

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso académico 2018-2019

Grado en Medicina

DISFUNCIÓN COGNITIVA POSTOPERATORIA: HIPÓTESIS NEUROINFLAMATORIA, BIOMARCADORES Y TERAPIAS POTENCIALES

Una revisión bibliográfica



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

Autor: Guillermo Sarmentero López de Quintana

Tutor: Dr. César Aldecoa Álvarez de Santullano

Servicio de Anestesia y Reanimación

Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN (<i>ABSTRACT</i>)	2
2. INTRODUCCIÓN	2
3. MATERIALES Y MÉTODOS	3
4. RESULTADOS	4
4.1. Definición de DCPO	4
4.2. Epidemiología	5
4.3. Diagnóstico de DCPO	5
4.4. Diagnóstico diferencial	7
4.5. Etiopatogenia y biomarcadores de DCPO	7
4.5.1. Inflamación inducida por la cirugía	7
4.5.2. Inflamación del SNC	9
4.5.3. Activación glial	9
4.5.4. Estrés oxidativo en el SNC	10
4.5.5. Impactos de la neuroinflamación y del estrés oxidativo en la señalización e integridad neuronal.....	11
4.6. Papel de la anestesia en la DCPO	12
4.6.1. Profundidad anestésica	13
4.6.2. Anestesia inhalada frente a anestesia intravenosa	14
4.7. Nuevas terapias potenciales para la DCPO	14
5. DISCUSIÓN	15
6. CONCLUSIONES	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*. **BHE**: barrera hematoencefálica. **BIS**: índice biespectral. **COX-2**: ciclooxigenasa 2. **DCPO**: disfunción cognitiva postoperatoria. **HMGB1**: proteína *high-mobility group box-1*. **IL**: interleucina. **LCR**: líquido cefalorraquídeo. **NADPH**: nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato. **ROS**: especies reactivas de oxígeno. **S100 β** : proteína astrocítica S100 β . **SNC**: sistema nervioso central. **TLR**: toll-like receptor. **TNF- α** : factor de necrosis tumoral alfa.

1. RESUMEN

La disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) es una condición clínica con una incidencia y prevalencia crecientes, especialmente debido al envejecimiento progresivo de la población sometida a intervenciones quirúrgicas. Este cuadro conlleva impactos significativos a nivel biopsicosocial, no solo para el paciente, sino también para su familia y para la sociedad. Se dispone de un conocimiento cada vez mayor acerca de las bases fisiopatológicas de la DCPO, adquiriendo especial importancia la neuroinflamación y el estrés oxidativo secundarios a procesos quirúrgicos y anestésicos. El objetivo de esta revisión bibliográfica es aunar conclusiones de estudios relevantes publicados en la literatura científica, con la intención de identificar posibles biomarcadores de disfunción cognitiva que puedan ser aplicables en la práctica clínica diaria, así como proponer el uso de nuevas terapias potenciales en el manejo de la DCPO, tanto para prevenir su aparición como para reducir la probabilidad de secuelas neurológicas a largo plazo.

Palabras clave: disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO). Neuroinflamación. Estrés oxidativo. Biomarcadores. Nuevas terapias.

ABSTRACT

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a highly incident and prevalent clinical condition, especially due to a growing proportion of elderly population in which surgical interventions are performed. This clinical picture arises significant biopsychosocial impacts not only for patients, but also for their families and for society. The underlying pathophysiology about POCD is becoming increasingly understood, with the role of neuroinflammation and oxidative stress secondary to surgery and anesthesia strongly implicated. This bibliographic revision aims to gather conclusions of relevant published studies, in order to detect potential biomarkers of cognitive dysfunction that may be applicable in daily clinical practice, as well as putting forward the use of novel therapies in POCD management, both to prevent its onset and to reduce the likelihood of long-term neurological sequelae.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction (POCD). Neuroinflammation. Oxidative stress. Biomarkers. Novel therapies.

2. INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cognitivas relacionadas con el período perioperatorio, y en especial con la fase postoperatoria, están experimentando un aumento en su incidencia y

prevalencia en las últimas décadas a nivel global. Dentro de este cajón de sastre en el cual se han incluido diversos cuadros patológicos, la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) se ha convertido en una de las principales condiciones que han sido objeto de estudio en distintas publicaciones científicas. Entre las posibles respuestas a este interés investigador, reside el hecho de que se trata de un cuadro altamente prevalente y que ocasiona múltiples impactos a nivel clínico, social y económico, tanto en pacientes a nivel individual como en ámbitos comunitarios.

La DCPO ha sido el tema de múltiples estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones bibliográficas sistemáticas en la última década. En este sentido, diversos aspectos relativos a este trastorno han sido ampliamente analizados y se dispone de una amplia base de conocimiento sobre ellos, como la epidemiología, los factores predisponentes o los procedimientos en los cuales su incidencia y prevalencia son mayores. No obstante, son escasas las referencias en las que se hayan postulado las bases etiopatogénicas de la DCPO, y en consecuencia se dispone aún de menor información acerca de su manejo profiláctico y terapéutico.

En relación con lo anteriormente expuesto, en los últimos años se han publicado estudios interesantes relacionados con la fisiopatología de la DCPO, con un papel preponderante de la hipótesis neuroinflamatoria y del estrés oxidativo secundarios a procedimientos quirúrgicos y anestésicos. Es por ello que resulta de especial importancia la identificación y estandarización de biomarcadores específicos de DCPO, no solo con el objetivo de identificar a pacientes susceptibles de desarrollar este trastorno y prevenirlo, sino también con la intención de descubrir potenciales dianas terapéuticas sobre las cuales poder actuar para tratar de frenar el curso natural de la enfermedad.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE, Embase y la Cochrane Library durante los meses de enero y febrero de 2019. Se identificaron aquellos estudios publicados entre enero de 1995 y febrero de 2019, utilizando como palabras clave [Medical Subject Headings (MeSH) terms] para la búsqueda: “Disfunción Cognitiva”, “Postoperatorio”, “Inflamación”, “Estrés oxidativo”, “Neuroglia”, “Profundidad anestésica”, “Anestesia inhalatoria”, “Anestesia intravenosa”. Además, se incluyeron en la búsqueda de forma manual artículos de revisión publicados previamente sobre el tema. Se restringió la búsqueda a aquellos artículos publicados en los idiomas español e inglés.

