

Tratamiento farmacológico con amantadina en pacientes con lesión cerebral

R. TERRÉ*, A. PÉREZ**, T. ROIG***, M. BERNABÉU* y S. RAMÓN*

*Médico Rehabilitador Institut Guttmann. **Farmacéutica Institut Guttmann. ***Neuropsicóloga Institut Guttmann. Hospital de Neurorrehabilitación, Fundació Institut Guttmann, Barcelona.

Resumen.—*Objetivo:* El propósito de este estudio es evaluar el efecto de la amantadina en la recuperación de los déficit cognitivos del paciente con lesión cerebral.

Método: Se efectúa una revisión retrospectiva de 13 pacientes afectos de lesión cerebral de etiología traumática, que han seguido tratamiento neumorehabilitador en nuestro Hospital, con un tiempo mínimo de tratamiento con amantadina de 25 días.

Las variables recogidas incluyen: tiempo de evolución de la lesión cerebral, etiología lesional, localización anatómica de las lesiones y severidad de la lesión inicial. Evolución de los déficit motores y cognitivos. Tiempo de tratamiento y dosis media de amantadina. Efectos secundarios con la medicación. Evolución en la Escala Rancho Los Amigos of Cognitive Function (RL).

Resultados: La edad media en el momento de la lesión era de 30 años (rango 17-57 años). El tiempo medio de evolución de la lesión al inicio del tratamiento con amantadina fue de 184 días (rango 33-510 días). La dosis media administrada ha sido de 192 mg/día (100-400 mg).

Después del tratamiento, en 10 pacientes se objetivó una mejora cognitiva tanto en los tests neuropsicológicos como en la escala RL. La mejora fue generalizada a diferentes funciones pero en especial en la orientación, atención, rapidez cognitiva y capacidad comunicativa.

Conclusión: La amantadina puede contribuir en la recuperación de los déficit cognitivos en pacientes con daño cerebral. Sin embargo, dada la complejidad de las funciones cognitivas y de los mecanismos de recuperación, consideramos que es preciso realizar estudios prospectivos, doble ciego con grupo control.

Palabras clave: *TCE. Déficit neuropsicológicos. Amantadina. Agentes dopaminérgicos. Rehabilitación.*

Trabajo recibido el 8-I-01. Aceptado el 9-VII-01.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT WITH AMANTADIN IN PATIENTS WITH BRAIN LESION

Summary.—*Objective:* This study aims to evaluate the effect of amantadin in the recovery of cognitive deficits in brain lesion patients.

Method: A retrospective review of 13 patients suffering from traumatically caused brain injury, who followed neumorehabilitator treatment in our Hospital, with a minimum treatment time of 25 days with amantadin, was carried out. The variables gathered included: evolution time of the brain lesion, lesional cause, anatomic location of the lesions, and severity of the initial lesion. Evolution of the motor and cognitive deficits. Time of treatment and mean dose of amantadin. Side effects with the medication. Evolution in the «Rancho Los Amigos of Cognitive Function» (RL) scale.

Results: The mean age at the time of the lesion was 30 years (range 17-57 years). The mean evolution time of the lesion at the onset of treatment with amantadin was 184 days (range 33-510 days). Mean dose administered was 192 mg/day (100-400 mg).

After treatment, cognitive improvement in both the neuropsychological tests as well as in the RL scale was observed in 10 patients. Improvement was generalized to different functions but especially in orientation, attention, cognitive quickness and communicative capacity.

Conclusion: Amantadin can contribute to the recovery of cognitive deficits in patients with brain lesion. However, given the complexity of the cognitive functions and recovery mechanisms, we consider that doubt blind prospective studies with a control group must be carried out.

Key words: *Neuropsychological deficit Amantadin. Dopaminergic agents. Rehabilitation.*

INTRODUCCIÓN

El traumatismo craneoencefálico (TCE) se asocia a una elevada morbi-mortalidad, con importantes costos

individuales y sociales. Es uno de los mayores problemas de salud en Estados Unidos, Europa y otros países desarrollados, no sólo por la alta incidencia de fallecimientos que ocasiona, sino también por el gran número de individuos que quedan con algún tipo de discapacidad.

