

Mecanismos de acción de los anestésicos en el sistema nervioso central Mechanisms of action of anaesthetics on the central nervous system

Gilsanz Rodríguez, F.* , Guasch Arévalo, E.** , Brogly, N.***

fgilsanz.hulp@salud.madrid.org

RESUMEN

Los fármacos anestésicos ejercen su acción mediante múltiples mecanismos en diferentes niveles de la función celular. Los fármacos inductores intravenosos etomidato, propofol, y tiopental actúan sobre receptores GABA-A subunidades β_2 , β_3 y β_5 para producir sedación, hipnosis y amnesia respectivamente. La acción de estos fármacos anestésicos sobre receptores GABA-A subunidad β_3 está relacionada con la inmovilidad. Los fármacos inhalatorios además de actuar en los mismos receptores de los fármacos intravenosos actúan sobre receptores AMPA, NMDA, canales de potasio, receptores nicotínicos y de glicina para tener efectos sobre la memoria, la percepción, el entendimiento, la nocicepción y la inmovilidad. Las benzodiazepinas actúan específicamente sobre receptores GABA-A subunidad α_1 , γ_2 para producir sedación e hipnosis. La ketamina, el xenón y el óxido nitroso actúan sobre los receptores AMPA, NMDA, TREK2, receptores nicotínicos para producir analgesia como efecto principal.

PALABRAS CLAVE: Anestésicos generales; receptores; GABA-A, Canales iónicos ligando dependiente.

ABSTRACT

Anaesthetic drugs target their action through multiple mechanisms at different levels of cellular function. Intravenous induction drugs, etomidate, propofol and thiopental, through GABA-A receptors, subunits β_2 , 3 and 5 to produce sedation, hypnosis, and amnesia respectively. The action of these drugs on GABA-A receptors, subunit 3 is related with immobility. Inhalation agent's targets are the same as of intravenous induction drugs, but also they mediate on AMPA, NMDA, potassium channels, nicotinic acetylcholine receptors and glycine receptors, to produce the multiple components of anaesthesia (memory, perception, cognitive, nociceptive and immobility). Benzodiazepines targets are GABA-A alpha 1, γ_3 subunit to compromise sedation and hypnosis. Ketamine, xenon, and nitrous oxide targets are AMPA, NMDA, TREK2 and nicotinic acetylcholine receptors to produce analgesia.

KEYWORDS: General anaesthetics; receptors; GABA-A, Ligand gated ion channels.

* Catedrático de Anestesia-Reanimación. Universidad Autónoma de Madrid. Académico de Número Electo de la Sección Medicina de la RADE.

** Jefe de Sección. Servicio de Anestesia-Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario La Paz/Cantoblanco/Carlos III. Madrid.

*** Médico Adjunto. Servicio de Anestesia-Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario La Paz/Cantoblanco/Carlos III. Madrid.

1.- INTRODUCCIÓN

El día 16 de octubre de 1846, William T Green Morton (1819-1868) realizó con éxito la primera anestesia general, con éter sulfúrico, en Boston, en el Hospital General de Massachusetts. El término anestesia, fue propuesto por Oliver Wendell Holmes (1809-1894), Profesor de Anatomía y Fisiología en la Universidad de Harvard. Es una palabra derivada del griego que significa “sensación de insensibilidad”. (1)

Según el Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, anestesia es la falta o privación general o parcial de la sensibilidad, ya por efecto de un padecimiento, ya artificialmente producida.

De un modo conciso y sencillo, podríamos definir el estado anestésico como una situación temporal que permite que se lleve a cabo cualquier tipo de procedimiento quirúrgico, sin que el paciente sea consciente ni responda de ninguna manera a la agresión. (2) (3). Según Edmond I. Eger II, en la anestesia con inhalatorios los dos componentes fundamentales son la inmovilidad y la amnesia. (4)

Un anestésico general es un fármaco que suprime la respuesta del organismo ante un estímulo quirúrgico (nocivo). La respuesta del organismo al estímulo quirúrgico tiene dos componentes:

1-Somático

- a) Sensorial (fibras A δ y C). Se encargan de la percepción del dolor.
- b) Motor (fibras A α y β). Son responsables de producir el movimiento de retirada ante el estímulo quirúrgico.

2-Autonómico. Ante un estímulo nocivo se produce la siguiente respuesta:

- a) Modificación del patrón respiratorio. Taquipnea
- b) Respuesta hemodinámica con hipertensión arterial y taquicardia.
- c) Respuesta sudoro-motora, que origina sudoración, lagrimeo, pilo-erección.
- d) Respuesta hormonal al estrés, acompañada de aumento de catecolaminas, cortisol, interleuquinas, etc.

Los anestésicos inhalatorios son los fármacos que abolen todas las respuestas (somáticas y autonómicas) y ocasionan hipnosis o inconsciencia, analgesia y relajación muscular. (5). Las estructuras químicas de los anestésicos inhalatorios son: gases nobles, n-alkanos, hidrocarbonos halogenados, éteres, y alcoholes.

Los anestésicos pueden ser inhalatorios o intravenosos. Los anestésicos generales inhalatorios, más importantes son: óxido nitroso, éter, cloroformo, halotano, enflurano,

isoflurano, sevoflurano, desflurano y xenón. Los fármacos intravenosos empleados en anestesia son: propofol, etomidato, ketamina, tiopental, y la dexmedetomidina. (6)

Dependiendo de la concentración de anestésico observaremos que los pacientes tienen amnesia, excitación, analgesia, hipnosis e hiperreflexia si administramos dosis bajas. Con concentraciones mayores obtendremos sedación profunda, relajación muscular y disminución de la respuesta motora y del sistema nervioso autónomo ante un estímulo nocivo. (7).

La anestesia balanceada es una técnica anestésica basada en las interacciones de fármacos distintos: inhalatorios, intravenosos, anestésicos locales, etc. El objetivo es alcanzar un estado anestésico seguro. John Lundy (1890-1974) acuñó este término en 1925, al usar una combinación de fármacos, usando dosis menores de cada fármaco, evitando las desventajas de utilizar dosis más elevadas de cada uno de ellos. Las actuales técnicas anestésicas además de garantizar amnesia, analgesia, hipnosis, protección neurovegetativa e inmovilidad deben permitir una rápida inducción, un rápido y agradable despertar, tener un amplio rango de seguridad, y ser costo-efectiva. La anestesia balanceada responde a estos objetivos. (8) (9) (10)

Inicialmente se sugirió que el mecanismo de acción de los fármacos anestésicos generales era debido a acciones físico-químicas no específicas. En la actualidad, sabemos que actúan sobre receptores específicos. Los anestésicos generales (los fármacos inhalatorios) producen hipnosis (inconsciencia y amnesia), y abolición de la respuesta a un estímulo nociceptivo, y estos efectos deben ser reversibles. En los modelos animales podemos estudiar la anti-nocicepción y la reversibilidad de los fármacos anestésicos. Pero no podemos medir el despertar intraoperatorio. Los fármacos anestésicos inhalatorios e intravenosos con efectos diferentes actúan sobre: receptores pre-sinápticos, post-sinápticos y canales iónicos distintos en el sistema nervioso central. (5) (9) (10) (11)

Los fármacos anestésicos actúan sobre receptores específicos. Los receptores, dianas moleculares, de los anestésicos deben cumplir con unos criterios farmacológicos para ser considerados como tales:

- El anestésico debe producir un efecto reversible sobre el receptor a concentraciones clínicas relevantes.
- Tener una localización anatómica.
- Los efectos de estereoselectividad in vivo deben duplicar la estereoselectividad in vitro.
- Cumplir en investigaciones en animales genéticamente modificados (*knock in, knock out*). (7)

La respuesta celular de un fármaco no depende únicamente de su acción sobre el receptor, también depende de la forma y estado del sistema de transmisión de la señal en la célula diana. Los receptores son proteínas especializadas ubicadas en diferentes sitios post-sinápticos (generalmente) del sistema nervioso central, los cuales tienen lugares de unión

estéreo-específicos con dos propiedades inherentes: reconocimiento y transducción. El reconocimiento es la habilidad del receptor para unir ligando (fármacos, hormonas, etc.), en forma específica, y la transducción es la propiedad que tiene el receptor, una vez se une con el ligando, de generar cambios moleculares (mensajes celulares) que capturados realizan una acción determinada. (12)

El estudio de los mecanismos de acción de los anestésicos generales, desde la perspectiva de la biofísica, la fisiología, la farmacología, la neurociencia etc. ha facilitado la aplicación de nuevos conceptos a la clínica y ha convertido la especialidad de la anestesiología en una ciencia íntimamente ligada a las ciencias básicas.

2.- MECANISMOS DE ACCIÓN. PANORAMA Y VISIÓN INICIAL. CONCEPTOS GENERALES RECEPTORES

Las neuronas se comunican entre ellas mediante los neurotransmisores químicos. Estos neurotransmisores responden a una señal eléctrica, y son liberados en la sinapsis. Los neurotransmisores pueden ser excitatorios e inhibitorios. Los neurotransmisores excitatorios son: el glutamato, y la acetilcolina, que producen una despolarización. Los neurotransmisores inhibitorios son: el γ -ácido-amino butírico (GABA), la glicina, que disminuyen la actividad post-sináptica. Los neurotransmisores se unen a los receptores de canal iónicos controlando el flujo de los iones. El control de la actividad eléctrica de la célula por los canales iónicos está en relación con los efectos fisiológicos de los anestésicos. Los canales iónicos de GABA-A, glicina, nicotínicos de acetilcolina, N-metil-D-aspartato (NMDA) son sensibles a los anestésicos generales. Los anestésicos generales inhalatorios también actúan en los canales de potasio, y en los canales de sodio y calcio activados por voltaje. Los anestésicos generales potencian la actividad inhibitoria de los canales post-sinápticos o inhiben la activación de los canales sinápticos. (13) (14) Figura 1 y Figura 2

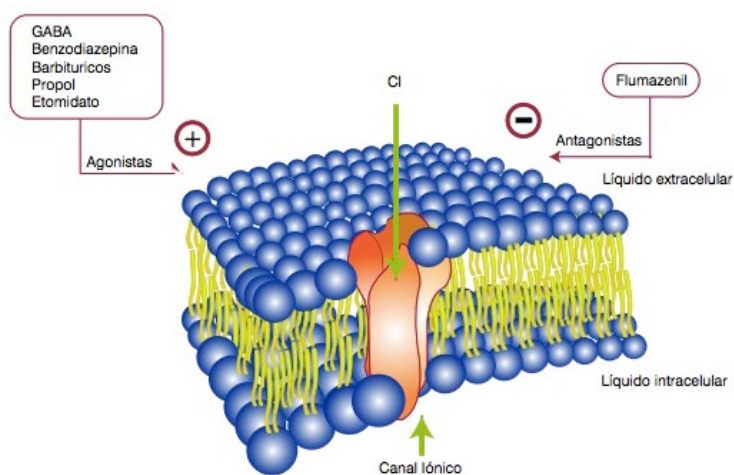


Figura 1 – Receptor GABA

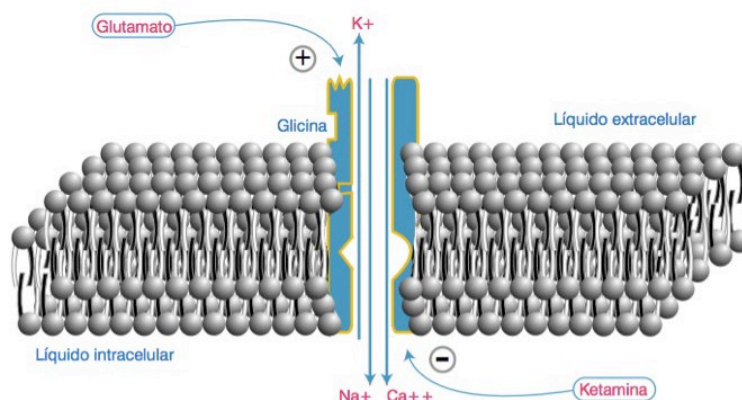


Figura 2 – Receptor NMDA

Los anestésicos generales modulan las acciones de la sinapsis por mecanismos pre-sinápticos (liberación) y post-sinápticos (receptores). En la pre-sinapsis, los canales voltaje dependientes de sodio (Na^+), los canales voltaje dependientes de calcio (Ca^{++}) y los receptores proteicos SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor*), son las dianas de los fármacos anestésicos inhibiendo la liberación de neurotransmisores. En la región post-sináptica, los anestésicos generales actúan facilitando la función inhibitoria de los receptores del GABA y la glicina o suprimiendo los receptores neuronales excitatorios de glutamato, y acetilcolina. (15)

Los anestésicos disminuyen las señales (impulsos eléctricos) que llegan al hipocampo y a la corteza cerebral aboliendo la memoria explícita (también posiblemente la implícita), interrumpiendo el proceso de la información y empezando la inconsciencia. Los efectos sedantes, depresión del sistema nervioso central, están mediados en el núcleo túbero-mamilar. La inhibición de los receptores GABA en el núcleo túbero-mamilar (*túber cinereum*) con un antagonista GABA (gabazina), disminuye los efectos sedantes del propofol y del pentobarbital, pero no de la ketamina. El *túber cinereum* se localiza en el hipotálamo (en el piso del tercer ventrículo, entre los cuerpos mamilares y el quiasma óptico. Está unido a la hipófisis a través del infundíbulo. Libera histamina que ayuda en el control del ritmo circadiano y está formado por sustancia gris. La formación de la memoria ocurre en el hipocampo, la amígdala, el córtex prefrontal y otras áreas motoras y sensoriales de la corteza. La memoria se asocia al sistema límbico. La inmovilidad que producen los fármacos inhalatorios es por un mecanismo en la médula espinal y no es supra-medular. Desde un punto de vista molecular el mecanismo de acción de los anestésicos es en la porción lipofílica, en canales iónicos ligando dependientes. Aunque, también actúan sobre los canales iónicos voltajes dependientes. Cualquier modificación de la forma alostérica del canal iónico facilita la inhibición o inhibe las corrientes excitatorias. La evidencia científica apoya la facilitación de la inhibición del GABA sobre el receptor GABA-A y/o la inhibición de las corrientes de

excitación sobre el receptor NMDA. En la actualidad, la participación de los receptores de glicina y de los receptores neuronales de nicotina está por definir. En la práctica clínica utilizamos una técnica anestésica balanceada, con múltiples fármacos con lugares de acción diferentes, para producir inconsciencia, amnesia, antinocicepción, relajación neuromuscular, estabilidad hemodinámica etc. (16) (17) (18) Figura 3 y Figura 4.

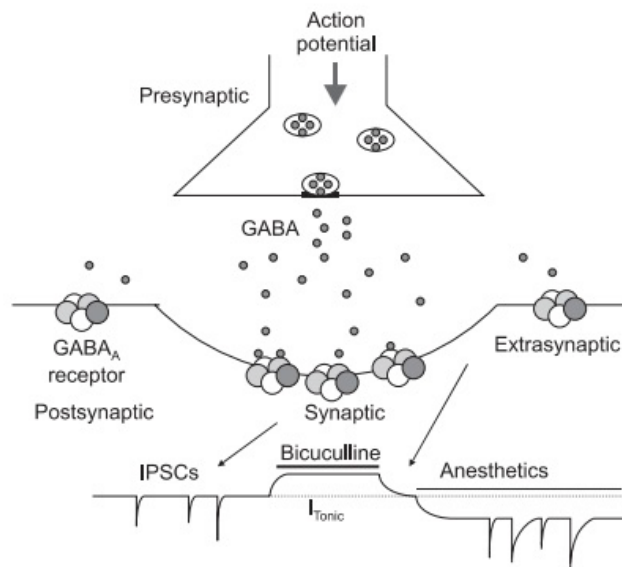


Figura 3 – Activación sináptica y extrasináptica de los receptores GABA_A

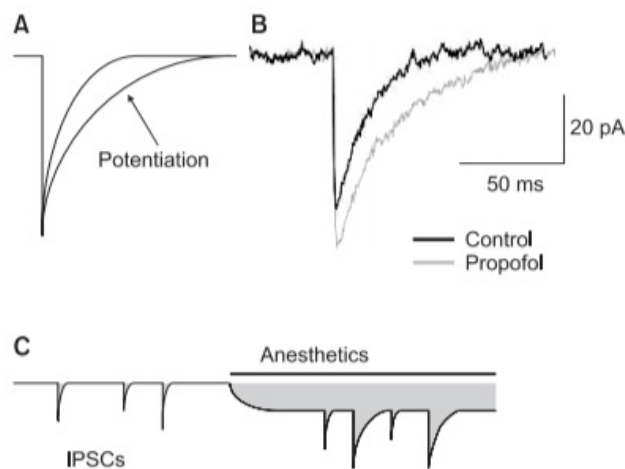


Figura 4 – El neurotransmisor GABA genera corrientes postsinápticas rápidas y transitorias inhibitorias (IPSCs)

Los fármacos anestésicos pueden impedir que las señales aferentes lleguen al cerebro por las vías de transmisión, aumentando la inhibición, o disminuyendo la excitación o con ambos mecanismos. Las investigaciones en el laboratorio se han orientado al estudio de las funciones de excitación e inhibición sobre los canales iónico, incluyendo los canales voltaje-dependientes y los ligando-dependientes de los anestésicos. Sabemos que los fármacos anestésicos alteran la conductancia de los canales voltaje-dependientes del sodio y del calcio. En los canales de sodio, los fármacos inhalatorios solo producen una discreta inhibición de la función del canal, que no origina hiperpolarización ni despolarización de la célula. De los cuatro tipos de canales de calcio (T, L, N y P), es el tipo P el más relacionado con la liberación pre-sináptica de neurotransmisores desde las terminales del sistema nervioso central. El canal de calcio tipo P ha mostrado una débil sensibilidad *in vitro* a los anestésicos inhalatorios y a los barbitúricos a concentraciones clínicas. Además, la administración de fármacos calcio-antagonistas disminuye los requerimientos anestésicos en los animales de experimentación, pero este efecto puede estar mediado por otra vía farmacológica distinta a los mecanismos de acción de los anestésicos ya que los canales de calcio son insensibles a los mismos a las concentraciones clínicas. Las concentraciones de anestésico con la que se observan estos resultados son mayores de las utilizadas *in vivo*. Las curvas dosis respuesta de los anestésicos tienen una mayor pendiente, están desplazadas hacia la izquierda. Esto sugiere que se precisan concentraciones menores en la anestesia clínica y también que debe existir otros mecanismos de acción de los anestésicos. También, se han realizado investigaciones respecto a la participación de los canales de potasio. Existen canales de potasio selectivos. Estos canales están formados por dos segmentos transmembrana que conservan el dominio denominado P (*pore*) en su estructura, por lo que se conocen como canales de potasio 2P, (*two-pore domain potassium channels*). Son los responsables de la excitabilidad de la membrana. Se han identificado 15 sub-unidades. Los canales de potasio 2P, como los tipos TREK-1, TREK-2, TASK-1 y TASK-2, pueden ser activados por los anestésicos inhalatorios, aunque de una manera no uniforme. Los TASK-2, pero no los TASK-1, son activados por el cloroformo. Los TASK-1 son activados parcialmente por el dietil-éter. La estimulación de la actividad de estos canales de potasio selectivos está siendo investigada. Los anestésicos volátiles y gaseosos activan el TREK, el TASK y el TRESK. (19) (20) (21)

Hay otros canales iónicos ligando-dependientes implicados y más sensibles a los anestésicos generales que los canales iónicos voltaje-dependiente. La interacción con los canales inhibitorios (GABA-A y glicina) y excitatorios (nicotínicos neuronales y NMDA).

