

Exploración neurológica en pacientes sometidos a sedación con propofol: estudio descriptivo

Carlos M. Ordás-Bandera, Carolina Sánchez-Marcos, David Janeiro-Lumbreras, M. José Jiménez-Martín, Sergio Muñoz-Castrillo, M. Luz Cuadrado-Pérez, Jesús Porta-Etessam

Servicio de Neurología (C.M. Ordás-Bandera, S. Muñoz-Castrillo, M.L. Cuadrado-Pérez, J. Porta-Etessam). Servicio de Medicina Interna (C. Sánchez-Marcos). Servicio de Cuidados Intensivos (D. Janeiro-Lumbreras, M.J. Jiménez-Martín). Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Carlos Manuel Ordás Bandera. Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid. Profesor Martín Lagos, s/n. E-28040 Madrid.

E-mail:

ordas.carlos@gmail.com

Trabajo presentado en la LXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, noviembre de 2011.

Aceptado tras revisión externa: 23.04.14.

Cómo citar este artículo:

Ordás-Bandera CM, Sánchez-Marcos C, Janeiro-Lumbreras D, Jiménez-Martín MJ, Muñoz-Castrillo S, Cuadrado-Pérez ML, et al. Exploración neurológica en pacientes sometidos a sedación con propofol: estudio descriptivo. Rev Neurol 2014; 58: 536-40.

© 2014 Revista de Neurología

Introducción. La exploración neurológica es un recurso en la evaluación de los pacientes en coma. La anestesia puede ser un factor influyente en los hallazgos. Evaluamos la exploración del paciente en coma en pacientes anestesiados con propofol para definir su valor clínico.

Pacientes y métodos. Estudio prospectivo en sometidos a cirugía cardíaca en los cuidados intensivos de un hospital terciario durante los meses de abril y mayo de 2011. Se analiza la exploración del coma anestésico, factores farmacológicos o médicos que pueden influir y exploración neurológica completa tras la recuperación. Se excluyeron pacientes con síntomas neurológicos previos.

Resultados. Se seleccionan 30 pacientes (16 hombres y 14 mujeres); edad media: 72 ± 10 años. Todos los pacientes estaban sedados con propofol. Durante la sedación, 17 (46,7%) presentaban pupilas arreactivas. En el 100% no se observaron movimientos espontáneos de los ojos. El 23,3% presentaba alteración ocular en posición primaria. Los reflejos oculocefálicos estaban ausentes en el 93,3%, y los oculovestibulares, en el 100%; el reflejo corneal, en el 70% (con asimetría); el espinoiliar, en el 83,3%. La respuesta motora algésica estaba ausente en el 93,3%; en un 20%, los reflejos cutaneoplantares extensores; e indiferentes, en el 66,7%. Tras la anestesia, la exploración neurológica fue normal en el 80%, hubo leves alteraciones de orientación en un 16,7% y se encontró un síndrome hemisférico en un paciente.

Conclusiones. La anestesia con propofol altera los reflejos pupilares, del tronco, respuestas motoras y reflejo cutaneoplantar reversibles al retirar la sedación. Las alteraciones pueden ser asimétricas. No se debería utilizar la exploración neurológica en el paciente sedado con propofol para la toma de decisiones clínicas.

Palabras clave. Anestesia. Coma. Exploración neurológica. Propofol. Reflejo pupilar. Reflejos del tronco.

Introducción y objetivo

La toma de decisiones en los pacientes críticos se basa, fundamentalmente, en la exploración del paciente en coma y, en ocasiones, en pruebas complementarias dirigidas. Teniendo en cuenta que muchos fármacos actúan en el sistema nervioso central, la correlación entre daño estructural y signos exploratorios podría verse alterada. De hecho, la anestesia general se define como un coma farmacológico [1]. Consta fundamentalmente de tres períodos [1]: inducción, mantenimiento y recuperación. En el período de inducción se administran dosis bajas de anestésicos, lo que condiciona una sedación superficial que provoca una somnolencia leve, con un rápido alertamiento tras estímulos habituales. Durante el período de mantenimiento, la combinación de anestésicos generales y relajantes musculares permite la analgesia y acinesia necesarias para la realización del procedimiento. En la fase de recuperación, se va reduciendo progresivamente la dosis de fármacos anestésicos y relajantes. De esta manera co-

mienza de nuevo la respiración espontánea, y el paciente recobra finalmente el nivel de conciencia.

