulos verbales, la correlación a nivel molecular es similar. Sin embargo, a nivel neuroanatómico se ha implicado el efecto sedante con estructuras corticales y la hipnosis con el tálamo. La sedación y la hipnosis se han relacionado con la inhibición de los receptores GABA principalmente β 2 y β 3. Las investigaciones se centran fundamentalmente en propofol y etomidato con su acción sobre estos receptores ubicados en la neocorteza y en el tálamo principalmente; aunque diferentes estudios realizados con electroencefalografía e imágenes con emisión de positrones bajo efectos de sedación e hipnosis han demostrado un descenso global en el consumo cerebral de glucosa, esta observación se da principalmente en las regiones mencionadas³³⁻³⁴. La acción de las benzodiazepinas se relaciona con las subunidades α 1, α 2, α 3, α 5 y β 2 del receptor GABA, con diferentes afinidades de acuerdo con la benzodiazepina empleada otorgando diferentes potencias, lo cual ha permitido el desarrollo de nuevas benzodiazepinas según su afinidad por las subunidades como el bretazenil e imidazenil.⁷⁻⁸

Los barbitúricos ocasionan sedación e hipnosis actuando sobre el receptor GABA β 3, a concentraciones bajas mejoran el funcionamiento del receptor, al aumentar la concentración favorecen aún más la entrada de cloro sin necesidad de la unión a la subunidad del receptor favoreciendo el llamado coma barbitúrico³⁵⁻¹⁴.

Amnesia - Memoria

Se sabe que el sistema reticular activador, el tálamo, el puente, la amígdala y el hipocampo también tienen zonas, que se involucran en los procesos de la memoria, el aprendizaje, la cognición, el sueño y la atención. Sin embargo, aunque sueño y anestesia son estados claramente diferentes, el trabajo en red de la neuronas subcorticales, que se involucran en el sueño, puede afectarse con los anestésicos. El núcleo tuberomamilar del hipotálamo, modulado por el GABA (en especial por interacciones entre este y la subunidad $\alpha 5$ de su receptor), está relacionado con los estados de sueño producidos por la acción sedativa de los agentes intravenosos e inhalados. La inconciencia inducida por la anestesia está consistentemente asociada, por lo menos con el desacoplamiento de la conexión eléctrica antero posterior e interhemisférica del cerebro. En la clínica este estado se asocia con la suspensión del conteo por parte del paciente, durante la inducción anestésica^{2,3}

MECANISMOS MOLECULARES DE LOS ANESTÉSICOS

Acciones lipóideas: se sabe que los anestésicos generales interactúan con las membranas lipídicas, componentes fundamentales de todas las células según lo expuesto por Meyer y Overton, teoría que se utilizó para explicar la acción de los anestésicos a nivel neuronal. Dicha regla relaciona la potencia anestésica, en razón de la liposolubilidad de los anestésicos, en la medida en que el agente anestésico se disuelve en las membranas alterando las funciones neuronales. Sin embargo recientes estudios han demostrado que el aumento de la temperatura y sustancias como los *n*-alcoholes y los *n*-alcanos provocan los mismos cambios en la membrana sin producir anestesia. Adicionalmente y gracias a los desarrollos de la biología molecular se ha encontrado un rol importante de los receptores de tipo proteico¹³⁻¹⁴

Acciones proteicas: los canales iónicos son proteínas que regulan el flujo de iones a través de la membrana citoplasmática, una variedad de canales que modulan la actividad eléctrica de la célula, se relacionan con las acciones fisiológicas de los anestésicos. Estos mismos canales son sensibles a varios anestésicos inhalados e intravenosos.⁶⁻¹³