Los receptores inhibitorios activados por el neurotransmisor GABA tienen un papel muy importante en la regulación del estado de vigilia. El GABA actúa como neurotransmisor en

más de un tercio de las sinapsis cerebrales y es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central. Existen dos tipos de receptor GABA de tipo ionotrópico (GABA-A y GABA-C) y uno de tipo metabotrópico GABA-B. La mayoría de los fármacos anestésicos, inhalatorios e intravenosos, potencian la corriente de cloro mediada por bajas concentraciones de GABA, tanto a nivel neuronal como en las formas recombinantes de receptor GABA-A. También, los inhalatorios modulan los receptores GABA-B. Los únicos fármacos anestésicos sin actividad moduladora sobre los receptores GABA son el óxido nitroso, la ketamina y el xenón. La estereo-selectividad del receptor GABA-A para el isoflurano, los barbitúricos y el etomidato confirman la implicación de este receptor en la anestesia clínica. Además, existe una correlación entre la potencia anestésica in vivo (valorada por la supresión de movimiento ante una estimulación nociceptiva) y la potenciación de corrientes evocadas de GABA en neuronas aisladas del hipocampo. La composición de las subunidades del receptor GABA-A determina los efectos alostéricos de algunos anestésicos generales. Los canales que tienen una subunidad β son activados por el pentobarbital, el propofol, el etomidato, y los anestésicos esteroideos. También, parecen tener actividad sobre los receptores con la subunidad α , aunque existen diferencias en la potencia y eficacia de la modulación. La subunidad γ es necesaria para la modulación alostérica de las benzodiazepinas, pero no de los barbitúricos, propofol y anestésicos esteroideos. Sin embargo, la coexpresión de la subunidad δ con las subunidades β y α , hace al receptor insensible a las benzodiazepinas. Los anestésicos inhalatorios ejercen un importante papel modulador sobre el receptor GABA- A. (8) (22)

El receptor GABA-A tiene una ubicación moduladora, en la subunidad β , para las benzodiazepinas, los barbitúricos, el propofol y los fármacos inhalatorios. Investigaciones in vitro sobre la estereo-especificidad de la acción de los barbitúricos y del isoflurano apoyan la hipótesis de la existencia de uniones específicas para cada fármaco. (22)

El etomidato se comercializa como un fármaco enantiopuro del isómero R (+). El S (-) no tiene propiedades anestésicas. Sobre el receptor GABA hay una diferencia en la actividad 30 veces superior uno respecto al otro. (8)

Los estereoisómeros de los barbitúricos, pentobarbital y tiopental tienen una diferencia dos veces mayor, facilitadora de la actividad del GABA en el receptor GABA. Estudios en animales, no en humanos, sugieren una diferencia en la potencia. El S-barbitúrico es más potente que el R-barbitúrico. (8)

Los estereoisómeros del isoflurano tienen una diferencia sobre la eficacia sobre el receptor GABA del 1,5. Aunque no hay evidencia clínica en la potencia.

Los fármacos anestésicos (etomidato, propofol, barbitúricos, inhalatorios, alfaxolona) aumentan el tiempo de apertura del canal iónico, lo que permite mayor entrada de calcio e hiperpolarización. Estos fármacos también actúan sobre otros receptores pentaméricos. El etomidato solo actúa sobre el receptor GABA A. El propofol aumenta el tiempo de apertura del canal iónico de glicina y tiene efectos inhibitorios sobre el receptor nicotínico neuronal y el receptor de 5-HT₃. Estudios de mutación sugieren que cada fármaco tiene una ubicación propia en el receptor. Pero todas ellas en la subunidad β y es diferente a la cual se unen las benzodiazepinas. Existen por lo menos 30 tipos diferentes de receptor GABA A, cada uno de ellos con distinta composición de las subunidades. Estas subunidades tienen diferentes afinidades por los anestésicos. Así, in vitro, el etomidato tiene mayor sensibilidad para las subunidades β dos y β tres que sobre la β uno. La sustitución de un aminoácido en la subunidad β dos disminuye la conductancia del cloro. Pero esta modificación genética en ratones solo evidencia una recuperación más rápida de la anestesia. Las alteraciones en el EEG y la pérdida del reflejo *righting*, enderezamiento, eran similares en el ratón salvaje. Una mutación de la subunidad β tres demuestra que previene la supresión del *reflejo righting* y del reflejo *hind limb withdrawal* (de retirada) con el etomidato. Los estudios de investigación experimentales confirman la importancia del receptor GABA A en lo que denominamos estado anestésico. (8) (12) (13) (15) (22)

3.- METODOLOGÍA. TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN RECEPTORES

La metodología, las técnicas empleadas, en la identificación de los receptores moleculares de los anestésicos generales intravenosos e inhalatorios son:

- Sensibilidad in vitro, ha identificado receptores: canales iónicos ligando dependientes, canales voltaje dependientes, hiperpolarización dependiente de activación de nucleótido cíclico (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated*), canales de potasio (K₂P) y proteínas mitocondriales.
- Sensibilidad in vivo, ha identificado: subunidades del GABA-A, HCN1, K₂P, complejos mitocondriales y syntaxina.
- Unión directa (*Direct binding*), ha identificado: sinaptosomas, aminoácidos con cristalografía, microscopia crio-electrónica.
- Regulación in vivo, permite identificar nuevas dianas con técnicas genómicas y proteómicas.

Mediante técnicas complejas de foto-afinidad o foto-marcado (*photolabeling*) se ha demostrado que un 10-15% de las proteínas detectadas pueden ser dianas anestésicas. Pueden ser 300 proteínas o más las dianas proteicas implicadas. Muchas de ellas son, desde un punto de vista farmacológico, específicas. Los anestésicos generales son promiscuos y

muchas de las interacciones anestésico-proteína no tienen consecuencias funcionales. (23) (24) (25)

Los fármacos anestésicos deben ser de tamaño pequeño, hidrofóbicos, pobremente polares. Los canales iónicos ligando dependientes como el GABA-A, o el canal iónico ligando dependiente *Gloeobacter* (GLIC) tienen lugares de acción muy selectivos.

La identificación de canales iónico ligando dependientes procarióticos pentaméricos homólogos (pLGIC) ha permitido la purificación bioquímica y el estudio cristalográfico de la estructura de los mismos, intentando aplicar estos resultados a los seres humanos. Los lugares de modulación anestésica definidos en estos estudios estructurales pLGIC son de tres tipos: intra-subunidades (*intrasubunit*), entre-subunidades (*intersubunit*), y en los poros (*pore-liningbinding sites*). Los resultados de las investigaciones realizadas funcionales, bioquímicas y estructurales han evidenciado que los anestésicos y otros moduladores de canales iónicos ligando dependientes pueden tener afinidad o actuar en múltiples sitios moduladores. Esto da lugar a efectos mixtos de potenciación e inhibición, que combinados producen el resultado de la acción del anestésico. El propofol y el desflurano actúan en la intra-subunidad del GLIC procariótico. Las entre-subunidades del receptor GABA-A, residuos $\beta 3$ N265 y $\beta 2$ M286 son importantes en la modulación del etanol y de los anestésicos (barbitúricos, isoflurano, no esteroideos). La inhibición de la actividad del pLGIC por unión al poro del canal se ha demostrado con los anestésicos inhalatorios, propofol, barbitúricos, anestésicos no esteroideos, y xenón. La unión es en la posición TM2 6' o en TM2 13'. (25) Figura 5.

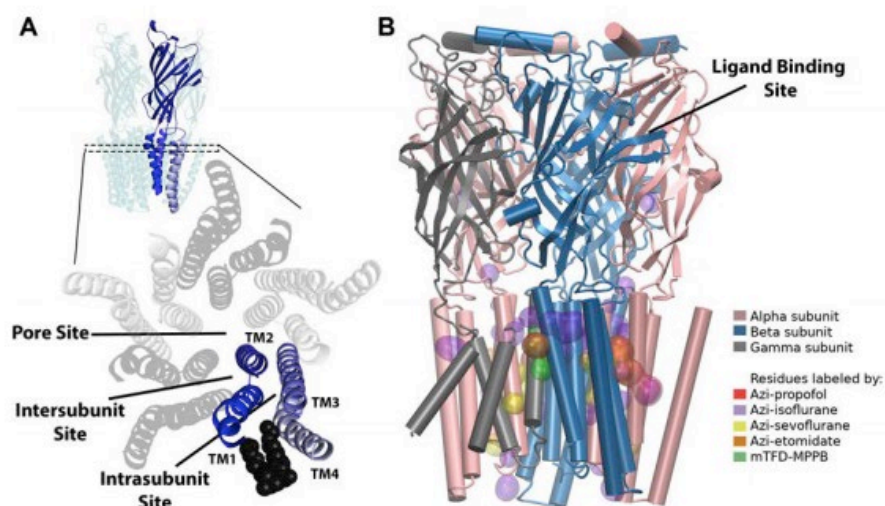


Figura 5 – Unión de los anestésicos generales y alteración del receptor GABA.

A: Canal iónico GLIC y lugares de unión.

B: Lugares de unión de los anestésicos en el receptor GABA (Hemmings H.)

Las benzodiacepinas también se unen al dominio extracelular del pLGICs inhibitor, que es diferente del lugar de unión ligando endógeno. La ketamina tiene un lugar de unión, en estudios de cristalografía con GLIC, en el dominio extracelular que se superpone con los lugares de unión ligando endógenos. El alcohol, el cloroformo y los anestésicos inhalatorios puede que también se unan a estos dominios extracelulares pLGIC, para alguno de sus efectos moduladores. (25).

Todos estos estudios experimentales complejos con diferentes metodologías de investigación apuntan hacia que existen múltiples sitios de unión, y en contra de una diana única. (25).

Un análisis entre localizaciones anatómicas en el sistema nervioso central y los componentes de la anestesia general señala que la amnesia se relaciona con el hipocampo, la sedación con el neocortex y el tálamo, y la hipnosis con el hipotálamo. (26) (27) (28)

4.- MECANISMOS DE ACCIÓN. TEORÍAS FÍSICO-QUÍMICAS

La primera hipótesis acerca del mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios fue formulada en 1847 por Ernst von Bibra (1806-1878) y Emil Harless (1820-1862). Estos autores, afirmaban que el éter extraía los componentes grasos de las neuronas, y estos compuestos de grasa se depositaban en el hígado. Esta primera hipótesis o teoría físico-química se formuló un año después de la primera demostración pública con éxito de la anestesia. Fue la base de la teoría posterior de Hans Horst Meyer (1853-1939) y Charles Ernest Overton (1865-1933), que de manera independiente formularon la interacción entre los fármacos anestésicos y los lípidos. (29) (30)

En 1875, Claude Bernard estudió la acción de los anestésicos en la rana y postuló la trascendencia del efecto de estos fármacos sobre el sistema nervioso central para anestesiarse a los enfermos. Claude Bernard, en 1870, postuló la Teoría Unitaria de acción de los anestésicos, ante el descubrimiento de un importante número de compuestos químicos con estructuras muy diferentes que tenían una característica común de ser anestésicos generales, por lo que les atribuyó un mecanismo de acción común. (31)

Charles Ernest Overton tuvo dudas respecto a que los anestésicos extraían los lípidos del cerebro. Intuía que éste no era el mecanismo de acción, pues la rapidez y reversibilidad en recuperar la conciencia cuando finalizaba la administración del anestésico no consolidaba la hipótesis. También, los lípidos tendrían que ser insolubles en soluciones acuosas diluidas de éter. Por todo ello, Overton le dio la vuelta a la hipótesis de Bibra y Harless. La nueva teoría era que los fármacos anestésicos se disuelven en los lípidos y no al revés. Los

anestésicos modificaban el estado físico de las células lipídicas del cerebro ocasionado la narcosis. Overton y Hans Horst Meyer demostraron que la potencia de los anestésicos en los animales se correlaciona íntimamente con los coeficientes de partición en el agua y los lípidos. Utilizaron el aceite de oliva, una mezcla compleja de triglicéridos, como el modelo de sus investigaciones. Sus estudios señalaron que la pendiente entre el coeficiente de partición membrana lipídica/agua y la potencia de los anestésicos generales era uno. Lo que significaba que en la anestesia la concentración en los lípidos de los distintos anestésicos debe ser la misma. Estas suposiciones fueron el fundamento de la teoría lipídica de la anestesia. La teoría unitaria de narcosis estuvo vigente durante todo el siglo XIX. (29) (30)

La Teoría Unitaria señalaba que la anestesia dependería del número de moléculas disueltas en los lípidos de la membrana y no del tipo de inhalatorio, lo que explicaría por qué las combinaciones de diferentes anestésicos inhalatorios pueden tener efectos aditivos a nivel de la membrana celular. Esta teoría no implicaba a ningún receptor específico en el mecanismo de acción de los fármacos anestésicos.

En el siglo XX se formularon nuevas hipótesis. El hijo de Hans Horst Meyer, Kurt Meyer (siguiendo la línea de investigación de su padre) puntualizó la hipótesis, afirmando: *“Narcosis commences when any chemically indifferent substance has attained a certain molar concentration in the lipoids of the cell”*. Aunque, tenía sus dudas respecto a este mecanismo de acción, también escribió: *“it is not really a theory which explains the mechanism of narcosis but rather the expression of an experimentally observed regularity, a rule of which every theory must take account”*. Overton y Meyer señalaron que los fármacos anestésicos actuaban en las membranas lipídicas del cerebro. Meyer junior propuso que la narcosis empezaba cuando una sustancia químicamente indiferente lograba alcanzar una cierta concentración molar en los lípidos de la membrana celular y que esta concentración dependía del animal o de la célula, pero era independiente del fármaco. (32)

En 1939, Ferguson demostró que existía una correlación entre la presión de vapor y la potencia anestésica de una serie de alcoholes homólogos. Con esta suposición inicio el estudio del concepto de potencia de los anestésicos generales. Los vapores anestésicos penetrarían en la membrana celular expandiendo y distorsionando sus componentes. (33)

Las teorías vigentes proponían que la membrana de la bicapa lipídica era el lugar de acción donde actuaban los anestésicos inhalatorios a nivel del sistema nervioso central. Los anestésicos modificaban las dimensiones de la bicapa lipídica, el volumen o el espesor de la misma. También, aumentaban la fluidez de las cadenas hidrocarbonadas, alteraban la permeabilidad de la bicapa. Lorin John Mullins (1917-1993), en 1954, propuso el concepto del “volumen crítico”. Mullins afirmó que la anestesia aparecía cuando los fármacos anestésicos incrementaban el tamaño de la membrana, a un valor crítico (*critical volume*

hypothesis). Los anestésicos aumentarían el espesor de la membrana lipídica, al acumularse en el centro de la membrana donde la densidad para empaquetarse es menor. También, se postuló una teoría contraria, el aumento de la fluidez de los lípidos reduciría la longitud efectiva de la cadena hidrocarbonada y la bicapa disminuirá su espesor, será más delgada. La tecnología que empleo fueran los Rx y la difracción de neutrones. (33)

Según Mullins, la disolución de los anestésicos generales en la bicapa lipídica de la membrana neuronal produciría una expansión del volumen en la misma con la consiguiente deformación y obstrucción de los canales de sodio localizados en el sarcolema que disminuiría la excitabilidad neuronal y la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos. (33) (34)

En los años sesenta del siglo pasado las aportaciones de Giles Merkel y Edmond I Eger (1930-2017) definiendo el concepto de MAC (minimum alveolar concentration), y las de Linus Pauling (1901-1994) y Stanley Miller (1930-2007) introduciendo el concepto de los “icebergs” fueron innovaciones destacadas en el camino de conocer los mecanismos de acción de los anestésicos. Aunque, la teoría del “icebergs” no prosperó vamos a describirla. Pauling y Miller, en 1961, de manera independiente, propusieron que los fármacos anestésicos formaban micro cristales de agua o “icebergs”, en la capa hidrófila. Los anestésicos se hidrataban, y se estabilizaban gracias a las cadenas proteicas laterales. Estos compuestos rompían las membranas o alteraban la función enzimática, al aumentar el espesor de las membranas. Observaron que la presión parcial de anestésico que se requería para anestesiarse se correlacionaba con la presión parcial requerida para producir la hidratación. (35) (36)

En 1973, Trudell defendió la teoría de la fluidificación, los anestésicos generales alterarían la forma y las propiedades de las proteínas de la membrana. Los anestésicos generales aumentarían la movilidad de las cadenas de ácidos grasos en la doble capa de fosfolípidos de la membrana. Ésta será más fluida y desordenada. Los cambios observados variaban de manera considerable dependiendo del anestésico inhalatorio, el tipo de membrana o el método empleado para medir la fluidez. (37).

A continuación vamos a desarrollar las críticas a las teorías expuestas con anterioridad. Overton y Meyer, en siglo XIX, simultáneamente describieron la correlación lineal entre la solubilidad lipídica (aceite de oliva) y la potencia anestésica de los inhalatorios. (29). Esta correlación es sorprendente pues la estructura química de los diferentes fármacos inhalatorios es muy distinta, y lo que sugerían era un mecanismo de acción no específico, basado en sus propiedades físico-químicas. Con posterioridad se interpretó que un área muy lipofílica sería el potencial lugar de acción de estos fármacos, y se supuso que era la membrana celular, por su alto contenido de lípidos. Pero no todos los lípidos tienen esa

excelente correlación entre la solubilidad y la potencia. La lecitina, un componente de la membrana celular, es la que presenta mejor correlación. La teoría de Meyer y Overton, basada en la interacción lipídica no explicaba cómo actúa por ejemplo la ketamina. Asimismo, los compuestos químicos estereo-isómeros alfaxolona y betaxolona (con estructura química esteroidea) con idéntica solubilidad lipídica, y que solamente la alfaxolona tenga propiedades anestésicas. Probablemente la alfaxolona sea un fármaco agonista de los receptores GABA. También, anestésicos isómeros, como el enflurano y el isoflurano, con similar coeficiente de partición aceite-gas, tienen una potencia anestésica bastante diferente. Existen familias de compuestos como los perflúoralcanos, en los que existen fármacos como el perflúormetano que son anestésicos, y sin embargo compuestos más liposolubles de la misma familia no tienen esta propiedad, como el perflúoretano. También, existen compuestos polihalogenados, incluso más liposolubles que los anestésicos inhalatorios que no presentan propiedades anestésicas, sino que provocan excitación y convulsiones, aunque algunos pueden producir amnesia.

En resumen, la solubilidad lipídica es importante pero no explica el mecanismo de acción de los fármacos anestésicos. Los lugares lipofílicos en la membrana celular donde podrían actuar los anestésicos son la bicapa lipídica y los lípidos alrededor del canal iónico. Los fármacos anestésicos lipofílicos pueden atravesar la bicapa y modificar la estructura fosfolípido de la membrana celular, que se describe en inglés con el término “*fluidising*” (fluidificación). Es una alteración conformacional o distorsión. La expansión de la membrana se pensó que alteraba la función de los canales iónicos de la membrana (*membrane spanning*). Esta teoría explicaría por qué los anestésicos generales afectando a diferentes corrientes iónicas darían lugar a cambios generalizados inespecíficos en la estructura de la membrana. Pero, muchas moléculas con solubilidad lipídica alta pueden ocasionar cambios en la bicapa lipídica y no son fármacos anestésicos. También, hidrocarburos halogenados, incluso algunos con múltiples radicales de flúor, no tienen propiedades anestésicas, e incluso alguno produce convulsiones. (38) (39)

En 1999, Edmond I Eger II propuso la teoría de 5 - Angstrom, que sugiere que los anestésicos inhalatorios actúan en dos sitios separados por una distancia aproximada de 5-Angstrom. La potencia de las moléculas reside en el hidrógeno (-CHF₂) o en el grupo alcohol (-CH₂OH) del final de la molécula. La potencia anestésica más elevada se logra con estructuras químicas, moléculas, con 5 carbonos (5 Angstroms de longitud), que tienen dos sitios activos en cada extremo. Estos dos sitios reflejan los dos receptores recíprocos donde actúan los inhalatorios. (40)

Es importante reseñar en esta revisión historia de los mecanismos de acción de los anestésicos el artículo de Herdenson VE de 1930 y el libro de Harris TAB: “*The mode of action of anesthetics*”, editado en 1951, que consideramos son hitos históricos. (41) (42)

En la página 51 del libro de Harris, escribió: “*This generalization does not bear criticism, for there are drugs –such as many benzol derivates-which have a high oil/water partition coefficient, but do not produce narcosis*”.