Los anestésicos generales se pueden dividir en tres grupos [2]:

- **Grupo 1:** etomidato, propofol y barbitúricos. Actúan activando canales de GABA_A. Presentan una capacidad mucho mayor para producir inconsciencia que acinesia.
- **Grupo 2:** ketamina, ciclopropano, óxido nítrico y xenón. Son inhibidores de los canales de glutamato NMDA. Su acción fundamental es la analgesia.
- **Grupo 3:** anestésicos halogenados volátiles (halotano, enflorano, isoflurano, sevoflurano y desflurano). Producen fundamentalmente amnesia, acinesia e hipnosis. Actúan a través de receptores gabérgicos y glicinérgicos.

Por tanto, los mecanismos de acción de los anestésicos generales están íntimamente ligados a los procesos de funcionamiento del encéfalo y a sus vías de señalización molecular. Como consecuencia, es po-

sible una interferencia de los anestésicos en las funciones de distintos niveles del sistema nervioso, incluyendo el tronco cerebral. Este estudio pretende analizar los efectos de esta interacción en la práctica clínica, concretamente los efectos de la sedación con propofol sobre la exploración del coma.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo una recopilación de datos clínicos y demográficos, así como de la exploración neurológica durante y después de la anestesia general en 30 pacientes sometidos a cirugía cardíaca en un hospital de tercer nivel. De esta manera se perseguía la mayor homogeneidad posible en la muestra. Se excluyeron pacientes con enfermedades o síntomas neurológicos previos. El tiempo de recogida fue de dos meses, entre marzo y mayo de 2011. Todos los pacientes se encontraban bajo anestesia con propofol, a un ritmo de infusión de 4 mg/kg (fase anestésica de mantenimiento). En caso de hallarse todavía en situación de hipotermia inducida, se efectuó un seguimiento estrecho de la temperatura corporal y no se realizó la exploración hasta alcanzados los 36 °C. La exploración en fase de sedación se realizó transcurridas entre una y tres horas después del final del procedimiento quirúrgico, manteniendo el ritmo de infusión de propofol. En esta fase, el nivel de sedación clínica se valoró mediante la *Observer's Assessment of Alertness and Sedation Score* (OAAS) (Tabla I), y la exploración neurológica siguió la metodología habitual para la exploración del paciente en coma. Tras la retirada completa de los fármacos anestésicos, se esperó al transcurso de al menos 24 horas para la realización de una segunda exploración neurológica.

Mediante el programa SPSS v. 15.0 se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de la población seleccionada y un estudio descriptivo de los hallazgos exploratorios en los dos tiempos mencionados.

Resultados (Tabla II)

Trece pacientes (43,3%) habían sido sometidos a cirugía de prótesis valvular, siete (23,3%) a cirugía de *bypass* y 10 a cirugías combinadas o de otro tipo. De todas ellas, 20 (66,6%) se realizaron bajo circulación extracorpórea y el resto sin este tipo de soporte (33,3%). La distribución por sexos fue de 16 hombres (53,3%) y 14 mujeres (46,7%). La media de la edad fue de 72 ± 10,27 años (rango: 52-90 años). El índice de masa corporal medio fue de 26,9 ± 4,95.

Tabla I. Escala *Observer's Assessment of Alertness and Sedation Score* para valoración clínica de profundidad de la sedación anestésica.

Nivel de sedación	Hallazgos
6	Agitado
5	Alerta (respuesta rápida a la llamada)
4	Letárgico (somnolencia, responde a la llamada)
3	Responde a la llamada intensa o repetida
2	Responde ante un estímulo algésico como un pinchazo
1	No responde al estímulo algésico o la agitación
0	Ningún tipo de respuesta motora, ni ante los estímulos más vigorosos

Todas estas variables se ajustaron a una distribución normal. El 76% recibió durante la cirugía fentanilo como opiáceo, y un 24%, otro tipo. No obstante, como se ha indicado, durante su exploración en la unidad de cuidados intensivos, el 100% de ellos se hallaba bajo sedación con propofol.