Con todos los filtros descritos, la búsqueda bibliográfica general preliminar recogía un total de 112 publicaciones. Concretamente, 84 procedían de PubMed/MEDLINE, 24 de Embase y 4 de la Cochrane Library.

Una vez realizada la búsqueda general, se seleccionaron aquellos artículos más relevantes mediante una reunión con el tutor, escogiéndose únicamente ensayos clínicos aleatorizados y revisiones (narrativas, sistemáticas y metaanálisis). El resultado de la búsqueda bibliográfica definitiva fue de un total de 37 artículos y revisiones, procediendo 26 de los mismos de PubMed/MEDLINE, 9 de Embase y 2 de la Cochrane Library.

4. RESULTADOS

4.1. Definición de DCPO

De acuerdo a las publicaciones revisadas, no existe un consenso por parte de los autores a la hora de definir DCPO. Algunas de las definiciones propuestas son las siguientes:

- Conjunto de déficits agudos o mantenidos en la atención, concentración, aprendizaje y memoria que aparecen posteriormente a la cirugía y que no son atribuibles a una complicación manifiesta derivada del procedimiento (1).
- Deterioro sutil de la función cognitiva que se mantiene durante semanas, meses o incluso más tiempo y para cuya verificación resultan necesarias las pruebas neuropsicológicas. Se puede considerar un trastorno cognitivo leve que se caracteriza por alteraciones de la memoria, dificultades en el aprendizaje y reducción de la capacidad de concentración (2).
- Un espectro de disfunción del sistema nervioso central postoperatorio, tanto agudo como persistente (3).

Más allá de los matices que propone cada autor en sus respectivas publicaciones, podemos deducir que en términos generales la DCPO se trata de un síndrome clínico caracterizado por alteraciones a nivel de distintos dominios cognitivos, especialmente de la memoria, de la concentración y del aprendizaje, que aparece posteriormente a procedimientos quirúrgicos y/o anestésicos, y que se diferencia por ser mantenido en el tiempo, con una duración de semanas a meses (4). Es importante tener en cuenta que dicha disfunción se produce en relación a una situación basal neurocognitiva previa al procedimiento, de tal manera que solo se considerará DCPO la alteración cognitiva que aparece o se agrava en el período posterior a la intervención.

4.2. Epidemiología

La incidencia de la DCPO difiere en diversos estudios publicados, incluso aunque las conductas quirúrgicas y anestésicas puedan haber sido similares. Entre los motivos considerados como fuente de estas diferencias, destacan la variabilidad interindividual entre los pacientes incluidos en los estudios, cuestiones metodológicas como la elección de una batería de pruebas concreta, el momento de realización de las evaluaciones en el postoperatorio y el método de análisis para determinar la DCPO.

Krenk et al. señalan en su revisión que la DCPO puede aparecer a cualquier edad, pero tiende a ser más duradera, a afectar más a la vida diaria y a ocasionar mayor discapacidad en pacientes mayores de 60 años (5).

Monk et al. documentaron la presencia de DCPO en un grupo de 1064 pacientes al alta hospitalaria, los cuales habían sido intervenidos de cirugía mayor no cardíaca, obteniendo distintas incidencias en función del grupo de edad considerado (6): 36,6% de pacientes con 18-39 años; 30,4% de pacientes con 40-59 años; 41,4% de pacientes con 60 o más años. Tres meses después, en un 12,7% de pacientes de 60 o más años persistía la DCPO.

Otro aspecto importante a considerar son los factores de riesgo para desarrollar DCPO. Evitar algunos de estos factores puede contribuir a que desaparezcan o se atenúen de forma más precoz las manifestaciones propias de este trastorno, y en el caso de que sea posible, considerar otras alternativas terapéuticas diferentes a la cirugía y/o anestesia en cuestión para prevenir la aparición de DCPO. En la **Tabla 1** se exponen los principales factores de riesgo significativamente asociados a la aparición de DCPO (4).

En cuanto a las consecuencias de la DCPO a largo plazo, es reseñable la alta carga de enfermedad que sufren los pacientes, tanto en términos de coste-efectividad como de coste-utilidad. En este sentido, un estudio longitudinal prospectivo llevado a cabo con 700 pacientes diagnosticados de DCPO 3 meses después de ser operados reveló un aumento significativo de la tasa de mortalidad y de discapacidad en relación a la situación basal previa, conduciendo esta última a mayor pérdida de empleo y mayor dependencia de la seguridad social (7).

4.3. Diagnóstico de DCPO

El diagnóstico de DCPO es eminentemente clínico. Pese a que tanto el profesional médico como los familiares puedan encontrar hallazgos subjetivos de empeoramiento

cognitivo del paciente intervenido, estos no son completamente fiables y son fuente de juicios diagnósticos inadecuados, de falsos positivos y de falsos negativos.

	Factores de riesgo de DCPO
Paciente	<ul style="list-style-type: none"> – Edad avanzada. – Enfermedad de base: cardiaca, cerebral, vascular... – Déficit cognitivo leve preoperatorio. – Nivel educacional bajo. – Historia de abuso de alcohol y/u opioides.
Operación	<ul style="list-style-type: none"> – Procedimientos quirúrgicos extensos. – Complicaciones intra o postoperatorias ligadas a la intervención. – Cirugías secundarias.
Anestesia	<ul style="list-style-type: none"> – Anestésicos de vida media larga. – Alteración grave de la homeostasis. – Isquemia secundaria a hipoxia e hipoperfusión. – Complicaciones intra o postoperatorias relacionadas con la anestesia.

Tabla 1. Factores de riesgo de DCPO. Se clasifican los factores de riesgo en tres grupos: los relacionados con el paciente, los relativos a la operación y los que se asocian al procedimiento anestésico.

Por esta razón, se prefiere la utilización de pruebas neuropsicológicas que determinen objetivamente la función cognitiva del paciente sometido a evaluación. Son herramientas de evaluación que tratan de cubrir un amplio rango de dominios cognitivos, tales como la memoria, la atención, la concentración o las capacidades perceptivas y motoras. Diversos autores han propuesto distintos métodos de análisis estadísticos para definir a un paciente con DCPO y excluir al resto, con heterogeneidad en cuanto a criterios, lo cual ha dado lugar a una variabilidad notable en cuanto a la incidencia, prevalencia y resultados de dichos estudios. Por ello, parece fundamental establecer una definición objetiva y consensuada de DCPO en base a estas pruebas neuropsicológicas, de tal manera que en los estudios futuros se aplique sistemáticamente en la selección de la muestra de pacientes y que de esta manera los resultados sean comparables y puedan obtenerse asociaciones estadísticas realmente significativas.