Los canales iónicos que son sensibles a los anestésicos volátiles e intravenosos a una concentración clínica efectiva incluyen las dos súper familias de la "cisteína-loop" (bucle de cisteína) a la cual per-

tenecen los receptores nicotínicos de acetilcolina, serotonina Tipo 3, GABA_A y los receptores de glicina y de glutamato que son activados por la N-Metil- D Aspartato (NMDA) o el ácido alfa-amino-3hidroxi-5-metil-4 isopropiL (AMPA). Otros canales son los de potasio en especial los TREK1.¹⁴⁻²²⁻²⁴

Receptor GABA

El ácido gamma-aminobutírico (GABA_A) es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral. Cada receptor es una proteína transmembrana heteromérica muy compleja, que abre un poro permeable al Cl en respuesta al ligando del GABA². Se han reconocido receptores GABA_A, GABA_C inotrópicos, de inhibición rápida, y receptores GABA_B metabotrópicos permeables al Ca⁺⁺ que son de inhibición lenta. El receptor se encuentra mapeado en el gen 1 del cromosoma Gp21.3 en la región de HLA clase I, cercano al gen HLA-F⁵ pero para cada subtipo de receptor existe una expresión genética¹⁶⁻¹⁷

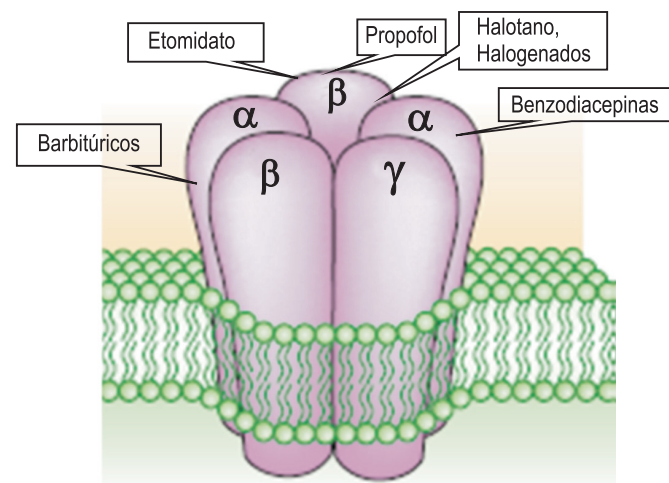


Figura 1. Receptor GABA (gama amino – butírico) y sus sitios de unión a diferentes anestésicos. Modificado de www.nature.com/.../v6/n7/images/nrn1703-i1.gif el 2 de octubre de 2010. Original de Nature Reviews Neuroscience 6, 565-575 (July 2005) doi:10.1038/nrn1703

La síntesis del GABA, en el sitio presináptico, se inicia a partir del glutamato el cual es carboxilado por la enzima ácido glutámico carboxilasa. A su vez el GABA es degradado por la transaminasa GABA T a succinil semialdehído el cual se metaboliza por medio de la enzima succinil semialdehído deshidrogenasa a ácido succínico. El GABA se almacena en las vesículas presinápticas y se libera al exterior como otros neurotransmisores por acción modulada por el calcio, donde también puede ser recaptado al citosol por medio de un transportador. En el lado

postsináptico, el GABA presenta una estructura pentamérica compuesta por cinco subunidades de las variedades alfa, beta y gamma, en donde se encuentran los sitios activadores del receptor, provocando el influjo de iones Cl a través de los canales, hiperpolarizando la célula e impidiendo la excitabilidad.⁶

Hay evidencia que en las subunidades del receptor GABA, existen sitios diferentes, que reconocen específicamente medicamentos como: barbitúricos, benzodiazepinas agonistas (midazolam, diazepam) y antagonistas (flumacénil) principalmente la subunidad α , del propofol actúan principalmente a nivel de la subunidad β , $\beta 2$ y $\beta 3$ respectivamente, utilizado en los trabajos experimentales con animales de laboratorio. Todas esas sustancias pueden modular la acción del GABA.