Los hallazgos exploratorios durante la sedación pusieron de manifiesto pupilas isocóricas en miosis bilateral en 29 pacientes, reactivas en 13 de ellos (43,3%), así como midriasis derecha en un paciente. No se observaron movimientos oculares espontáneos en ningún paciente. En posición primaria de la mirada, ambos ojos se encontraban centrados en 23 (76,7%) pacientes; se detectó una exotropía bilateral en cuatro (13,3%), una endotropía bilateral en dos (6,7%) y una hipertropía unilateral en un único paciente. Los reflejos oculocefálicos horizontales estaban ausentes en 28 pacientes (93,3%), y los verticales, en 26 (86,7%). Los reflejos oculovestibulares se encontraban abolidos en todos los pacientes explorados. El reflejo corneal estaba ausente de forma bilateral en 19 pacientes (63,3%), y en otros dos faltaba en el lado izquierdo. Por su parte, el reflejo espinociliar estaba abolido de forma bilateral en 25 pacientes (83,3%), y en otros dos no pudo obtenerse en el lado izquierdo.

La respuesta motora al estímulo algésico estaba ausente en las cuatro extremidades en 28 pacientes (93,3%); estos pacientes se encontraban en el nivel máximo de sedación clínica, con una puntuación de 0 en la OAAS. Otros dos pacientes que se encontraban en un nivel de sedación de 2 según la OAAS mostraron respuestas motoras tipo 'rigidez de descerebración'. El reflejo cutaneoplantar izquierdo resultó indiferente en 20 pacientes (66,7%), flexor en

Tabla II. Hallazgos exploratorios en la serie estudiada durante la fase anestésica de mantenimiento (n = 30).

Pupilas	Isocóricas	Miosis bilateral	29 (96,7%)
		Reactivas a la luz	13 (43,3%)
		Arreactivas a la luz	17 (56,7%)
	Anisocóricas	Midriasis derecha	1 (3,3%)
Posición primaria de la mirada	Ambos ojos centrados		23 (76,7%)
	Exotropía bilateral		4 (13,3%)
	Endotropía bilateral		2 (6,7%)
	Hipertropía unilateral		1 (3,3%)
Reflejos oculocefálicos horizontales	Ausentes		28 (93,3%)
	Presentes		2 (6,7%)
Reflejos oculocefálicos verticales	Ausentes		26 (86,7%)
	Presentes		4 (13,3%)
Reflejos oculovestibulares	Ausentes		30 (100%)
Reflejos corneales	Izquierdo (ausente)		21 (70%)
	Derecho (ausente)		19 (63,3%)
Reflejos espinociliares	Izquierdo (ausente)		27 (90%)
	Derecho (ausente)		25 (83,3%)
Respuestas motoras	Ausencia de respuesta en las cuatro extremidades		28 (93,3%)
	Respuesta de descerebración		2 (6,6%)
Reflejo cutaneoplantar	Indiferente bilateral		20 (66,6%)
	Flexor bilateral		4 (13,3%)
	Extensor bilateral		4 (13,3%)
	Indiferente derecho, extensor izquierdo		2 (6,6%)

Patrón respiratorio no valorable debido a la intubación.

cuatro (13,3%) y extensor en seis (20%). El derecho fue indiferente en 22 (77,6%), flexor en cuatro (13,3%) y extensor en cuatro (13,3%).

Al retirar la sedación, la exploración neurológica fue normal en 24 pacientes, en cinco pacientes se observaron déficits leves en la orientación y en un paciente se detectaron signos de afectación hemisférica derecha. En este último, las pruebas de ima-

gen demostraron un infarto subagudo en el territorio de la arteria cerebral media derecha en el contexto perioperatorio.