Las lesiones producidas por el TCE ocasionan daños focales y difusos que se traducen en déficit neuropsicológicos y motores. Los primeros incluyen disminución en el nivel de conciencia, alteraciones de la memoria, déficit de atención-concentración, labilidad emocional y depresión. Los déficit motores más frecuentes son debilidad, aumento del tono muscular y pérdida en la funcionalidad motora. Otros problemas son la disartria, disfagia, alteraciones sensitivas y crisis comiciales.

Las alteraciones neuropsicológicas abarcan los aspectos cognitivos, conductuales y emocionales, son altamente discapacitantes y las que mayor impacto tienen en el propio afectado, su familia y entorno social y laboral, limitando de forma importante la capacidad del individuo para beneficiarse del tratamiento rehabilitador, y en muchos casos impiden, más adelante, llevar a cabo las actividades previas y obstaculizan las relaciones interpersonales, requiriendo un largo proceso de readaptación.

Para el manejo de estos déficit disponemos del tratamiento neuropsicológico convencional que se basa en las estrategias para potenciar, compensar y sustituir la función alterada y en conseguir que el individuo afecto adquiera conciencia del déficit. Además disponemos de todo un arsenal farmacológico para contribuir a su recuperación. En este sentido los psicoestimulantes como el metilfenidato y las anfetaminas se han utilizado para mejorar el nivel de conciencia y los déficit cognitivos. Su efecto terapéutico se debe a su acción neuroquímica con actividad dopamínérgica. Por lo que los fármacos agonistas dopamínérgicos se han propuesto como una opción terapéutica, utilizándose fármacos como la L-dopa, la bromocriptina y la amantadina (1).

La amantadina (1, 2) es un fármaco con indicación reconocida como antiviral, capaz de atravesar la barra hematoencefálica. Posee una actividad dopamínérgica a través de múltiples mecanismos. Está aceptado que actúa a nivel presináptico aumentando la liberación de dopamina o inhibiendo su recaptación y también actúa a nivel postsináptico incrementando el número de receptores de la dopamina. Diversos estudios sugieren que contribuye en mejorar el nivel de conciencia, la orientación, atención / concentración y también en reducir la agitación, la fatiga, la rigidez y la bradicinesia, habiéndose descrito escasos efectos secundarios (edema distal, insomnio, hipomanía y crisis comiciales).

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto clínico de la amantadina en la recuperación de los déficit cognitivos en pacientes con lesión cerebral de etiología traumática que siguen tratamiento neurorehabilitador en nuestro hospital.

MATERIAL Y METODO

Se efectúa un estudio descriptivo retrospectivo a partir de la revisión de la historia clínica de 13 pacientes afectos de lesión cerebral de etiología traumática, que han seguido tratamiento neuropsicológico y farmacológico con amantadina del déficit cognitivo, durante el período del 1.1.00 al 31.12.00, con un tiempo mínimo de tratamiento con amantadina de 30 días.

Las variables estudiadas se recogen en un protocolo que incluye:

- Características demográficas: edad, sexo.
- Tiempo de evolución de la lesión cerebral.
- Lesión cerebral a partir del estudio en neuroimagen, clasificadas como lesión axonal difusa (LAD), hematoma subdural (HS), hemorragia subaracnoidea (HSA) y lesión focal (LF).
- Glasgow inicial (3).
- Déficit motores y evolución: agrupados en hemiparesia y tetraparesia.
- Déficit cognitivos y evolución: se evalúan a partir de la exploración neuropsicológica y Escala Rancho de los Amigos de Función Cognitiva (RL) (4).

La exploración neuropsicológica se efectúa mediante el Test Barcelona (5), el *Trail Making Test* (6), y el *Stroop Test* (7). En ellos el déficit obtenido se clasifica en leve, moderado o severo en función de la puntuación obtenida para cada test, de la forma como se detalla a continuación:

El test Barcelona se ha utilizado para evaluar la orientación, visuopercepción, memoria y lenguaje, una puntuación superior a 70 significa normalidad, entre 40-70 se considera afectación leve, entre 30-40 moderada e inferior a 30 severa. El *Trail Making Test* evalúa las funciones ejecutivas, la normalidad se establece en puntuaciones superiores a 75, afectación leve entre 50-75, moderada entre 25-50 y severa inferior a 25, y el *Stroop Test* explora la atención y funciones ejecutivas, La normalidad se establece en puntuaciones superiores a 80, afectación leve entre 50-80, moderada 50-20 y severa inferior a 20.

