

# Perspectivas actuales del rol de la anestesia en los trastornos del sueño postoperatorio

## Sleep disorders and anesthesia: An actual perspective

Diana Florea<sup>1\*</sup>, María C. Allen<sup>2</sup>, Karime Herrera<sup>2</sup>, Andrei Florea<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Neurología, Hospital de Carabineros de Chile.

<sup>2</sup> Servicio de Anestesiología, Hospital Padre Hurtado.

<sup>3</sup> Interno de Medicina, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo.

Fecha de recepción: 10 de mayo 2021 / Fecha de aceptación: 25 de agosto de 2021

### ABSTRACT

Current perspectives on the role of anesthesia in postoperative sleep disorders. Postoperative sleep disorders are attributed to different causes, such as surgical stress, pain, drugs, environmental factors typical of critical patient units and they can cause serious effects that will affect surgical results. Mainly, a decrease in the deep and REM sleep stages is observed in the first two postoperative days with a significant rebound of REM sleep between days two and five, a period in which most of the postoperative complications are also observed. Anesthesia has a minor role in the appearance of sleep disorders, and this depends on the type of anesthesia. General anesthesia induces a desynchronization of the circadian rhythm and is related to a higher incidence of postoperative sleep disorders than regional anesthesia. The magnitude and type of disorders depends on the different types of anesthetics, the mechanism of action on the central nervous system level, the dose used and the time of day in which it is administered, as well as the patient's own conditions such as age or comorbidities. A better understanding of the relationship between anesthesia and the circadian rhythm can have a significant impact on the postoperative recovery of patients.

**Key words:** Circadian rhythm, sleep disorders, anesthesia.

### RESUMEN

Los trastornos del sueño posoperatorio pueden causar efectos graves, que afectan los resultados quirúrgicos y se atribuyen al estrés quirúrgico, al dolor, a los fármacos y a factores ambientales propios de las unidades de paciente crítico. Principalmente se observa disminución de las etapas de sueño profundo y REM en los primeros dos días postoperatorios con importante rebote del REM entre el día dos y cinco, período en el cual también se observan la mayoría de las complicaciones posquirúrgicas. El rol de la anestesia en la aparición de los trastornos del sueño es menor y depende del tipo de anestesia empleado. La anestesia general induce desincronización del ritmo circadiano y se relaciona a mayor incidencia de trastornos del sueño posoperatorio que la anestesia regional. La magnitud y el tipo de alteraciones depende de los diferentes tipos de anestésicos, del mecanismo de acción a nivel de sistema nervioso central, de la dosis empleada y del momento del día en el cual se administra, además de condiciones propias del paciente como edad o comorbilidad. Existe gran interés en comprender mejor la relación entre la anestesia y el ritmo circadiano ya que eso puede tener importante impacto en la recuperación postoperatoria de los pacientes.

**Palabras clave:** Ritmo circadiano, anestésicos, anestesia, postoperatorio, trastornos del sueño.

daflorea1@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-5523-9727>

## Introducción

Los trastornos del sueño y las alteraciones del ritmo circadiano son extremadamente prevalentes en el período posoperatorio y tienen múltiples etiologías dependiendo de factores relacionados al paciente, a la cirugía en sí, a la anestesia, así como a factores ambientales. Estos trastornos pueden causar graves efectos que afectan los resultados quirúrgicos y deterioran el pronóstico del paciente, como fatiga postoperatoria, ansiedad, delirio, aumento de la sensibilidad al dolor, alteraciones que a su vez pueden perpetuar el trastorno del sueño a largo plazo.

## Sueño normal y mecanismos reguladores

El sueño es un estado natural complejo y dinámico, que sigue una periodicidad circadiana de aproximadamente 24 h en el adulto. Es un proceso evolutivo que comienza en etapa prenatal y los cambios que sufre su estructura a lo largo de la vida están gobernados por factores genéticos, constitucionales y ambientales.

El sueño nocturno es dinámico y ocurre en varios ciclos de  $90 \pm 20$  minutos de duración, cada ciclo constituido por una secuencia de diferentes etapas. La Academia Estadounidense de Medicina del Sueño (AASM) diferencia dos estados, el estado de sueño de movimientos oculares rápidos o MOR y el estado sin movimientos oculares rápidos o NMOR. Este último se divide en 3 etapas, desde N1 o sueño superficial a N3 o sueño profundo. A lo largo de la noche hay varios ciclos de sueño en los que se alternan ambos estados NMOR y MOR. Para identificar las etapas del sueño se requiere la monitorización de la actividad cerebral mediante electroencefalograma, de los movimientos oculares mediante electrooculograma y del tono muscular con electromiograma de superficie. La representación gráfica de la cronología de las diferentes etapas del sueño se conoce como hipnograma.