Una de las características fundamentales que deben cumplir estas pruebas neuropsicológicas es ser sensibles a los cambios cognitivos sutiles producidos en el período postoperatorio. Inicialmente se empleaban tests tradicionales como la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) o pruebas de cribado como el *Mini-Mental*

State Examination (MMSE), que aunque son baterías fiables, resultan insensibles para muchos de los cambios sutiles que aparecen en la esfera de la DCPO. En 1995, un consenso de expertos estableció las pruebas neuropsicológicas de referencia a llevar a cabo en un paciente con sospecha de DCPO (8) (**Tabla 2**), aunque existen muchas otras ampliamente utilizadas por distintos profesionales.

Test neuropsicológico	Dominio cognitivo evaluado
<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> (RAVLT)	Aprendizaje de palabras
<i>Trail Making Test</i> , partes A y B	Habilidad para realizar tareas combinadas
<i>Grooved Pegboard Test</i>	Destreza psicomotora manual
<i>Digit Span Test</i>	Habilidad para recordar secuencia numérica

Tabla 2. Evaluación psicométrica de la DCPO: tests neuropsicológicos recomendados y dominios cognitivos que evalúan.

4.4. Diagnóstico diferencial

Debido a que la definición de DCPO no está claramente establecida, en ciertas ocasiones pueden existir dudas diagnósticas entre cuadros clínicos postoperatorios con características similares, pero que se diferencian en ciertos aspectos fundamentalmente clínicos. Pese a que hay muchos cuadros neurocognitivos que pueden simular una DCPO, especialmente relevantes son el delirium postoperatorio, la demencia, el síndrome anticolinérgico central y la crisis acinéctica (4). En la **Tabla 3** se recogen las principales características del diagnóstico diferencial entre DCPO y los cuadros clínicos postoperatorios previamente comentados.

4.5. Etiopatogenia y biomarcadores de DCPO

Investigaciones recientes han aportado evidencias consistentes acerca de la intrincada red de cascadas fisiopatológicas que parece ser responsable del deterioro cognitivo que aparece en el período postoperatorio. Concretamente, cabe destacar el papel de la inflamación sistémica y activación inmunológica inducidas por la cirugía, que repercuten en una inflamación subsecuente a nivel del sistema nervioso central (SNC), hecho que es denominado por algunos autores como hipótesis neuroinflamatoria (1).

4.5.1. Inflamación inducida por la cirugía

Los procedimientos quirúrgicos, por sí solos, inducen procesos inflamatorios, dando lugar a la expresión tanto local como sistémica de citocinas proinflamatorias y moléculas de señalización relacionadas.

	Manifestaciones	Diagnóstico	Duración	Pronóstico
DCPO	Nuevos déficits cognitivos postoperatorios (alteración de la memoria, función ejecutiva, concentración...).	Tests neuropsicológicos preoperatorios y postoperatorios: comparación de resultados antes y después.	Aparece inmediatamente después de la cirugía y puede durar varios meses.	Reversible, en períodos variables de semanas a meses.
Delirium postoperatorio	Déficits cognitivos, alucinaciones, fluctuación del estado de consciencia...	Escalas de delirium: - Nu-DESC - Cam-ICU...	De días a semanas, dependiendo de la causa: abstinencia, infección, encamamiento prolongado...	Reversible, si la condición subyacente es tratable.
Demencia	Alteración de la memoria, del pensamiento abstracto o del juicio. Afasia, apraxia, agnosia. Disfunción ejecutiva, cambios en la personalidad...	Tests de detección de demencia: por ejemplo, el MMSE.	Se desarrolla progresivamente, a lo largo de meses y años.	Mal pronóstico. No tratamiento curativo disponible.
SAC	Inicialmente sabor metálico, parestesias peribucales, mareo, diplopia, tinnitus. Posteriormente agitación, confusión, convulsiones y coma.	Regresión de la clínica con la administración del antídoto: fisostigmina.	Aparece inmediatamente después de la cirugía.	Reversible con medicación.
Crisis acinéctica	Empeoramiento de parkinsonismo, con acinesia marcada e incapacidad para verbalizar.	Hª clínica: interrupción de fármacos antiparkinsonianos en el período perioperatorio.	Aparece inmediatamente después de la cirugía o en las primeras horas.	Reversible con reanudación de medicación antiparkinsoniana.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de alteraciones neurológicas postoperatorias con disfunción cognitiva. Se caracterizan las manifestaciones clínicas, los métodos diagnósticos, la duración y el pronóstico. Las entidades clínicas comparadas son la disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO), el delirium postoperatorio, la demencia, el síndrome anticolinérgico central (SAC) y la crisis acinéctica. Cam-ICU: *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*. MMSE: *Mini-Mental State Examination*. Nu-DESC: *Nursing Delirium Screening Scale*.

El daño tisular secundario a la cirugía provoca la liberación de IL-1 y TNF- α por parte de células endoteliales y fagocitos, desencadenándose una cascada de transducción de señales que promueven un ambiente molecular inflamatorio. Los niveles elevados de estas dos citocinas resultan en la producción posterior de IL-6, cuyos niveles se correlacionan de forma positiva con la extensión del daño tisular (1).

Existen ciertos agentes proinflamatorios que tienen un papel esencial en las rutas del proceso inflamatorio a nivel sistémico, localizándose en numerosas intersecciones. En

particular, cabe destacar la proteína HMGB1 (*high-mobility group box-1*), que ha demostrado tener una asociación robusta con la disfunción cognitiva asociada a la cirugía. El ambiente postquirúrgico proinflamatorio y rico en especies reactivas de oxígeno (ROS) conduce tanto a la liberación como a la activación de HMGB1 en humanos. A su vez, HMGB1 perpetúa el proceso inflamatorio mediante cascadas de retroalimentación positiva e induciendo mayor estrés oxidativo por parte de células inflamatorias. En diversos estudios llevados a cabo en modelos animales, se ha observado un aumento de los niveles de HMGB1 no solo en sangre periférica, sino también en el hipocampo, área del cerebro íntimamente relacionada con la memoria. Tanto la cirugía como la anestesia inducen un aumento de la expresión de HMGB1 en el hipocampo, lo cual se ha correlacionado con la aparición de déficits cognitivos (9). Este hecho ha permitido profundizar en los mecanismos mediante los cuales desregulaciones en la señalización inflamatoria a nivel sistémico pueden alterar la función del SNC y en consecuencia la cognición.