La Escala Rancho de los Amigos de función cognitiva (RL), se cuantifica del modo siguiente: I si no hay respuesta al estímulo, II respuesta generalizada, III respuesta localizada, IV respuesta confusa agitada, V res-

TABLA 1. Evaluación neuropsicológica pre y post-amantadina.

Paciente	Glasgow	Neuroimagen	Estado Neuropsicológico	Estado
1	3	HS, HSA	Alteración: Orientación Atención Velocidad procesamiento Funciones ejecutivas Memoria	Mejoría: Orientación Atención Velocidad procesamiento
2	3	LAD	Estado vegetativo	Estado vegetativo
3	3	LAD, HSA	Estado vegetativo	Estado vegetativo
4	8	HSA, LF	Alteración: Comunicación Atención Velocidad procesamiento	Mejoría: Atención Velocidad procesamiento
5	3	LAD	Estado vegetativo	Estado vegetativo
6	3	HS, LF	Alteración: Lentificación cognitiva Comunicación Funciones ejecutivas	Mejoría: Velocidad de procesamiento Comunicación Funciones ejecutivas
7	4	LAD, HSA, HS	Alteración: Comunicación Velocidad de procesamiento	Mejoría: Comunicación Velocidad de procesamiento
8	4	LF, HSA	Alteración: Atención Concentración Memoria Funciones ejecutivas	Mejoría: Comunicación Atención
9	4	LAD	Letargia Comunicación	Mejoría:
10	3	LAD	Lentificación cognitiva Alteración: Comunicación Memoria	Mejoría: Lentificación cognitiva
11	3	HSA	Letargia	Mejoría: letargia
12	3	LF, HSA	Agitación/confusión Alteración: Comunicación Atención	Mejoría: Agitación Comunicación Atención
13	4	LF	Alteración: Atención Comunicación Lentificación cognitiva Visuopercepción/Memoria	Mejoría (discreta): Atención Comunicación Visuopercepción

HS- Hematoma subdural. HSA.- Hemorragia subaracnoidea. LE- Lesión focal. LAD.- Lesión axonal difusa.

puesta confusa inapropiada no agitada, VI respuesta confusa apropiada, VII respuesta automática apropiada y VIII respuesta con propósito apropiada.

- Dosis media de amantadina.
- Tiempo de tratamiento.
- Efectos secundarios con la medicación.

La evaluación M déficit motor y cognitivo se efectuó antes del inicio del tratamiento y al mes del tratamiento con amantadina.

RESULTADOS

La muestra ha quedado constituida por 13 pacientes afectos de TCE (10 hombres y tres mujeres), con una edad media en el momento del estudio de 30 años (rango 17-57 años). El tiempo medio de evolución de la lesión cerebral al inicio del tratamiento con amantadina fue de 184 días (rango 33-510 días).

En relación con la localización de las lesiones, en 6 casos existe una lesión focal, en cinco lesión axonal

TABLA 2. Tiempo de evolución de la lesión cerebral, dosis media y tiempo de tratamiento con amantadina.

Paciente	Tiempo evolución (días)*	Dosis (mg/días)	Tiempo (días)
1	36	278	69
2	210	260	149
3	510	286	196
4	360	279	66
5	210	282	105
6	210	277	35
7	64	100	38
8	118	196	25
9	82	100	34
10	380	188	89
11	119	100	29
12	62	288	81
13	33	100	35

*Tiempo evolución de la lesión cerebral e inicio del tratamiento.

difusa, en seis hemorragia subaracnoidea y en cuatro hematoma subdural. En ocho pacientes se objetivó más de una lesión.

El Glasgow inicial oscilaba entre (3-8), la puntuación en cada paciente se detalla en la tabla 1.

En la valoración de los déficit motores se observó que al inicio del tratamiento nueve pacientes presentaban una tetraparesia, y cuatro hemiparesia, al finalizarlo seis presentaban tetraparesia, seis hemiparesia y en un caso no existía déficit motor.