Harris señaló la importancia de la difusión, la cinética y el metabolismo cerebral en la producción de narcosis: “*it is impossible to escape the suggestion that the state of narcosis must be attributed to the diminution of cell energy which results from the inhibition of the oxidation of glucose, lactate and pyruvate*”.

5.- MECANISMOS DE ACCIÓN. TEORÍAS QUE IMPLICAN UN RECEPTOR PROTEICO

La teoría unitaria de la anestesia, con receptores inespecíficos, expuesta anteriormente, ha sido abandonada. Los esteroisómeros del mismo fármaco anestésico pueden tener distintas acciones que no pueden ser explicadas por la teoría de la bicapa lipídica. La teoría de Meyer-Overton ignora el efecto *cut-off*, que señala que la longitud de la cadena hidrocarbonada se correlaciona con la lipofilia (lipofilia) Pero llega un límite, que al aumentar la longitud de la cadena desaparecen las propiedades anestésicas del compuesto químico. (8)

Los adelantos en el conocimiento de la neuroquímica, la identificación de los receptores proteicos en el sistema nervioso central y la comprobación de que los fármacos anestésicos modifican la función enzimática, nos llevó a las teorías basadas en la interacción de estos fármacos con receptores proteicos específicos. En la actualidad aceptamos que la correlación entre potencia anestésica y solubilidad lipídica refleja la naturaleza lipofílica de los receptores proteicos específicos.

En los últimos cuarenta años las investigaciones realizadas sobre los mecanismos de acción de los anestésicos generales se han orientado desde una perspectiva de biología molecular y estructural, celular, y de la neurociencia. (3) (7) (43) (44) (45) (46)

Las evidencias que apoyan que el lugar de acción de los anestésicos es proteico son:

- Los fármacos anestésicos generales a las concentraciones que se utilizan habitualmente en la práctica anestésica inhiben la enzima proteica soluble luciferasa de la luciérnaga. La luciferasa cuando se combina con su substrato, produce un fotón de luz. Este proceso es inhibido por los anestésicos generales a concentraciones clínicas, por competencia con la luciferina. Existe una correlación entre la potencia anestésica de los fármacos inhalatorios con la cuantificación de la inhibición efectiva de la enzima. La teoría de Bill Lieb y Nicholas Frank de un modelo proteico de actuación de los anestésicos se observó inicialmente con escepticismo. Así, Keith Miller, en enero de 1983 escribió: “*I don't share your optimism about finding a protein site that behaves like a lipid bilayer.... if you present*

me with a new example that works, then so be it". Este rechazo a esta nueva hipótesis confirmada también se expresó por qué el artículo original de Frank y Lieb enviado a la revista Nature no fue aceptado para su publicación inicialmente. Tras una discusión entre Nature y los autores, la revista aceptó su publicación tras la revisión por pares habitual en las revistas de prestigio. También, los resultados fueron presentados en la "Third International Conference on Molecular and Cellular Mechanisms of Anesthesia" celebrada en Calgary en 1984. (47) (48) (49) (50) (51) (52)

La inhibición no competitiva de la enzima soluble luciferasa por los anestésicos inhalatorios, asentó la interferencia directa de los anestésicos inhalatorios en la función de proteínas no asociadas a lípidos. Este descubrimiento fue el inicio de las teorías de unión específica de los fármacos inhalatorios a receptores específicos. Recomendamos la lectura de las revisiones de Franks y Lieb sobre la acción de los anestésicos inhalatorios sobre receptores proteicos. (49) (52)

- La saturación de la unión del halotano a los sinaptosomas del cerebro de la rata sugiere que existe un número limitado de lugares de unión. Esto no sucedería si la interacción fuese no-específica.
- Los enantiómeros de determinados anestésicos generales muestran diferencias estereoselectivas en la extensión de cómo alteran las corrientes iónicas. En agosto de 1989, Frank demostró que el enantiómero S(+) del isoflurano era dos veces más potente que el R(-) en la apertura de un canal anestésico de potasio y en inhibir los receptores nicotínicos de acetilcolina. Como los enantiómeros deben actuar por igual en bicapa lipídica, estos hallazgos apoyaban una unión proteica. Lo mismo sucedía con el etomidato, como expondremos más adelante en el texto. (51)

La mayoría de los científicos aceptan en la actualidad que el sitio primario de acción de los anestésicos generales son las proteínas, y en concreto los canales iónicos, los receptores de membrana y los sistemas enzimáticos intracelulares.

6.- FÁRMACOS ANESTÉSICOS. CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE SU MECANISMOS DE ACCIÓN

Los fármacos anestésicos pueden interferir la función de los neurotransmisores mediante (8):

- Inhibición/excitación en los receptores post-sinápticos.
- Inhibición de las enzimas unidas a las membranas (*bound-membrane*)
- Inhibición/excitación en los receptores pre-sinápticos.
- Inhibición de la recaptación de los neurotransmisores.
- Inhibición del metabolismo intra-neuronal.

- Formación de neurotransmisores falsos.
- Inhibición de los canales iónicos voltaje dependientes en el axón.
- Inhibición del transporte dentro de la célula glial.

Las acciones en la sinapsis de los anestésicos generales son: la depresión de la transmisión rápida excitatoria y la facilitación de la transmisión rápida inhibitoria. Las acciones de los anestésicos generales en las dianas pre-sinápticas y post-sinápticas son importantes, aunque diferentes dependiendo del anestésico y de la localización de los receptores en el sistema nervioso central.

Antes de exponer los mecanismos de acción de los anestésicos nos parece interesante reseñar algunos conceptos sobre los receptores de membrana.

Los más importantes receptores de neurotransmisores son los canales iónicos ligando-dependiente y los incorporados a la proteína G. Otros son los de tirosina kinasa y guanilil ciclase. Los canales iónicos que se abren como resultado de la unión del neurotransmisor se denominan canales iónicos ligando-dependiente (*ligand-gated ion channels*). Se deben distinguir de los canales iónicos cuya apertura está ocasionada por un cambio en el potencial de membrana, que se denominan canales iónicos voltaje-dependiente (*voltage-gated channels*). Los fármacos que actúan sobre los canales ligando-dependientes transmiten la información con rapidez por el sistema nervioso central y periférico. Los neurotransmisores despolarizan la membrana post-sináptica permitiendo la transmisión de los impulsos eléctricos o hiperpolarizan la membrana inhibiendo la descarga de la misma. El ligando, el neurotransmisor interactúa con dominios específicos de su receptor localizado en la superficie de la membrana celular produciendo la apertura o cierre asociado al receptor (receptores ionotrópicos), o a un receptor que no está asociado al canal pero que activaría las vías de señalización (proteína G, fosforilación proteica) que determinan la apertura / cierre del mismo. Existen tres familias diferentes de receptores ligando-dependiente, que se diferencian por la estructura de sus subunidades: receptores pentaméricos (receptor nicotínico de acetilcolina), receptores glutamato ionotrópico (NMDA), y receptores purinérgico ionotrópico (receptor P2X). (8)

Los receptores pentaméricos (*cys-loop pentameric receptors*) tienen cuatro dominios transmembrana y dos puentes de cisteína próximos a la terminal NH₂. Ejemplos de este tipo de receptor son: el nicotínico de acetilcolina (nAChR), el del ácido γ -amino- butírico tipo A (GABA-A), los inhibitorios de glicina (GlyR) y los de 5-hidroxitriptamina (5-HT₃). Todos ellos tienen cuatro dominios transmembrana en forma de hélice (TMDs). El término o familia *cys-loop* significa que en la zona terminal extracelular N hay dos puentes de disulfuro cisteína en forma de lazo. Así, en la región N-terminal hay dos residuos de cisteína separados por 13 aminoácidos unidos por puentes disulfuro (Cys128 y 142 de las subunidades α en el

receptor de nicotínico y Cys 138 y 158 del receptor GABA-A). Cada subunidad presenta un dominio extracelular en cuyo extremo N-terminal se localiza el punto de unión del ligando, un dominio transmembrana formado por cuatro segmentos transmembrana (M1-M4) y un pequeño segmento C-terminal extracelular que regula la conductancia del canal. Las cinco subunidades que conforman estos receptores se enfrentan por la región transmembrana M2, dejando en el centro un canal iónico funcional. Esta familia pentamérica es muy importante para conocer el mecanismo de acción de los fármacos relajantes neuromusculares en los receptores nAChR y de los anestésicos generales en los receptores GABA-A. El receptor nicotínico no solo está en la unión neuromuscular, también se localiza en los ganglios del sistema nervioso autónomo y en el sistema nervioso central. La estructura del receptor de nicotina en el sistema nervioso central es diferente a la de la unión neuromuscular. Algunos anestésicos generales actúan sobre estos receptores nicotínicos del sistema nervioso central. La apertura del canal iónico, cuando se une al mismo el neurotransmisor, depende de un cambio conformacional relativamente localizado. Las subunidades macromoleculares del canal no cambian su estructura ni sus relaciones con la membrana fosfolipídica. (8) (22)

El GABA y la glicina son los neurotransmisores inhibitorios más importantes en el sistema nervioso central, disminuyen la actividad post-sináptica. La glicina actúa en la médula espinal y en el rombencéfalo (engloba cerebelo, protuberancia y bulbo), el GABA tiene un lugar de acción supra-espinal. A diferencia del canal de nAChR, el del GABA-A es un canal aniónico, valencia uno, que favorece el paso del cloro a través de la membrana sináptica, hiperpolarizando e inhibiendo los impulsos eléctricos. Las subunidades más frecuentes son: $1\alpha:2\beta:2\gamma$ y $2\alpha:2\beta:1\gamma$. El receptor de las benzodiazepinas se asocia con el complejo GABA-A – canal de cloro. La activación del receptor de las benzodiazepinas es responsable de los efectos anticonvulsivantes y sedantes de estos fármacos. Se produce una modulación alostérica positiva de la transmisión del GABA aumentando la hiperpolarización. Las benzodiazepinas requieren las subunidades α y γ . El etomidato se une con más intensidad a la subunidades $\beta 2$ y $\beta 3$, que a la $\beta 1$. Una aportación científica muy importante fue la demostración de que la mutación de un solo aminoácido en la subunidad $\beta 3$ (Asn289) a su equivalente en la $\beta 1$ (Ser) disminuía las acciones del etomidato. Por el contrario, el propofol tiene escasa dependencia a una subunidad β en particular. En esta línea de investigación ha sido muy trascendente los estudios en ratones “*knock-in*” con mutaciones en las subunidades $\beta 2$ o $\beta 3$, que son insensibles al etomidato o el propofol pero si al GABA. Estos ratones $\beta 3$ (N265M) eran muy resistentes al etomidato y propofol. El efecto que se analizaba en los trabajos de laboratorio con estos ratones era el de retirada de un miembro al estímulo nociceptivo. Pero otros reflejos, como el “*righting reflex*” (enderezamiento) no se afectaban. Lo que inducía a pensar que el etomidato y el propofol también actuarían sobre otros receptores. Estos ratones, en estudios in vitro, tenían una sensibilidad normal a la alfaxalona

(*alphaxalone*). Las conclusiones finales de estas investigaciones fueron: a) las subunidades $\beta 3$ del GABA-A son las dianas fundamentales para el etomidato y el propofol para abolir la respuesta al estímulo doloroso, b) las subunidades $\beta 2$ y $\beta 3$ del receptor GABA-A median la supresión del “*righting reflex*”, (reflejo de enderezamiento o de levantarse desde una posición tumbado de espaldas), con el etomidato. (8)

El receptor GABA-ionóforo es complejo, está formado además de por el canal del cloro, por: el receptor del GABA, el de benzodiazepinas, el de picrotoxina, el de los fármacos anti-convulsionantes, los barbitúricos, los antidepresivos... Así, el valproato sódico y la vigabatrina inhiben la GABA-transaminas, que es la enzima responsable de la degradación del GABA. Por lo tanto, ambos fármacos anti-convulsionantes facilitan la transmisión del GABA. (22)

Existen tres tipos de receptor ionotrópico de glutamato: NMDA, AMPA y kainato. Otros receptores de glutamato son metabotrópicos acoplados a la proteína G. Los receptores NMDA están formados por cuatro subunidades, dos son *pore-forming* (NR1) y dos reguladoras (NR2). El glutamato se une a la subunidad NR1 y la glicina a la subunidad reguladora. Todos los receptores ionotrópicos de glutamato son permeables al sodio y al potasio por igual, pero tienen una elevada permeabilidad para el calcio, catión con dos valencias, en contraposición con lo que ocurre con el canal excitatorio pentamérico. Los receptores NMDA son los lugares de acción de la ketamina, óxido nitroso, y el xenón. Todos ellos inhibidores no-competitivos del glutamato. Estos receptores de NMDA están localizados ampliamente en el hipocampo y áreas próximas y están encargados de la memoria. (8)

Los receptores ionotrópicos purinérgicos, subtipo P2X, son canales catiónicos permeables al sodio, potasio y también al calcio. Estos receptores son activados por el ATP y sus metabolitos, están distribuidos ampliamente en las neuronas centrales y periféricas. Las propiedades analgésicas del pentobarbital se piensa que son debidas a la inhibición de los receptores P2X en la raíz dorsal del ganglio. No se deben confundir estos receptores ionotrópicos purinérgicos con los receptores acoplados a proteínas G de los receptores purinérgicos (receptores de adenosina P1 y subtipos P2Y). (8)

Todos los adrenoreceptores, los receptores muscarínicos, los colinérgicos y los opioides son receptores acoplados a una proteína G (GPCRs).

A continuación vamos a profundizar en el estudio en los canales activados por cambio de voltaje, y en los activados por ligando, implicados en el mecanismo de acción de los anestésicos. Algunos de los conceptos han sido expuestos anteriormente, pero ello tiene el objetivo de facilitar el estudio independiente de los apartados.

7.- CANALES DE SODIO VOLTAJE-DEPENDIENTE. PRE-SINÁPTICOS

Los canales de sodio activados por voltaje determinan la fase rápida despolarización del potencial de acción, la excitabilidad celular y la velocidad de propagación de los impulsos nerviosos. Los anestésicos generales inhiben los canales pre-sinápticos de sodio activados por voltaje en las sinapsis glutamatoérgicas, (Na v1.1) que inhiben la excitación de las neuronas bloqueando la liberación pre-sináptica de neurotransmisores. (13).

Las concentraciones de anestésicos halogenados equivalentes a 3-10 MAC disminuyen en un 50% la conductancia de los canales de sodio. (53). En las neuronas de la corteza cerebral, el propofol (20-40 microM) reduce el tiempo medio de apertura de los canales de sodio e inhibe la corriente en un 28%. (54). El isoflurano, el halotano y el propofol inhiben los canales de sodio en las terminales nerviosas. Las acciones del etomidato sobre estos canales de sodio es más controvertida, y los estudios no son concluyentes. La ketamina actúa sobre estos canales y tiene efecto de anestésico local. La ketamina inhibe, de manera dosis-dependiente, la conductancia Na v en las células del neuroblastoma humano SH-SY5Y y en los canales de sodio del SNC. La ketamina es menos efectiva que la lidocaína en estabilizar el canal Na v inactivo. (15) (24) (54) (55)

Con técnicas de *patch-clamp* en terminales nerviosas el isoflurano reduce la amplitud del potencial de acción afectando la transmisión sináptica. Los inhalatorios inhiben los canales Na v en las terminaciones nerviosas, en las neuronas de la raíz del ganglio dorsal, y en las neuronas del hipocampo. El isoflurano inhibe los canales Na v1.2, Na v1.4, Na v1.6, Na v1.5, Na v1.8. Los anestésicos inhalatorios inhiben el receptor de sodio voltaje dependiente estabilizando el estado inactivo y retrasando la recuperación del estado inactivo (recordemos que el canal puede estar en reposo, abierto e inactivo). Los anestésicos inhalatorios interactúan con este canal de sodio dependiendo de la concentración de anestésico y de la conformación del canal. Así, el sevoflurano interactúa en el *linker* S4-S5 (enlace S4-S5) en los estados del canal activado/cerrado y activado/abierto. Se ha comprobado potenciación con concentraciones pequeñas e inhibición con concentraciones altas de sevoflurano, que indica una afinidad e interacción distinta. (15).

Los anestésicos locales, los fármacos anti arrítmicos clase I, los fármacos anti epilépticos clase I, y algunas toxinas tienen acción de bloqueo voltaje dependiente y frecuencia dependiente de estos canales.

8.- CANALES DE CALCIO VOLTAJE-DEPENDIENTE. PRE-SINÁPTICOS

Existen cinco clases de receptores de calcio voltaje dependiente, (CA V), los subtipos L, N, P/Q, R y T. Los canales de calcio participan en el proceso de exocitosis de los neurotransmisores en

el SNC. A concentraciones clínicas los anestésicos inhalatorios (halotano, enflurano, enfurano) inhiben los receptores pre-sinápticos T, L, P/Q, N, R, en distintas localizaciones neuronas, dendritas, células neuroendocrinas, musculo liso. El sevoflurano inhibe los subtipos T y L. El propofol inhibe los canales tipo T, L, P/Q, N y R. El etomidato, el tiopental y la ketamina inhiben la corriente de calcio tipo T, L, P/Q, y N. (15) (56)

9.- CANALES DE POTASIO VOLTAJE-DEPENDIENTE

Los anestésicos inhalatorios activan los canales de potasio formados por dominios de dos poros, que están implicados en el potencial de reposo de la membrana celular, la duración del potencial de acción y la actividad espontánea neuronal. La activación del canal de potasio origina una inhibición de la actividad neuronal e hiperpolarización al aumentar la conductancia de los iones de potasio.

Estos canales están formados por el ensamblaje de subunidades α que forman el poro del canal y diversas subunidades β . Se han identificado y clonado más de 80 genes que codifican diversos canales de potasio en el ser humano. Según su tipología se clasifican en (57):

- Canales formados por 6 segmentos transmembrana (S1-S6) y 1 poro (6TM/1P). Canales Kv.

Friedrich P en 1999, observaron que a concentraciones terapéuticas el tiopental, el pentobarbital, el metohexital, el propofol, la ketamina, el midazolam y el droperidol inhibían este canal. La inhibición sobre estos canales era menor del 5%. (58).

- Canales formados por 2 segmentos transmembrana (M1 y M2)) - análogos a los segmentos S5-S6 de los canales Kv - y 1 poro (2TM/1P).

Kawano T et al en 2004, demostraron que estos canales eran sensibles al propofol. También, son sensibles a concentraciones elevadas de barbitúricos. Están implicados en la neuroprotección frente a la isquemia-hipoxia. (59)

- Canales formados por 4 segmentos transmembrana y 2 poros (4TM/2P) o K2P.