El uso de las benzodiazepinas, los barbitúricos y los anestésicos inhalados evidenció en la clínica que era el SNC el órgano blanco para esos fármacos. no obstante, es importante destacar que el desarrollo de estas drogas fue anterior al entendimiento de la diversidad de subtipos de receptores GABA existentes. Seguramente nuevas investigaciones nos permitirán un mejor entendimiento de los roles que cada una de las subunidades del receptor GABA_A tienen respecto a las acciones de los anestésicos.¹⁶⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰

Conformación del receptor GABA

El receptor GABA presenta cinco subunidades diferentes: alfa, beta, gamma, delta y épsilon. La subunidad alfa presenta seis isoformas, la subunidad beta cuatro, gamma presenta tres, la subunidad delta presenta una y la épsilon presenta dos.

Se necesitan combinaciones de cinco subunidades para formar canales de cloro. La composición de cada subunidad cambia la afinidad para los sitios alostéricos adicionales y la eficacia del sitio del agonista GABA. Para cada subunidad existen cuatro dominios transmembrana: M1, M2, M3 y M4, con propiedades hidrofóbicas que permiten su inclusión en la bicapa lipídica. Hasta el momento se han encontrado 19 combinaciones en el sistema nervioso central, siendo las más frecuentes $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ (60% de los receptores GABA_A), $\alpha 1\beta 3\gamma 1$ (15%) y $\alpha 3\beta \gamma 2$ (10 - 15%).¹⁹⁻²⁰

Experimentación clínica con GABA_A

En ratones "knock out" para la subunidad δ solo se demostró disminución de la respuesta para inmovilización con pregnenolona pero no para los anestésicos como el fenobarbital o etomidato. De-

mostrando que esta subunidad tiene un rol más extrasináptico. Al bloquear la subunidad $\beta 3$ se ocasionó un descenso en la hipnosis por etomidato y diazepam y en parte la inmovilidad ocasionada por halotano, enflorane y etomidato,

Los experimentos con mutaciones de punto también han demostrado efectos importantes. Al cambiar la posición de una metionina por asparagina en la cadena de las subunidades beta se ha demostrado un descenso de 50% en el efecto de etomidato y propofol.¹⁸⁻²¹

Los cambios en la subunidad α también han demostrado múltiples efectos; la subunidad $\alpha 1$ con la amnesia anterograda y $\alpha 2$ con la ansiolisis, la acción miorelajante esta relacionada con las subunidades $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

Para los anestésicos inhalados se ha demostrado que el bloqueo de $\beta 2$ y $\beta 3$ puede ocasionar aumento en el CAM para ocasionar inmovilidad con halotano y enflurano hasta en un 30%.²¹

OTROS CANALES IÓNICOS²

Receptores de glicina

Los receptores de glicina son receptores principalmente inhibitorios mediados por cloro, ubicados en todo el sistema nervioso central pero principalmente en la médula espinal. Están formados por un canal pentamérico, 3 subunidades α con 4 subtipos y 2 subunidades β con 3 subunidades, poco estudiadas.

Se ha descrito su relación con los anestésicos principalmente con la inmovilidad mediada por los anestésicos inhalados, en porcentajes muy variados, desde un 20-55% para isoflurane y 20% para el halotano de aumento de CAM cuando son bloqueados.²⁵⁻³

Receptores de glutamato

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central, ejerciendo sus acciones a través de receptores metabotrópicos e inotrópicos. Fue descrito como neurotransmisor hace más de 40 años relacionado con múltiples funciones neuronales. Existen tanto pre como post sinápticos, siendo los presinápticos principalmente metabotrópicos y los post sinápticos inotrópicos.

Los receptores inotrópicos son de tres tipos: NMDA, AMPA y Kainato, denominados así por sus ligandos exógenos, ofreciendo cada uno diferentes permeabilidades para el Na y el Ca.