En relación a la función cognitiva previa al inicio del tratamiento en ningún caso la afectación era leve, en uno moderada, en nueve severa y tres pacientes estaban en estado vegetativo. Al analizar esta evaluación la velocidad de procesamiento de la información, la atención sostenida y dividida, la memoria y las funciones ejecutivas eran las funciones más alteradas. Después del tratamiento los pacientes que estaban en estado vegetativo no experimentaron ningún cambio en la función cognitiva; de los nueve pacientes que presentaban afectación severa cinco evolucionaron a moderada y cuatro a leve, y el paciente que en la evaluación inicial presentaba afectación moderada pasó a leve. Por lo tanto en diez pacientes se objetivó mejoría de la función cognitiva de forma generalizada pero en especial de la orientación, atención, velocidad cognitiva y capacidad comunicativa. Mientras que los cambios en la memoria y funciones ejecutivas no fueron tan relevantes.

Al inicio del tratamiento la media en la escala RL estaba en el nivel IV y al finalizar el tratamiento pasó al nivel VI (10 pacientes habían experimentado mejoría en la escala RL, en tres no se objetivó cambio de nivel, correspondiendo a los pacientes que estaban en estado vegetativo).

La evaluación neuropsicológica pre y post-tratamiento se detalla en la tabla 1.

La dosis media administrada ha sido de 192 mg/día (rango 100-400 mg), siendo el tiempo medio de tratamiento de 74,5 días (rango 25-198 días). En la tabla 2 se describen los valores para cada paciente, así como el tiempo de evolución de la lesión cerebral hasta el inicio del tratamiento farmacológico.

En ningún caso se detectaron efectos adversos importantes que obligaran a la suspensión del tratamiento.

DISCUSIÓN

El tratamiento neurofarmacológico del TCE está emergiendo recientemente como foco específico de investigación científica y clínica.

El cerebro es un órgano topográficamente estructurado, compuesto por un gran número de sistemas transmisores, con multiplicidad de tipos y subtipos de receptores para cada neurotransmisor, dopamínergico (D1, D2, D3), adrenérgico (alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2), serotoninérgico, etc. El efecto específico de cada neurotransmisor depende no solamente del tipo y subtipo de receptor, sino también de su localización pre y post-sináptica de cada receptor, así como del sistema funcional en el que está localizado. Una neurona puede liberar más de un tipo de transmisor, neuropéptidos y neuromoduladores y además un mismo neurotransmisor puede tener una acción excitatoria e inhibitoria (1).

A pesar de la complejidad en cuanto a la comprensión de la estructura y función del SNC existen unos esquemas básicos de los mecanismos neurofisiológicos del SNC. Así, dentro de los agentes dopamínérgicos, la L-dopa ha sido utilizada con éxito aparente en el tratamiento del temblor, problemas de concentración, depresión, hiperactividad e impulsividad. Además existen otros fármacos dopamínérgicos como la bromocriptina y amantadina que actúan por vías diferentes y con variadas acciones sobre los receptores pre y post-sinápticos, de modo que la falta de acción con un fármaco dopamínergico no excluye la posibilidad de efecto terapéutico con otro (1, 2).

Los pacientes con TCE presentan una diversidad de déficit neurológicos, cognitivos, conductuales, afectivos, motores y sensoriales que podrán responder a diversas intervenciones neurofarmacológicas. Aunque recientemente existe un incremento en el número de estudios acerca del tratamiento neurofarmacológico y la lesión cerebral, los resultados son todavía insuficientes. La utilización de estos fármacos para estas indicaciones son generalmente indicaciones no aprobadas por la FDA, pero no existe prohibición legal para ello. Por lo tanto, aunque éstos puedan utilizarse en

el tratamiento de los déficit cognitivos en pacientes con secuelas de traumatismo craneoencefálico, debe indicarse precaución en su manejo clínico (1, 2).

En nuestro estudio se ha objetivado una mejoría de los déficit cognitivos en diez pacientes, tanto en los tests neuropsicológicos como en la escala RL; en los tres pacientes que estaban en estado vegetativo no se objetivaron cambios. La mejora fue generalizada en diferentes funciones pero en especial en la orientación, atención, rapidez cognitiva y capacidad comunicativa. En la memoria y las funciones ejecutivas los cambios no fueron tan relevantes. Estos resultados son similares a los hallados en otros estudios (8-12), siendo el más recientemente publicado el de Nickels et al (2) donde se describe una mejoría en especial en el nivel de atención, concentración, nivel de alerta y vocalización, obteniéndose una peor respuesta en la memoria.

