

## Revisión Bibliográfica



### Efectos de los cannabinoides y la cocaína en el lesion traumática cerebral: Una mirada desde la medicina translacional

#### Effects of cannabinoids and cocaine on traumatic brain injury: A look at translational medicine

Maiguel J.<sup>1</sup>, Muñoz K.<sup>1</sup>, Quiroz R.<sup>1</sup>, Ramos Y.<sup>1,2</sup>, Moscote L.<sup>2</sup>

#### RESUMEN

El trauma craneoencefálico (TCE) es un problema importante de salud pública a nivel mundial, pues encabeza la lista de causas de muerte por traumatismos en la población menor de 45 años, afectando principalmente al género masculino. A través de los tiempos, los cannabinoides como la marihuana han sido utilizados en diversos ámbitos, a pesar de sus efectos nocivos sobre el SNC, en la actualidad se proponen de manera efectiva en pacientes con TCE, para impulsar la neuroplasticidad e impedir la neuroinflamación y neurodegeneración, así como también ayudar en la revascularización de la microvasculatura cerebral. La administración de cocaína induce la liberación de la transcriptasa regulada por cocaína y anfetamina (CART), el cual es un péptido que posee acciones protectoras contra las lesiones isquémicas, pues juega un papel importante en la cadena respiratoria. La cocaína también disminuye la pérdida de peso postraumática y aumenta el flujo sanguíneo cerebral. En este artículo se pretende revisar la evidencia existente respecto a las aplicaciones de sustancias como la cocaína y derivados cannabinoides en el manejo del paciente con TCE.

**Palabras claves:** Delirium, sedación, cuidado intensivo.

1. Estudiante de Medicina, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), línea Cartagena Neurotrauma Research Group. Universidad de Cartagena.
2. Médico. Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina – Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar



## ABSTRACT

Cranioencephalic trauma (TBI) is a major public health problem worldwide, consequently the list of causes of death from injuries in the population under 45 years, affecting mainly the male gender. Through the ages, cannabinoids such as marijuana have been used in various fields, despite its harmful effects on the CNS, currently it is effectively presented in patients with TBI, for neuroplasticity and neuroinflammation neurodegeneration, as well as helping in the revascularization of the cerebral microvasculature. The administration of cocaine induces the release of transcription regulated by cocaine and amphetamine (CART), which is an element that has protective actions against ischemic lesions, since it plays an important role in the respiratory chain. Cocaine also reduces post-traumatic weight loss and increases cerebral blood flow. In this article it is said that the existing evidence refers to the applications of substances such as cocaine and cannabinoid derivatives in patient management

**Key Words:** Traumatic brain injury, cannabinoids, medical marijuana, cocaine.

## INTRODUCCION

El trauma craneoencefálico – TCE se define como la alteración de la función y/o estructura cerebral normal debido a la aplicación de una fuerza externa o intercambio brusco de energía con el exterior; este fenómeno puede ser producto de un impacto o una lesión penetrante (1, 2). El TCE se ha

convertido en un problema importante de salud pública, pues afecta a gran parte de la población menor de 45 años, especialmente del género masculino (3, 4), convirtiéndose en la primera causa de muerte en ese grupo etario y la tercera en la población de 45 a 64 años (5). En niños menores de un año ocupa



el quinto lugar, mientras que en los adultos mayores de 65 es la séptima causa más frecuente (5). A nivel mundial, la tasa de mortalidad por trauma es de 19 por cada 100.000 habitantes, con una tasa de letalidad de aproximadamente el 50% (6). En Estados Unidos, la incidencia estimada es de 538,2 casos por cada 100.000 habitantes (7), mientras que en España es de 200 casos por cada 100.000 habitantes (8). En Colombia, Tuñón et al., describieron una tasa de mortalidad de 7-14 muertes por cada 100.000 habitantes (9). La razón entre hombres y mujeres es de 2-2,8:1, siendo en TCE severo, hasta de 3,5:1 (7). Los principales factores de riesgo para TCE son un bajo nivel socioeconómico, consumo de alcohol y sustancias psicoactivas, y trastornos psiquiátricos o cognitivos subyacentes (7). Los principales síntomas que suelen experimentar estos pacientes son dolor crónico, insomnio y alteraciones en el estado de ánimo (11, 12); siendo más frecuente el dolor en un 51.5% (10). El tratamiento actual del TCE busca la estabilización del paciente, prevención de complicaciones y mejoría en el pronóstico del mismo (8).

