

Determinación de la sensibilidad al anestésico general propofol en un modelo transgénico murino 5xFAD de la enfermedad de Alzheimer.

<https://doi.org/10.25237/congreso2023-5>

Pedro Lobos Zambrano¹, Jamileth More¹, Barbara Bruna¹, Benjamín Cesped Ortega², Roberto Calderon Soto², Rodrigo Gutierrez Rojas³, Jose Ignacio Egaña Tomic³, Antonello Penna Silva³

¹Centro de Investigación Clínica Avanzada (CICA), Facultad y Hospital Clínico de la Universidad de Chile

²Facultad de Medicina, Universidad de Chile

³Departamento de Anestesiología y Medicina Perioperatoria, Universidad de Chile

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad progresiva y mortal que afecta el aprendizaje y la memoria, actualmente no existen tratamientos efectivos y el diagnóstico es tardío. En modelos murinos y humanos se ha demostrado que en las primeras etapas de la EA se observa un fenotipo de hiperactividad neuronal en los circuitos cortico-hipocampales(1). Los anestésicos generales (AG) suelen generar un aumento de la actividad inhibitoria a nivel cerebral. Por lo tanto, se espera que, los AG disminuyan su efectividad, debido a la hiperactividad neuronal. Sin embargo, en humanos se suele observar que los pacientes con deterioro cognitivo tienen una mayor sensibilidad al efecto de la AG(2).

Objetivos

Para estudiar esta aparente contradicción, el objetivo de este estudio fue determinar el efecto del propofol en la inducción de la pérdida del reflejo de enderezamiento (LORR) en ratones 5xFAD (modelo AD) a diferentes edades.

Materiales y Métodos

Tras la aprobación del comité de ética, estudiamos ratones WT y 5xFAD a los 6 y 14-16 meses de edad. A los ratones se les inyectó una dosis de propofol de 140 mg/kg i.p., después se les evaluó el momento del LORR cada 1-2 minutos como ha sido reportado(3). Tras el LORR, fueron evaluados hasta la recuperación del reflejo. Cada experimento fue grabado y analizado post-hoc por dos investigadores ciegos. La escala para evaluar el LORR fue: 0 LORR normal; +1 ratón se endereza; +2 latencia para enderezarse es 2-10 s; y +3 ausencia del reflejo. La probabilidad de recuperación del reflejo después del establecimiento del LORR se analizó con la prueba log-rank test. La recuperación se consideró positiva si en dos evaluaciones sucesivas lograba una puntuación de 0 o +1. Además, se cuantificó el tiempo de LORR. Un $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

En total, se estudiaron 13 ratones WT y 9 5xFAD de 6 meses; y de 14-16 meses se estudiaron 7 WT y 4 5xFAD. La probabilidad de recuperar el LORR fue mayor en ratones 5xFAD que en WT de 6 meses (11 min vs 22 min, log-rank test, $p=0,04$, Figura 1). El tiempo en LORR fue menor en ratones 5xFAD de 6 meses ($528,9 \pm 553,9$ s vs $1213 \pm 612,1$ s, prueba t de Student, $p=0,01$, Figura 1). Por otro lado, en los ratones de 14-16 meses se observó que los 5xFAD tuvieron una probabilidad menor de recuperar el LORR que los WT (>60 min vs 23 min, log-rank test, $p=0,02$, Figura 2) y el tiempo de LORR fue mayor en los 5xFAD ($3484 \pm 10,8$ s vs 1629 ± 1185 s, prueba t de Student, $p=0,01$, Figura 2).

Conclusiones y/o implicaciones

Los ratones 5xFAD de 6 meses tienen un LORR inducido por propofol más breve. En contraste, los ratones 5xFAD más viejos tienen un LORR más prolongado, lo que es concordante con lo observado en humanos. Trabajos futuros

permitirán determinar si en las etapas iniciales de la EA en humanos, que cursan con hiperactividad neuronal, son reveladas precozmente por un menor efecto al propofol.