El trabajo efectuado por Karli et al (13) demuestra que el efecto clínico de la amantadina aparece entre los primeros días o semanas del tratamiento, con una dosis óptima entre 50-400 mg por día. No se encuentra relación entre el tiempo de evolución de la lesión y el inicio del tratamiento. Así, Shiller et al (14) observan una mejoría en la evolución en un paciente con un TCE de larga evolución al introducir el tratamiento dopamínérgico con amantadina. En nuestra serie la dosis media ha sido de 196 mg/día (rango 100-400) con una duración media de 74,5 días (rango 25-198).

En nuestra revisión, ningún paciente ha presentado efectos secundarios a la medicación, pero en la literatura se describen: edema distal, hipomanía, crisis comiciales y alucinaciones visuales. No se recomienda su utilización en una fase aguda de la lesión cerebral, por el riesgo de aumentar las crisis comiciales (2, 8, 10).

Otra opción terapéutica es la de asociar diferentes fármacos con acción dopamínérgica, puesto que al actuar por diferentes vías (a nivel pre y post-sináptico) sus efectos clínicos en relación al tratamiento de los déficit cognitivos se potencian, sin incrementarse el número de efectos secundarios, los cuales son dosis dependiente y por lo tanto desaparecen al ajustar las dosis (8, 10).

Este trabajo, al igual que otros estudios sugiere que la acción dopamínérgica de la amantadina puede contribuir, junto con el tratamiento neuropsicológico, a la recuperación de los déficit cognitivos en pacientes con daño cerebral y a una mejor adaptación conductual que favorezca la participación y el resultado del proceso rehabilitador. Sin embargo, dada la complejidad de las funciones cognitivas y de sus mecanismos de recuperación, es preciso realizar estudios prospectivos doble ciego con grupo control (no existentes hasta la fecha), para poder determinar el efecto de la amantadina en esta recuperación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cope DN. Psychopharmacologic aspects of traumatic brain injury. En: Horn LJ Zasler, eds. Medical Rehabilitation of Traumatic Brain Injury. Filadelfia: Hanley and Belfus; 1996. p. 573-612.
2. Nickels J, Schneider WN, Dombrovsky ML, Wong TM. Clinical use of amantadine in brain injury rehabilitation. *Brain Injury* 1994;8:709-18.
3. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4
4. Hagen C, Malkmus D, Durham. Levels of Cognitive Functioning. Rancho Los Amigos Hospital, Downey, CA; 1972.
5. Peña J. Programa integrado de exploración neuropsicológica computarizada: Test Barcelona. Tesis Universidad de Navarra. Pamplona; 1986.
6. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Percep Mot Skills* 1958; 8:271-6.
7. Golden CJ. Stroop Color and Word Test. Chicago: Stoeltzing; 1978.
8. Zafonte RD, Watanabe T, Mann NR. Case study. Amantadine: a potential treatment for the minimally conscious state. *Brain Injury* 1998;12:617-21.
9. Kraus ME, Maki P. Case report. The combined use of amantadine and L-dopa/carbidopa in the treatment of chronic brain injury. *Brain Injury* 1997;11:455-60.
10. Reekum RV, Bayley M, Garner S, Burke IM, Fawcett S, Hart A, et al. N of 1 study: amantadine for the amotivational syndrome in a patient with traumatic brain injury. *Brain Injury* 1995;9:49-53.
11. Wilkinson R, Meythaler JM, Guin-Renfroe S. Case study. Neuroleptic malignant syndrome induced by haloperidol following traumatic brain injury. *Brain Injury* 1999; 13:1025-31.
12. Gualtieri T, Chandler M, Coons TB. Amantadine: a new clinical profile for traumatic brain injury. *Clin Neuropsychol* 1998;12:258-70.
13. Karli DC, Burkett DT, Kim HJ, Calvano R, Fitzpatrick M, Temple D, et al. Effects of dopaminergic combination therapy for frontal lobe dysfunction in traumatic brain injury rehabilitation. *Brain Injury* 1999;13:63-8.
14. Shiller AD, Burke DT, Kim HJ, Calvano R, Dechman KG, Santini C. Treatment with amantadine potentiated motor learning in a patient with traumatic brain injury of 15 years' duration. *Brain Injury* 1999;13: 715-21.

Correspondencia:

R Terré Boliart
Institut Guttmann
C/ Garcilaso, 57
08027 Barcelona