En los últimos años se ha avanzado en la definición de los circuitos clave que regulan el sueño y vigilia, pero muchas preguntas fundamentales siguen aún sin respuesta. En este proceso intervienen múltiples sistemas que interactúan entre sí, pero básicamente se reconocen dos mecanismos importantes: uno que favorece la vigilia, denominado proceso circadiano del despertar (proceso C) y el otro que se contrapone y favorece el sueño, denominado homeostasis del sueño (proceso S).

## El mecanismo circadiano

Este proceso depende del núcleo supraquiasmático (NSQ), localizado en el hipotálamo anterior. Este núcleo posee un mecanismo intrínseco, genéticamente determinado que actúa como un reloj o marcapaso circadiano y que se modula con el ciclo luz-oscuridad. La luz percibida por las células ganglionares fotosensibles de la retina se transforma en impulsos nerviosos que llegan al NSQ y éste, a su vez, transmite su información a través de señales físicas (temperatura), neurales (conexiones selectivas del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático) y humorales (glucocorticoides y melatonina) a otras estructuras cerebrales que participan en la regulación del ritmo de sueño y vigilia[1]. Aparte de este marcapasos central, todos los

tejidos y órganos poseen su propio reloj circadiano (osciladores periféricos) cuyo ritmo es integrado y regulado por el NSQ. En conjunto, estos relojes son sistemas capaces de generar un orden temporal en las actividades del organismo, oscilan con un periodo regular y utilizan estas oscilaciones como referencia temporal interna para regular el ritmo biológico de muchas funciones corporales, como: dormir y despertar, descanso y actividad, temperatura corporal, presión arterial, gasto cardíaco, consumo de oxígeno y secreción de glándulas endocrinas.

La base bioquímica de la generación del ritmo circadiano se basa en un bucle de retroalimentación de transcripción-traducción de varios genes "reloj", un grupo de genes que controla la actividad circadiana en todos los seres vivos. En los mamíferos, estos genes incluyen elementos reguladores positivos Clock y Bmal1 y elementos negativos Período 1 (Per1), Período 2 (Per2), Período 3 (Per3) y Criptocromo 1 (Cry1) y 2 (Cry2). Los productos proteicos de estos genes interactúan para generar oscilaciones subcelulares de las proteínas PERIODO y CYPTOCHROME, que impulsan directamente los ritmos de salida en bioquímica, fisiología y comportamiento[2].

La actividad del NSQ si bien es autónoma, es modulada por sincronizadores (zeitgeber) externos, como la luz (regulador principal), hábitos sociales y por sincronizadores internos como la secreción de melatonina, cortisol y temperatura corporal. Muchos agentes, incluyendo fármacos, pueden ejercer un efecto de cambio en nuestros sistemas circadianos.

## El mecanismo homeostático

A su vez la transición entre vigilia y sueño está regulada por la cantidad de horas de vigilia acumulada, cuantas más horas pasa un individuo durmiendo, menor su necesidad de dormir. La base fisiológica de este proceso llamado deuda de sueño es la adenosina, un producto celular que se acumula con la activación metabólica (durante vigilia) y es el somnógeno más importante. Durante la vigilia, la acumulación de adenosina inhibe progresivamente las neuronas que contienen como neurotransmisor el ácido gammaminobutírico (GABA) del hipotálamo anterior y prosencéfalo basal. Estas neuronas son promotoras de la vigilia e inhibitorias del área ventral lateral preóptica (VLPO) hipotalámica. Es así como el VLPO se desinhibe, desencadenándose el sueño. La cafeína, un inhibidor de receptores de adenosina, interfiere con este mecanismo ejerciendo así su efecto despertador.

Las áreas cerebrales importantes durante el sueño se dividen en dos grupos, aquellas con influencia despertadora, activas durante la vigilia, como locus coeruleus (LC), rafe dorsal (DR), núcleo tuberomamilar (TMN) y prosencefalo basal y las activas principalmente durante el sueño como VLPO. Las interacciones entre estas áreas generan una red compleja y solo parcialmente comprendida aún, de circuitos excitatorios e inhibitorios que permiten finalmente la transición entre vigilia y sueño (en sus dos estados NMOR y MOR) y al revés.