Los canales K2P implicados en el mecanismo de acción de los anestésicos son el TREK-1 y TASK. Los canales TREK-1 están en las inter-neuronas del núcleo caudado y putamen, la corteza prefrontal, el hipocampo, las neuronas serotoninérgicas del cerebro medio y neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz dorsal. (60) (61). Estos canales se activan con el estiramiento, la temperatura, la acidosis, el ácido araquidónico, y la liso-fosfatidil-colina.

Los canales TREK-1 de la medula espinal se relacionan con la analgesia y la inmovilidad producida por los anestésicos inhalatorios.

El TREK-1 es un canal de potasio de dominio de dos poros (K2P), sensible a los anestésicos, que se activa con el PLD2 (enzima fosfolipasa D2). La PLD2 activa el TREK-1 al unirse a C terminal no ordenada y produciendo elevadas concentraciones locales de ácido fosfatídico (PA) que activan el canal. La isoenzima PLD1 no activa el canal. Los anestésicos inhalatorios, en las concentraciones utilizadas en la clínica, xenón, dietil éter, halotano, y el cloroformo activan el receptor TREK-1. La supresión genética el TREK-1 disminuye la sensibilidad anestésica en el ratón, lo que indica que este receptor es una diana importante de los fármacos anestésicos in vivo. (62)

En la membrana celular, hay zonas lipídicas ordenadas, que se denominan bolsas lipídicas (*lipid rafts*). Estas permiten la compartimentación nanoescala de proteínas y lípidos. Las bolsas lipídicas están formadas de colesterol y lípidos saturados que incluyen la esfingomielina (monosialotetrahexosilgangliosido 1 GM1) y unida con alta afinidad la toxina del cólera B (CTxB). El tamaño exacto in vivo es discutido, pero en cultivos celulares con mucho colesterol, una condición que es relevante en el cerebro, donde la concentración de colesterol es un 45% del total de los lípidos, su diámetro es unos 100 nm aproximadamente.

Se especula que los fármacos anestésicos rompen las bolsas lipídicas. Inicialmente se pensó que los anestésicos rompían los lípidos cristalinos que rodean al canal, y activarían directamente el canal al modificar los lípidos del medio. En concordancia con esta teoría los anestésicos descienden la temperatura de disolución y aumentan el tamaño de las bolsas GM1, y ello influye en el canal. Esta teoría no ha sido demostrada.

Pavel M.A. et al han demostrado que fuerzas mecánicas rompen las bolsas lipídicas y que esta rotura activa la enzima fosfolipasa D2 (PLD2). La PLD2 está cerca del dominio homólogo *Pleckstrin* (PH), que se requiere para localizarlo en GM1 bolsas lipídicas (GM1 *rafts*). El dominio *Pleskstrin* también se une al fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) que se opone a la localización con palmito-ilación. El PIP2 es un poliinsaturado y forma su propio dominio separadas de las bolsas GM1. Las PIP2 son independientes del colesterol y se coloca con el PLD2. La translocación del PLD2 a bolsas PIP2 facilita la hidrólisis de fosfatidilcolina (PC) y la producción de ácido fosfatídico. (62)

También, Pavel M.A. et al han comprobado que los anestésicos activan el TREK-1 indirectamente rompiendo las bolsas lipídicas. (62)

En resumen, los anestésicos inhalatorios activan los canales TWIK de potasio (TREK-1) e inducen la pérdida reversible de la consciencia. El cloroformo y el isoflurano activan el

TREK-1 a través de la rotura de PLD2 en las bolsas lipídicas y la producción de ácido fosfatídico (PA). La membrana celular es una diana de los anestésicos y el ácido fosfatídico y la rotura de la bolsa lipídica contribuyen in vivo. (16) (20) (21) (62) (63) (64) (65)

10.- RECEPTORES PRE-SINÁPTICOS SNARE

Las proteínas SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor*) están constituidas por syntaxina, SNAP-25/23, y synaptobrevina. Los anestésicos inhalatorios actúan sobre las proteínas SNARE del mecanismo de liberación del neurotransmisor, inhibiendo la liberación del mismo. El propofol y el etomidato también actúan sobre este mecanismo pre-sináptico. Los estudios con ketamina no son concluyentes. (15).

11.- RECEPTOR DE NICOTINA NEURONAL PARA LA ACETILCOLINA (nAChR). POST-SINÁPTICOS

Los receptores de nicotina para la acetilcolina forman parte de la gran familia de canales iónicos ligando dependientes. Incluyen los del músculo (*muscle type nAChR*) y los de neurona (*neuronal type nAChR*). Los primeros, en la unión neuromuscular, son el lugar de acción de los fármacos bloqueante neuro-musculares y de los anestésicos locales. Los neuronales es donde actúan los inhalatorios, inhibiendo la función del SNC, incluyendo la formación de la memoria. Estos receptores nicotínicos de acetilcolina están involucrados en el control de la conducción sináptica en el sistema nervioso central. La activación de estos receptores origina corrientes excitatorias post-sinápticas (EPSCs) por la entrada del catión dentro de la célula. Los anestésicos generales a concentraciones pequeñas tienen una función de represión bloqueando los EPSCs. (15)

El receptor nicotínico de acetilcolina es una proteína pentamérica formada por 4 subunidades (α , β , γ y δ). Se conocen ocho subunidades α y tres subunidades β . Las subunidades que conforman el nAChR están a su vez compuestas por cuatro segmentos transmembrana M1-M4 que se parecen a los receptores de glicina y GABA-A. El segmento M2 y el lazo que conecta M3 y M4 forman la superficie interna del canal. La unión de la acetilcolina a su receptor induce la apertura del canal y permite la difusión a su través de sodio y, en menor medida, de potasio y calcio. La entrada de estos cationes produce EPSPs que si alcanzan el potencial umbral genera un potencial de acción prolongado. Los receptores más frecuentes en el SNC son el $\alpha 4(2)\beta 2(3)$ en el cerebro y el $\alpha 3\beta 4$ en el ganglio autonómico. Los inhalatorios y la ketamina a dosis clínicas son potentes inhibidores de ambos receptores. (15)

El isoflurano, la ketamina, el óxido nitroso, el propofol, y el xenón inhiben la corriente generada tras la activación de los nAChR $\alpha 4(2)\beta 2(3)$ a concentraciones a las que se produce amnesia, pero no inmovilidad, pero no modifican las corrientes generadas tras la estimulación de los receptores nicotínicos de la placa motora. El etomidato y el tiopental apenas modifican los receptores nAChR $\alpha 4(2)\beta 2(3)$. (66).

Las investigaciones realizadas con receptores pentaméricos de canal iónico ligando dependiente en el *Gloeobacter violaceus*, GLIC, no han sido concluyentes con respecto a las interacciones de los inhalatorios y el nAChR. Los receptores nicotínicos, ni los muscarínicos de la acetilcolina intervienen en la inmovilidad de los inhalatorios. (15)

El efecto más importante de los fármacos anestésicos en el receptor nAChR es inhibitorio. Con el propofol y el etomidato se necesitan dosis elevadas para observar la inhibición.

12.- RECEPTOR GABA

El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante en el sistema nervioso central de los mamíferos. Un tercio de todas las sinapsis son GABAérgicas. El GABA interactúa con tres receptores específicos: GABA-A, GABA-B, y GABA-C. El receptor GABA-A pertenece a la súper familia de los canales de cloro activados por ligando, el GABA-B a la de los receptores acoplados a la proteína G, a canales de calcio y potasio y el receptor GABA-C es un canal aniónico homomérico. (67)

La inhibición mediada por los receptores GABA-A, son canales activados por ligando, permeables al cloro (*chloride-permeable ligand gated ion channels*). La activación del receptor GABA-A lleva consigo una entrada de cloro, hiperpolarización de la membrana celular, cortocircuito de la entrada excitatoria, y disminución de la excitabilidad de las neuronas. El receptor GABA-A es una glucoproteína hetero- pentamérica (275 kD), compuesta por cinco subunidades diferentes, y 19 subunidades. α 1-6, β 1-3, γ 1-3, ... (68)

El receptor GABA-A funcional requiere cinco subunidades, cada una de las cuales presenta un dominio extracelular, un dominio transmembrana con cuatro segmentos transmembrana (M1-M4) y una porción corta extracelular C-terminal. Esta topología se podría traducir en 2,5 millones de permutaciones, pero en la práctica son 9 las configuraciones que se expresan en el sistema nervioso central. Las frecuentes son: $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ (60% de los receptores GABA-A), $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ (15%), $\alpha 3 \beta n \gamma 2$ (10-15%). Los receptores $\alpha 1-3\beta 2/3\gamma 2$ se localizan en las sinapsis, mientras que los otros son principalmente extra-sinápticos. Cada subtipo de receptor GABA -A tiene un distribución y características biofísicas y farmacológicas distintas. Los receptores $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ predominan en la corteza

cerebral, hipotálamo, hipocampo, giro dentado, pálido, estriado, núcleos talámicos, bulbo olfatorio y cerebelo. Los receptores $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ predominan en la corteza cerebral, hipocampo, giro dentado, bulbo olfatorio, oliva inferior y astas anteriores y posteriores de la medula. Los receptores $\alpha 3 \beta n \gamma 2$ predominan en corteza cerebral, hipocampo, estriado, núcleo talámico reticular, cerebelo y formación reticular bulbar. (68)

La combinación de las subunidades α , β y γ con la relación 2:2:1 es la más frecuente. La subunidad γ puede ser sustituida por una δ o ϵ , dependiendo de la zona anatómica del cerebro. La composición de la subunidad puede modificar las propiedades biofísicas de los receptores y la sensibilidad del fármaco.

El receptor GABA-A es primordial en la regulación de la hipnosis, en el control del movimiento y disminución de los reflejos espinales, la memoria, la transmisión del dolor y el tono muscular.

Se ha propuesto que cada subunidad constitutiva del receptor GABA-A podría estar implicada en la regulación de una determinada función. Así, la subunidad $\alpha 1$ estaría relacionada con la amnesia anterógrada y la sedación, la subunidad $\alpha 2$ en el sistema límbico con la ansiolisis, las subunidades $\alpha 2$ y $\alpha 3$ con la acción mio-relajante de las benzodiazepinas y la subunidad $\alpha 5$ del hipocampo con la memoria y el aprendizaje y el efecto amnésico del etomidato. (16)

Asimismo, es posible que los receptores $\alpha 4 \beta 2 \delta$ contribuyan a la sedación anestésica. Así, en los ratones sin subunidad $\alpha 4$ desaparece el efecto sedante. La sedación y la hipnosis se han relacionado con las subunidades $\beta 2$ y $\beta 3$ localizadas en el neocórtex y en el tálamo y en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo. En ratones mutantes $\beta 2$ ASn265Ser el etomidato no reduce la actividad locomotora, lo que indica que sus efectos sedantes dependen de la presencia de receptores GABA-A que tengan la subunidad $\beta 2$. (69) (70) (71)

El neurotransmisor GABA se fija a la subunidad β , aunque tienen que estar presentes las subunidades α y β del receptor GABA-A, e induce la apertura de los canales de cloro, lo que hiperpolariza el potencial de membrana, generando un IPSCs y disminuyendo la excitabilidad neuronal.

Los receptores GABA-A están agrupados en las terminales post-sinápticas y son activados por el GABA. El neurotransmisor GABA transmite información a las sinapsis inhibitorias generando corrientes post-sinápticas rápidas y transitorias inhibitorias (IPSCs). Durante muchos años se pensó que la facilitación de estas corrientes inhibitorias era el mecanismo de acción de los fármacos gabaérgicos. (72)

En los últimos diez años se ha identificado una inhibición tónica en áreas del cerebro. Estas corrientes o conductancias tónicas se generan por el GABA actuando sobre receptores GABA-A extra-sinápticos, no ubicados en la sinapsis, y contribuyen a la inhibición tónica de la transmisión gabaérgica. Esta conductancia tónica inhibitoria esta ocasionada por receptores GABA-A de elevada afinidad y lenta desensibilización, que son activados por concentraciones bajas del neurotransmisor GABA. Estas corrientes o conductancias tónicas se generan en las células piramidales CA1, las granulares, y las inter-neuronas del hipocampo. En el hipocampo, la conductancia tónica también se activa por la liberación de GABA por el potencial de acción dependiente de mecanismos vesiculares. La conductancia crónica también regula la excitabilidad neuronal y el proceso de información. La composición de los receptores GABA –A extra-sinápticos es una subunidad $\alpha 5$, en combinación $\beta 3$, y $\gamma 2$, o una subunidad δ combinada con $\alpha 1$, $\alpha 4$ o $\alpha 6$, y subunidades $\beta 2$, o $\beta 3$. (73) (74)

Los receptores GABA-A son las dianas sobre las que actúan los anestésicos generales, inhalatorios e intravenosos, existiendo una buena correlación entre la MAC y su capacidad para potenciar la acción inhibitoria neuronal mediada a través de la activación de los receptores GABA-A. Los anestésicos actúan como moduladores alostéricos positivos que tras unirse al receptor GABA-A aumentan la conductancia del canal. Los anestésicos generales potencian los IPSCs producida por el receptor sináptico GABA-A. También, los anestésicos reducen la desensibilización de los receptores GABA-A producida por la exposición continuada del GABA, lo que se traduce en una prolongación temporal de la respuesta inhibitoria. Los fármacos anestésicos a altas concentraciones pueden activar directamente el receptor GABA-A incluso en ausencia de GABA. (75)

La conductancia tónica generado por los receptores GABA-A extra-sinápticas se puede potenciar con los anestésicos generales. La facilitación de las corrientes inhibitorias por los anestésicos generales se denomina *charge transfer* (cargas de transferencia). El aumento de la carga de transferencia por las corrientes tónicas es 2-3 veces mayor que las corrientes de miniatura inhibitorias post-sinápticas (mIPSCs). (76)

Las diferencias en las propiedades farmacológicas y cinéticas de los receptores GABA-A sinápticos y extra-sinápticos son por la estructura de las subunidades. (13)

Los anestésicos generales inhalatorios potencian la inhibición sináptica producida por bajas concentraciones de GABA, prolongan la duración de los IPSCs y reducen la excitabilidad neuronal, siendo estos efectos específicos y estéreoselectivos, siendo los enantiómeros S(+) los más potentes. Las subunidades $\alpha 1$, $\beta 1$ y $\beta 3$ son las dianas más importantes funcionales de actuación de los inhalatorios. Dos aminoácidos en la subunidad $\alpha 1$ son muy importantes para la acción anestésica: serina 270 en los extremos extracelulares de los segmentos

transmembrana 2 (a nivel segmento M2) y alanina 291 cerca de la región extracelular del segmento transmembrana 3 (M3). Varias subunidades del receptor GABA-A se han identificado relacionadas con efectos inhibitorios en el SNC. (77)

La alteración de la memoria es uno de los efectos más importantes de los anestésicos generales. La amnesia se logra con concentraciones menores de las requeridas para conseguir efectos hipnóticos y analgésicos. La dosis de etomidato que altera la memoria es considerablemente menor que la que produce inmovilidad. Con el isoflurano, la disminución de la función cognitiva y la amnesia se alcanzan con concentraciones espiratorias menores a 1MAC. La conductancia gabaérgica tónica en el hipocampo está relacionada con la memoria, y la cognición. Concentraciones bajas de propofol, etomidato e isoflurano facilitan las corrientes tónicas a través del receptor $\alpha 5$ GABA-A en el hipocampo. Aunque, existen pocas unidades de este receptor, la mayoría está en el hipocampo, en la región extra-sináptica. Los receptores $\alpha 5$ GABA-A están implicados en el aprendizaje y la memoria. En experimentación animal, los ratones con depleción de cromosomas ($\alpha 5^{-/-}$) en la subunidad $\alpha 5$ GABA-A en el hipocampo, tenían un aprendizaje mejor que los ratones salvajes. La memoria mejora en los ratones cuando realizamos la mutación de la posición de la 105 histidina de la subunidad $\alpha 5$ por arginina ($\alpha 5^{\text{His105Arg}}$). De todas estas investigaciones podemos concluir que los anestésicos generales potencian las corrientes tónicas que actúan sobre los receptores $\alpha 5$ GABA-A en el hipocampo. Este es uno de los mecanismos de la amnesia durante la anestesia, que ocurre con concentraciones de anestésico menores que las necesarias para la inconsciencia e inmovilidad. (78)

En modelos animales, la sedación se valora con la actividad motora y tiempos de despertar. El efecto sedante del etomidato ocurre por una isoforma del receptor $\alpha 5$ GABA-A relacionado con la amnesia. En el ratón, en la subunidad $\beta 2$ ($\beta 2^{\text{Asn265Ser}}$) dosis bajas de etomidato no reducen la actividad locomotora espontánea, lo que indica que la actividad sedante del etomidato depende de los receptores GABA-A que tienen la subunidad $\beta 2$. El diazepam, que tiene unas características diferentes, esta actividad está en relación con la posición 101 de la histidina en la subunidad $\alpha 1$. Las subunidades $\alpha 1$ y $\beta 2$ del receptor GABA-A en el neocórtex contribuyen a las acciones sedantes de los anestésicos generales inhalatorios. Las corrientes tónicas de las neuronas del tálamo están implicadas en las acciones sedantes. (26) (45) (69)

La hipnosis requiere dosis más elevadas de anestésico que las necesarias para la sedación y la valoramos con la pérdida del *righting effect* en los roedores. El etomidato produce hipnosis en la subunidad $\beta 3$ ($\beta 3^{\text{Asn256Met}}$), en parte relacionado con el receptor $\beta 2$ GABA-A. La hipnosis está relacionada con el tálamo, el núcleo túbulo mamilar del hipotálamo. (13) (69)

Las propiedades biofísicas de los receptores GABA-A y su sensibilidad a los anestésicos dependen de las subunidades que conforman el receptor. Así, el isoflurano aumenta selectivamente las corrientes sinápticas a través del receptor GABA-A formado por las subunidades $\alpha 1-3$, $\beta 2-3$, $\gamma 2$, y los efectos del isoflurano son más marcados en receptores formados por las subunidades $\alpha 1\beta 2\gamma 2$, $\alpha 5\beta 2\gamma 2$, $\alpha 6$, $\beta 2\gamma 2$.

Los efectos del sevoflurano y el desflurano se han estudiado en modelos experimentales con mutaciones en las subunidades α y β en receptores GABA-A.

Los efectos de los barbitúricos, sedantes e hipnóticos, son por su acción sobre las subunidades $\beta 3$ y $\alpha 6$ del receptor GABA-A. La mutación $\beta 2\text{Trp}328\text{Met}$ confiere al receptor GABA-A sensibilidad a los barbitúricos y las mutaciones $\beta 2\text{Thr}262\text{Gln}$ y $\beta 2\text{Met}286\text{Trp}$ suprimen el efecto del pentobarbital. Pero, el canal de cloro vuelve a ser sensible a los barbitúricos cuando la subunidad $\beta 2$ mutada se expresa con la subunidad $\alpha 1$. Los barbitúricos actúan sobre las subunidades α y β . (16) (24) (25)

Otro aspecto muy novedoso de la investigación de los receptores extra-sinápticos de GABA-A es la implicación en los déficits persistentes de la memoria después de la anestesia general. En los roedores anestesiados con etomidato o isoflurano se observa unos déficits anterógrados para el reconocimiento: espacial, de los objetos y del miedo, que tiene una duración de horas a días. Así, en ratones, con dosis bajas sedantes de etomidato se observan déficits sutiles en la memoria para reconocer de nuevos objetos, que dura unas 72 horas. Si las dosis son más elevadas, inmovilizadoras, este déficit para recordar dura una semana.