Se han descrito más de 100 tipos de cannabinoides, todos con variedad de efectos psicoactivos y medicinales (13). Dentro de los cannabinoides más estudiados se encuentran el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol, este último es el que ha demostrado tener efectos medicinales sin alterar el estado de ánimo (13). Existe evidencia limitada sobre el efecto

neuroprotector de la marihuana en los pacientes TCE, sin embargo, se han reportado tasas mayores de abuso de sustancias psicoactivas, con respecto al resto de la población (13, 14).

La cocaína, al igual que los cannabinoides, ha sido asociada con efectos nocivos a largo plazo, como la disminución de la capacidad cognitiva, déficit en la atención, concentración, memoria, reacciones impulsivas, déficit moto-sensorial, entre otros (15). Pero, a diferencia de estos, sus efectos aún no han sido ampliamente estudiados. En el presente artículo se pretende revisar la evidencia disponible respecto a los usos de sustancias como la cocaína y derivados cannabinoides en el manejo del paciente con TCE.

### **Fisiopatología del TCE**

Existen varios tipos de energía o fuerza externas involucrados en el TCE que pueden aplicarse sobre el cráneo estático o en movimiento (dinámico), tales como: golpe directo, contragolpe, fenómenos de aceleración-desaceleración, rotación, traslación, angulación, y penetración con o sin ondas expansivas acompañantes (16). Las secuelas de esta fuerza externa producen efectos a nivel molecular, bioquímico y psicológico (16).

### **Lesiones primarias**

Las lesiones primarias consisten en contusiones, laceraciones, necrosis y muerte celular localizada, edema cerebral, hemorragias intracraneanas y



daño axonal difuso, lo que conlleva a una degeneración de la sustancia blanca cerebral (16, 17). Son características en el daño primario las interrupciones o cortes en la sustancia blanca que pueden ser observados macroscópicamente, así como hematomas extra o intraxiales, epidural, subdural o intraparenquimatoso (16).

El daño axonal difuso se produce por las fuerzas de cizallamiento secundaria a rotación de la sustancia gris sobre la blanca, provocando alteraciones del citoesqueleto y una ruptura física (axotomía primaria) o funcional (axotomía secundaria) de los axones (2, 16).

### **Lesiones secundarias**

Las lesiones secundarias se definen como los procesos celulares que incluyen daño neuronal posterior al TCE (18). El influjo masivo de calcio a la célula produce alteraciones en el sistema de intercambio  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , ya sea por alteraciones en la membrana, sus canales o receptores (18). La ruptura axonal produce una liberación de neurotransmisores y aminoácidos, como glutamato, aspartato y acetilcolina, e inducen excitotoxicidad mediada por glutamato (17, 18). Estos cationes, activan las fosfolipasas produciendo ruptura en la membrana celular, producción de radicales libres, apoptosis y edema mitocondrial (18). El edema, sumado a las hemorragias ocasionadas, aumentan el volumen intracraneal, lo que se traduce como un aumento en la presión intracraneana (19). Los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  en la membrana mitocondrial alteran la función normal de la mitocondria, la fosforilación

oxidativa y la cadena transportadora de electrones (18).

La ruptura de la barrera hematoencefálica permite el ingreso de células inflamatorias, al sistema nervioso central (18), quienes junto a la activación de células gliales producen mediadores inflamatorios, citoquinas y quimioquinas, como  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-1}$ ,  $\text{TNF-}\alpha$ , factor de crecimiento neuronal,  $\text{FGF}$ ,  $\text{ICAM-1}$ , entre otros (17, 18).

La hipertensión endocraneana se ocasiona por la presencia de hematomas, hemorragias, edema cerebral, alteraciones en la dinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR) o un aumento de demandas energéticas del encéfalo, entre otros (2, 16).

### **Efectos y aplicaciones de los cannabinoides en el TCE**

Singer et al., demostraron que los usuarios frecuentes de marihuana tienden a desarrollar déficit cognitivo, estados de depresión y ansiedad, así como eventos cardiovasculares, bronquitis crónica, enfermedades en la cavidad oral y la aparición de diversos tipos de cáncer (20). Curiosamente, dentro de los beneficios del uso de esta sustancia están impulsar la neuroplasticidad, impedir la neuroinflamación, y la neurodegeneración (21), así como también ayudar a la revascularización de la microvasculatura cerebral (17). Estos efectos benéficos han sido estudiados en diferentes patologías y condiciones que conllevan a la degeneración progresiva de la actividad cerebral, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el Alzheimer, la esclerosis lateral

amiotrófica y el trauma craneoencefálico (22, 23).