4.5.2. Inflamación del SNC

La barrera hematoencefálica (BHE) regula estrechamente el trasiego de factores inflamatorios, células y otras sustancias al SNC. No obstante, estados inflamatorios a nivel periférico, como los que se generan en la cirugía o en la anestesia, pueden comprometer la integridad de la BHE y ocasionar su disfunción, permitiendo la entrada de moléculas proinflamatorias al SNC, tales como IL-6, TNF- α y HMGB1, las cuales inducirán una regulación al alza de cascadas inflamatorias a nivel central, produciendo neuroinflamación sobre todo a través de la activación de células gliales. El incremento de niveles de estos marcadores inflamatorios en líquido cefalorraquídeo (LCR) se ha observado de manera repetida tanto en cirugía cardíaca como en cirugía no cardíaca (10).

4.5.3. Activación glial

La microglía constituye la reserva principal de células inmunes innatas a nivel del SNC, teniendo un linaje celular similar a los macrófagos periféricos. Estas células expresan receptores de membrana especializados para reconocer señales inflamatorias tales como el lipopolisacárido (LPS) de bacterias Gram negativas o la proteína HMGB1, destacando el toll-like receptor tipo 4 (TLR-4). El aumento de factores inflamatorios a nivel periférico inducido por la cirugía promueve cambios morfológicos en la microglía y sobreexpresión de TLR-4. Esta activación microglial promueve la propia síntesis de nuevas citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6), ROS y otras moléculas de señalización, que a su vez originan mayor activación de la

microglía; de esta manera se perpetúa la inflamación a nivel del SNC, teniendo un papel relevante en el hipocampo, donde se ha demostrado un aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias y la aparición de hallazgos anatomopatológicos como la microgliosis en modelos animales (11).

Por otro lado, los astrocitos, que son las células gliales predominantes a nivel del SNC, también tienen su papel en la neuroinflamación. Una de sus proteínas, S100 β (*S100 calcium binding protein β*), desempeña un papel importante en rutas neurotóxicas, así como en el desarrollo y mantenimiento de la neuroinflamación. Puesto que esta proteína es expresada por contadas células a nivel periférico, se ha determinado que los niveles periféricos circulantes de S100 β pueden llegar a ser biomarcadores potenciales claves del estrés a nivel del SNC (12). Se conoce que el daño tisular provocado por la cirugía induce incrementos de S100 β tanto en LCR como en suero, los cuales han sido correlacionados con procesos neuropatológicos en humanos (10). Un metaanálisis ha confirmado que los niveles postoperatorios elevados de S100 β e IL-6 se asocian significativamente al desarrollo de DCPO en humanos (13). Por estas razones, los niveles periféricos de S100 β pueden llegar a ser utilizados como biomarcadores potenciales de disfunción cognitiva asociada a mecanismos inflamatorios.

4.5.4. Estrés oxidativo en el SNC

Una amplia variedad de procesos concurrentes que suceden durante la cirugía, tales como el trauma tisular o la curación de heridas, desencadenan una producción considerable de especies reactivas de oxígeno (ROS), que a su vez producen disfunción de la BHE y ocasionan alteración de la microcirculación, hipoperfusión cerebral y estrés oxidativo a nivel del SNC.

Además, como se comentaba previamente, la activación de la microglía, inducida por agentes proinflamatorios periféricos como HMGB1, conlleva la síntesis de ROS y óxido nítrico por parte de estas células, lo que en definitiva supone mayor activación glial y daño neuronal, que a su vez desencadena la liberación de nuevos factores proinflamatorios, surgiendo por tanto un bucle de retroalimentación positiva mediante el cual se perpetúa un ambiente neuronal tóxico de estrés oxidativo.

El efecto neuroinflamatorio del procedimiento quirúrgico queda evidenciado con la observación de un aumento de los niveles de NADPH oxidasa en respuesta al estrés operatorio, hecho que ha sido relacionado con cambios comportamentales en modelos animales (14).

Con la intención de encontrar posibles biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo, Harmon et al. demostraron que los niveles de óxido nítrico posteriores a la cirugía de revascularización coronaria con by-pass eran predictivos del desarrollo de disfunción cognitiva en humanos (15).

4.5.5. Impactos de la neuroinflamación y del estrés oxidativo en la señalización e integridad neuronal

Aunque son múltiples las regiones cerebrales que han sido involucradas en los procesos cognitivos, el hipocampo es la más importante en cuanto a la consolidación de dominios como la memoria y el aprendizaje. Debido a que sus células tienen comparativamente una mayor densidad de receptores para moléculas proinflamatorias como HMGB1, IL-1 y TNF- α , parece que los efectos deletéreos producidos por el ambiente inflamatorio son más acusados en el hipocampo respecto a otras localizaciones, lo cual conlleva alteración en la neurogénesis y en la potenciación a largo plazo, siendo este último un elemento fundamental en la neuroplasticidad asociada a la memoria, el aprendizaje, la atención y otros aspectos relacionados con la cognición.

Asimismo, la señalización glutamatérgica es particularmente importante en la consolidación de la potenciación a largo plazo y en la formación de la memoria. En algunos estudios experimentales con modelos animales se ha demostrado que, al inducir una inflamación periférica de forma artificial, tiene lugar una expresión deficitaria de receptores para glutamato y en consecuencia se originan cambios en la actividad neuronal hipocampal así como en la plasticidad sináptica (16). HMGB1 juega un papel fundamental en la modulación de la transmisión sináptica glutamatérgica, potenciando la señalización a través del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), lo cual exacerba la toxicidad inducida por glutamato y da lugar a procesos degenerativos neuronales. El mediador proinflamatorio TNF- α , además de regular estrechamente la sensibilidad neuronal al glutamato, induce una alteración en la transmisión inhibitoria al provocar descensos persistentes en los niveles de GABA (ácido gamma-aminobutírico), ocasionando una desregulación de este importante proceso fisiológicamente implicado en la plasticidad sináptica.