Durante los diferentes estados del sueño se observan cambios en la actividad de los neurotransmisores en diferentes áreas cerebrales. En el sueño NMOR aumenta la actividad GABAérgica/galanina en el VLPO, se inhiben las neuronas histaminérgicas dentro del TMN, disminuye la actividad colinérgica (en tronco encefálico y prosencéfalo), noradrenérgica (en LC) y serotoninérgica (en DR).

La neurofisiología celular de la alternancia ultradiana del sueño MOR y NMOR se interpreta a través de un modelo de interacción recíproca entre las neuronas aminérgicas y colinérgicas de la unión mesopontina. Durante el sueño NMOR la inhibición aminérgica va decreciendo paulatinamente mientras la excitación colinérgica pontina aumenta progresivamente. En el comienzo del sueño REM se alcanza la supresión máxima de la inhibición aminérgica y la excitabilidad colinérgica llega a su máximo. El aumento de la actividad colinérgica del núcleo reticular pontis oralis estimula los núcleos tegmentales pedúnculo pontinos (TPP) y laterodorsales del tronco cerebral (TLD) dando lugar, por un lado, a la activación de un sistema inhibitor del tono muscular en la formación reticular bulbar (que produce la atonía muscular característica de esta etapa) y, por otro, a la activación talamocortical produciéndose los movimientos oculares rápidos y las ensoñaciones. Históricamente, las neuronas colinérgicas TPP y TLD se consideraban elementos clave del generador de sueño MOR, pero más recientemente, estas neuronas se ven como moduladores en lugar de elementos centrales[3].

A finales del siglo pasado se describió el sistema orexinérgico (o hipocretinérgico), constituido por un conjunto de grupos neuronales que sintetizan orexinas, localizados fundamentalmente en las regiones lateral, posterior y perifornical del hipotálamo, así como por los receptores específicos para estas sustancias. El sistema orexinérgico es un sistema complejo que recibe e integra múltiples señales locales y sistémicas de tipo neuronal, hormonal y metabólico[4] y tiene amplias proyecciones en el SNC especialmente a centros monoaminérgicos, como locus coeruleus, núcleo tuberomamilar, núcleos del rafe y área tegmental ventral. Actúa en la regulación de funciones vitales como conducta alimentaria, homeostasis energética, sistemas de recompensa, cognición, ánimo, pero su principal rol está en la regulación del ciclo sueño-vigilia, promoviendo la mantención de la vigilia.

### **Similitudes y diferencias entre sueño y anestesia general**

El sueño es un estado natural de inconciencia, al cual se llega debido al control homeostático y a la variación circadiana, en cambio la anestesia general es un estado de inconciencia inducido por fármacos y es independiente de influencias homeostáticas y circadianas.

El sueño se interrumpe fácilmente por factores ambientales o fisiológicos, pero éstos no afectan a la anestesia. Cuando el sueño cumplió su función restaurativa el individuo despierta, en cambio el despertar desde la anestesia requiere la eliminación del fármaco que la produce.

El sueño es un estado no homogéneo constituido por etapas distintas, despertares periódicos, cambios posturales, mientras que, a pesar de que su profundidad puede variar, la anestesia es relativamente homogénea.

Ambos procesos, sueño y anestesia, involucran algunos mecanismos neurofisiológicos comunes ya que algunas vías neurales que participan en el sueño se activan por ciertos fármacos anestésicos y un mayor conocimiento de estas vías ha proporcionado nuevos conocimientos sobre los mecanismos de sedación y anestesia. El VLPO inhibe las regiones cerebrales que promueven la vigilia y estas vías inhibitorias VLPO son pobladas por neuronas GABA-érgicas. Su acción se replica por

sedantes (como los benzodiazepinas) y varios inductores (como Propofol), que estimulan los mismos receptores diana. Se plantea que las vías neurales del sueño y vigilia son utilizadas por agentes anestésicos en la producción del estado anestésico, y la desconexión de la transferencia de información en el sistema nervioso central es uno de los mecanismos esenciales de inconciencia inducida por la anestesia general. Sin embargo, las ratas cuyo VLPO fue lesionado, a pesar de quedar privadas de sueño, todavía son susceptibles a muchos anestésicos. Eso sugiere que, aunque puede haber cierta superposición de las vías neuronales para sueño y anestesia, no ha sido demostrado en forma concluyente que los anestésicos actúan únicamente a través de los sistemas endógenos de control del sueño[5].