Estos déficits cognitivos más duraderos se asocian con cambios en la expresión de los receptores extra-sinápticos GABA-A. La exposición de los anestésicos etomidato o del isoflurano desencadena un aumento mantenido en la conductancia tónica inhibitoria en las neuronas del hipocampo y altera la potenciación a largo plazo (*long term potentiation* LTP) en lonchas de cerebro. Estas alteraciones se atribuyen a alteraciones del tráfico de receptores y en la expresión de los GABA-A extra-sinápticos en la superficie de las neuronas. La glía, en particular los astrocitos, juegan un papel muy importante en el aumento de la expresión de los GABA-A extra-sinápticos, y la comunicación entre los astrocitos y las neuronas es un objetivo para evitar estos déficits cognitivos post anestésicos. La dexmedetomidina, un fármaco sedante, agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$, reduce la incidencia de delirio en los pacientes. La dexmedetomidina, en modelos animales, mitiga el aumento de la corriente tónica ocasionada por los anestésicos y previene los déficits persistentes del comportamiento, a través de la liberación cerebral de un factor neurotrófico. Esto abre una nueva línea de investigación para demostrar que también ocurre en el ser humano. (25)

Antkowiak B y Rudolph U resumen las acciones del GABA-A (22):

- Acción cerebral- Amnesia $\alpha 1$ y $\alpha 5$
- Acción cerebral- Sedación $\alpha 1$ y $\beta 2$
- Acción cerebral –Ansiolisis $\alpha 2$
- Acción cerebral- Hipnosis $\beta 2$ y $\beta 3$
- Acción médula espinal- anti-hiperalgesia $\alpha 2$
- Acción médula espinal- inmovilidad $\beta 3$

13.- RECEPTORES IONOTRÓPICOS DE GLUTAMATO

El glutamato actúa sobre receptores ionotrópicos y metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos de glutamato, son del tipo ligando dependientes, producen EPSCs por la entrada del catión dentro de la célula. Los anestésicos inhalatorios bloquean esta neurotransmisión excitatoria inhibiendo los receptores de glutamato post-sinápticos y la liberación de glutamato pre-sináptica. (79) (80)

El aminoácido glutamato es el neurotransmisor excitatorio más importante del sistema nervioso central. Los receptores de glutamato se encuentran en las dendritas de las neuronas post-sinápticas, en astrocitos y oligodendrocitos. Las neuronas y sinapsis con receptores de glutamato están ampliamente distribuidas por todo el sistema nervioso central, pero se concentran sobre todo en el hipocampo, las capas externas de la corteza cerebral y la sustancia gelatinosa de la medula. En estas áreas anatómicas, los receptores de glutamato representan un papel importante en procesos fisiológicos como el aprendizaje y la memoria, los mecanismos de transducción central del dolor, así como en el proceso de despertar (edución) del estado de anestesia clínica. El glutamato efectúa su acción a través de: 1) receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G; 2) receptores ionotrópicos, que son canales catiónicos activados por ligando.

Los receptores ionotrópicos de glutamato pueden dividirse en dos categorías: NMDA (N-metil-D-aspartato) y no NMDA, que incluyen los activados por AMPA y KA (ácido kaínico). Los receptores NMDA son activados por los aminoácidos análogos y bloqueados por el ácido 2-amino-5-fosfonoalérgico (APV). Los receptores no NMDA se activan por los fármacos AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato), kainato y quisquilato, y son bloqueados por el CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalino-2,3 diona). El glutamato activa directamente a los dos tipos de receptores ionotrópicos. El receptor NMDA regula un canal permeable a la entrada de calcio y sodio y salida de potasio, y tiene varios lugares de unión para la glicina, fenciclidina y magnesio, que controlan el funcionamiento del canal de varias formas. Así, en situación de reposo, el magnesio bloquea los canales. Los receptores no-

NMDA se unen al glutamato, AMPA, kainato y quisquilato, y regulan un canal permeable al sodio y al potasio. Existe también un receptor metabotrópico de glutamato, que activa la enzima fosfolipasa C, y forma dos segundos mensajeros, el inositol-3-fosfato, y el diacilglicerol. (15)

Se han identificado siete receptores NMDA, cuatro del receptor AMPA y cinco del receptor KA.

Algunos anestésicos generales como la ketamina inhiben selectivamente los receptores NMDA. También, los anestésicos inhalatorios, los barbitúricos, y el propofol en diferente medida inhiben este tipo de receptores. El xenón y el óxido nitroso inhiben con intensidad los receptores NMDA, y no tienen ningún efecto sobre los receptores GABA. Es importante resaltar, la inhibición de los receptores NMDA en los mecanismos de la anestesia general, y las diferencias existentes entre los distintos anestésicos halogenados. Así, el enflurano inhibe directamente los receptores AMPA y NMDA en la motoneurona de la medula espinal, independientemente de su acción sobre los receptores GABA A o glicina, en un modelo experimental en rata. El isoflurano tiene una sensibilidad manifiesta sobre los receptores NMDA del hipocampo, en contraposición al halotano, en un modelo experimental in vitro. Las mutaciones de dos segmentos transmembrana en GluN1 y GluN2A subunidades, F639A y A85W respectivamente, reducen de manera significativa la sensibilidad de los receptores de NMDA al halotano, isoflurano, ciclopropano y xenón. Estas mutaciones no tienen ningún efecto en la ketamina y óxido nitroso. (15) (81) (82)

La inmovilidad que producen los anestésicos inhalatorios se debe a su acción en la medula espinal. En ratas, la administración intrarraquídea de antagonistas del receptor NMDA disminuye la MAC del isoflurano. Este efecto se puede revertir con la administración de agonistas del receptor NMDA. En animales de experimentación *knockouts* GluN2A se comprobó una sensibilidad normal al isoflurano y sevoflurano, y una resistencia a los efectos hipnóticos del óxido nitroso. El isoflurano puede inducir la activación de la caspasa y la acumulación de β amiloide, que origina facilitación de la endocitosis sináptica del receptor de NMDA y afectar el aprendizaje y la memoria. (15). El isoflurano y el sevoflurano potencian los receptores sinápticos de kainato, el GluK2, lo que podría explicar los fenómenos excitatorios observados en la inducción y en la educación. (15)

En resumen, la señalización neuronal también puede ser reducida inhibiendo las vías excitatorias. El aminoácido excitatorio glutamato ha sido muy estudiado, el receptor NMDA está asociado a la memoria, al aprendizaje y a la plasticidad neuronal. El receptor NMDA se activa con el glutamato, es modulado por el magnesio, e inhibido de manera no competitiva por la ketamina, el óxido nitroso y el xenón. El receptor NMDA y el glutamato intervienen en los efectos de los fármacos anestésicos. Los barbitúricos disminuyen la efectividad del glutamato, pero actúan menos en este receptor NMDA, que en inhibir la función del receptor GABA A.

14.- RECEPTOR DE GLICINA

La glicina es otro importante neurotransmisor inhibitorio del SNC, en el ángulo ponto-cerebeloso, hipocampo, tronco del encéfalo y en la médula espinal (laminas I, II, V y VII) de los segmentos cervicales y lumbares. La glicina participa en el control de la sensibilidad sensorial y la función motora, y actúa de modulador heterotrofo en receptores glutamatérgicos NMDA.

El receptor de glicina está implicado en los efectos de los anestésicos inhalatorios en la médula espinal. Este receptor es un homoo heteropentámero, está constituido con cuatro subunidades α y una subunidad β . Estas subunidades están codificadas por genes GLRA1-4 y GLRB. El mecanismo de acción de este receptor es similar al del GABA-A, es inhibitoria facilitando la entrada de cloro dentro del ion cloro dentro de la célula. Actúa en la abolición de la respuesta al estímulo quirúrgico en la médula espinal.

Los receptores Gly 3 localizados en las dendritas de las inter-neuronas de la sustancia gelatinosa de la médula espinal donde las fibras aferentes nociceptivas hacen contacto sináptico están implicadas selectivamente en la supresión nociceptiva espinal y pueden ser una diana terapéutica en el tratamiento del dolor.

La glicina es el transmisor inhibitorio más importante en la médula espinal y en el tronco encefálico. El receptor de glicina se asocia a un canal de cloro similar al del receptor GABA A. Existe el receptor de glicina α - β heterómeros o el α homómero. Estudios electrofisiológicos sugieren que los fármacos inhalatorios potencian la acción de la glicina en la médula espinal. Dos residuos de aminoácido específicos en los dominios transmembrana 2 y 3, TM2 y TM3, del receptor de glicina son los que modulan la respuesta de los inhalatorios. El halotano, el cloroformo, y el éter aumentan la potencia inhibitoria de la glicina a las concentraciones utilizadas en la clínica. El aminoácido S267 en el dominio TM2 es el lugar de unión de los inhalatorios. Por el contrario, los fármacos anestésicos intravenosos no actúan sobre la glicina de la médula espinal, aunque, el propofol facilita la función de los receptores de glicina en la médula espinal. Potencia las corrientes de cloro del receptor de glicina en el animal de laboratorio. El residuo de fenilalanina F380 es el que interviene en la sensibilidad. Este efecto del propofol aparece a concentraciones superiores que las necesarias para modular los receptores GABA-A. El propofol actúa en la liberación de glicina pre-sináptica y en los receptores de glicina post-sinápticos.

Como reseñaremos más adelante en el texto, la médula espinal es uno de los lugares macroscópicos de acción de los fármacos inhalatorios. Este lugar de acción se corresponde más con la inmovilidad que con la inconsciencia que producen los inhalatorios. (2) (83)

15.- RECEPTORES 5-HT3 DE LA SEROTONINA

El receptor 5-HT3 es un receptor ionotrópico codificado por genes HTR3A-E. La estimulación de este receptor aumenta la entrada de cationes monovalentes y conduce a la despolarización de la membrana neuronal. Estos receptores están situados en el área postrema, amígdala, núcleos del tracto solitario y sensorial del vago, y la sustancia gelatinosa del asta posterior de la médula espinal.

Los anestésicos inhalatorios (halotano, isoflurano, éter, ketamina) activan este receptor. Por el contrario, el propofol, el etomidato y los barbitúricos inhiben las corrientes iónicas en células NIE-115 del neuroblastoma. Se ha sugerido que la interacción de los anestésicos con el receptor 5-HT3 se asocia a inmovilidad, pues inhibidores específicos de la recaptación de serotonina en determinados núcleos cerebrales aumentan la MAC de los inhalatorios. Aunque Rampil demostró que el bloqueo de los receptores de 5-HT3 con ondansetrón no afecta a la MAC. (84) (85) (86) (87) (88)

16.- ESTADO ANESTÉSICO

Los fármacos inhalatorios producen inconsciencia, anulan la consciencia selectivamente, economizando en las actividades cerebrales no relacionadas con la consciencia. Esta acción específica de los inhalatorios nos puede permitir desenmarañar el misterio de que es la consciencia.

Las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años con técnicas de biología molecular (biológicas, fisiológicas y farmacológicas) estudiando los mecanismos de acción de los fármacos anestésicos a nivel celular no han permitido todavía tener una explicación completa y satisfactoria del mecanismo por el cual se produce la anestesia. Los fármacos anestésicos intravenosos e inhalatorios actúan en diferentes localizaciones anatómicas del sistema nervioso central, tanto a nivel macroscópico, microscópico y molecular, a través de múltiples mecanismos, afectando a una gran variedad de procesos moleculares y celulares, produciendo amnesia, hipnosis, analgesia, inmovilidad y protección neurovegetativa.

La amnesia e inconsciencia se deben a un efecto cerebral, por la interrupción de las interacciones funcionales tálamo-corticales. La abolición de la respuesta motora ante un estímulo nocivo y el bloqueo de la respuesta adrenérgica al dolor que tienen los fármacos inhalatorios, se debe a su acción sobre la médula espinal, tanto en las neuronas de los cordones posteriores, como en las neuronas motoras.

En la actualidad se han propuesto varias teorías para explicar el estado anestésico (89) (90) (91) (92):

- La teoría de la supresión. Los fármacos anestésicos inhiben la actividad neuronal, la transmisión colinérgica y glutamatérgica.
- La teoría de la coherencia. Los fármacos anestésicos originan una disrupción de la actividad coherente, conexiones tálamo-corticales.
- La teoría de la cascada anestésica. Esta hipótesis incorpora conceptos de las dos anteriores y plantea que los fármacos anestésicos producen una depresión del sistema reticular activador ascendente, disrupción de las interacciones funcionales tálamo-corticales, cortico-corticales y de la actividad neuronal coherente. Bloqueo reverberación tálamo-corticales y cortico-cortical.

La mayoría de estas teorías incluyen además los siguientes mecanismos:

- Hiperpolarización directa de las neuronas talámicas y corticales.
- Estimulación de los impulsos GABAérgicos tálamo-corticales.
- Inhibición directa o indirecta de las corrientes producidas por NMDA.

Otros autores han postulado un modelo que intenta explicar el mecanismo de acción de los fármacos inhalatorios sobre la consciencia desde la interacción físico-química. En esta teoría se propone que la consciencia se manifiesta por medio de coherencias eléctricas en rango γ , entre aferencias tálamo-corticales y pulsaciones corticales, las cuales se conocen como Representaciones de Alto Orden (RAO). Estas RAO desaparecen cuando no es posible que se generen simetrías tálamo-corticales y corticales. Los anestésicos inhalatorios actuarían en algún punto de este sistema generado un desacople entre las conexiones tálamo-corticales y corticales. (7). Los lugares específicos donde actuarían los anestésicos inhalatorios son unos agujeros hidrofóbicos de 0,2 nm de diámetro aproximado, formados por algunas proteínas de membrana ubicadas en los extremos de las dendritas neuronales. Al ser ocupados estos espacios por un fármaco anestésico la célula se estabiliza y no se generan potenciales eléctricos. (90) (91)

Más recientemente Hameroff SR y Penrose R, en 2014, han propuesto un mecanismo físico que explica las interacciones específicas en los agujeros hidrofóbicos. En este modelo la conformación más externa de los aminoácidos que forman las proteínas de membrana de las dendritas ubicadas en los agujeros hidrofóbicos, fluctua constantemente, es inestable. Adquiere disposiciones moleculares intermedias con tiempos de duración del orden de 10-11 segundos. Estas oscilaciones de las proteínas permiten que se forme un estado de coherencia eléctrica solamente en ciertos rangos y en ciertas zonas de la dendrita, y los fenómenos que ocupan esos rangos y esas zonas serían censadas por el organismo biológico

en su plano consciente. Los fármacos inhalatorios ocuparían esos agujeros, alterando la posibilidad que se presenten las fluctuaciones en la conformación de las proteínas de membrana y de igual forma interrumpiendo las corrientes eléctricas que más tarde permitirían generar las coherencias en rango γ o coherencia γ . El efecto activo (interacción directa del anestésico y los electrones del último nivel de energía del aminoácido) o pasivo (ocupación del espacio e interrupción en la fluctuación de la conformación de la proteína en el agujero hidrofóbico) del fármaco inhalatorio está pendiente de definir. Este modelo se denomina el modelo cuántico de la consciencia, debido a que se basa en principios de probabilidad e indeterminación de la mecánica cuántica. La teoría cuántica de Stuart. R. Hameroff, del *Department of Anesthesiology and Psychology and Center for Consciousness Studies*, de la Universidad de Arizona, y de Sir Roger Penrose de la Universidad de Oxford, incorporan principios de física cuántica para explicar el mecanismo por el cual se produce el estado de anestesia. (93) (94)

Li N et al, en 2018, realizó una contribución importante encaminada a comprender qué es la consciencia y el estado anestésico. Demostró que un isótopo del anestésico xenón (^{129}Xe) con la propiedad de tener un número cuántico de espín nuclear $\frac{1}{2}$ es significativamente menos potente que el isótopo del xenón sin ese espín, teniendo ambos idéntica acción química. Li sugiere en su artículo, que el espín nuclear del xenón antagoniza la acción anestésica del inhalatorio, produciendo consciencia. La consciencia está involucrada en procesos cerebrales cuánticos, lo que apoya la teoría de la consciencia cuántica (*quantum consciousness*). Li et al, sugieren que algunos fármacos, con espines nucleares de $\frac{1}{2}$ pueden facilitar la vibración cuántica y entrelazamiento del cerebro, favoreciendo los estados cognitivos. (95)

En física el término cuanto o cuantío, significa tanto el valor mínimo que puede tomar una determinada magnitud en un sistema físico, como la mínima variación posible de este parámetro al pasar de un estado discreto a otro. Einstein describió el entrelazamiento no-local (*nonlocal entanglement*), - las partículas separadas de alguna manera están conectadas en el espacio y el tiempo- (*spooky action at a distance*); la coherencia (múltiples partículas se condensan en una entidad unitaria, gobernada por una función ondulatoria), y la superposición cuántica de múltiples posibilidades coexistentes (en computación cuántica, los cuantos bits o *qubits* de 1 y 0 se desvanecen a 1 o 0 como solución).

Un *spin* o espín es una propiedad física de las partículas elementales por el cual tienen un momento angular intrínseco de valor fijo. La otra propiedad intrínseca de las partículas elementales es la carga eléctrica. Los átomos con desbalances de protones y neutrones pueden tener un espín nuclear, y estas partículas constituyen lo que se denomina un fermión. Un fermión es uno de los dos tipos básicos de partículas elementales que existen en la naturaleza. Los fermiones se caracterizan por tener espín semi-entero, $1/2$, $3/2$, $5/2$, y otros. En el modelo estándar de física existen dos tipos de fermiones fundamentales los quarks y los leptones.

Estos estados de giro, *spin states*, pueden estar íntimamente conectados con otros estados de giro, pero separados en el tiempo y espacio. Cuando un miembro de este par enredado es perturbado, el otro lo percibe y responde inmediatamente.

Las teorías cuánticas de la consciencia sugieren que los conceptos físicos de entrelazamiento, coherencia y computación cuántica ocurren en el cerebro, y nos ofrecen soluciones potenciales a los desafíos en las neurociencias que estudian la capacidad de procesar la información a partir de la percepción, el conocimiento adquirido con la experiencia, la cognición, etc. En un estado consciente, la visión, la percepción de la forma, color, movilidad y significado de un objeto es procesado en tiempos y localizaciones diferentes en la corteza visual (V1, V2, V3, etc.). Pero de alguna manera, estos distintos contenidos son agrupados todos juntos en una sola percepción. Las percepciones auditivas, táctiles, olfatorias, visuales junto con la memoria y los sentimientos con localizaciones anatómicas y tiempos de apreciación distintos se unifican en una percepción consciente. G. Mashour en 2023, sugirió que el estado anestésico era un *Unbinding*, una desvinculación. (96)

Junto al entrelazamiento del espín nuclear, la oscilación del dipolo cuántico entre las nubes de resonancia del electrón π en la membrana y el cito-esqueleto de las proteínas han sido implicadas en la génesis de la consciencia y en los lugares de acción, dianas, de los anestésicos. El entrelazamiento, la coherencia, y la superposición del espín del núcleo y los dipolos de nube de electrones en las proteínas del cerebro, pueden computar por: 1) el ligazón, (*binding*), 2) la sincronía cerebral precisa (*precise brain-wide synchrony*), 3) la computación cuántica ultrarápida y masiva, los micro-túbulos (*ultrafast, massively parallel quantum computing*), 4) la acción anestésica, 5) la unión a aspectos fundamentales del universo.

Las propuestas de cuantos de consciencia han sido criticados por qué se alteran con las vibraciones térmicas y deben desarrollarse en temperaturas del cero absoluto. El proceso de cuantificación en un cerebro “*warm, wet, and noisy*” (caliente, húmedo y ruidoso) es casi seguro que se ahogará por el caos del medio biológico.