La gran diversidad de los receptores de glutamato en el sistema nervioso central ha ocasionado dificultad para establecer su relación con los anestésicos. Los estudios han demostrado cómo el óxido nitroso, xenón y ketamina son potentes antagonistas de los receptores de glutamato (en especial de receptores AMPA). Los receptores NMDA son especialmente antagonizados por el óxido nítrico y estudios experimentales han demostrado cómo el isoflorano interactúa con receptores de kainato con subunidad GLUR6 inhibidos a nivel medular ocasionando un aumento en la CAM para este. Los receptores AMPA y diferentes subunidades se han relacionado con la capacidad de inducir inmovilidad por parte del Xenon³⁻⁴⁻²⁶.

Receptores de serotonina

La serotonina es un neurotransmisor secretado por múltiples células incluyendo neuronas, células cromafines del sistema gastrointestinal y plaquetas. Se encuentra relacionada con múltiples funciones que incluyen la neurotransmisión en el sistema entérico, y la inhibición de múltiples estímulos en el sistema nervioso central relacionados con el control de las emociones, sueño, temperatura en varios núcleos del sistema nervioso central.

El principal miembro de la familia de los receptores de serotonina, es el subtipo 5HT3 que puede ser afectado de diferentes formas ya que puede ser potenciado por los halogenados o puede ser inhibido por los barbitúricos o por ketamina. En estudios realizados en animales de experimentación a los cuales se les administra inhibidores de la captación de serotonina específicos en determinados núcleos cerebrales, se ha observado un aumento en la CAM

necesaria para ocasionar inmovilidad. Con los barbitúricos los receptores de serotonina se relacionan con alteración del estado de conciencia.³⁻²⁷

Canales de Potasio Voltaje-dependientes

Dentro de los canales iónicos, los de potasio son lo que tienen mayor diversidad filogenética. El flujo de potasio a través de estas proteínas formadoras de poros juega un papel relevante en la fisiología celular; por ejemplo la alta permeabilidad en reposo a este ion genera el potencial de acción en reposo y contribuye a la regulación del volumen celular en este estado. Existen tres grandes familias de canales de potasio de acuerdo a la homología de sus secuencias de aminoácidos:

a- Familia de un poro y seis segmentos transmembrana

b- Un poro y dos segmentos transmembrana.

c- 2 poros y 8 segmentos, perteneciendo a esta última familia los canales TREK y TASK, fuertemente implicados en la acción de los anestésicos. Los canales TREK1 se relacionan con la inmovilidad ocasionada por los anestésicos inhalados a nivel medular. Los canales TASK relacionados con los ganglios basales se relacionan con la inmovilidad por propofol.²⁸⁻²⁹

Receptores nicotínicos de acetilcolina

Los receptores nicotínicos son canales iónicos colinérgicos, es decir, que son capaces de responder al mediador químico acetilcolina. Se denominan así porque pueden ser activados por la nicotina, a diferencia de los receptores muscarínicos, que son activados por la muscarina. (Tabla 1)

Tabla 1
Efecto sobre canales iónicos de los anestésicos

Anestésicos	R Gaba Subunidad	R Glicina	R NMDA	R Kainato	R Ampa	R Ach Muscular	R Heteromérico acetilcolina	R Homomérico acetilcolina	5HT3
Isoflorano	P (β2, β3)	P	Li	Fp	Li	I	Fi	IS	P
Halotano	P	P	Li	Fp	Li	I	Fi	IS	P
Óxido nitroso	P	Fp	Fi	P	Li	I	I	IS	P
Xenón	P	Fp	Fi	Is	Is	I	I	IS	P
Benzodiazepinas	P (α1β2)	Li	Lp	Is	Is	Is	Is	IS	
Barbitúricos	Fp (β3)	P	I	I	I	I	I	I	I
Ketamina	Fp	P	Is	Is	I	Li	I	IS	
Propofol	Fp (β2<β3)	Fp	Is	Is	Is	Li	I	IS	I
Etomidato	Fp (β3<β2)	P	Is	Is	Is	Li	I	IS	I

R (receptor), P (potenciación), FP (fuerte potenciación), I (Inhibición), LI (leve inhibición), FI (Fuerte inhibición), IS (Insensible),

Ach: acetilcolina

Adaptado de: B.W Urban, Current assessments of targets and theories of anesthesia, British journal of anaesthesia, 2002 89 167-83

Los estudios de los receptores nicotínicos en anestesiología los relacionan con casi todos los anestésicos tanto inhalados como intravenosos, los cuales ocasionan una inhibición de estos.