Akeju y Brown proponen que la anestesia general es neurofisiológicamente distinta del sueño, porque los cambios en los patrones de EEG dependen del agente anestésico y algunos agentes producen patrones de EEG diferentes del sueño[6].

Otra información relevante sobre las diferencias entre sueño y anestesia se obtuvo estudiando el papel que juega la orexina en el mantenimiento de la vigilia. Durante la anestesia general su producción estaría inhibida, pero al disminuir la concentración cerebral de anestésico (se ha demostrado para Isoflurano y Sevoflurano) se reinicia su producción y permite el despertar de la anestesia. Estudios farmacológicos con un antagonista selectivo del receptor de orexina-1 confirman un efecto específico de la orexina sobre el despertar de la anestesia, pero sin observar cambios en la inducción de ésta. En base a esta observación Keltz et al., concluyen que existen diferencias importantes entre los sustratos neurales que median la inducción y aquellos que median la emergencia de la anestesia y los dos procesos no son un simple espejo del mismo mecanismo[7].

### **Mecanismos de acción hipnótica de los anestésicos**

A pesar de que se ha utilizado de forma rutinaria durante más de 150 años, los mecanismos subyacentes por los cuales la anestesia induce inconciencia aún no se comprenden completamente, pero se plantea que ésta se debe al efecto agonista o antagonista sobre diferentes blancos moleculares en diferentes redes neuronales corticales y subcorticales.

Inicialmente se planteó que los anestésicos actuaban sobre un único blanco, tratando de explicar así todos los efectos clínicos observados en la anestesia general. La proteína blanco que permitió sostener esta teoría unitaria es el receptor GABA-A, dado que la acción de los anestésicos sobre este receptor parecía ser necesaria y suficiente para inducir una anestesia general[8]. Sin embargo, en las últimas décadas se ha demostrado que los anestésicos actúan sobre múltiples blancos moleculares para producir los diferentes efectos clínicos. En conjunto, se ha evaluado que más de 300 proteínas son dianas de unión potencialmente anestésicas. Observaciones estructurales, bioquímicas y funcionales indican que los agentes anestésicos se unen o actúan en múltiples sitios moduladores en lugar de actuar sobre un objetivo unitario, lo que en última instancia conduce a mezclas de efectos inhibidores y potenciadores para producir el resultado final[9].

Estudios farmacológicos in vitro como in vivo han identificado los receptores GABA-A y N-metil-D-aspartato (NMDA) en la corteza, tálamo, tronco encefálico y cuerpo estriado como dos blancos importantes de los fármacos hipnóticos.

Si bien en el pasado se ha prestado mucha atención a los canales iónicos (GABA-A, NMDA, etc.), se ha descubierto que otras proteínas también son sensibles a los anestésicos, por ejemplo los receptores metabotrópicos de acetilcolina (ACh) M, glutamato tipo 5, 5-hidroxitriptamina tipo 2A y receptores de sustancia P[10].

Los anestésicos difieren ampliamente en sus propiedades químicas, físicas y farmacológicas, variando en tamaño y grupos químicamente activos, formando la clase farmacológica más heterogénea[11].

Se ha propuesto que cada uno de los anestésicos establece un estado de inconsciencia particular, dependiendo de los blancos moleculares sobre los cuales actúa. Por ejemplo, algunos fármacos como el Propofol, Etomidato y los barbitúricos ejercen su efecto potenciando la actividad GABA en el tálamo y en los terminales neuronales del VLPO, así prolongan las corrientes inhibitorias postsinápticas suprimiendo la excitabilidad neuronal. La inhibición GABA-érgica en las regiones cerebrales que contienen neuronas que promueven la vigilia (núcleo DR, TMN, área preóptica medial y sustancia gris periacueductal) provoca sueño.

Otros agentes, como el Óxido Nitroso, Xenón y Ketamina tienen poco o ningún efecto sobre los receptores GABA-A, en cambio inhiben principalmente los receptores de NMDA, que son canales excitadores activados por el glutamato.

El estado disociativo que produce la anestesia con ketamina puede atribuirse en parte a la inhibición de la actividad glutamatérgica de las interneuronas, con lo cual las neuronas corticales, hipocámpales y del sistema límbico quedan en un estado excitatorio aberrante incapaz de recibir y responder a los estímulos externos. Las benzodiazepinas, agonistas de GABA-A, se administran comúnmente con la Ketamina para mitigar las alucinaciones, posiblemente ayudando a restaurar parte de la actividad inhibitoria en las regiones cerebrales afectadas[12].