Discusión

La conciencia se define como el estado de pleno conocimiento de uno mismo y de sus relaciones con el entorno [3]. Consta de dos componentes principales, el nivel de conciencia o estado de alerta, y el contenido de la conciencia [3]. Los estados de alteración de la conciencia (tanto del nivel como del contenido) se pueden clasificar en fisiológicos (sueño), farmacológicos (anestesia general) y patológicos (debido a agresiones cerebrales de tipo estructural, metabólico o tóxico) [1,3]. Se ha demostrado que la actividad metabólica cerebral disminuye en todos estos estados [4]. Boveroux et al encontraron un descenso progresivo de la actividad metabólica del cerebro a medida que se aplicaban dosis crecientes de anestésico general [5].

La actividad bihemisférica intacta es condición imprescindible para el mantenimiento de un adecuado estado de alerta. A su vez, esta actividad viene modulada por la descarga desde vías paramedianas caudales que convergen a nivel talámico y sus proyecciones talamocorticales, lo que constituye el denominado sistema reticular activador ascendente [1,3]. Este sistema, insinuado ya de forma certera por von Economo a principios del siglo xx, parte de la región rostral de la protuberancia y asciende a través de la formación reticular del tronco hacia los núcleos reticular e intralaminares del tálamo, que constituyen el principal relevo antes de su propagación difusa hacia la corteza cerebral [3]. Las neuronas colinérgicas de los núcleos pedunculopontino y pontino dorsolateral ejercen una actividad inhibitoria sobre el núcleo reticular, que, en condiciones de vigilia, presenta una baja descarga de sus neuronas gabérgicas. Todo el sistema es modulado por grupos neuronales monoaminérgicos, como el *locus coeruleus* (noradrenérgico), los núcleos del rafe (serotoninérgicos), la sustancia gris periacueductal (dopaminérgica) o el núcleo tuberomamilar (histaminérgico) [4]. Por otra parte, existiría una vía 'descendente' encargada de inducir el estado de sueño que, partiendo del núcleo preóptico y el hipotálamo lateral, enviaría proyecciones fundamentalmente orexinérgicas hacia el núcleo tuberomamilar, núcleos del rafe, *locus coeruleus* y núcleo pedunculopontino [6].

Diversas observaciones experimentales ponen de manifiesto una acción de los anestésicos generales

en varios niveles del sistema nervioso central. Nelson et al encontraron una disminución de la actividad neuronal del núcleo tuberomamilar tras la inyección de agonistas gabérgicos A (muscimol, pentobarbital y propofol), con un correlato clínico de sedación en ratas [7]. Zecharia et al demostraron una acción preferente del propofol sobre el núcleo tuberomamilar y el área hipotalámica perifornical aplicando dicho anestésico a ratas con mutaciones selectivas en los receptores gabérgicos frente a otras control [8]. Sukhotinsky et al inyectaron pentobarbital en el área tegmental mesopontina en ratas, induciendo un estado de anestesia [9]. Paralelamente, mapearon las diversas vías implicadas mediante un trazador. De esta manera observaron proyecciones hacia numerosas áreas involucradas en el control motor y la atonía, como la formación reticular pontina dorsal, la porción rostral del bulbo ventromedial y el asta anterior de la médula. Esto podría estar en la base de la ausencia de respuestas motoras encontradas en la mayoría de los pacientes de nuestro estudio.

Straube et al comprobaron la acción del muscimol y la bicuculina, agonista y antagonista gabérgico, respectivamente, sobre las áreas de los núcleos vestibulares relacionadas con los movimientos oculares en monos [10]. Así, observaron que el agonismo gabérgico actuaba inhibiendo la acción del integrador neural para los movimientos horizontales, mientras que la inyección unilateral del antagonista inducía la aparición de nistagmo. Llegaron a la conclusión de que el neurotransmisor GABA tenía un papel esencial en la generación de los movimientos oculares horizontales, fundamentalmente en los núcleos vestibulares. Por su parte, Helmchen et al llevaron a cabo experimentos similares sobre el núcleo intersticial de Cajal, y encontraron, asimismo, inducción de nistagmo, déficit en la función del integrador neural para los movimientos oculares verticales y una importante disminución en su rango tras la inyección de muscimol [11]. Priesol et al encontraron alteraciones en el reflejo vestibuloocular tras la aplicación de antagonistas de los receptores de glutamato del tipo NMDA y AMPA/kainato [12].