Tanto la microglía como los astrocitos son actores principales en la regulación de la función sináptica mediante la modulación de los cambios morfológicos sinápticos y de la sinaptogénesis. En estos procesos están involucrados diversos factores neurotróficos producidos por estas células gliales, ocupando un lugar especial el BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*).

La inflamación y el aumento de expresión de citocinas modulan la producción de BDNF. En un estudio experimental con modelos animales, Tanaka et al. demostraron que la estimulación de la respuesta inmune con la administración de LPS bacteriano induce producción de citocinas a nivel del hipocampo, depleción de los niveles de BDNF y déficits en la memoria y el aprendizaje (17). Además, se ha comprobado que diversos procesos inflamatorios asociados a la cirugía ocasionan disminución en los niveles de BDNF.

Por otro lado, se conoce que la activación prolongada de la microglía y la generación de ROS conllevan efectos deletéreos en la citoarquitectura cerebral y en la función neuronal. El cerebro es especialmente vulnerable al estrés oxidativo, debido fundamentalmente a la existencia de niveles relativamente bajos de sustancias antioxidantes, como el glutatión. De hecho, se ha sugerido que los niveles de glutatión circulante pueden ser útiles como biomarcadores predictivos de déficit cognitivo en enfermedades neurodegenerativas. Actualmente, el estrés oxidativo es considerado como un factor clave en el desarrollo de deterioro cognitivo relacionado con la edad avanzada, y se ha propuesto que la suplementación con antioxidantes exógenos podría mejorar este proceso (18).

Recapitulando, en la **Figura 1** puede encontrarse un diagrama de flujo en el cual se muestra la secuencia de acontecimientos que explicarían la etiopatogenia de la DCPO, constituyendo cada uno de los pasos una oportunidad para promover la investigación y estudio de dianas biológicas potenciales que sean susceptibles de nuevas terapias, pudiendo prevenir la aparición de DCPO, así como mejorar sus secuelas.

4.6. Papel de la anestesia en la DCPO

En los últimos años se han reportado estudios preclínicos en los cuales se demuestra que la utilización exclusiva de agentes anestésicos, como el isoflurano o el sevoflurano, constituye un factor de riesgo significativo para el desarrollo de disfunción cognitiva (19).

Los ensayos clínicos en humanos y las revisiones sistemáticas de la literatura se han centrado especialmente en dos campos de estudio: el papel de la profundidad anestésica y la comparación de anestesia intravenosa con anestesia inhalada en el desarrollo de DCPO.

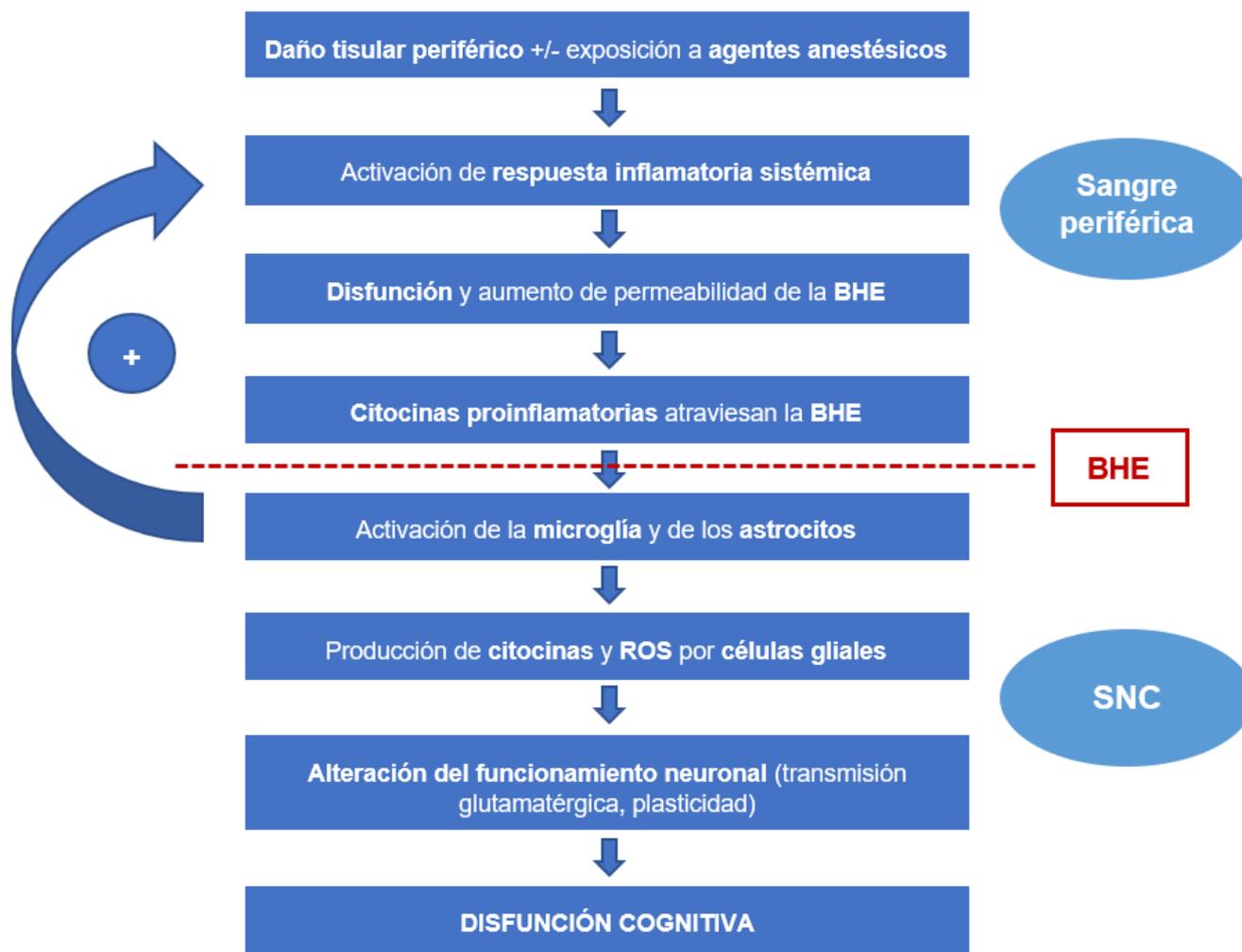


Figura 1. Hipótesis neuroinflamatoria de la DCPO. Se muestra un posible mecanismo descriptivo sobre cómo una lesión tisular periférica o bien la acción de agentes anestésicos pueden promover disfunción de la BHE y una cascada de reacciones que finalmente produzcan inflamación a nivel del SNC y ulteriormente disfunción cognitiva. Nótese también la existencia de bucles de retroalimentación positiva que conducirían a la perpetuación del estado inflamatorio. BHE: barrera hematoencefálica. ROS: especies reactivas de oxígeno. SNC: sistema nervioso central.

