

Análisis de los efectos del consumo de alcohol en la morbi-mortalidad por trauma craneoencefálico

Analysis of the effects of alcohol consumption in traumatic brain injury's morbidity and mortality

Pacheco Figueroa Carolina¹

¹Residente de Medicina Legal, Universidad de Costa Rica. Sección de Patología Forense, Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica.

Dra. Carolina Pacheco Figueroa - cpacheco@poder-judicial.go.cr

Recibido: 07-10-2019

Aceptado:07-II-2020

Resumen

La intoxicación con alcohol está frecuentemente asociada con trauma craneoencefálico (TCE), pero el impacto del alcohol en la patogénesis y el pronóstico del TCE sigue siendo poco clara. La literatura actual provee evidencia en términos de datos clínicos y experimentales que respaldan los efectos neuroprotectores del alcohol en pacientes con TCE.

Para establecer de manera significativa esta relación es necesario el desarrollo de estudios prospectivos observacionales fuertes, con el fin de comprender los efectos del alcohol en los resultados clínicos a largo plazo (incluyendo el resultado neurológico) en pacientes con TCE con una apropiada selección y ajuste del riesgo basal.

Palabras claves

Trauma craneoencefálico, intoxicación por alcohol, apoptosis, caspasa, neuroprotección, receptor NDMA, etanol

Fuente: DeCS

Abstract

Alcohol intoxication is often associated with traumatic brain injuries (TBIs), but the impact of alcohol on the pathogenesis and prognosis of TBIs remains unclear. Current literature provides evidence in terms of experimental and clinical data supporting alcohol's neuroprotective effects in patients with TBIs.

To establish in a significant way this association, there lies a need for strong prospective observational studies, in order to comprehend the effects of alcohol on the long-term outcomes (including the neurological outcome) in patients with TBI with proper selection and baseline risk adjustment.

Key words

Traumatic brain injury, Alcohol intoxication, Apoptosis, Caspase, neuroprotection, NMDA-receptor, Ethanol.

Source: DeCS



Introducción

La intoxicación con alcohol está reconocida como un factor de riesgo que lleva a un aumento en la mortalidad en pacientes con trauma craneoencefálico (TCE). Los objetivos del manejo en pacientes con TCE son minimizar la lesión cerebral secundaria y prevenir la isquemia del tejido cerebral restante. Con este objetivo se utilizan medicamentos como el Manitol y la solución salina hipertónica, que tratan la presión intracraneal aumentada por un efecto diurético. El alcohol no sólo tiene un efecto diurético similar, sino que también es neuroprotector después de una lesión cerebral.

Metodología

La revisión de la literatura fue llevada a cabo utilizando las bases de datos electrónicas biomédicas Google Scholar, Google y PubMed Pico. Se incluyeron estudios publicados después del año 2000 hasta la fecha en el idioma inglés. Las palabras clave utilizadas para buscar en las bases de datos fueron: trauma craneoencefálico, intoxicación con alcohol, apoptosis, caspasa, neuroprotección, receptor NMDA y uso alcohol en trauma craneoencefálico. No se utilizó ningún software para analizar los resultados obtenidos de la revisión de los artículos publicados.

Resultado del estudio

El trauma craneoencefálico (TCE) ocurre cuando una fuerza externa lleva a una alteración de la función cerebral o a otra evidencia de patología cerebral (1). Los traumas craneoencefálicos (TCEs) continúan siendo un problema de salud importante. Alrededor de 1.4 millones de personas sufren de TCE cada año en los Estados Unidos, llevando a la hospitalización de 235,000 pacientes y 50,000 muertes cada año (2). Las caídas son la causa más común de TCE en la población general, con las tasas más altas en adultos de más de 75 años o en niños entre 0 y 4 años. Otras causas importantes de trauma craneoencefálico (TCE) incluyen accidentes de tránsito y agresión física. Sin embargo, el mayor número de hospitalizaciones y muertes son consecuencia de accidentes de tránsito (2). Los TCEs no sólo llevan a la pérdida de la productividad resultado de secuelas neurológicas permanentes, también contribuyen a una carga económica significativa debido a gastos excesivos por atención hospitalaria y otros servicios médicos. De acuerdo con el Centro de Control de Enfermedades de EE. UU. (CDC), al menos 5.3 millones de personas alrededor del mundo necesitan ayuda por el resto de su vida para desempeñar actividades de la vida diaria debido a secuelas por un TCE (3).