La correlación que postularon Meyer-Overton, definía un medio similar al aceite de oliva, amigable desde un punto de vista cuántico, era no-polar, hidrofóbica (no húmeda) y adecuado para el proceso de la información cuántica de la consciencia. Hemos descrito los receptores proteicos implicados en el mecanismo de acción de los anestésicos, que desterraron la teoría unitaria. Algunas de las últimas investigaciones describen cito-esqueletos micro-tubulares dentro de las neuronas como lugares de acción. Polímeros de la proteína tubalina (*tubalin*) tienen resonancias oscilaciones cuánticas de resonancia en los rangos de frecuencia de tera-hertzios, giga-hertzios, mega-hertzios, kilo-hertzios, y pueden ser la matriz de la computación cuántica de las neuronas que controlan el comportamiento e intervienen en la consciencia. Con modelos de simulación, se ha comprobado que los

fármacos anestésicos apagan las resonancias en tera-hertzios de los micro-túbulos (en relación proporcional con la potencia anestésica del fármaco). Otras teorías de la consciencia cuántica han involucrado a las membranas proteicas, los lípidos, el DNA.

Los espines nucleares $\frac{1}{2}$ son más estables que los dipolos de nube de electrones. Se ha propuesto que la hidrólisis del ATP puede codificar la memoria como matrices geométricas del espín nuclear $\frac{1}{2}$ del fosforo 31.

La teoría de Meyer-Overton está más relacionada con dipolos de nube de electrones que con estados de espín nucleares. Los espines nucleares de xenón, estudiados por Li, no pueden modificar la nube de electrones, no pueden afectar las fuerzas de van der Waals, ni reducir la potencia anestésica. Podría ser que el espín nuclear $\frac{1}{2}$ de xenón de Li promueva directamente la consciencia. Pero Stuart Hameroff señala que la consciencia también precisa de los dipolos de nube de electrones. Los bosones, en física de las partículas, es el otro tipo de partículas elementales de la naturaleza (los fermiones son los otros). Los bosones se caracterizan por tener un espín entero (0, 1, 2...), no cumplen el principio de exclusión de Pauli (no puede haber dos fermiones con todos sus números cuánticos idénticos, es decir el mismo estado cuántico), se pueden condensar en estados de coherencia unitarios, y por último la función de onda cuántica es simétrica. La relación entre los fermiones (espín nuclear) y los bosones (pares de electrones) es poco clara. Las fuerzas de rotación de los espines nucleares, en un momento dinámico de torsión, o las bombas cuánticas de actividad electromecánicas en las membranas de la neurona y/o en las proteínas de los micro-túbulos, aumentan la frecuencia vibratoria, lo contrario a lo que ocurre durante la anestesia, y por lo tanto promueven la consciencia. (93)(94)

La teoría cuántica retrata al cerebro como una jerarquía multiescala originada en estados de vibración dentro de las proteínas de las membranas de las neuronas o de los cito-esqueletos. Estas pueden amplificar y resonar con diversas magnitudes. Según Hameroff, haciendo un símil, considera el cerebro más que una computadora es una orquesta, en vez de una salida computacional, la consciencia es como la música. (93) (94)

A lo largo de esta revisión hemos intentado contestar a la pregunta ¿Por qué se produce el estado anestésico? La repuesta no es fácil, hay múltiples receptores y mecanismos por los cuales se produce la anestesia. Diversas las estructuras anatómicas del sistema nervioso central donde actúan los fármacos anestésicos y diversos los efectos que producen (amnesia, inconsciencia, analgesia, protección, relajación). La anestesiología como ciencia tiene un campo de investigación amplio y un área de conocimiento donde es fundamental la participación activa de los científicos básicos junto a los anestesiólogos clínicos para contestar con teorías sólidas y fundamentadas los interrogantes que plantea el estado anestésico.

16.1.-Activación de los circuitos endógenos del sueño.

En este campo de investigación, la modulación anestésica de los circuitos endógenos del sueño, ha habido menos innovaciones en comparación con los hallazgos en el área de los receptores moleculares de los anestésicos.

El propofol y el pentobarbital alteran la actividad de las neuronas de la región ventro-lateral preóptica (VLPO) y tubero-mamilar (TMN) del hipotálamo, implicadas en el sueño y el despertar. Es probable que los fármacos anestésicos inhiban las descargas de las neuronas activas del despertar, y también ocasionen desinhibición al activar las neuronas del sueño. Aunque, el isoflurano directamente despolariza las neuronas activas del sueño en el VLPO, la acción excitadora ocurre reduciendo la conductividad del potasio. (25)

El propofol y la dexmedetomidina tienen dos mecanismos distintos para excitar indirectamente estas neuronas. El propofol excita de manera activa las neuronas del VLPO aumentando las aferencias excitatorias glutamatérgicas. La dexmedetomidina despolariza las neuronas del sueño del VLPO y activa una serie de neuronas ubicadas en el hipotálamo preóptico, el ventro-lateral, el lateral, y el medial. Con la excepción de la ketamina, el mecanismo común de todos los anestésicos (propofol, barbitúricos, hidrato de cloral, halatano) consiste de manera directa o indirecta en reclutar las neuronas activas implicadas en el sueño en la región ventro-lateral preóptica (VLPO). Las lesiones químicas que destruyen las neuronas del VLPO originan un estado parcial de resistencia a la inducción anestésica con la dexmedetomidina o con el isoflurano. (25)

Investigaciones más complejas con etiquetado genético de las neuronas preópticas del hipotálamo anterior, confirman que la hipnosis anestésica es a través de la activación de estas neuronas preópticas.

La administración de un inhibidor del GABA, el ácido 3-mercaptopropionico, que disminuye los valores de GABA localmente en la formación reticular de la protuberancia, favorece el sueño y facilita la hipnosis producida tanto por el propofol como con el isoflurano. También, la infusión de un inhibidor de la captación del GABA, el ácido nipecótico, que aumenta los niveles de GABA en la formación reticular de la protuberancia, promueve el despertar y retrasa la inducción intravenosa del propofol o la inhalatoria con isoflurano. Pero los resultados que confirman la mediación subcortical de la pérdida de la consciencia, es decir la hipnosis, provienen de los experimentos en los que se inyectó localmente anestésicos GABAérgicos en el tegmento mesopontino y se observó un estado de anestesia general. También, las lesiones en esa localización anatómica ocasionaban insomnio. (7) (11) (25)

16.2.- Inhibición de los circuitos endógenos que promueven el despertar y la inducción anestésica.

Las neuronas monoaminoérgicas y las colinérgicas del tronco del encéfalo y del cerebro anterior basal, las neuronas adrenérgicas del locus coeruleus, las neuronas histaminoérgicas tubérculo mamilares, las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe dorsal, y las neuronas orexinérgicas del hipotálamo anterior, perifornical y posterior, todas estas neuronas tienen patrones de estados de descargas. Las neuronas monoaminoérgicas y las orexinérgicas tienen mayor actividad durante los estados de despertar (o en la transición hacia el despertar), y menor actividad en los periodos de sueño. Las lesiones de las neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal incrementan la potencia anestésica del propofol y del pentobarbital. Mutaciones que interrumpen la biosíntesis de los transmisores adrenérgicos también la alteran las señales adrenérgicas que promueven el despertar y producen hipersensibilidad a la inducción anestésica. La modulación del sistema orexina/hipocretina (péptido secretado en el área perifornical del hipotálamo) y las lesiones de las neuronas dopaminérgicas en el área del tegmento ventral (VTA) no tienen efecto sobre la inducción anestésica, pero afectan a la educación de la anestesia. (25)

16.3.- Pérdida de la consciencia por la anestesia.

El estudio de la inconsciencia por los anestésicos es muy difícil, por las limitaciones que tenemos respecto a los mecanismos de la consciencia per se. Diferentes regiones cerebrales están conectadas funcionalmente en tiempo real, y diferentes patrones de conectividad son relevantes para tareas específicas. Una característica común en la inconsciencia producida por los fármacos anestésicos es la progresiva desconexión funcional entre el tálamo y otras regiones identificadas con la resonancia magnética, la red neuronal por defecto (DMN) de la corteza (conjunto de regiones del cerebro que colaboran entre sí y que podría ser responsables de gran parte de la actividad desarrollada mientras la mente está en reposo). En los diferentes estadios del despertar, la conectividad no específica entre el tálamo y la corteza está reducida más que la conectividad tálamo-cortical específica.

La desconexión del tálamo del resto de la red neuronal por defecto, DMN, tiene una relevancia fundamental en la inconsciencia de la anestesia. Mediante estudios de resonancia magnética y EEG se comprueba la desconexión entre el área cortical prefrontal del tálamo y de la corteza posterior, durante la anestesia. La conectividad tálamo-cortical está afectada, desconexión, con concentraciones del sevoflurano del 2% (inmovilidad) y del 3-4% (abolición respuesta hemodinámica), superiores a las que producen inconsciencia. También, se observa una reducción de la entropía de transferencia simbólica (mide la comunicación de señales) anterior a posterior, consistente con una reducción de la información en la corteza. La pérdida de la conectividad en el eje anterior-posterior en respuesta a una dosis/concentración de un anestésico general, acompañada de la pérdida de la transferencia de información en ese eje, tanto en dirección hacia delante y hacia atrás, (*feedforward and feedback*) se asocian con la pérdida de la consciencia. (25)

16.4.- Inconsciencia inducida por anestésicos y ruptura de la transferencia de la información.

Las aportaciones de Mashour et al demuestran (95):

1. La estimación de la información integrada, analizada mediante una aproximación matemática, es insuficiente para diferenciar entre la inconsciencia inducida con distintos fármacos.
2. Son precisos cuatro parámetros adicionales relacionados con la aproximación matemática de la información, y de la conectividad del EEG, para diferenciar estos estados.
3. Mientras que no existen diferencias en la ausencia de respuestas para un observador externo, sí se visualizan diferencias en las relaciones en el EEG y en el modelo matemático de información con los distintos anestésicos. La inconsciencia producida por un fármaco anestésico A es, desde un punto de vista neurofisiológico, idéntica a la originada por un anestésico B. Pueden existir múltiples estados de inconsciencia idénticos para un observador y neurofisiológicamente únicos.

16.5.- Patrones de actividad en el EEG como biomarcador de la inconsciencia inducida.

Las respuestas a las preguntas: ¿Podemos distinguir entre la inconsciencia y la ausencia de respuesta?, y ¿Existe un biomarcador obtenido del EEG? Existe un cambio de ritmos α (8-12 Hz) de la corteza occipital a la frontal (anteriorización) al aumentar los niveles de sedación. Esta anteriorización se debe a un aumento de la conductancia de los receptores GABA-A en las neuronas corticales piramidales y a una disminución de la corriente del marcapasos (entrada de sodio y potasio dentro de la célula y despolarización del potencial de membrana) en las neuronas de las proyecciones tálamo-corticales, un grupo neuronal que exhibe disparos de ritmos intrínsecos. (25)

Una limitación de la valoración del estado de inconsciencia, inducido con fármacos anestésicos, con el EEG, es que un 7% de los individuos tiene respuestas intencionadas a las órdenes verbales, sin tener recuerdo de las mismas (técnica del brazo aislado), y teniendo patrones en el EEG de inconsciencia. Asimismo, inconscientes para observadores independientes, tienen sueños y procesan palabras. En conclusión, la ausencia de respuesta no es equivalente a la inconsciencia. Existe una correlación entre los ritmos del EEG y la inconsciencia producida por los anestésicos. (7) (11) (25)

El propofol y el sevoflurano muestran patrones α - δ similares a los de los antagonistas del NMDA, ketamina, o a los de los α_2 -agonistas selectivos, dexmedetomidina. Aunque, la ketamina y la dexmedetomidina interrumpe la conectividad de la red neuronal por defecto

DMN. Con los anestésicos GABAérgicos, adrenérgicos, glutamatérgicos existen en el componente δ alteraciones más fiables para predecir la inconsciencia, y todavía con mayor precisión si se analiza el poder espectral (*power spectral analysis*). (25)

16.6.- Recuperación de la consciencia.

Los circuitos de recuperación de la consciencia pueden ser distintos de los de la inconsciencia. En la recuperación de la consciencia existen procesos fármaco-cinéticos, fenómenos de histéresis, patrones individuales, etc.

El delirium, es un síndrome complejo que se asocia a un estado oscurecido de la conciencia. Se produce un descenso de la atención, el lenguaje es incoherente. El comienzo suele ser agudo, con fluctuaciones de la intensidad. El estudio ENGAGES recomienda la monitorización del EEG durante el intra-operatorio, se dosifican los fármacos, aunque no disminuye la incidencia de delirium en personas mayores de 60 años sometidas a cirugía mayor. Los resultados del estudio ENGAGES son distintos a los del estudio STRIDE. Este último ensayo, demostró que, en pacientes mayores de 65 años, con alguna comorbilidad, sometidos a cirugía de reparación no electiva de una fractura de cadera, había una menor incidencia de delirium con una sedación superficial en comparación con una sedación profunda. El delirium puede ser por: la respuesta neuroinflamatoria, los efectos farmacológicos residuales, el retraso en recuperar la conectividad previa, etc. El delirium se asocia con mayor morbilidad, mortalidad, costos sociales y personales. (25)

16.7.- Vías de educación y despertar de la anestesia general.

La sustancia reticular activadora ascendente está involucrada en la educación de la anestesia general. Son múltiples los neurotransmisores y vías los implicados en este despertar.

Las dos vías más importantes son colinérgicas:

1-Neuronas en el tegmento latero-dorsal y pedunculopontino que se proyectan al tálamo, cerebro anterior y corteza.

2-Neuronas basales del cerebro anterior que se proyectan a la corteza.

En ratas anestesiadas con sevoflurano la micro administración de nicotina en el tálamo centro medial hace retornar la consciencia. Este hallazgo sugiere que las vías colinérgicas, con ramificaciones al hipotálamo promueven la reversión de la anestesia general. La microdiálisis con agonistas colinérgicos en la corteza prefrontal de la rata también restaura la consciencia durante la anestesia general con sevoflurano. Ello se acompaña con registros en el EEG de despertar e incrementos de las concentraciones in situ de acetilcolina. Estos

resultados demuestran que las neuronas colinérgicas del cerebro anterior con ramificaciones a la corteza prefrontal están implicadas en el retorno de la consciencia. (25)

En ratas, anestesiadas con isoflurano, la micro administración de histamina en la región basal del cerebro anterior acorta la duración del despertar, aumenta la frecuencia respiratoria y en el EEG se observa que de un registro con patrones de supresión de ondas se pasa a ritmos δ , un patrón de un estado fisiológico más activo, aunque asociado con la fase no REM del sueño. El análisis de estos resultados apoya la facilitación de la neurotransmisión histaminérgica a la región basal del cerebro anterior favorece la educación anestésica. La implicación de la estimulación de la histamina sería a través de la activación de las neuronas colinérgicas del cerebro anterior.

Las neuronas dopaminérgicas están ubicadas en el tegmento ventral y sustancia negra en la parte compacta dorsal. La investigación referente a la neurotransmisión dopaminérgica se ha realizado en los contextos de la recuperación de la cognición, y la locomoción. Las neuronas de dopamina están involucradas en la educación anestésica. En ratas anestesiadas con sevoflurano y propofol, la estimulación eléctrica del tegmento ventral, no de la sustancia negra, restaura la consciencia en estos animales de experimentación. Además, en el ratón, la activación opto-genética de las neuronas de dopamina en la región del tegmento ventral restaura la consciencia durante el mantenimiento de la anestesia general con isoflurano. La activación opto-genética es una técnica en la cual las neuronas han sido modificadas de manera genética, mediante ondas específicas de luz, para las membranas proteicas puedan funcionar como canales iónicos. Estos canales son ion selectivos, y cuando son estimulados originan o despolarización o hípolarización de la membrana. (25)

En ratas anestesiadas con isoflurano, la activación quimiogenética de las neuronas noradrenérgicas localizadas en el locus coeruleus origina un registro en el EEG que evidencia despertar. El bloqueo farmacológico de la recaptación de noradrenalina, restaura la consciencia en las ratas anestesiadas con sevoflurano. Tampoco, la microdialisis con noradrenalina en la corteza prefrontal favorece la educación anestésica. Estos hallazgos sugieren que la facilitación de la neurotransmisión noradrenérgica, por si sola no restaura la consciencia. La activación quimiogenética es una técnica, en la cual las neuronas han sido modificadas genéticamente para expresar un receptor químico acoplado a una proteína G (DREADD, receptor diseñado para ser activado exclusivamente por drogas de diseño o RASSL, receptor activado solamente por un ligando sintético) que se une a un ligando que es selectivo para ese receptor, que no tiene actividad biológica.

Una vez más, en ratones bajo anestesia general, la ablación genética o farmacológica de señales orexinérgicas retrasan la recuperación de la consciencia. Aunque la dosis de anestésico necesaria para producir inconsciencia no se modifica. Otro resultado que apoya la importancia

de las neuronas orexinérgicas en la educación, pero no en la inducción es, que la activación de estas neuronas promueve la emergencia en ratones anestesiados con isoflurano. (25)

En resumen, las vías ascendentes son importantes en la educación anestésica. Aunque se precisan más estudios que delimiten los neurotransmisores y las vías más importantes en esta fase de la anestesia general.

17.- ANATOMÍA MACROSCÓPICA LUGARES DE ACCIÓN

De los componentes de la anestesia, la amnesia y la inconsciencia se producen por un efecto sobre el cerebro, pero la inmovilidad en respuesta a un estímulo nociceptivo está facilitada por la acción de los anestésicos sobre la medula espinal. La amnesia y la inmovilidad de los anestésicos inhalatorios las medimos con el concepto de concentración alveolar mínima (MAC). En España muchos autores utilizan la abreviatura CAM. Definida como la concentración espirada de fármaco inhalatorio para la cual en el 50% de los individuos tendría un determinado efecto. La MAC es equivalente a la dosis efectiva 50 (ED50) de los fármacos intravenosos. El concepto de MAC nos permite comparar la potencia de los distintos fármacos inhalatorios. La MAC valora la inmovilidad en respuesta a un estímulo doloroso. La MAC-*awake* (despertar) valora el efecto de la amnesia-inconsciencia y suele ser un 30-40% del valor de la MAC. La MAC-BAR valora el bloqueo de todo tipo de respuesta adrenérgica ante el estímulo quirúrgico, suele ser 1,6 – 1,7 veces de la MAC. Los valores de la MAC varían con la edad, temperatura, opioides, etc. La memoria se pierde con concentraciones de inhalatorio menores que la MAC-*awake*. (4) (97)

A finales del siglo XX se realizaron trabajos de experimentación que han permitido profundizar en los conceptos de la MAC.