4.6.1. Profundidad anestésica

Numerosos centros hospitalarios han contemplado la anestesia monitorizada con índice bispectral (BIS) como un método eficaz para poder reducir la dosis de agentes anestésicos administrados y por tanto disminuir el riesgo de DCPO. Pese a que la comparación de resultados entre distintos estudios es contradictoria, una revisión sistemática publicada en la Cochrane Library ha encontrado una evidencia de calidad moderada de que la anestesia optimizada guiada por índices electroencefalográficos procesados puede reducir la incidencia de DCPO a los 3 meses en pacientes de 60 o más años (20).

4.6.2. Anestesia inhalada frente a anestesia intravenosa

Los agentes anestésicos y su vía de administración han sido también fuente de controversia en la literatura publicada. Qiao et al. concluyeron en un ensayo clínico realizado en pacientes mayores intervenidos mediante cirugía mayor no cardíaca que aquellos sometidos a anestesia inhalatoria con sevoflurano experimentaron mayor incidencia de DCPO que aquellos que recibieron propofol por vía intravenosa (21). Sin embargo, en otros estudios como el metaanálisis publicado por Chen et al., se logra demostrar que la inducción con anestésicos volátiles tiene un efecto neuroprotector mayor y resulta más apropiada en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con by-pass cardiopulmonar, respecto a la infusión de propofol intravenoso (22).

A pesar de estas contradicciones, nuevamente otra revisión sistemática publicada en Cochrane y realizada en base a estudios con pacientes mayores sometidos a cirugía no cardíaca, concluye que no existe seguridad en cuanto a si el mantenimiento de la anestesia general, bien con propofol intravenoso o bien con agentes inhalados, afecta a las incidencias de delirio postoperatorio, mortalidad o duración de la estancia hospitalaria, puesto que la evidencia encontrada fue muy baja. Además, esta revisión también aporta una evidencia de certeza baja de que el mantenimiento de anestesia general basada en propofol intravenoso pueda reducir la incidencia de DCPO (23).

4.7. Nuevas terapias potenciales para la DCPO

De acuerdo con los hallazgos que han sido descritos en relación a la etiopatogenia y cascadas fisiopatológicas posiblemente asociadas a la DCPO, así como sustancias que pueden constituir tanto biomarcadores de estrés neuronal como dianas terapéuticas potenciales, en los últimos años las publicaciones se han centrado de forma especial en la búsqueda de nuevos tratamientos que puedan prevenir este trastorno y atenuar sus secuelas a largo plazo. En la **Tabla 4** constan los principios activos que han sido objeto de estudio en gran parte de las publicaciones recientes.

Por otro lado, se considera que una gran proporción de pacientes que sufren DCPO son frágiles, es decir, que tienen una pobre reserva fisiológica y una capacidad de respuesta reducida ante factores de estrés, relacionados en este caso con el período perioperatorio. En este sentido, la SPAQI (*Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement*) ha elaborado una serie de recomendaciones para evaluar y manejar de forma interdisciplinar a los pacientes frágiles que requieran cirugías de intermedio o alto riesgo; entre dichas recomendaciones destacan el ejercicio físico regular y el entrenamiento cognitivo pre y postoperatorio (37).

Principio activo	Mecanismo de acción	Indicaciones habituales	Mecanismos potenciales	Publicaciones	
				A favor	En contra
Parecoxib	Inhibición COX-2	Alivio del dolor inflamatorio	↓ Act. microglía ↓ Neuroinflam.	Zhu et al. (24)	
Estatinas	Inhibición de HMG-CoA reductasa	Reducción del colesterol sérico	↓ NADPH oxidasa y ROS	Margaritis et al. (25)	Malfitano et al. (26)
Pregabalina	Unión a canales de Ca ²⁺ ddv en SNC	Anticomicial Dolor neuropático TAG	↓ Act. microglía ↓ Citocinas en hipocampo	Kawano et al. (27)	Zaccara et al. (28)
Dexmedetomidina	Agonista selectivo α ₂ en SNC	Sedación no profunda Analgésia	↓ Liberación de citocinas Neuroprotección	Man et al. (29)	
Lidocaína	Bloqueo de canales de Na ⁺ ddv	Anestésico local	↓ Citocinas proinflamatorias	Wang et al. (30)	Mitchell et al. (31)
Ketamina	Antagonista del receptor NMDA	Anestésico, sedante, analgésico	↓ Macrófagos, citocinas y β-amiloide	Hudetz et al. (32)	Nagels et al. (33)
Minociclina	Tetraciclina	Antibiótico	Inh. microglía ↓ Excitotoxicidad neuronal	Kohman et al. (34)	
N-acetilcisteína	Precursor del glutatión	Intoxicación por paracetamol Bronquitis (EPOC)	Antioxidante Inh. disfunción mitocondrial	Skvarc et al. (35)	
Melatonina	Inh. de núcleos del TE de la vigilia	Insomnio	↑ Calidad de sueño postoperatoria	Fan et al. (36)	

Tabla 4. Principios activos de uso potencial para la DCPO. Se incluyen algunas características de cada principio activo, tales como el mecanismo de acción, las indicaciones para las que habitualmente están aprobados y los mecanismos potenciales de acción en la DCPO. También se enumeran las publicaciones que han avalado su eficacia, así como aquellas en las que no se han obtenido resultados significativos o su uso es controvertido. Act: activación. COX-2: ciclooxigenasa-2. ddv: dependientes de voltaje. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HMG-CoA reductasa: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa. Inh: inhibición. Neuroinflam: neuroinflamación. NMDA: N-metil-D-aspartato. ROS: especies reactivas de oxígeno. TAG: trastorno de ansiedad generalizada. TE: troncoencéfalo.