Se ha demostrado que Isoflurano y Sevoflurano reducen la liberación de glutamato e inhiben su captación, pero existen pocos estudios *in vivo* para comprender el mecanismo exacto por el cual el Isoflurano modula la transmisión glutamatérgica.

Las dianas moleculares de la Dexmedetomidina son los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  centrales. Dexmedetomidina es un agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico altamente selectivo que se une a los receptores presinápticos en las neuronas que se proyectan desde el LC, provocando hiperpolarización y disminución de la liberación de noradrenalina del LC. Eso disminuye la inhibición noradrenérgica sobre el VLPO y sus neuronas GABA-érgicas y galaninérgicas inhiben los centros de excitación ascendentes proporcionando la sedación[13].

Aunque la ACh juega un papel principal en la generación de vigilia y sueño REM, los receptores colinérgicos no son un objetivo principal de los anestésicos comunes. No obstante, la ACh interactúa con otros sistemas de neurotransmisores como, por ejemplo, los agentes GABA-érgicos. Estudios *in vitro* mostraron que el Propofol, Isoflurano, Sevoflurano y Ketamina inhiben los receptores ACh muscarínicos y nicotínicos[14]-[15] por lo que, en parte, estos agentes producen sedación mediante la inhibición de la neurotransmisión colinérgica en regiones del cerebro que regulan la vigilia. Eso es respaldado también por el hecho que la fisostigmina, un inhibidor de acetilcolinesterasa, revierte la sedación inducida por propofol[16].

## Alteraciones del sueño después de la cirugía

Los pacientes quirúrgicos tienen un sueño muy fragmentado en las primeras dos noches postoperatorias, con reducción significativa del sueño MOR y sueño de ondas lentas. Estas alteraciones ocurren debido al estrés quirúrgico, al dolor y a los fármacos. El estrés del trauma quirúrgico aumenta el nivel de cortisol e induce una respuesta inflamatoria, con aumento de marcadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF) interleuquina-1 (IL-1) e interleuquina-6 (IL-6)[17]. Estas sustancias causan una reducción significativa, incluso ausencia, de sueño MOR en las primeras dos noches postoperatorias, seguido después por un gran incremento en cantidad y densidad del MOR entre el tercer y quinto día de recuperación (rebote MOR). Durante el sueño MOR aumenta el tono simpático, lo que puede provocar taquicardia, inestabilidad hemodinámica e isquemia miocárdica. La mayoría de las complicaciones postquirúrgicas, como episodios de hipoxemia, arritmias, infarto agudo de miocardio, delirio, agitación psicomotora, ocurren en la primera semana postoperatoria, especialmente entre día dos y cinco, coincidiendo con el rebote del MOR.

## Factores que influyen en la aparición de alteraciones del sueño postquirúrgico

Las alteraciones del sueño postoperatorio dependen de factores relacionados al paciente, a la cirugía en sí, a la anestesia, así como a factores ambientales.

- **Edad:** Los pacientes de edad avanzada son más propensos a desarrollar alteraciones del sueño postoperatorio. El envejecimiento está asociado con cambios en la estructura del sueño y además, las personas mayores tienen más dificultades para ajustar su sueño a los cambios ambientales[18].
- **Comorbilidad preoperatoria:** Los pacientes con apnea obstructiva del sueño (SAOS) preoperatoria tienen mayor riesgo de alteraciones del sueño postoperatorio y sus índices de apneas e hipopneas serán más altos en el período posquirúrgico[19].
- **Tipo de anestesia:** La anestesia general está relacionada a mayor incidencia de trastornos del sueño postoperatorio que la regional. Las mujeres sometidas a histerectomía bajo anestesia general tienen peor calidad de sueño la noche poscirugía que las operadas con anestesia espinal[20], atribuyéndose eso casi exclusivamente al mayor consumo postquirúrgico de opioides, en el primer grupo. Sin embargo, incluso cuando se evitan los opioides y el dolor está bien controlado, aún aparecen alteraciones del sueño postquirúrgico[21], lo que indica implicancia de otros factores.
- **Magnitud del trauma quirúrgico:** Los trastornos del sueño son más severos después de una cirugía mayor. Los pacientes sometidos a colecistectomía abierta bajo anestesia general tuvieron alteraciones significativas del sueño la primera noche postquirúrgica (disminución importante del sueño con ondas lentas N3 y MOR)[22], mientras que los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general, muestran trastornos del sueño menos severos (solo disminución de N3 pero no de MOR)[23].