Sin importar el tipo de lesión, el alcohol contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad de pacientes con trauma (4). Hay una relación directamente proporcional entre la concentración sérica de alcohol y la severidad de la lesión (5). De acuerdo con diferentes estudios, 35 a 81 % de los pacientes con TCE estaban intoxicados con alcohol al momento de la lesión y un consumo crónico elevado de alcohol fue observado en hasta 42% (6, 7).

Un hecho decepcionante es que, a pesar de importantes avances en los campos relacionados al cuidado de la salud, el pronóstico de pacientes que han sufrido TCE no ha visto ninguna mejoría en las últimas dos décadas (8, 9). Se ha intentado utilizar varios agentes neuroprotectores en pacientes con TCE. A pesar de datos preclínicos convincentes, varios ensayos clínicos han fallado en demostrar la efectividad de los agentes neuroprotectores experimentales en pacientes con TCE. Algunos modelos preclínicos han

establecido los efectos neuroprotectores del alcohol (10, 11) y estos efectos parecen ser más notorios a concentraciones sanguíneas de alcohol de leves a moderadas (aproximadamente 1.0% o 1g/dL).

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la base de los efectos neuroprotectores del alcohol en pacientes con TCE. Estas hipótesis incluyen la inhibición de la excitotoxicidad por el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), la inhibición de los receptores tirosina quinasa (RTQs), reducción en la respuesta inflamatoria cerebral y sistémica, mejoramiento del acoplamiento cerebrovascular, cesación de la respuesta hiperadrenérgica (10,11) y disminución en la actividad de la enzima caspasa-3. El TCE lleva a muerte neuronal, ya que lleva a una liberación excesiva de glutamato, el cual lleva a la excitotoxicidad y a la apoptosis neuronal (12). El efecto bloqueador del alcohol sobre el receptor NMDA es el principal mecanismo por el cual el alcohol tiene sus efectos neuroprotectores en el cerebro (10). Por el contrario, la activación del receptor NMDA se vuelve esencial para la supervivencia neuronal seguido de una lesión cerebral, lo cual explica el fracaso de los agentes bloqueadores del receptor NMDA en los ensayos clínicos (13,14). En general, el trauma causa activación del sistema simpático, llevando a una elevación en las catecolaminas, las cuales podrían empeorar la evolución y resultados de los pacientes con TCE (15). La administración de alcohol puede mejorar los resultados clínicos en estos pacientes ya que inhiben esta elevación de catecolaminas (16). Sin embargo, concentraciones séricas de alcohol mayores a 2g/dL impresionan estar asociadas a un peor pronóstico (10, 17). Los mecanismos subyacentes más probables por lo cual esto sucede incluyen depresión respiratoria y hemodinámica, disfunción de la barrera hematoencefálica, alteraciones en la hemostasia y una respuesta fisiológica alterada ante el shock (10, 18). Además, es un hecho bien conocido que el riesgo de sufrir un TCE aumenta drásticamente en los pacientes intoxicados con alcohol (19). El uso crónico de alcohol está asociado con una regulación a la baja de los receptores GABA y regulación a la alta del receptor NMDA, contribuyendo a malos resultados clínicos en pacientes con TCE, por lo que los beneficios de la administración de alcohol en pacientes con TCE se dan más que todo luego de una intoxicación aguda (10).