En la actualidad, a pesar de que se ha investigado la implicación de diversas terapias en el manejo de la DCPO, ningún agente terapéutico o profiláctico ha sido establecido como alternativa de primera línea.

5. DISCUSIÓN

La disfunción cognitiva ligada a los procedimientos anestésicos y quirúrgicos lleva siendo tema de debate en diversas sociedades científicas y grupos de investigadores a lo largo de las últimas décadas. Los resultados y las conclusiones de las publicaciones consultadas carecen de una evidencia de primer nivel, ya que, por encima de otros motivos, destaca el hecho de que la mayor parte de ellas son ensayos

clínicos y revisiones sistemáticas de baja potencia estadística, al tener un tamaño muestral reducido y ser poco representativos de la población general.

Sumado a esto, cabe reseñar las dificultades metodológicas que puede conllevar la realización una batería de pruebas neuropsicológicas en cuanto a disponibilidad de personal y de tiempo de evaluación necesarios. De hecho, un paciente con sospecha de DCPO debería ser reevaluado con cierta periodicidad, lo cual resulta inasequible en la mayoría de centros investigadores, ocasionando por tanto un seguimiento deficitario de las manifestaciones clínicas de estos pacientes a lo largo del tiempo. Además, la falta de homogeneidad y consenso en cuanto a la terminología y clasificación de los pacientes con DCPO en los diferentes estudios provoca la generación de sesgos importantes a la hora de establecer comparaciones entre publicaciones, incluyendo tanto revisiones sistemáticas como incluso metaanálisis.

Sería conveniente por tanto reclamar más apoyo financiero y logístico para una mayor investigación y estudio de este trastorno que, a pesar de que pueda ser considerado banal en comparación con otros cuadros neurológicos como pueden ser el ictus o el Alzheimer, supone un incremento en la mortalidad y en la discapacidad de estos pacientes a largo plazo, así como un empeoramiento respecto a su situación basal previa al procedimiento quirúrgico.

6. CONCLUSIONES

Existe un creciente interés investigador en el abordaje de la disfunción cognitiva en el período perioperatorio, y en especial de la DCPO, sobre la cual se ha demostrado que puede tener consecuencias a largo plazo para la calidad de vida de pacientes sometidos a la cirugía, así como un impacto significativo en su familia y en la comunidad en términos sociosanitarios.

Los estudios más recientes se han centrado en la caracterización pormenorizada de las bases etiopatogénicas de la DCPO, en las cuales parece estar involucrado un efecto combinado y sinérgico derivado tanto de las consecuencias de la cirugía como de la anestesia. En este sentido, la hipótesis neuroinflamatoria se ha postulado en numerosas publicaciones como el argumento principal que podría explicar la fisiopatología de la DCPO. Desde un punto de vista conceptual, se ha conseguido demostrar que un estado proinflamatorio a nivel periférico como el que aparece tras una cirugía es capaz de ocasionar disfunción en la barrera hematoencefálica, dando lugar al origen de un ambiente inflamatorio a nivel del SNC, que a través de la activación de células gliales se perpetúa y desencadena procesos tanto de estrés

neuronal como de alteración de la neurotransmisión y de la plasticidad sináptica. Estos cambios a nivel interneuronal inducen alteraciones en diversos dominios cognitivos, tales como la memoria, el aprendizaje o la concentración.

Concurrentemente a estos hallazgos, se han descubierto asociaciones significativas entre distintos agentes moleculares y cada uno de los pasos de las cascadas fisiopatológicas en las que participan, constituyendo posibles biomarcadores de estrés neuronal y disfunción cognitiva, así como dianas terapéuticas potenciales que pueden ser el sustrato de futuras investigaciones. Entre ellos, cabe destacar IL-1, IL-6 y TNF- α como citocinas proinflamatorias, la proteína HMGB1, el receptor TLR-4 de la microglía, la proteína astrocítica S100 β , marcadores de estrés oxidativo como ROS, NADPH oxidasa y óxido nítrico, factores neurotróficos como BDNF, receptores involucrados en la señalización glutamatérgica o el glutatión circulante.

El papel de la anestesia en el desarrollo de DCPO ha sido ampliamente discutido en la literatura científica, especialmente en revisiones sistemáticas. Mientras que no se han encontrados evidencias de suficiente calidad que apoyen la utilización de agentes inhalatorios o bien agentes intravenosos de forma preferente para disminuir la incidencia de DCPO, sí que existen certezas de que la anestesia monitorizada a través de índices electroencefalográficos procesados como el BIS pueden contribuir a evitar sobredosificación anestésica y reducir por tanto la incidencia de DCPO a los 3 meses en pacientes de 60 o más años.

Pese a que numerosos marcadores biológicos han sido considerados como posibles dianas, en el momento actual no se dispone de ningún tratamiento específico establecido para la DCPO. Parece que ciertos principios activos pueden resultar de mayor utilidad potencial frente al resto, tales como la dexmedetomidina, los inhibidores selectivos de COX-2, la minociclina, la N-acetilcisteína o la melatonina. Aun así, actualmente la evidencia disponible es en muchos casos contradictoria, por lo que se estima prioritario ahondar en estas nuevas terapias potenciales con futuros ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis de calidad. Cabe destacar el papel del manejo multidisciplinar de pacientes frágiles con predisposición para desarrollar DCPO, que puede resultar de utilidad para prevenir su aparición, así como para atenuar las posibles secuelas asociadas lo más precozmente posible.