También existen estudios clínicos orientados en esta dirección. Coté et al advirtieron una pérdida progresiva de diversos reflejos troncoencefálicos al aplicar dosis crecientes de tiopental en niños [13]. Todos estos datos apoyan los hallazgos encontrados en nuestro estudio, en particular la abolición de los reflejos oculocefálicos y oculo vestibulares. Más recientemente, Eilers et al observaron la atenuación del reflejo pupilar al menos en un 50% tras la aplicación de óxido nítrico y ketamina en pacientes ya

anestesiados mediante anestésicos volátiles [14]. Concluyeron así que los receptores de NMDA están implicados en la génesis del reflejo pupilar a la luz.

En nuestra serie hemos encontrado una disminución muy importante de las respuestas reflejas integradas en el tronco cerebral, de modo que los reflejos oculocefálicos y oculo vestibulares, corneales y espinociliares estaban abolidos en la mayoría de los pacientes. La pérdida de estos reflejos en los pacientes en coma no inducido habitualmente indica que hay daño de las estructuras troncoencefálicas y constituye un signo de mal pronóstico. Como se ha señalado, y pese a no conocer con exactitud el lugar último de acción de los anestésicos generales en el sistema nervioso, parece claro que este fenómeno debe estar en relación con una alteración de la actividad en las diversas vías y núcleos implicados. Es interesante la apreciación de una asimetría en las respuestas reflejas en algunos casos. De forma clásica, se considera que los hallazgos asimétricos son un signo indicativo de coma de origen estructural [3]. No obstante, hemos hallado ciertas asimetrías en algunas respuestas (posición primaria de la mirada, reflejos corneales, espinociliares y reflejo cutaneoplantar) que fueron reversibles tras la retirada de la anestesia (Tabla II). Esto probablemente se relacione con un desequilibrio de la inervación nuclear en el control de los reflejos del tronco.

Asimismo, hemos detectado respuestas motoras patológicas. En la mayoría de casos se observó ausencia total de respuesta motora al estímulo algéscico que, como se ha señalado, podría relacionarse con el efecto del anestésico sobre la formación reticular pontina dorsal y el asta anterior medular. Por otra parte, en dos pacientes se encontró una respuesta de descerebración, que habitualmente localiza la lesión por debajo del mesencéfalo y por encima de los núcleos vestibulares en los comas estructurales [3]. Es posible que en estos pacientes existiera un menor efecto del anestésico en el momento de la exploración, con una vulnerabilidad selectiva a aquél de la porción rostral de la protuberancia. Es probable, por tanto, que el grado de la sedación influya en la abolición o liberación de los reflejos. Esto explicaría las diferencias clínicas encontradas en cada paciente, según el metabolismo individual del anestésico y el tiempo de exposición a éste.

Existen limitaciones inherentes a nuestro estudio que deben tenerse en cuenta. Se trata de un estudio descriptivo, unicéntrico y de escaso tamaño muestral. Además, dado que no hemos aplicado análisis estadísticos a nuestros resultados, no es posible asignarles un valor inferencial. No obstante, a partir de estas observaciones podemos concluir que la

exploración del bajo nivel de conciencia y del coma en el paciente sometido a sedación con propofol no nos permite valorar la presencia de daño neurológico, puesto que la acción del anestésico influye en la aparición de los llamados signos localizadores. Es probable que estos hallazgos sean extensibles a otros fármacos anestésicos. Por tanto, en los pacientes que se encuentran bajo los efectos de la anestesia general, no debería utilizarse la exploración neurológica como herramienta para la emisión de juicios clínicos y la toma de decisiones.