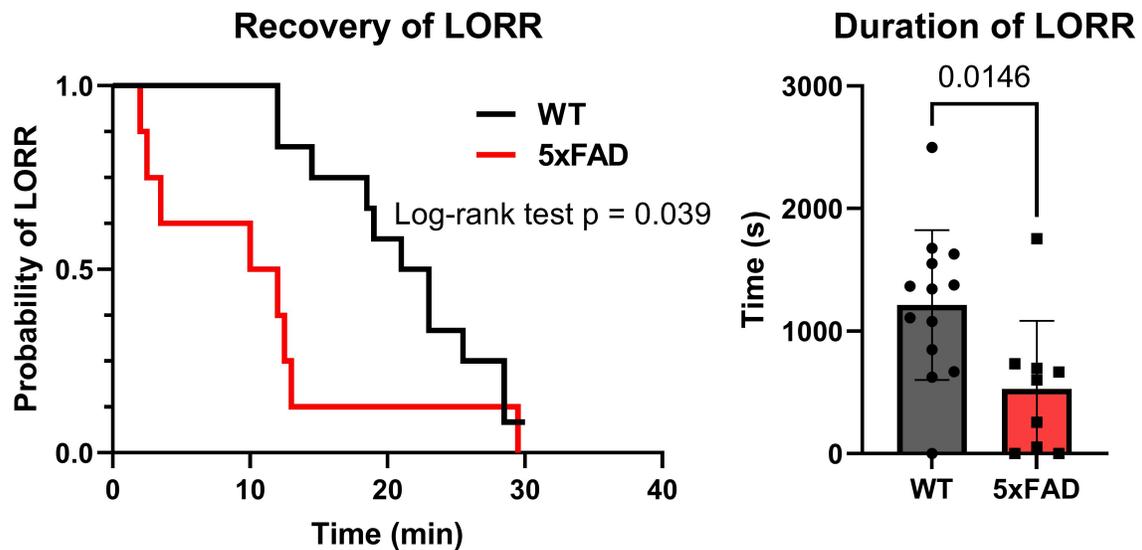
Referencias

Zott B, Busche MA, Sperling RA, Konnerth A. What Happens with the Circuit in Alzheimer's Disease in Mice and Humans? *Annu Rev Neurosci.* 2018 Jul 8;41:277-297. doi: 10.1146/annurev-neuro-080317-061725. PMID: 29986165; PMCID: PMC6571139.

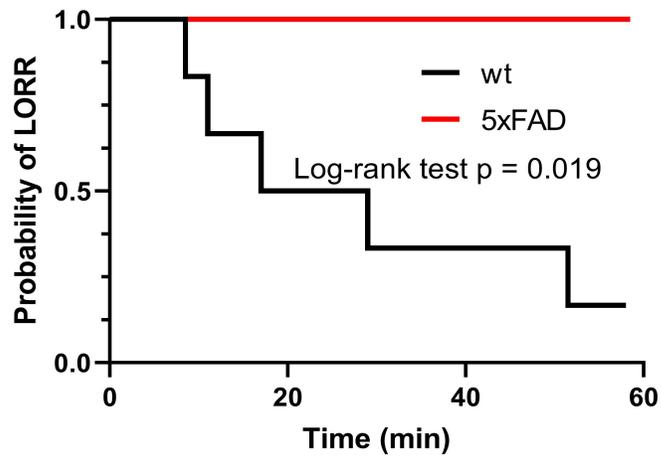
Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline Bispectral Index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesth Analg.* 2003 May;96(5):1380-1385. doi: 10.1213/01.ANE.0000059223.78879.0F. PMID: 12707138.

Irifune M, Takarada T, Shimizu Y, Endo C, Katayama S, Dohi T, Kawahara M. Propofol-induced anesthesia in mice is mediated by gamma-aminobutyric acid-A and excitatory amino acid receptors. *Anesth Analg.* 2003 Aug;97(2):424-429. doi: 10.1213/01.ANE.0000059742.62646.40. PMID: 12873929.

Gráficos, Tablas e Imágenes



Recovery of LORR



Duration of LORR