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica narrativa ha consistido en realizar una búsqueda exhaustiva de publicaciones científicas acerca los aspectos más novedosos de la DCPO y de las conclusiones de los diferentes autores al respecto, incluyendo el análisis de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y

metaanálisis. No obstante, debido a que la disponibilidad de artículos no era amplia y a que únicamente se han escogido aquellos seleccionados, este documento no puede ser considerado como una revisión sistemática y por ello puede incurrir en sesgos de selección.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Skvarc DR, Berk M, Byrne LK, Dean OM, Dodd S, Lewis M, et al. Post-Operative Cognitive Dysfunction: An exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Enero de 2018;84:116-33.
2. Miller R, Rasmussen L, Stygall J, Newman S. Miller. *Anestesia*. 8th ed. Capítulo 99: Disfunción cognitiva y otras complicaciones a largo plazo de cirugía y anestesia. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain - R; 2015.
3. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. *Advances in Anesthesia*. Enero de 2010;28(1):269-84.
4. Rundshagen I. Postoperative Cognitive Dysfunction. *Deutsches Aerzteblatt Online* [Internet]. 21 de febrero de 2014 [citado 4 de enero de 2019].
5. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction: Postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 12 de julio de 2010;54(8):951-6.
6. Monk TG. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. *2008;108(1):13*.
7. Steinmetz J, Rasmussen LS. Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction. *2009;110(3):8*.
8. Murkin JM, Newman SP, et al. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. Mayo de 1995;59(5):1289-95.
9. He H-J, Wang Y, et al. Surgery Upregulates High Mobility Group Box-1 and Disrupts the Blood-Brain Barrier causing Cognitive Dysfunction in Aged Rats. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. Diciembre de 2012;18(12):994-1002.
10. Liu X, Yu Y, Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. Ma D, editor. *PLOS ONE*. 11 de abril de 2018;13(4):e0195659.
11. Xu Z, Culley DJ, et al. Peripheral Surgical Wounding and Age-Dependent Neuroinflammation in Mice. *PLoS ONE*. 5 de mayo de 2014;9(5):e96752.
12. Michetti F, Corvino V, et al. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress: S100B in biological fluids. *Journal of Neurochemistry*. Marzo de 2012;120(5):644-59.

13. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of Peripheral Inflammatory Markers in Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD): A Meta-Analysis. Hashimoto K, editor. PLoS ONE. 13 de noviembre de 2013;8(11):e79624.
14. Zhang T, Tian X, et al. Surgical stress induced depressive and anxiety like behavior are improved by dapsone via modulating NADPH oxidase level. *Neuroscience Letters*. Enero de 2015;585:103-8.
15. Harmon D, Eustace N, et al. Plasma concentrations of nitric oxide products and cognitive dysfunction following coronary artery bypass surgery: *European Journal of Anaesthesiology*. Abril de 2005;22(4):269-76.
16. Riazi K, Galic MA, et al. Microglia-Dependent Alteration of Glutamatergic Synaptic Transmission and Plasticity in the Hippocampus during Peripheral Inflammation. *Journal of Neuroscience*. 25 de marzo de 2015;35(12):4942-52.
17. Tanaka S, Ide M, et al. Lipopolysaccharide-induced microglial activation induces learning and memory deficits without neuronal cell death in rats. *Journal of Neuroscience Research*. Marzo de 2006;83(4):557-66.
18. Haxaire C, Turpin FR, et al. Reversal of age-related oxidative stress prevents hippocampal synaptic plasticity deficits by protecting d-serine-dependent NMDA receptor activation: Effects of N-acetylcysteine on age-related synaptic plasticity deficits. *Aging Cell*. Abril de 2012;11(2):336-44.
19. Li S, Chen X, et al. Role of GSK-3 β in isoflurane-induced neuroinflammation and cognitive dysfunction in aged rats. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. Agosto de 2013;33(4):530-5.
20. Punjasawadwong Y, et al. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 15 de mayo de 2018 [citado 4 de enero de 2019].
21. Qiao Y, Feng H, et al. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC Anesthesiology [Internet]*. Diciembre de 2015 [citado 13 de mayo de 2019].
22. Chen F, Duan G, et al. Comparison of the cerebroprotective effect of inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. Octubre de 2017;7(10):e014629.
23. Miller D, Lewis SR, et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 21 de agosto de 2018 [citado 4 de enero de 2019].

24. Zhu Y-Z, Yao R, et al. Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blind, randomized clinical consort study. *Medicine*. Julio de 2016;95(28):e4082.
25. Margaritis M, Channon KM, et al. Statins as Regulators of Redox State in the Vascular Endothelium: Beyond Lipid Lowering. *Antioxidants & Redox Signaling*. 10 de marzo de 2014;20(8):1198-215.
26. Malfitano AM, Marasco G, et al. Statins in neurological disorders: An overview and update. *Pharmacological Research*. Octubre de 2014;88:74-83.
27. Kawano T, Tamura T. Impact of Preoperative Environmental Enrichment on Prevention of Development of Cognitive Impairment following Abdominal Surgery in a Rat Model. *PERIOPERATIVE MEDICINE*. :11. Junio de 2015.
28. Zaccara G, Gangemi P, et al. The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Meta-Analysis of Pregabalin Adverse Effects. *Epilepsia*. Abril de 2011;52(4):826-36.
29. Man Y, Guo Z, et al. Efficacy of perioperative dexmedetomidine in postoperative neurocognitive function: a meta-analysis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. Agosto de 2015;42(8):837-42.
30. Wang D, Wu X, et al. The Effect of Lidocaine on Early Postoperative Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Surgery: *Anesthesia & Analgesia*. Noviembre de 2002;95(5):1134-41.
31. Mitchell SJ, Merry AF, et al. Cerebral Protection by Lidocaine During Cardiac Operations: A Follow-Up Study. *The Annals of Thoracic Surgery*. Marzo de 2009;87(3):820-5.
32. Hudetz JA, Iqbal Z, et al. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. Agosto de 2009;53(7):864-72.
33. Nagels W, Demeyere R, et al. Evaluation of the Neuroprotective Effects of S(+)-Ketamine During Open-Heart Surgery: *Anesthesia & Analgesia*. Junio de 2004;1595-603.
34. Kohman RA, Bhattacharya TK, et al. Effects of minocycline on spatial learning, hippocampal neurogenesis and microglia in aged and adult mice. *Behavioural Brain Research*. Abril de 2013;242:17-24.
35. Skvarc DR, Dean OM, et al. The effect of N-acetylcysteine (NAC) on human cognition – A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Julio de 2017;78:44-56.
36. Fan Y, Yuan L, et al. The effect of melatonin on early postoperative cognitive decline in elderly patients undergoing hip arthroplasty: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia*. Junio de 2017;39:77-81.
37. Alvarez-Nebreda ML, Bentov N, et al. Recommendations for Preoperative Management of Frailty from the Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI). *Journal of Clinical Anesthesia*. Junio de 2018;47:33-42.