Bibliografía

1. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010; 363: 2638-50.
2. Forman SA, Chin VA. General anesthetics and molecular mechanisms of unconsciousness. *Int Anesthesiol Clin* 2008; 46: 43-53.
3. Posner J, Saper C, Schiff N, Plum F. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. Oxford: Oxford University Press; 2011.
4. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3: 537-46.
5. Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Noirhomme Q, Lauwick S, Luxen A, et al. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology* 2010; 113: 1038-53.
6. Chau PL. New insights into the molecular mechanisms of general anaesthetics. *Br J Pharmacol* 2010; 161: 288-307.
7. Nelson LE, Guo TZ, Lu J, Saper CB, Franks NP, Maze M. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat Neurosci* 2002; 5: 979-84.
8. Zecharia AY, Nelson LE, Gent TC, Schumacher M, Jurd R, Rudolph U, et al. The involvement of hypothalamic sleep pathways in general anesthesia: testing the hypothesis using the GABAA receptor beta3N265M knock-in mouse. *J Neurosci* 2009; 29: 2177-87.
9. Sukhotinsky I, Hopkins DA, Lu J, Saper CB, Devor M. Movement suppression during anesthesia: neural projections from the mesopontine tegmentum to areas involved in motor control. *J Comp Neurol* 2005; 489: 425-48.
10. Straube A, Kurzban R, Büttner U. Differential effects of bicuculline and muscimol microinjections into the vestibular nuclei on simian eye movements. *Exp Brain Res* 1991; 86: 347-58.
11. Helmchen C, Rambold H, Fuhry L, Büttner U. Deficits in vertical and torsional eye movements after uni- and bilateral muscimol inactivation of the interstitial nucleus of Cajal of the alert monkey. *Exp Brain Res* 1998; 119: 436-52.
12. Priesol AJ, Jones GE, Tomlinson RD, Broussard DM. Frequency-dependent effects of glutamate antagonists on the vestibulo-ocular reflex of the cat. *Brain Res* 2000; 857: 252-64.
13. Coté CJ, Goudsouzian NG, Liu LM, Dedrick DF, Rosow CE. The dose response of intravenous thiopental for the induction of general anesthesia in unpremedicated children. *Anesthesiology* 1981; 55: 703-5.
14. Eilers H, Larson MD. The effect of ketamine and nitrous oxide on the human pupillary light reflex during general anesthesia. *Auton Neurosci* 2010; 152: 108-14.

Neurological examination in patients undergoing sedation with propofol: a descriptive study

Introduction. The neurological examination is a resource used in evaluating patients who are in coma. Anaesthesia can be a factor that exerts an influence on the findings. We evaluated the examination of the comatose patient in the case of patients anaesthetised with propofol in order to define its clinical value.

Patients and methods. A prospective study was conducted among those who had undergone heart surgery in the intensive care unit of a tertiary hospital during the months of April and May 2011. Aspects that were analysed were the examination of the anaesthetic coma, pharmacological or medical factors that can have an influence and a full neurological examination following recovery. Patients with previous neurological symptoms were excluded.

Results. Thirty patients were selected (16 males and 14 females); mean age: 72 ± 10 years. All the patients were sedated with propofol. During sedation, 17 (46.7%) presented unreactive pupils. No spontaneous eye movements were observed in 100% of the sample. Ocular alterations in primary position were observed in 23.3% of them. Oculocephalic reflexes were absent in 93.3% and oculovestibular reflexes, in 100%; the corneal reflex, was absent in 70% (with asymmetry), as was the ciliospinal reflex, in 83.3%. The algescic motor response was absent in 93.3%, as were the cutaneous plantar extensor reflexes, in 20%; and 66.7% were indifferent. Following anaesthesia, the neurological examination was normal in 80%, there were slight orientation impairments in 16.7% and a hemispheric syndrome was found in one patient.

Conclusions. Anaesthesia with propofol alters the reversible cutaneous-plantar, pupillary, trunk and motor response reflexes on withdrawing sedation. The alterations may be asymmetrical. Neurological examinations should not be used in the case of patients sedated with propofol in order to make clinical decisions.

Key words. Anaesthesia. Brainstem reflexes. Coma state. Neurologic examination. Propofol. Pupillary reflex.