Un estudio experimental llevado a cabo por Chadrasekar et al. Intentó comprender las vías de señalización involucradas en el TCE que son suprimidas por el consumo de alcohol. El estudio demostró que la administración de alcohol antes del trauma mejora la supervivencia neuronal en la corteza somatosensorial lesionada y también acelera la recuperación conductual en estos pacientes. Los autores identificaron que el TCE activa los receptores ErbB2/ErbB3 dentro de los receptores tirosina quinasa (RTQs) en la corteza somatosensorial y que estos mismos son inhibidos por el alcohol. El mecanismo más probable involucró sinapsis excitatorias de Glut2, llevando a regulación a la alta de los RTQs ErbB2/3/4 en la corteza lesionada, incluyendo sinapsis excitatorias de interneuronas parvalbúmina (PV) positivas. Se demostró que el alcohol interfiere con las cascadas patogénicas inducidas por el TCE en diferentes niveles, llevando a efectos neuroprotectores tanto en la integridad estructural como en el desempeño sensomotor (20).

Otro estudio que involucró 29 ratas macho fue hecho para investigar el efecto de la administración moderada de alcohol en la apoptosis neuronal mediada por la cisteína-proteasa en el TCE. Este estudio demostró efectos protectores del alcohol debido a una disminución en la apoptosis neuronal. El estudio estaba orientado a comparar la actividad de la enzima caspasa-3 los sujetos con TCE con o sin el uso del alcohol. Hubo un aumento significativo de la enzima caspasa-3 después de inducir el TCE. El grupo de trauma + alcohol mostró una disminución en la actividad de esta enzima en comparación con el grupo de trauma sin alcohol. Los efectos protectores del consumo moderado de etanol se atribuyeron a la inhibición de la liberación de proteasas lisosómicas y a la producción de óxido nítrico (21).

Los efectos de la intoxicación con alcohol en los resultados neuropatológicos y neuropsicológicos después del TCE han recibido alguna atención en la investigación clínica y ha habido resultados variables. Se ha

reportado por parte de los investigadores que los pacientes que están intoxicados con alcohol al momento del TCE tienen más cambios atróficos cerebrales (22, 23) y peor recuperación cognitiva (23, 24) comparados con los pacientes que se encontraban sobrios al momento del TCE. Los pacientes que están agudamente intoxicados al momento del TCE, tienen un pobre desempeño en las mediciones de habilidad visual-espacial, memoria (tanto inmediata como retrasada), funcionamiento ejecutivo y habilidad verbal (23-26). Esto es más probablemente secundario a cambios neurodegenerativos post lesionales inducidos por trauma, evidenciados por menor volumen cerebral y mayor relación del tamaño de los ventrículos con respecto al tamaño cerebral (22, 23). Se ha propuesto que los peores resultados neurológicos seguidos de un TCE en los pacientes con intoxicación por alcohol pueden ser secundarios a el aumento en la severidad del trauma en lugar de ser debidos al alcohol como tal. Sin embargo, algunos estudios han reportado hallazgos que contradicen las declaraciones anteriores (22, 27-29). Según un estudio por Porter et al. (30), la presencia de alcohol en la sangre lleva a menor severidad del TCE. Esta observación puede ser secundaria al hecho de que los pacientes intoxicados con mayores concentraciones de alcohol en la sangre pueden tener accidentes a menores velocidades. En el estudio por Hadjibashi et al. (31), las tasas de neumonía fueron menores después de un TCE en pacientes con mayor concentración sérica de alcohol.

El uso de la Escala de Coma de Glasgow en los pacientes intoxicados con alcohol para predecir el resultado clínico de los pacientes intoxicados con alcohol es debatible. El alcohol como tal puede reducir el puntaje de la escala de Glasgow; por lo tanto, el uso de esta escala en pacientes con TCE es limitada en quienes están intoxicados con alcohol, al contrario de los pacientes sobrios, en quienes el puntaje de dicha escala es un fuerte predictor del resultado clínico luego de un TCE (32). Ajustar el puntaje de la Escala de Coma de Glasgow de acuerdo con el uso de alcohol puede llevar a sesgos en el resultado ya que los pacientes con concentraciones positivas de alcohol en sangre pueden ser incorrectamente clasificados como si tuviesen un TCE más severo. Al interpretar los resultados de los estudios previos, algunas posibles causas de sesgos son el ajuste inadecuado del riesgo de base y la carencia de recolección de datos estandarizados.