Rampil IJ et al, en 1993, realizaron el siguiente trabajo experimental: después de calcular la MAC de la rata en condiciones normales, aspiraban el cerebro y volvían a calcular la MAC, el valor de la misma no variaba tras la aspiración. Este resultado sugería el efecto sobre la medula espinal de los inhalatorios. La MAC para ocasionar inmovilidad en respuesta a un estímulo doloroso es la misma con o sin masa encefálica. Curiosamente este artículo cuando se envió al *Anesthesiology* fue rechazado inicialmente, lo mismo que había sucedido con el *Nature* de Frank y Lieb. Lo que evidencia lo arraigada que estaba la teoría unitaria lipídica. (3)

Antognini y Kien, en 1994, con un modelo experimental en cabras, que consistía en aislar la circulación cerebral de la del resto del organismo, llegaron a las mismas conclusiones que Rampil. Antes de iniciar la derivación circulatoria, calcularon la MAC de la cabra para el isoflurano, 1,3%. Durante la derivación circulatoria, la administración selectiva de

isoflurano al cerebro elevó la MAC para suprimir el movimiento ante un estímulo doloroso al 3%. Posteriormente, permitieron que el isoflurano llegase al resto de los órganos (incluida la médula espinal), la MAC descendió a los valores iniciales, 1,3%. Lo que implicaba la escasa importancia del efecto cerebral del isoflurano en la acción farmacológica de la inmovilidad ante un estímulo doloroso, y se infería la preponderancia del efecto sobre la médula espinal para abolir el movimiento. Posteriormente, con el mismo modelo experimental, se estudiaron los efectos del halotano y del tiopental. El halotano tiene también acción sobre la médula espinal. Con el tiopental observaron un efecto espinal en la supresión del movimiento ante un estímulo quirúrgico, pero significativamente menor que con el halotano. La acción sobre el cerebro del tiopental era más importante. (98)

En 1994, nuevamente Rampil, realizó investigaciones en ratas, llegando a las mismas conclusiones. Calculó la MAC de la rata en condiciones normales, y con posterioridad seccionó con hipotermia la médula espinal a nivel cervical. Tras la sección medular, la MAC del animal no se modificó con respecto a la de la rata integra. Está fue una nueva evidencia respecto que la inmovilidad ante un estímulo doloroso con los anestésicos inhalatorios está mediada por una acción espinal y no por una acción cerebral. (3)

En este sentido los trabajos pioneros y trascendentales de Rampil et al, Antognini et al y los posteriores de Matute et al han evidenciado que la pérdida de la consciencia o hipnosis tienen un mecanismo supra-espinal y la importancia de la médula espinal (asta ventral) como localización anatómica que explica la inmovilización que ocasionan los anestésicos inhalatorios. (99) (100) (101) (102)

En la amnesia están involucrados la sustancia reticular ascendente activadora, el hipocampo, la amígdala, el caudado y el putamen, y la corteza cerebral

Los potenciales evocados auditivos y sensoriales aportan información sobre las zonas anatómicas donde actúan los anestésicos inhalatorios, en una localización entre la corteza cerebral y el tronco encefálico. Siendo el tálamo, área integradora, la diana principal de los inhalatorios.

El tálamo es la estructura anatómica fundamental para conocer los efectos ocasionados por la hiperpolarización neuronal que sucede con la administración de los anestésicos inhalatorios. (103) (104). Las acciones de los anestésicos inhalatorios se desarrollan principalmente en las neuronas talámicas y en sus conexiones tálamo-corticales, siendo estas las causantes de la inconsciencia. (105) (106). Se ha demostrado que los efectos de los anestésicos inhalatorios en la hipnosis consisten en la interrupción de la llegada y salida de *información* (haces nerviosos) en el tálamo y el córtex. (107). Los efectos anestésicos, en la

función y eficacia de las conexiones neuronales entre el tálamo y las estructuras corticales, se han evidenciado a través de distintas técnicas.

Así, Liu X et al han utilizado la resonancia magnética. Según estos autores, la consciencia se divide en procesos de conocimiento e integración, que a nivel cortical y tálamo-cortical se desarrollan en lugares específicos y no específicos, es distinto el lugar anatómico de acción del anestésico dependiendo del grado de hipnosis en que se encuentra el enfermo, y predomina el área tálamo-cortical tanto a nivel específico, como no específico. En esta publicación se estudian ocho sujetos sanos que fueron sometidos a una anestesia general. Se utilizó la relación flujo de sangre oxigenada detectada con la resonancia nuclear magnética, como indicativo de funcionalidad neuronal. Se confirmó, que disminuía la transmisión tálamo-cortical a medida que la profundidad anestésica era mayor. En la transmisión talámica de la información las áreas no específicas están más preservadas (relacionadas con la transmisión de la sensibilidad) que las específicas (relacionadas con el lenguaje o la memoria auditiva), aunque están disminuidas en ambas, siendo por tanto la interrupción en la transmisión tálamo-cortical uno de los principales componentes de la hipnosis. (108) (109)

Vijayan et al, 2013, estudia el proceso de modificación de las ondas del EEG y su distribución cortical en las distintas áreas cerebrales durante la anestesia general en humanos, hasta llegar a un ritmo α en el EEG (frecuencia de ondas entre 8-13 HZ). Estas ondas discurren desde el lóbulo occipital hasta el lóbulo frontal, emergiendo un ritmo α frontal con un desplazamiento espacial de la actividad electroencefalográfica que se denomina anteriorización cerebral. También, este autor describe un modelo tálamo-cortical que sugiere un mecanismo de anteriorización subyacente. En este modelo de anteriorización se exponen dos acciones claves: la desaparición de los ritmos α en la zona occipital a raíz de la despolarización de las proyecciones posteriores desde los núcleos talámicos, y por el contrario, la hiperpolarización de los núcleos fronto-talámicos, produciendo la anteriorización. El tálamo cumple una función principal en la sincronización y enlentecimiento del EEG, siendo esto la base de la hipnosis durante el acto anestésico. La evolución hacia la sincronización a nivel cortical de manera progresiva durante los distintos estados de disminución de la conciencia ha sido estudiado por Li D et al en 2013. Describe que el mecanismo fundamental de los efectos de los distintos anestésicos es la sincronización de las ondas α y β . (110) (111)

En el área de la analgesia, tratamiento del dolor, es interesante la aportación experimental de Taylor et al, 2019, demostraron que la estimulación selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia gris peri-acueductal y del rafe dorsal producen analgesia profunda sin ansiedad. Lo que sugiere que estas neuronas peri-acueductales y del rafe

dorsal puede ser una diana para el estudio de nuevos fármacos analgésicos. La estimulación de las neuronas glutamatérgicas producía más ansiedad. (112)

18.- ANESTESIA MULTIMODAL, UNA TÉCNICA DE ANESTESIA BALANCEADA

La trascendencia de la epidemia opiácea en EEUU, y de los efectos colaterales de los opiáceos (depresión respiratoria, náuseas, vómitos, retención urinaria, íleo, estreñimiento, picores, etc.) ha llevado a la introducción de otras técnicas anestésica sin fármacos opiáceos (*anaesthesia free of opioids*) y a la anestesia multimodal. Los fundamentos farmacológicos de la anestesia multimodal son:

- La administración de varios fármacos anti-nociceptivos que actúan en distintas dianas de las vías de transmisión del dolor.
- La monitorización continua de los niveles de anti-nocicepción e inconsciencia.
- La utilización de los efectos sobre la sedación que tienen estos fármacos anti-nociceptivos, con el objetivo de disminuir las dosis de los fármacos hipnóticos y de los inhalatorios, que se administran para mantener al enfermo inconsciente.
- El tratamiento multimodal del dolor postoperatorio inmediato y domiciliario, sin opioides.

Por ello, vamos a describir las bases anatómicas, farmacológicas en que se fundamentan la anestesia multimodal. (113) (114) (115) (116) (117) (118)

18.1.- Fármacos antinociceptivos.

A)-Opioides (113) (114)

Los receptores opioides están localizados en la sustancia gris periacueductal, la médula espinal, la amígdala, el bulbo rostral ventral (localizado en la porción ventral y superior del bulbo), y la corteza, La unión de los opioides a los receptores interrumpe la transmisión de la información del dolor, disminuyendo la conductancia de los canales de calcio voltaje dependiente y la apertura de los canales de potasio rectificadores internos (*inward rectifying potassium channels*). Los canales de potasio rectificadores internos son un conjunto de canales de potasio dependientes de lípidos que conducen más potasio hacia dentro. La activación de los receptores opioides tiene dos efectos en la transmisión de la nocicepción:

- a) bloqueo de las entradas aferentes nociceptivas en la médula espinal.
- b) facilitación de la inhibición descendente de las entradas nociceptivas iniciadas en la sustancia gris periacueductal. Estas ramificaciones descendentes se originan en la sustancia gris periacueductal y se proyectan a la médula espinal con sinapsis en el bulbo rostral ventral.

Estos dos efectos de los opioides, disminuyen el procesamiento de la información nociceptiva. Por el contrario, los opioides en la amígdala disminuyen la percepción nociceptiva y los efectos emotivos de los estímulos dolorosos y nociceptivos. Estos múltiples efectos antinociceptivos de los opioides son, uno de los mecanismos implicados en la disminución el estado de alerta. También, los opioides disminuyen la consciencia a través de su acción inhibitoria en los circuitos colinérgicos del tronco encefálico, a nivel del núcleo del tegmento latero dorsal, del núcleo del tegmento pedunculopontino, la formación reticular de la protuberancia media, y el tálamo. (El tegmento pedunculopontino y el tegmento latero dorsal del tronco del encéfalo están localizados en la región posterior superior del tronco y son una región importante de ramificaciones colinérgicas excitatorias al tálamo y corteza). Los opioides facilitan las entradas colinérgicas (*inputs*) al nodo auricular, produciendo bradicardia y disminuyendo la respuesta simpática asociada a la nocicepción.

B)-**Ketamina.** (113) (114)

Aunque nos hemos referido a la ketamina con anterioridad, es interesante señalar su utilización clínica en el nuevo concepto de anestesia multimodal. Los efectos antinociceptivos de la ketamina son por su acción sobre los receptores NMDA, receptor de glutamato, localizados en las neuronas nociceptivas aferentes periféricas que tienen una sinapsis en el asta dorsal de la medula espinal. El glutamato es el más importante neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso. El bloqueo de los impulsos nociceptivos en esta unión impide la entrada de señales en la médula espinal. Las acciones de la ketamina sobre los receptores NMDA en la corteza y sobre las estructuras de alerta, contribuyen en las acciones antinociceptivas y en la disminución de la capacidad de estar alerta. La ketamina a dosis bajas actúa preferentemente en los receptores NMDA, y en las interneuronas inhibitorias GABAérgicas, (GABA es el más importante neurotransmisor inhibitorio del Sistema Nervioso Central), que producen desinhibición generalizada de las neuronas piramidales (las neuronas piramidales tienen forma de gota, son excitatorias y multipolares, están localizadas en la amígdala, hipocampo y corteza) y de la actividad excitatoria difusa de la corteza. Esta actividad se registra en el EEG como oscilaciones γ (25-30 Hz) y en la clínica con un despertar con alucinaciones. La ketamina a dosis elevadas también bloquea los receptores NMDA de las neuronas piramidales excitatorias, con múltiples localizaciones en el cerebro y sistema nervioso central. Pero, las dianas terapéuticas que explican la alteración en el despertar son las proyecciones o ramificaciones mediadas por el glutamato desde el núcleo parabraquial (localizado en protuberancia dorso-lateral, alrededor del pedúnculo cerebeloso superior) y la formación reticular desde la protuberancia al tálamo y al cerebro anterior basal (*basal forebrain*). Estas ramificaciones cuyo neurotransmisor es el glutamato son unas vías muy potentes excitatorias del despertar. Las altas dosis de ketamina inactivan estas vías excitatorias produciendo

inconsciencia, con registros en el EEG de ondas δ lentas (0,1-4 Hz) y alternando con oscilaciones γ (>25Hz). Con acciones muy similares a la ketamina se utiliza en clínica el sulfato de magnesio.

C-Sulfato de Magnesio. (113) (114) (115) (116) (117)

El sulfato de magnesio está indicado en el tratamiento de la preeclampsia grave, es un fármaco antihipertensivo y relajante muscular. Dosis excesivas de este fármaco producen bloqueo de la conducción aurículo-ventricular, bloqueo cardiaco y parada cardiaca. El sulfato de magnesio bloquea los canales de calcio y los receptores NMDA. Las propiedades antinociceptivas del sulfato de magnesio, similares a la ketamina, son por bloqueo a nivel de la médula espinal de los receptores de glutamina. Este mecanismo de acción es el fundamento de su utilización en la anestesia multimodal, para reducir la dosis de fármacos antinociceptivos. El sulfato de magnesio también potencia los efectos de los fármacos hipnóticos, al inhibir la glutamina del cerebro medio. Las dianas antinociceptivos e hipnóticos del sulfato de magnesio son las mismas de la ketamina.

D)-Dexmedetomidina. (114)

La dexmedetomidina y la clonidina son fármacos agonistas del receptor α_2 adrenérgico. El receptor α_2 adrenérgico es un subtipo de receptor acoplado a la proteína G. Es un receptor pre-sináptico. La dexmedetomidina se está usando, en la actualidad, en las unidades de cuidados intensivos, en la anestesia general multimodal, en las sedaciones etc. Sus efectos antinociceptivos están ubicados en dos localizaciones bien definidas. La dexmedetomidina facilita la actividad inhibitoria de los fascículos nociceptivos descendentes, activando las inter-neuronas inhibitorias que tienen sinapsis en el asta dorsal de la medula espinal. La sedación y la alteración de la consciencia que produce la dexmedetomidina es por su acción pre-sináptica disminuyendo la liberación de nor-adrenalina de las neuronas del locus coeruleus (localizado en la protuberancia), con ramificaciones, que se proyectan al cerebro anterior basal (*basal forebrain*, área de la corteza localizada en la base del lóbulo frontal, es una localización con importantes ramificaciones excitatorias colinérgicas al tálamo y la corteza), núcleo intralaminar del tálamo, y al área preóptica del hipotálamo y de manera difusa la corteza cerebral. La disminución de la liberación de noradrenalina en el área preóptica del hipotálamo anula la inhibición las proyecciones inhibitorias GABAérgicas y galaninérgicas (neuropéptido neurotransmisor la galanina) a los núcleos de alerta del cerebro medio y protuberancia. Las acciones de la dexmedetomidina en estas cuatro dianas disminuyen el despertar al disminuir los *inputs* excitatorios adrenérgicos al área preóptica del hipotálamo, el tálamo, el cerebro anterior basal, y la corteza. El EEG de los actos anestésicos realizados con dexmedetomidina, con dosis bajas, muestran oscilaciones intermitentes de los husos (*spindle oscillations* se observan en la fase no REM del sueño) de

una frecuencia de 9-15 Hz, y oscilaciones lentas δ (0,1-4 Hz). Con dosis elevadas de dexmedetomidina solo se visualizan ondas δ en el EEG. (Brown E N et al. 2018).

E)-Fármacos anti inflamatorios no esteroideos. (114)

Los AINES (fármacos anti inflamatorios no esteroideos) suprimen la síntesis de prostaglandinas en la inflamación y tienen efectos antinociceptivos. Estos efectos antinociceptivos y antiinflamatorios son por la acción de los AINES inhibiendo la actividad de las isoformas 1 y 2 de la ciclooxigenasa. Está inhibición de las enzimas de la ciclooxigenasa impide la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas y por lo tanto la producción de mediadores inflamatorios nociceptivos.

F)-Lidocaína.(113) (117)

La lidocaína tiene efectos antinociceptivos al bloquear los canales de sodio y el “*priming*” de los neutrófilos. La respuesta a una lesión tisular incluye la degranulación de los neutrófilos que aumentan la respuesta inflamatoria. La lidocaína tiene un efecto de regulación a la baja, *downregulation*, de la degranulación de los neutrófilos. Es un efecto mediado por una proteína G, que impide la amplificación de la respuesta inflamatoria. También, se piensa que este efecto analgésico de la lidocaína es por bloqueo de los receptores NMDA y/o de glicina en las neuronas de los circuitos del tronco encefálico que regulan la consciencia y en la amígdala, disminuyendo la transmisión nociceptiva y facilitando la sedación.

18.2.- Fármacos hipnóticos.

El sevoflurano y el propofol, a los cuales nos hemos referido con anterioridad, son los fármacos hipnóticos más utilizados en la práctica clínica anestesiológica. El receptor principal de ambos es el GABA-A, sinapsis de las inter-neuronas inhibitorias en las neuronas piramidales de la corteza, tálamo, tronco encefálico, estriado y médula espinal. El sevoflurano también actúa sobre otros receptores, (ver apartados anteriores), NMDA, canales de potasio, etc. En el EEG se registran ondas lentas δ y α (8-12 Hz). Las ondas lentas δ son consecuencia de la hiperpolarización del tálamo y la corteza, por la inhibición directa de las neuronas piramidales en la corteza y en los núcleos del tálamo. También, son debidas a la disminución de las entradas excitatorias del tronco encefálico a la corteza y tálamo, por su acción sobre las sinapsis del GABA de área preóptica del hipotálamo a los centros de alerta del cerebro medio y protuberancia. Estas oscilaciones lentas son incoherentes y se alternan con registros en la corteza con actividad “*spiking*” (*highly phase-limited spiking activity*). Las ondas α se registran en la frente y representan actividad coherente entre el cortex y el tálamo. El sevoflurano a concentraciones superiores a una MAC muestra registros en el EEG de ondas θ (4-8 Hz), que evidencian una inconsciencia más profunda. (103)

19.- RESUMEN

En esta apasionante descripción de los mecanismos de acción de los anestésicos nos parece conveniente finalizar con lo reseñado en 1994 por Lieb y Frank en la revista Nature, en el artículo “*Molecular and celular mechanisms of general anesthesia*”: “*General anesthetics are much more selective than is usually appreciated and may act by binding to a small number of targets in the central nervous system*” y “*We highlighted the importance of a few targets including GABA A receptors, glycine receptors, NMDA receptors and anesthetic-activated potassium channels*”. (44)

Los componentes del estado anestésico se producen a través de la acción de los fármacos en distintos lugares anatómicos del sistema nervioso central. Un fármaco puede originar los distintos componentes de la anestesia a través de su acción en distintas dianas moleculares. En los anestésicos inhalatorios son los canales iónicos. Los canales iónicos son proteínas que regulan el flujo de iones a través de la membrana citoplasmática. Estos canales iónicos, lugar de acción de los anestésicos inhalatorios, se incluyen en la familia de receptores de neurotransmisores con bucle de cisteína (canales nicotínicos de acetilcolina, canales de serotonina tipo 3 (5HT3), canales de ácido γ -aminobutírico GABA-A y canales de glicina), y la familia de receptores de glutamato, que se activan por el N-metil-D-aspartato (NMDA) o por el α -amino-3-hidroxi-5metil-4-ácido isoxazolepropionico (AMPA). También, actúan en canales iónicos voltaje-dependientes de potasio, sodio y calcio, aunque con dosis superiores a las utilizadas habitualmente en la práctica anestésica. La teoría más aceptada consiste en pensar que los anestésicos inhalatorios aumentan la actividad de los canales post-sinápticos inhibitorios (GABA-A y glicina) e inhiben la actividad excitatoria sináptica (receptores nicotínicos, receptores de serotonina y receptores de glutamato). Los anestésicos probablemente actúan sobre muchos receptores, pero algunos son más relevantes en el estado anestésico.

Definir la inmovilidad y la amnesia, como componentes del estado anestésico, y describir los posibles circuitos neuronales implicados en la anestesia, han sido los objetivos de investigación en los últimos años.