Estudios realizados en el modelo *xenopus oocytes* que es una rana asiática con un predominio de receptores de acetilcolina nicotínicos, usando diferentes anestésicos se demostró que el principal inhibidor de estos canales es la 'estándar. La ketamina ocasiona una inhibición de la apertura del canal a nivel ganglionar de forma competitiva de predominio sobre receptores $\alpha 4\beta 2$, para el óxido nitroso, propofol y para el xenón el sustrato de acción en modelo de *xenopus oocytes* ha sido la subunidad $\alpha 4\beta 4$. Para etomidato y tiopental el mecanismo de acción es poco conocido ya que no se le ha encontrado mayor efecto sobre receptores de acetilcolina.⁵⁻³¹⁻³²

Clasificación de los anestésicos según sitio de acción

Los mecanismos de acción de los anestésicos sobre diferentes receptores en el sistema nervioso central ha ocasionado que se pueda

Tabla 2

Clasificación de los anestésicos según su sitio de acción

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Anestésico	Etomidato Fenobarbital Propofol	Óxido nitroso, Ketamina, Xenón	Anestésicos inhalados Alkanos
Propiedades clínicas	Fuertes hipnóticos Fuertes amnésicos Pobre inmovilidad	Leves Hipnóticos Pobre amnesia Potente inmovilidad	Fuertes hipnóticos Fuertes amnésicos Fuerte inmovilidad
Blanco molecular	GABA	NMDA AMPA Acetilcolina neuronal	GABA R Glicina NMDA, AMPA Acetilcolina neuronal

Adaptado de George Mashour, Mechanism of anesthesia general, from molecules to mind, Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, Vol. 19, No. 3, pp. 349-364, 2006

realizar una clasificación de los anestésicos según su sitio de acción, correlacionando sus características clínicas esenciales y su blanco molecular. (Tabla 2)

CONCLUSIÓN

En resumen, desde la teoría unitaria de Meyer-Overton hasta los estudios genéticos y los avances de la biología molecular han sido todos, procesos muy importantes, para descubrir y llegar a la comprensión de los complejos mecanismos que a nivel molecular, ocurren en el SNC por el uso de fármacos anestésicos inhalados o intravenosos. Fisiológicamente las acciones son muy diversas y comprometen diferentes regiones de SNC, inmovilidad a nivel del cordón espinal, amnesia e inconsciencia a nivel cerebral y respuestas autonómicas en zonas específicas del bulbo y la protuberancia. Todas estas acciones, son moduladas en grado diferente por distintos receptores (con sus distintos subtipos) en forma muy específica, en cuanto a la respuesta que los anestésicos ocasionan.³⁻⁵

En base a lo anterior, estudiar y conocer las bases moleculares de la anestesia es de vital importancia en la comprensión de los fenómenos fisiológicos que producen los anestésicos y su aplicabilidad en la práctica clínica. En un futuro cercano los fármacos que afectan el SNC, serán diseñados de forma más racional, con acciones más específicas, efectivas y con menos efectos colaterales². Si se desconoce la biología molecular será imposible en el futuro valerse de los nuevos descubrimientos de la farmacología anestésica para su utilización en la práctica anestésica.

Los anesthesiólogos que reconozcan la importancia de estas implicaciones moleculares y biológicas de los anestésicos tendrán a su disposición el conocimiento de una amplia gama de medicamentos, para poder seleccionar de una manera más crítica las drogas más confiables para cada paciente, lo que contribuirá a hacer más segura y apasionante la práctica en anestesiología.