Los cannabinoides poseen dos receptores: receptor cannabinoide tipo 1 – CBR1 y receptor cannabinoide tipo 2 – CBR2, los primeros están ubicados en el SNC, principalmente en el hipocampo, la amígdala, cerebelo, corteza prefrontal y el cuerpo estriado, aunque también se encuentran en la médula espinal y los ganglios de la raíz dorsal; los segundos se encuentran en las células del sistema inmune (23, 24). Los mecanismos neuroprotectores radican en la capacidad de los cannabinoides para modular la acción del glutamato, previniendo la neurotoxicidad y por ende la entrada excesiva del ion calcio que desencadena la activación de enzimas dependientes del mismo o disrupción mitocondrial, que producen muerte celular (23). Además, inhibe la liberación de agentes proinflamatorios, como TNF $\alpha$  y óxido nítrico (24) (ver Figura 1).

Por otro lado, modulan la activación glial disminuyendo la liberación de mediadores inflamatorios como IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  e IL-6 (17, 23). Estos efectos antiinflamatorios también están mediados por la inhibición de la producción y liberación de citoquinas y quimiocinas, la inhibición de la proliferación de Linfocitos B y T, la apoptosis de las células dendríticas y de los linfocitos T; y la inactivación de linfocitos T cooperadores (24).

Por otra parte, inhiben las enzimas hidrolasa amida de ácidos grasos – FAAH (por sus siglas en ingles) y monoacilglicerol lipasa – MAGL (por sus siglas en ingles), que impiden la degradación de Anandamida y 2-araquidonoilglicerol, imposibilitando la

producción de ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas (17, 24). Los fármacos que inhiben los receptores CBR1 y CBR2 retrasan la acción de los efectos neuroprotectores de los cannabinoides (25).

También se ha demostrado la activación del receptor de serotonina (5HT), en especial el 5HT-1, permitiendo reestablecer el suministro sanguíneo a las diferentes regiones del cerebro (21, 23). Además, la estimulación de los receptores de adenosina, los receptores de potencial transitorio vaniloides subtipo 1 (TRVP1) y los receptores nucleares de la familia de los proliferadores de peroxisoma activado (PPARs), limitan los efectos dañinos de los radicales libres y la respuesta inflamatoria, secundaria a la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (21, 23).





**Figura 1.** Adaptado de Fernández et al., (2015). Efectos a nivel molecular de los mecanismos neuroprotectores de los cannabinoides. (23).

Mori et al., posterior a inducir oclusión bilateral de la arteria carótida común en ratones de laboratorio, demostraron que el Cannabidiol disminuye la ansiedad, mejora del rendimiento cognitivo, tiene efecto antidepresivo, disminuye la neurodegeneración y neuroinflamación en el hipocampo y la sustancia blanca y facilita la neuroplasticidad en la hipocampo (21). Nguyen et al. en el 2014 evidenciaron estos efectos en pacientes que dieron positivo al examen de toxicología para marihuana quienes habían ingresado a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y/o que recibieron cuidados específicos a la llegada del centro asistencial. Se comprobó además que la tasa de mortalidad en estos pacientes fue menor en comparación con los que dieron negativo al examen toxicológico,

con valores de 2,4% y 11,5%, respectivamente (22). De la misma manera, Singer et al. en el 2017 encontraron que la tasa de mortalidad en los pacientes con test positivo fue de 5,3%, frente a un 8,9% en los pacientes con test negativo (20).

Schurman et al. en el 2017 comprobaron que los efectos neuroprotectores de los cannabinoides fueron más positivos cuando esta sustancia era administrada antes de la lesión traumática (17).

### Efectos y aplicaciones de la cocaína en el TCE

La severidad del TCE está dada por diversos factores, entre ellos la neuroinflamación, mediada por la

liberación de múltiples factores inflamatorios como la molécula de unión adaptadora de calcio ionizado 1 (IBA-1), que modula la actividad de los astrocitos, quienes juegan un papel fundamental en este proceso (27). Además, las zonas implicadas en la adicción de la cocaína (núcleo accumbens – NAC) y el área tegmental ventral – VTA) también liberan agentes proinflamatorios como la proteína gliofibrilar ácida – GFAP (27).