20.- BIBLIOGRAFÍA

- 1- Gilsanz F. Autoexperimentación en Anestesia, Analgesia y Reanimación. Fundación Grümenthal Pharma. Canal Estrategia Editorial. 2019.
- 2- Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris RA, Homanics GE, Kendig J, Orser B, Raines DE, Rampil IJ, Trudell J, Vissel B, Eger EI. Inhaled anesthetics and

- immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg.* 97(3); 718-740: 2003
- 3- Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology.* 80(3); 606-610:1994.
 - 4- Eger EI II; Koblin DD, Harris A, Kending JJ, Pohorille A, Halsey MJ, Trudell JR. Hypothesis. Inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites. *Anesth. Analg* 84; 915-918: 1997.
 - 5- Gilsanz F, Guasch E, Flores M, Chamorro E, Tamayo E. Anestesia General Inhalatoria. En *Anestesiología, Medicina Crítica y Emergencias.* Tamayo E. Universidad de Valladolid. 2019. pág. 47-57.
 - 6- Eger EI II, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. The pharmacology of inhaled anesthetics. The distinguished professor program. 2002.
 - 7- Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of action of inhaled anesthetics. *N Engl J Med.* 348(21):2110-24:2003.
 - 8- Lin T, Smith T, Pinnock C. *Fundamentals of Anaesthesia.* Fourth Edition. Cambridge University Press. 2016.
 - 9- Lundy JS. Balanced anesthesia. *Minn Med.* 9; 399-404: 1926.
 - 10- Gilsanz F. Nuevos conceptos en anestesia general balanceada. IX Jornadas de Anestesiología y Monitorización. 2002. Págs. 58-85.
 - 11- Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med,* 363;2638-2650:2010.
 - 12- Urban BW. The site of anesthetic action. En *Modern Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology.* Springer. 2008; 182:30-53.
 - 13- Son Y. Molecular mechanisms of general anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 59(1); 3-8:2010.
 - 14- Diao S, Ni J, Shi X, et al. Mechanisms of action of general anaesthetics. *Front Biosci.* 19; 747-57: 2014.
 - 15- Hao X, Ou M, Zhang D, Zhao W, Yang Y, Liu J, Yang H, Zhu T, Li Y, Zhou C. The effects of general anesthetics on synaptic transmission. *Current Neuropharmacology* 18; 936-965: 2020
 - 16- Hemmings HC Jr, Akabas MH, Goldstein PA, Trudell JR, Orser BA, Harrison NL. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci.* 26; 503-510:2005.

- 17- Orser BA, Canning KJ, Macdonald JF. Mechanisms of general anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 15: 427-433:2002.
- 18- Solt K, Forman SA. Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 20; 300-305: 2007.
- 19- Sirois JE, Lynch C, Bayliss DA. Convergent and reciprocal modulation of a leak K⁺ current and I_h by an inhalational anaesthetic and neurotransmitters in rat brainstem motoneurons. *J Physiol (Lond)* 541;717-729:2002.
- 20- Patel AJ, Honore E, Lesage F, Fink M, Romey G, Lazdunski M. Inhalational anesthetics activate two pore -domain background K⁺ channels. *Nat Neurosci* 2; 422-6: 1999.
- 21- Lazarenko RM, Willcox SC, Shu S, Berg AP, Jevtovic-Todorovic V, Talley EM, Chen X, Bayliss DA. Motoneuronal TASK channels contribute to immobilizing effects of inhalational general anesthetics. *J Neurosci*. 30;7691-7704:2010.
- 22- Antkowiak B, Rudolph U. New insights in the systemic and molecular underpinnings of general anesthetic actions mediated by gamma aminobutyric acid A receptors. *Curr Opin Anesthesiol*. 29; 447-453: 2016.
- 23- Franks NP. Molecular targets underlying general anesthesia. *Br J Pharmacol*. 147 suppl 1: S72-81:2006.
- 24- Hemmings HC Jr. Sodium channels and the synaptic mechanisms of inhaled anaesthetics. *Br J Anaesth*.103; 61-69: 2009.
- 25- Hemmings HC Jr, Riegelhaupt PM, Kelz MB, Solt K, Eckenhoff RG, Orser BA, Goldstein PA. Towards a comprehensive understanding of anesthetic mechanisms of action: A decade discovery. *Trends Pharmacol Sci*. 40(7)464-481:2019.
- 26- Cheng VY, Martin LJ, Elliott EM, Kim JH, Mount HT, Taverna FA et al. Alpha5 GABA-A receptors mediate the amnestic but not the sedative hypnotic effects of the general anesthetic etomidate. *J Neurosci* 26;3713-20:2006.
- 27- Caracos VB, Newell JG, You-Ten KE, Elliott EM, Rosahl TW, Walford KA et al. Selective enhancement of tonic GABAergic inhibition in murine hippocampal neurons by low concentrations of the volatile anesthetic isoflurane. *J Neurosci*. 24;8454-8:2004.
- 28- Mckernan RM, Whiting PJ, Which GABA-A receptor subtypes really occur in brain? *Trends Neurosci*. 19; 139-143:1996.
- 29- Perouansky M. The Overton in Meyer-Overton: a biographical sketch commemorating the 150th anniversary of Charles Ernest Overton's birth. *Br J Anaesth*. 114(4); 537-541:2015.

- 30- Missner A, Pohl P. 110 years of the Meyer-Overton rule: predicting membrane permeability of gases and other small compounds. *Chem Phys Chem*. 10 (9-10); 1405-1414: 2009.
- 31- Bernard C. *Lecons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie*. Librairie J B Bailliére et Fils. 1875.
- 32- Meyer K. Contributions to the theory of narcosis. *Trans. Faraday Soc.* 33; 1062-1064:1937.
- 33- Leake CD. Claude Bernard and anesthesia. *Anesthesiology*. 35;112-113: 1971.
- 34- Mullins LJ, Gaffey CT. The despolarization of nerve by organic compounds. *Proc Soc Exp Biol Med*. 85; 144-149: 1954. -Pauling L. A molecular theory of general anesthesia. *Science*.134:15-21:1961.
- 35- Miller SA. A theory of general anesthetics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 134;1515-1524:1961.
- 36- Trudell JR. A unitary theory of anesthesia based on lateral phase separations in nerve membranes. *Anesthesiology*. 105; 1016-1026: 1977.
- 37- Miller KW, Paton WD, Smith RA, Smith EB. The pressure reversal of general anesthesia and the critical volume hypothesis. *Mol Pharmacol*.9;131-143:1973.
- 38- Koblin DD, Chortkoff BS, Laster Mj et al. Polyhalogenated and perffluorinated compounds that disobey the Meyer-Overton hypothesis. *Anesth Analg* 79; 1043-48:1994.
- 39- Urban BW, Bleckwenn M, Barann M. Interactions of anesthetics with their targets:non-specific , specific or both ?. *Pharmacol Ther* 111;729-770: 2006.
- 40- Eger EI II, Halsey MJ, Harris RA, Koblin DD, Pohorille A, Sewell J, Sonner JM, Trudell JR. Hypothesis: Volatile anesthetics produce immobility by acting on two sites approximately five carbon atoms apart. *Anesth Analg* 88; 1395-1400: 1999.
- 41- Henderson VE. The present status of the theories of narcosis. *Physiol Rev*.10;171-220:1930.
- 42- Harris TAB. *The mode of action of anesthetics*. Williams and Wilkins. Baltimore. 1951.
- 43- Franks NP, Lieb WR. Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*. 300; 487-93: 1982.
- 44- Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*. 367; 607-614:1994.
- 45- Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci*. 5;709-720:2004.

- 46- Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal: *Nat Rev Neurosci*.9;370-386:2008.
- 47- Franks N, Lieb W. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature*.310 ;599-601:1984.
- 48- Moss G, Franks N, Lieb W. Modulation of the general anesthetic sensitivity of a protein: a transition between two forms of firefly luciferase. *Proc Natl Acad Sci*. 88(1);134-138:1991.
- 49- Franks NP, Lieb W. Seeing the light: protein theories of general anesthesia. *Anesthesiology*. 101(1);235-237:2004.
- 50- Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol*. 147 (S1); S72-S81: 2008.
- 51- Frank NP, Lieb WR. Stereospecific effects of inhalational general anesthetics optical isomers on nerve ion channels. *Science*. 254:427-430:1991.
- 52- Frank NP. The unfolding story of how general anesthetic act. En *The Wondrous Story of Anesthesia*. Edmond I Eger II, Lawrence J Saidman, Rod N Westhorpe Editors. Springer New York. 2014. Pág. 597-608.
- 53- Rehberg B, Xiao YH, Duch DS. Central nervous system sodium channels are significantly suppressed at clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 84; 1223-33: 1996.
- 54- Frenkel C, Urban BW. Human brain sodium channels as one of the molecular target sites for the new intravenous anaesthetic propofol (2, 6 diisopropylphenol). *Eur J Pharmacol*. 208; 5-77: 1991.
- 55- Ouyang W, Wang G, Hemmings HC Jr. Isoflurane and propofol inhibit voltage – gated sodium channels in isolated rat neurohypophysal nerve terminals. *Mol Pharmacol*. 64; 373-81: 2003.
- 56- Hirota K, Lambert DG. Intravenous anaesthetic agents inhibit dihydropyridine binding to L-type voltage-sensitive Ca²⁺ channels in rat cerebrocortical membranes. *Br J Anaesth* 7; 248-53: 1996.
- 57- Tamargo J, Caballero R, Gómez R et al. Pharmacology of potassium channels. *Cardiovasc Res*. 62; 9-33: 2004.
- 58- Friederich P, Urban BW. Interaction of intravenous anesthetics with human neuronal potassium currents in relation to clinical concentrations. *Anesthesiology* 91;1853-60: 1999.

- 59- Kawano T, Oshita S, Takahashi A et al. Molecular mechanisms of the inhibitory effects of propofol and thiamylal on sarcolemmal adenosine triphosphate sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 100; 338-46: 2004.
- 60- Medhurst AD, Rennie G, Chapman CG et al. Distribution analysis of human two pore domain potassium channels in tissues of the central nervous system and periphery. *Brain Res Mol Brain Res.* 86; 101-14: 2001.
- 61- Hille B. Ion channels of excitable membranes. 3^a Edition. Sinauer Associates Inc., Sunderland. MA. 2001.
- 62- Pavel MA, Peterson EN, Wang H, Lerner RA, Hansen SB. Studies on the mechanisms of general anesthesia. Mendeley Data <http://dx.doi.org/10.17632/rgsgbbyrws>. Deposited 16 may 2020.
- 63- Kopp Lugli A, Yost CS, Kindler CH: Anaesthetics mechanisms: Update on the challenge of unravelling the mystery of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 26; 807-20:2009.
- 64- Weinrich M, Worcester DL. The actions of volatile anesthetics: A new perspective. *Acta Crystallogr D Struct Biol.* 4; 1169-1177; 2018.
- 65- Patel AJ, Honore E. Anesthetic sensitive 2P domain K channels. *Anesthesiology.* 95; 1013-1021:2004.
- 66- Flood P, Ramirez-Latorre J, Role L. Alpha 4 beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha 7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *Anesthesiology.* 86; 859-65: 1997.
- 67- Pearse RA. General anesthetic effects on GABA-A receptors. En *Neural Mechanisms of Anesthesia*. Edited by Antognini JF, Carstens EE, Raines DE. New Jersey. Human Press. 2003. pág. 265-82.
- 68- Olsen RW, Sieghart W. GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology.* 56; 141-48: 2009.
- 69- Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci.* 5; 709-20: 2004.
- 70- Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, O'Meare GF, Haythornthwaite A, Newman RJ et al. Sedation and anesthesia mediated by distinct GABA-A receptors isoforms. *J Neurosci* 23; 8608-17: 2003.
- 71- Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brünig I, Benson JA, Fritschy JM et al. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid (A) receptors subtypes. *Nature* 401; 796-800: 1999.

- 72- Maconochie DJ, Zempel JM, Steinbach JH. How quickly can GABA-A receptors open? *Neuron* 12; 61-71: 1994.
- 73- Collinson N, Kuenzi FM, Jarolimek W, Maubach KA, Cothliff R, Sur C et al. Enhanced learning and memory and altered GABAergic synaptic transmission in mice lacking the alpha 5 subunit of the GABA A receptor. *J Neurosci.* 22; 5572-80: 2002.
- 74- Semyanov A, Walker MC, Kullmann DM, Silver RA. Tonically active GABA A receptors: modulating gain and maintaining the tone. *Trends Neurosci.* 27: 262-269: 2004.
- 75- Orser BA, McAdam LC, Roder S, MacDonald JF. General anaesthetics and their effects on GABA-A receptor desensitization. *Toxicol Lett* 100-101; 217-24: 1998.
- 76- Bai D, Zhu G, Pennefather PS, Jackson MF, MacDonald JF, Orser BA. Distinct functional and pharmacological properties of tonic and quantal inhibitory postsynaptic currents mediated by gamma aminobutyric acid (A) receptors in hippocampal neurons. *Mol Pharmacol* 59;814-824: 2001.
- 77- Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, Kolchine VV, Krasowski MD, Finn SE et al. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA A and glycine receptors. *Nature* 383; 385-9: 1997.
- 78- Crestani F, Keist R, Fritschy JM, Benke D, Vogt K, Prut L et al. Trace fear conditioning involves hippocampal alpha 5 GABA A receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 99; 8980-5: 2002.
- 79- Lin LH, Chen LL, Harris RA. Enflurane inhibits NMDA, AMPA, and kainite induced currents in *Xenopus* oocytes expressing mouse and human brain mRNA. *FASEB J* 7;479-85:1993.
- 80- MacIver MB, Mikulec AA, Amagasu SM, Monroe FA. Volatile anesthetics depress glutamate transmission via presynaptic actions. *Anesthesiology.* 85; 823-34:1996.
- 81- Cheng G, Kendig JJ. Enflurane directly depresses glutamate AMPa and NMDA currents in mouse spinal cord motor neurons independent of actions on GABA-A or glycine receptors. *Anesthesiology.* 93;1075-84:2000.
- 82- Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, Biggio G et al. International Union of Pharmacology. XV Subtypes of gamma-aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev.* 50;291-293:1998.
- 83- Ouyang W, Hemmings HC Jr. Depression by isoflurane of the action potential and underlying voltage-gated ion currents in isolated rat neurohypophysial nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther* 312;801-8: 2005.

- 84- Suzuki T, Koyama H, Sugimoto et al. The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5 – hydroxytryptamine 3 receptors expressed in xenopus oocytes. *Anesthesiology*.86; 699-704:2002.
- 85- Barann M, Meder W, Dorner Z et al. Recombinant human 5-HT3A receptors in outside –out patches of HEK 293 cells: basic properties and barbiturate effects. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 362; 255-265:2000.
- 86- Parker RM, Bentley KR, Barnes NM. Allosteric modulation of 5-HT3 receptors focus on alcohols and anaesthetic agents. *Trends Pharmacol Sci*. 17; 95-99: 1996.
- 87- Jenkins A, Franks NP, Lieb WR. Actions of general anaesthetics on 5-HT3 receptors in N1E-115 neuroblastoma cells. *Br J Pharmacol* 117;1507-15.
- 88- Rampil IJ, Laster MJ, Eger EI, Ondansetron does not alter isoflurane MAC in rats. *Anesthesiology* 95; 562-564: 2001.
- 89- Urban BW. Current assessment of targets and theories anaesthesia. *Br J Anaesth*. 89(1); 167-83: 2002.
- 90- Arhem P et al. Mechanisms of anesthesia: Towards integrating network, cellular and molecular level modelling. *Neuropsychopharmacology*. 28; S40-S47: 2003
- 91- John ER, Prichep LS. The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology*. 102(2);447-471:2005.
- 92- Mashour G. Cognitive unbinding: A neuroscientific paradigm of general anesthesia and related states of unconsciousness. *Neurosci Biobehav Rev*. 37(10, pt 2) 2751-9: 2013.
- 93- Hameroff S, Penrose R. Consciousness in the universe: A review of the ‘Orch OR’ theory. *Phys Life Rev* 11; 39-78: 2014.
- 94- Hameroff SR. Anesthetic action and “quantum consciousness”. A match made in olive oil. *Anesthesiology*. 129(2); 228-231: 2018.
- 95- Li N, Lu D, Yang L, Tao H, Xu Y, Wang C, Fu L, Liu H, Chummum Y, Zhang S. Nuclear spin attenuates the anesthetic potency of xenon isotopes in mice: Implications for the mechanisms of anesthesia and consciousness. *Anesthesiology*. 129;271-7: 2018.
- 96- Mashour G. Cognitive unbinding: A neuroscientific paradigm of general anesthesia and related states of unconsciousness. *Neurosci Biobehav Rev*. 37(10, pt 2) 2751-9: 2013.
- 97- Hendrickc JF, Eger EI II, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg* 107; 494-506: 2008.

- 98- Antognini JF, Wang XW, Carstens E. Isoflurane action in the spinal cord blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology*. 92(2);559-566:2000.
- 99- Matute E, López García JA. Characterization of sevoflurane effects on spinal somatomotor nociceptive and non-nociceptive transmission in neonatal rat spinal cord: an electrophysiological study in vitro. *Neuropharmacology*. 44(6);811-816:2003.
- 100- Matute E, Alsina E, Roses R, Blanc G, Pérez-Hernandez C, Gilsanz F. Inhalation bolus of sevoflurane versus bolus remifentanyl for controlling haemodynamic responses to surgical stress during major surgery. A prospective randomized trial. *Anesth Analg* 94;1217-1222:2002.
- 101- García Fernández J, Parodi E, García P, Matute E, Gómez A, Cediél R, Gilsanz F. Clinical actions of subarachnoid sevoflurane administration in vivo. A study in dogs. *Brit J Anaesth*. 95;530-534:2005.
- 102- Guerrero JL, Matute E, Alsina E, del Blanco B, Gilsanz F. Response entropy changes after noxious stimulus. *Journal Clinical Monitoring and Computing*. 26;171-175:2012.
- 103- Kim SP, Hwang E, Kang JH, Kim S, Choi JH. Changes in the thalamocortical connectivity during anesthesia-induced transitions in consciousness. *Neuroreport*. 23(5);294-298:2012.
- 104- Bonhomme V, Boveroux P, Hans P, Brichant JF, Vanhaudenhuyse A, Boly M et al. Influence of anesthesia on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate, and brain functional connectivity. *Curr Opin Anaesthesiol*. 24(5); 474-479:2011.
- 105- Alkire MT, Miller J. General anesthesia and the neural correlates of consciousness. *Prog Brain Res*.150; 229-597:2005.
- 106- Ward LM. The thalamic dynamic core theory of conscious experience. *Conscious Cogn*. 20(2);464-486:2011.
- 107- Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science*. 322(5903);876880: 2008.
- 108- White NS, Alkire MT. Impaired thalamocortical connectivity in humans during general anesthetic induced unconsciousness. *Neuroimage*. 19(2 Pt 1); 402-411:2003.
- 109- Liu X, Lauer KK, Ward BD, Li SJ, Hudetz AG. Differential effects of deep sedation with propofol on the specific and non specific thalamocortical systems: a functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology*. 118(1); 59-69:2013.
- 110- Li D, Voss LJ, Sleight JW, Li X. Effects of volatile anesthetic agents on cerebral cortical synchronization in sheep. *Anesthesiology*. 119(1);81-88:2013.

- 111- Eger EI II, Raines DE, Shafer SL, Hemmings HC Jr, Sonner JM. Is a new paradigm needed to explain how inhaled anesthetics produce immobility? *Anesth Analg* 107; 832-48: 2008
- 112- Taylor NE, Pei J, Zhang J, Vlasov KY, Davis T, Taylos E, Weng FJ, Dort CJV, Brown EN. The role of glutamatergic and dopaminergic neurons in the periaqueductal gray/dorsal raphe: Separating analgesia and anxiety. *E Neuro.org* <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0018-18.2019>. 1-14.
- 113- Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multinodal general anesthesia: Theory and practice. *Anesth Analg.* 127;1246-1258:2018.
- 114- Shuttler J, Schwilden H. *Modern Anesthetics*. Berlin. Springer Verlag 2008. p 13-5.
- 115- Hendrickc JF, Eger EI II, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg* 107; 494-506: 2008.
- 116- Lake APJ. Balanced anaesthesia 2005: Avoiding the transitions from acute to chronic pain. *South Afr J Anaesth Analg.* 11;14-18:2005.
- 117- Volkow ND. The role of science in the opioid crisis. *N Engl J Med.* 377:1798:2013.
- 118- Mulier J. Opioid free general anesthesia: a paradigm shift? *Rev. Esp Anesthesiol Reanim* 64; 427-430: 2017.