La respuesta inflamatoria postoperatoria causa neuroinflamación[24] y es probable que ésta contribuya a las al-

teraciones del sueño que experimentan los pacientes. Los mediadores de la inflamación más estudiados en relación al sueño son el TNF y la IL-1 y se ha visto que ambos participan en la regulación fisiológica del sueño, aumentan el sueño profundo, reducen el MOR y probablemente tiene un papel importante en la respuesta a la privación de sueño, con aparición de síntomas como somnolencia, fatiga, fallas de concentración y aumento de la sensibilidad al dolor[25]. La cirugía laparoscópica induce una respuesta inflamatoria menos potente que la cirugía abierta. Eso explicaría la menor frecuencia de alteraciones del sueño y menores cambios electroencefalográfico del sueño descritas por Rosenberg-Adamsen et al. después de la colecistectomía laparoscópica[23].

- Factores postoperatorios: Muchos factores postoperatorios están asociados al desarrollo de trastornos del sueño, entre los cuales el dolor es posiblemente el más importante[26]. La analgesia opiode no mejora, sino que empeora el sueño postoperatorio, disminuye el sueño MOR y aumenta el riesgo de apneas, sobre todo de tipo central[19]. El dolor puede ser tanto causa como una consecuencia de la falta de sueño y esta relación bidireccional tiene importantes implicancias en el manejo clínico de los pacientes. El déficit de sueño pareciera tener un efecto desactivador sobre varios sistemas con propiedades predominantemente analgésicas, incluido el sistema opiode, orexinérgico, melatoninérgico y dopaminérgico, mientras que activa sistemas o mediadores con propiedades predominantemente hiperalgésicas, incluido el de óxido nítrico y adenosina, y mediadores inflamatorios del sistema inmunológico[27]. Factores ambientales, como el ruido[28] y las luces, las interferencias del personal sanitario y la presencia de otros pacientes también son importantes perturbadores del sueño[26].
- Horario de la cirugía: Varios estudios muestran que las cirugías realizadas por la mañana requieren dosis más altas de anestésicos que durante la tarde, lo que puede estar relacionado al ritmo circadiano. Se observaron trastornos del sueño postoperatorio más severos después de cirugías realizadas por la tarde que por la mañana, lo que también se asoció con mayor percepción del dolor y mayor incidencia de efectos adversos postoperatorios.

### Efecto de los anestésicos y analgésicos sobre el sueño

Dentro de los factores involucrados en la aparición de alteraciones del sueño postoperatorio, la anestesia cobra menor importancia frente a otros, como la inflamación, trauma quirúrgico o dolor.

Algunos trabajos muestran alteración aguda del ritmo de secreción de cortisol y melatonina, así como elevación de la temperatura corporal central media en las primeras 24 h posoperatorias, pero la mayoría no logran determinar si estos cambios se deben a los efectos sobre el ritmo circadiano de los anestésicos utilizados o a la cirugía en sí[29]-[31].

Sin embargo, varios estudios han encontrado que la anestesia general es un factor de riesgo independiente que puede provocar la desincronización del ritmo circadiano, lo que podría resultar en trastornos del sueño postoperatorios caracterizados

por una reducción de la proporción de etapas de sueño de ondas lentas y MOR. Moote et al., estudiaron el sueño de 8 voluntarios sanos anestesiados con Isoflurano, sin ser sometidos a alguna cirugía y observaron disminución moderada del sueño de ondas lentas, sin alteración del REM, de la latencia o duración total del sueño y estos efectos se limitaron a la primera noche postanestésica[32].

Se ha observado que los diferentes anestésicos tienen diferentes interferencias sobre el sueño[33].

Es probable que intervenciones quirúrgicas más cortas, con un tiempo anestésico más corto, afecten menos el reloj circadiano.

Varios estudios indican que el NSQ no solamente produce y regula ritmos biológicos como el ciclo sueño-vigilia, controla los ritmos circadianos hormonales y metabólicos, sino que también influye en la dosis de anestésicos generales necesarios. Esto puede tener efectos variables sobre la recuperación postoperatoria y la calidad del sueño[34]-[35].