Los efectos benéficos de la cocaína en el TCE han sido poco estudiados, pero se ha comprobado que induce la liberación de la transcriptasa regulada por cocaína y anfetamina – CART, que si bien aún no ha sido esclarecido el mecanismo por el cuál actúa, posee acciones protectoras contra las lesiones isquémicas debido a la activación de la quinasa regulada por la señal extracelular (ERK), que promueve el crecimiento celular (28). Además, promueven la estimulación del factor neurotrófico derivado del cerebro y la mejora del complejo II, que juega un papel importante en la cadena respiratoria (29). La CART también juega un papel fundamental en el metabolismo energético, el control de la ingesta de comida, así como también funciones reguladoras en el sistema endocrino (29).

Yeung et al. comprobaron que la administración de cocaína posterior a un evento lesivo, disminuye la pérdida de peso postraumática, así como también incrementa el flujo sanguíneo cerebral (28). Por otro lado, Sha et al.

privaron de oxígeno y glucosa (OGD) a células de la corteza cerebral primaria provenientes de embriones de ratones, encontrando que la CART previene lesiones por oclusión por glucosa y oxígeno, disminuye el daño causado por las EROs y previene la disfunción mitocondrial (29).

## CONCLUSIONES

Los beneficios del uso de cannabinoides en TCE son el impulso de la neuroplasticidad, control de la neuroinflamación, y la neurodegeneración, favorecimiento de la revascularización de la microvasculatura cerebral garantizando una buena perfusión tisular, disminución del daño causado por la liberación de EROs y prevención de la disfunción mitocondrial. Sin embargo, aún hay mucho por investigar, ya que la evidencia actual es limitada, por lo que se necesitan más estudios que permitan establecer potenciales aplicaciones de estos agentes farmacológicos.





## REFERENCIAS:

1. Pervez M, Kitagawa RS, Chang TR. Definition of traumatic brain injury, neurosurgery, trauma orthopedics, neuroimaging, psychology, and psychiatry in mild traumatic brain injury. *Neuroimaging Clinics*. 2018;28(1):1-13.
2. Madrigal Ramírez E, Hernández Calderón C. Generalidades de Trauma Cráneo Encefálico en Medicina Legal. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2017;34(1):147-56.
3. López EA, Aznárez SB, Fernández MC. Actualizaciones en el manejo del traumatismo craneoencefálico grave. *Medicina Intensiva*. 2009;33(1):16-30.
4. Ortiz A. Traumatismo Encefalocraneano (TEC). Una puesta al día. *Revista Médica de Clínica Condes*. 2006;17(3):98-105.
5. R Davanzo J, P Sieg E, D Timmons S. Management of Traumatic Brain Injury 2017. 1237-53 p.
6. Luis Fernando Santacruz Á. Trauma craneoencefálico. Trauma Abordaje inicial en el servicio de urgencias. 2014;25.
7. J Claude Hemphill I, MD, MAS. Traumatic brain injury: Epidemiology, classification, and pathophysiology 2016. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/traumatic-brain-injury-epidemiology-classification-and-pathophysiology?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/traumatic-brain-injury-epidemiology-classification-and-pathophysiology?source=history_widget).
8. Bárcena-Orbe A, Rodríguez-Arias C, Rivero-Martín B, Cañizal-García J, Mestre-Moreiro C, Calvo-Pérez J, et al. Revisión del traumatismo craneoencefálico. *Neurocirugía*. 2006;17(6):495-518.
9. Tuñón-Pitalua MC, Ortiz-Pinto MA. Caracterización epidemiológica del trauma craneoencefálico fatal en Cartagena, Colombia, 2007-2011. *Colombia Forense*. 2016;3(1):9-22.
10. Rao V, Spiro J, Vaishnavi S, Rastogi P, Mielke M, Noll K, et al. Prevalence and types of sleep disturbances acutely after traumatic brain injury. *Brain injury*. 2008;22(5):381-6.
11. Widerström-Noga EG, Felipe-Cuervo E, Yezierski RP. Chronic pain after spinal injury: interference with sleep and daily activities. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2001;82(11):1571-7.
12. Nampiaparampil DE. Prevalence of chronic pain after traumatic brain injury: a systematic review. *Jama*. 2008;300(6):711-9.
13. Hawley LA, Ketchum JM, Morey C, Collins K, Charlifue S. Cannabis Use in Individuals With Spinal Cord Injury or Moderate to Severe Traumatic Brain Injury in Colorado. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2018.
14. Allen S, Stewart SH, Cusimano M, Asbridge M. Examining the relationship between traumatic brain injury and substance use outcomes in the Canadian population. *Substance use & misuse*. 2016;51(12):1577-86.
15. Ramesh D, Keyser-Marcus LA, Ma L, Schmitz JM, Lane SD, Marwitz JH, et al. Prevalence of traumatic brain injury in cocaine-dependent research volunteers. *The American journal on addictions*. 2015;24(4):341-7.
16. Godoy Daniel A. PP, Piñero Gustavo R., Videtta Walter, Aguilera Sergio. Cuidados intensivos en el trauma craneoencefálico grave. *Neurociencias en Colombia*. 2016;23(3):193-234.
17. Schurman LD, Lichtman AH. Endocannabinoids: a promising impact for traumatic brain injury. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:69.
18. Moscote-Salazar LR, Rubiano AM, Alvis-Miranda HR, Calderon-Miranda W, Alcalá-Cerra G, Rivera MAB, et al. Severe Cranioencephalic Trauma: Prehospital Care, Surgical Management and Multimodal