Si bien hay una fuerte correlación entre la mortalidad prehospitalaria en pacientes con TCE y el uso de alcohol, sorprendentemente algunos estudios experimentales y clínicos sugieren que el alcohol tiene un rol beneficioso en los pacientes con lesión cerebral debida a trauma. Un amplio rango de estudios clínicos se ha hecho para demostrar los efectos del alcohol sobre la mortalidad intrahospitalaria después de un TCE; los resultados son controversiales ya que, si bien algunos estudios muestran una reducción en la mortalidad intrahospitalaria, otros no muestran ningún efecto o relación entre el alcohol y la reducción de la mortalidad intrahospitalaria posterior a un TCE (19, 33, 34).

Conclusión

Debido a variaciones en los datos, es muy difícil estudiar el efecto del alcohol en los resultados clínicos en los pacientes con TCE. Para estudios futuros, es recomendable distinguir los efectos del alcohol con base en concentración sanguínea baja, moderada y alta, de manera separada. Además, la historia de abuso crónico de alcohol debe ser tomada en cuenta. La mayoría de los estudios disponibles sobre este tema son retrospectivos o experimentales. Es necesario el desarrollo de estudios prospectivos observacionales fuertes para comprender los efectos del alcohol en los resultados clínicos a largo plazo (incluyendo el resultado neurológico) en pacientes con TCE con una apropiada selección y ajuste del riesgo basal.

Bibliografía

1. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AIJAopm, rehabilitation. Position statement: definition of traumatic brain injury. 2010;91(11):1637-40.
2. Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE. Traumatic brain injury in the United States; emergency department visits, hospitalizations, and deaths. 2006.
3. Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, Guerrero J, Sniezek JEJTr. Traumatic brain injury in the United States: a public health perspective. 1999;14(6):602-15.
4. Blincoe LJ, Seay AG, Zaloshnja E, Miller TR, Romano EO, Luchter S, et al. The economic impact of motor vehicle crashes, 2000. United States. National Highway Traffic Safety Administration; 2002.
5. Fabbri A, Marchesini G, Morselli-Labate A, Rossi F, Cicognani A, Dente M, et al. Positive blood alcohol concentration and road accidents. A prospective study in an Italian emergency department. 2002;19(3):210-4.
6. Corrigan JDJAopm, rehabilitation. Substance abuse as a mediating factor in outcome from traumatic brain injury. 1995;76(4):302-9.
7. Kolakowsky-Hayner Evgi, Jeffrey S. Kreutzer, Jennifer H. Marwitz, David X. Cifu, William O. McKinley, Stephanie A. Brain Injury. Pre-injury substance abuse among persons with brain injury and persons with spinal cord injury. 1999;13(8):571-81.
8. Maas AI, Menon DK, Lingsma HF, Pineda JA, Sandel ME, Manley GTJJon. Re-orientation of clinical research in traumatic brain injury: report of an international workshop on comparative effectiveness research. 2012;29(1):32-46.
9. Maas A, Murray G, Roozenbeek B, Lingsma H, Butcher I, McHugh G, et al. International Mission on Prognosis Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury (IMPACT) Study Group Advancing care for traumatic brain injury: findings from the IMPACT studies and perspectives on future research. 2013;12:1200-10.
10. KELLY DFJJon. Alcohol and head injury: an issue revisited. 1995;12(5):883-90.
11. Opreanu RC, Kuhn D, Basson MDJJotACoS. Influence of alcohol on mortality in traumatic brain injury. 2010;210(6):997-1007.
12. Lee J-M, Zipfel GJ, Choi DWJN. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms. 1999;399(6738):A7.
13. Biegon A, Fry PA, Paden CM, Alexandrovich A, Tsenter J, Shohami EJPotNAoS. Dynamic changes in N-methyl-D-aspartate receptors after closed head injury in mice: implications for treatment of neurological and cognitive deficits. 2004;101(14):5117-22.
14. Ikonomidou C, Turski LJTLN. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? 2002;1(6):383-6.
15. Hamill RW, Woolf PD, McDonald JV, Lee LA, Kelly MJAOJotANA, Society tCN. Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury. 1987;21(5):438-43.
16. Woolf PD, Cox C, Kelly M, McDonald JV, Hamill RWJAC, Research E. Alcohol intoxication blunts sympatho-adrenal activation following brain injury. 1990;14(2):205-9.
17. Zink BJ, Schultz CH, Wang X, Mertz M, Stern SA, Betz ALJBr. Effects of ethanol on brain lactate in experimental traumatic brain injury with hemorrhagic shock. 1999;837(1-2):1-7.
18. Molina PE, Sulzer JK, Whitaker AJS. Alcohol abuse and the injured host; Dysregulation of counterregulatory mechanisms Review. 2013;39(3).
19. Chen CM, Yi H-Y, Yoon Y-H, Dong CJJosoa, drugs. Alcohol use at time of injury and survival following traumatic brain injury: results from the National Trauma Data Bank. 2012;73(4):531-41.
20. Chandrasekar A, olde Heuvel F, Wepler M, Rehman R, Palmer A, Catanese A, et al. The Neuroprotective Effect of Ethanol Intoxication in Traumatic Brain Injury Is Associated with the Suppression of ErbB Signaling in Parvalbumin-Positive Interneurons. 2018;35(22):2718-35.
21. Kanbak G, Kartkaya K, Ozelik E, Guvenal AB, Kabay SC, Arslan G, et al. The neuroprotective effect of acute moderate alcohol consumption on caspase-3 mediated neuroapoptosis in traumatic brain injury: the role of lysosomal cathepsin L and nitric oxide. 2013;512(2):492-5.
22. Barker LH, Bigler ED, Johnson SC, Anderson CV, Russo AA, Boineau B, et al. Polysubstance abuse and traumatic brain injury: Quantitative magnetic resonance imaging and neuropsychological outcome in older adolescents and young adults. 1999;5(7):593-608.