Existe gran interés en los efectos que la anestesia general puede tener sobre el reloj circadiano y cómo esto puede afectar la recuperación posoperatoria de los pacientes. Son pocos los estudios clínicos en esta dirección, ya que los pacientes quirúrgicos tienen además de la anestesia, múltiples factores confundentes que pueden causar disturbios de los ritmos circadianos. Es por eso que el efecto de los anestésicos sobre los relojes circadianos moleculares intrínsecos es más estudiando en modelos experimentales. Infusiones de Propofol y Dexmedetomidina reducen la expresión del gen Per2 en el cerebro de rata 6 h después de la administración del anestésico, pero el efecto persistió durante 24 h solo en la dexmedetomidina[36]. En ratas, 6 h de anestesia con Sevoflurano cambiaron el patrón de expresión de aproximadamente 1,5% de los 10.000 genes estudiados, entre los cuales la expresión de Per2 en el cerebro se redujo significativamente[37] y el efecto de la reducción de expresión de Per2 persistió durante 24 h[38]. Investigaciones posteriores demostraron que la reducción fue más significativa cuando el Sevoflurano se administró entre las 8 am y 12 am en comparación con otros horarios[39].

Un aspecto importante de la biología circadiana es la influencia del momento del día de administración de los fármacos ya que muchas drogas tienen efectos significativamente diferentes en distintos momentos del día. Se ha observado no sólo que los anestésicos pueden alterar los ritmos circadianos, sino que sus efectos secundarios o eficacia pueden diferir si se administran en ciertos momentos durante el día. Múltiples estudios muestran que la duración de acción de los anestésicos depende del momento del ritmo circadiano en que éstos se administran. Tanto modelos animales como algunos estudios en humanos muestran un mayor efecto hipnótico cuando se administran en la fase de descanso/sueño de la especie en estudio. La magnitud y la dirección de los cambios difiere en los diferentes tipos de anestésicos. Mihara et al., encontraron que la anestesia inducida por Ketamina resultó en un gran avance de fase cuando se administra durante el período activo y un gran retraso de fase cuando se administra durante el período de descanso[40].

Conocer las variaciones de requerimientos farmacológicos según el momento del día puede servir para optimizar la dosificación consiguiendo la máxima eficacia y reduciendo los efectos adversos.

Se requieren estudios más específicos para aclarar tanto el

efecto de los diferentes anestésicos sobre el reloj circadiano, según su mecanismo de acción, como también aclarar el efecto del reloj circadiano sobre la acción de cada grupo de anestésicos.

Es importante comprender mejor la relación bidireccional que existe entre la anestesia y ritmo circadiano, ya que eso puede conducir a la prevención y el tratamiento de las complicaciones postoperatorias relacionadas al ritmo circadiano, como trastornos del sueño posoperatorio, delirio, manejo de dolor, lo que puede tener gran impacto en la recuperación del paciente.