- Monitoring. *Bulletin of Emergency & Trauma*. 2016;4(1):8.
19. Pellegrino F. TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO: FISIOPATOLOGIA, MONITORIZACION Y TRATAMIENTO 2010. 4-29 p.
20. Singer M, Azim A, O'keeffe T, Khan M, Jain A, Kulvatunyou N, et al. How does marijuana affect outcomes after trauma in ICU patients? A propensity-matched analysis. *Journal of trauma and acute care surgery*. 2017;83(5):846-9.
21. Mori MA, Meyer E, Soares LM, Milani H, Guimarães FS, de Oliveira RMW. Cannabidiol reduces neuroinflammation and promotes neuroplasticity and functional recovery after brain ischemia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017;75:94-105.
22. Nguyen BM, Kim D, Bricker S, Bongard F, Neville A, Putnam B, et al. Effect of marijuana use on outcomes in traumatic brain injury. *The American Surgeon*. 2014;80(10):979-83.
23. Fernández-Ruiz J, Moro MA, Martínez-Orgado J. Cannabinoids in neurodegenerative disorders and stroke/brain trauma: from preclinical models to clinical applications. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):793-806.
24. Mastinu A, Premoli M, Ferrari-Toninelli G, Tambaro S, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabinoids in health and disease: pharmacological potential in metabolic syndrome and neuroinflammation. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2018.
25. Braun M, Khan ZT, Khan MB, Kumar M, Ward A, Achyut BR, et al. Selective activation of cannabinoid receptor-2 reduces neuroinflammation after traumatic brain injury via alternative macrophage polarization. *Brain, behavior, and immunity*. 2017.
26. Merkel SF, Andrews AM, Lutton EM, Razmpour R, Cannella LA, Ramirez SH. Dexamethasone Attenuates the Enhanced Rewarding Effects of Cocaine Following Experimental Traumatic Brain Injury. *Cell transplantation*. 2017;26(7):1178-92.
27. Merkel SF, Razmpour R, Lutton EM, Tallarida CS, Heldt NA, Cannella LA, et al. Adolescent traumatic brain injury induces chronic mesolimbic neuroinflammation with concurrent enhancement in the rewarding effects of cocaine in mice during adulthood. *Journal of neurotrauma*. 2017;34(1):165-81.
28. Yeung JT, Williams J, Bowling WM. Effect of cocaine use on outcomes in traumatic brain injury. *Journal of emergencies, trauma, and shock*. 2013;6(3):189.
29. Sha D, Wang Z, Qian L, Han Y, Zhang J, Gu S, et al. A cocaine-regulated and amphetamine-regulated transcript inhibits oxidative stress in neurons deprived of oxygen and glucose. *Neuroreport*. 2013;24(13):698-703.



## Correspondencia:

Dr. Rafael Moscote

Email: [rafaelmoscote21@gmail.com](mailto:rafaelmoscote21@gmail.com)

Recibido: 12/6/18

Aprobado: 15/7/18

Conflicto de intereses: Los autores declaran no presentar conflicto de intereses