23. Wilde EA, Bigler ED, Gandhi PV, Lowry CM, Blatter DD, Brooks J, et al. Alcohol abuse and traumatic brain injury: quantitative magnetic resonance imaging and neuropsychological outcome. 2004;21(2):137-47.
24. S. Tate P, David MF, Charles HB, Stephanie LH, Brinkman SJBi. Traumatic brain injury: influence of blood alcohol level on post-acute cognitive function. 1999;13(10):767-84.
25. Bombardier CH, Thurber CAJBi. Blood alcohol level and early cognitive status after traumatic brain injury. 1998;12(9):725-34.
26. Kelly MP, Johnson CT, Knoller N, Drubach DA, Winslow MMJBi. Substance abuse, traumatic brain injury and neuropsychological outcome. 1997;11(6):391-402.
27. Bigler ED, Blatter D, Johnson S, Anderson C, Russo A, Gale S, et al. Traumatic brain injury, alcohol and quantitative neuroimaging: preliminary findings. 1996;10(3):197-206.
28. Lange RT, Iverson GL, Franzen MDJN. Short-term neuropsychological outcome following uncomplicated mild TBI: Effects of day-of-injury intoxication and pre-injury alcohol abuse. 2007;21(5):590.
29. Vickery CD, Sherer M, Nick TG, Nakase-Richardson R, Corrigan JD, Hammond F, et al. Relationships among premorbid alcohol use, acute intoxication, and early functional status after traumatic brain injury. 2008;89(1):48-55.
30. PORTER RSJPec. Alcohol and injury in adolescents. 2000;16(5):316-20.
31. Hadjibashi AA, Berry C, Ley EJ, Bukur M, Mirocha J, Stolpner D, et al. Alcohol is associated with a lower pneumonia rate after traumatic brain injury. 2012;173(2):212-5.
32. Shahin H, Gopinath SP, Robertson CSJTJot. Influence of alcohol on early Glasgow Coma Scale in head-injured patients. 2010;69(5):1176.
33. Salim A, Ley EJ, Cryer HG, Margulies DR, Ramicone E, Tillou AJAoS. Positive serum ethanol level and mortality in moderate to severe traumatic brain injury. 2009;144(9):865-71.
34. Brennan JH, Bernard S, Cameron PA, Rosenfeld JV, Mitra BJJocn. Ethanol and isolated traumatic brain injury. 2015;22(9):1375-81.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.