## Referencias

- Coomans CP, Ramkisoensing A, Meijer JH. The suprachiasmatic nuclei as a seasonal clock. *Front Neuroendocrinol.* 2015 Apr;37:29–42. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.11.002> PMID:25451984
- Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet.* 2017 Mar;18(3):164–79. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.150> PMID:27990019
- Boucetta S, Cissé Y, Mainville L, Morales M, Jones BE. Discharge profiles across the sleep-waking cycle of identified cholinergic, GABAergic, and glutamatergic neurons in the pontomesencephalic tegmentum of the rat. *J Neurosci.* 2014 Mar;34(13):4708–27. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2617-13.2014> PMID:24672016
- Tanaka S. Transcriptional regulation of the hypocretin/orexin gene. *Vitam Horm.* 2012;89:75–90. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394623-2.00005-6> PMID:22640609
- Chamberlin NL, Eikermann M. This is no humbug: anesthetic agent-induced unconsciousness and sleep are visibly different. *Anesthesiology.* 2010 Nov;113(5):1007–9. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181f69825> PMID:20881591
- Akeju O, Brown EN. Neural oscillations demonstrate that general anesthesia and sedative states are neurophysiologically distinct from sleep. *Curr Opin Neurobiol.* 2017 Jun;44:178–85. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.04.011> PMID:28544930
- Kelz MB, Sun Y, Chen J, Cheng Meng Q, Moore JT, Veasey SC, et al. An essential role for orexins in emergence from general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 Jan;105(4):1309–14. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707146105> PMID:18195361
- Lin LH, Chen LL, Zirrolli JA, Harris RA. General anesthetics potentiate gamma-aminobutyric acid actions on gamma-aminobutyric acidA receptors expressed by *Xenopus* oocytes: lack of involvement of intracellular calcium. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 Nov;263(2):569–78. PMID:1331405
- Hemmings HC Jr, Riegelhaupt PM, Kelz MB, Solt K, Eckenhoff RG, Orser BA, et al. Towards a comprehensive understanding of anesthetic mechanisms of action: A decade of discovery. *Trends Pharmacol Sci.* 2019 Jul;40(7):464–81. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.05.001> PMID:31147199
- Minami K, Uezono Y. Gq protein-coupled receptors as targets for anesthetics. *Curr Pharm Des.* 2006;12(15):1931–7. <https://doi.org/10.2174/138161206776873644> PMID:16724958
- Billard V. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of anesthetic drugs: from modeling to clinical use. *F1000Res.* 2015 Nov 18;4:F1000 Faculty Rev-1289. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6601.1>. PMID: 26918133; PMCID: PMC4754004.
- Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci.* 2011;34(1):601–28. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153200> PMID:21513454
- Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 2003 Feb;98(2):428–36. <https://doi.org/10.1097/0000542-200302000-00024> PMID:12552203
- Furuya R, Oka K, Watanabe I, Kamiya Y, Itoh H, Andoh T. The effects of ketamine and propofol on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and P2x purinoceptors in PC12 cells [PubMed: 9895088]. *Anesth Analg.* 1999 Jan;88(1):174–80. <https://doi.org/10.1213/0000539-199901000-00033> PMID:9895088
- Scheller M, Bufler J, Schneck H, Kochs E, Franke C. Isoflurane and sevoflurane interact with the nicotinic acetylcholine receptor channels in micromolar concentrations [PubMed: 9009947]. *Anesthesiology.* 1997 Jan;86(1):118–27. <https://doi.org/10.1097/0000542-199701000-00016> PMID:9009947
- Meuret P, Backman SB, Bonhomme V, Plourde G, Fiset P. Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady state response and bispectral index in human volunteers [PubMed: 10969304]. *Anesthesiology.* 2000 Sep;93(3):708–17. <https://doi.org/10.1097/0000542-200009000-00020> PMID:10969304
- Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg.* 2006 Nov;141(11):1132–40. <https://doi.org/10.1001/archsurg.141.11.1132> PMID:17116807
- Sterniczuk R, Rusak B, Rockwood K. Sleep disturbance in older ICU patients. *Clin Interv Aging.* 2014 Jun;9:969–77. <https://doi.org/10.2147/CIA.S59927> PMID:25018625
- Chung F, Liao P, Elsaid H, Shapiro CM, Kang W. Factors associated with postoperative exacerbation of sleep-disordered breathing. *Anesthesiology.* 2014 Feb;120(2):299–311. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000041> PMID:24158050
- Kjølhede P, Langström P, Nilsson P, Wodlin NB, Nilsson L. The impact of quality of sleep on recovery from fast-track abdominal hysterectomy. *J Clin Sleep Med.* 2012 Aug;8(4):395–402. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2032> PMID:22893770
- Krenk L, Jennum P, Kehlet H. Sleep disturbances after fast-track hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2012 Nov;109(5):769–75. <https://doi.org/10.1093/bja/aes252> PMID:22831887
- Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA. Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology.* 1990 Jul;73(1):52–61. <https://doi.org/10.1097/0000542-199007000-00009> PMID:2360740
- Rosenberg-Adamsen S, Skarbye M, Wildschjødtz G, Kehlet H, Rosenberg J. Sleep after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 1996 Nov;77(5):572–5. <https://doi.org/10.1093/bja/77.5.572> PMID:8957969
- Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine.* 2018 Nov;37:547–56. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.10.021> PMID:30348620
- Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des.* 2008;14(32):3408–16. <https://doi.org/10.2174/138161208786549281> PMID:19075717
- Dolan R, Huh J, Tiwari N, Sproat T, Camilleri-Brennan J. A prospective analysis of sleep deprivation and disturbance in surgical patients. *Ann Med Surg (Lond).* 2016 Jan;6:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2015.12.046> PMID:26909151

27. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):205–16. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0439-z> PMID:31207606
28. Christensen M. Noise levels in a general intensive care unit: a descriptive study. *Nurs Crit Care*. 2007 Jul-Aug;12(4):188–97. <https://doi.org/10.1111/j.1478-5153.2007.00229.x> PMID:17883600
29. Kärkelä J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang WQ, Pasanen M. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 Jan;46(1):30–6. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460106.x> PMID:11903069