

Farmacoterapia de las secuelas cognitivas secundarias a traumatismo craneoencefálico

S. Ríos-Romenets, B. Castaño-Monsalve, M. Bernabeu-Guitart

FARMACOTERAPIA DE LAS SECUELAS COGNITIVAS SECUNDARIAS A TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Resumen. *Objetivo. Revisar y correlacionar las alteraciones cognitivas más comunes secundarias al traumatismo craneoencefálico (TCE), la neurobiología de estos déficit y la posible modulación neurofarmacológica. Desarrollo. A partir de una compleja cascada de daños a nivel cerebral, el paciente con TCE puede experimentar alteraciones en diferentes niveles y grados del dominio cognitivo, de las cuales las más comunes son: alteración del nivel de alerta, disminución de la velocidad del procesamiento de la información, déficit de atención, memoria y aprendizaje, alteraciones del lenguaje y de la comunicación, y alteración de la función ejecutiva. Los mecanismos patológicos causantes del daño cerebral son diversos, como contusiones focales, daño axonal difuso, daño citotóxico y excitotoxicidad neurotransmisora. Existen fármacos que interfieren en las funciones cognitivas. Entre los medicamentos que mejoran el rendimiento cognitivo están los dopaminérgicos, psicoestimulantes, algunos antidepresivos e inhibidores de la colinesterasa. Conclusiones. El estudio de la neuromodulación farmacológica de las alteraciones cognitivas secundarias al TCE se encuentra en una etapa inicial. La información de que disponemos sobre las bases neuroquímicas de la cognición y de las alteraciones cognitivas debidas al TCE sugieren que la estimulación de funciones catecolaminérgicas y colinérgicas son los objetivos más importantes en la intervención farmacológica en este grupo de pacientes. [REV NEUROL 2007; 45: 563-70]*

Palabras clave. *Alteraciones cognitivas. Dopaminérgicos. Inhibidores de la colinesterasa. Neurotransmisores. Psicoestimulantes. Tratamiento. Traumatismo craneoencefálico.*

INTRODUCCIÓN

Las secuelas del traumatismo craneoencefálico (TCE) pueden manifestarse de distintas maneras y producir una amplia gama de alteraciones cognitivas, conductuales, emocionales y sensitivo-motoras.

Los déficit cognitivos son las secuelas más discapacitantes tras un TCE. Los más comunes son disminución del nivel de alerta, disminución de la velocidad del procesamiento de la información, déficit de atención, memoria y aprendizaje, alteraciones del lenguaje y de la comunicación, y afectación de las funciones ejecutivas [1-3]. Todas las funciones mencionadas tienen un papel primordial en las actividades de la vida diaria del individuo, y su persistencia en el tiempo puede llevar a un deterioro en la independencia y la funcionalidad [4].

Las alteraciones cognitivas se producen por tres mecanismos principales: el daño anatómico que sufre el cerebro debido al impacto traumático directo en las áreas corticales, subcorticales y del tronco del encéfalo, la desconexión axonal entre estas áreas cerebrales [5-8] y/o la afectación de las proyecciones neuroquímicas aferentes que participan en la modulación de las funciones cognitivas [1,6,9].

Las secuelas cognitivas pueden ser tan graves que incluso, en ocasiones, generan una demencia postraumática, que lleva al paciente a un estado de dependencia e invalidez.

Aunque las consecuencias bioquímicas del TCE no están completamente estudiadas y hasta ahora no se ha aprobado ningún medicamento para el tratamiento de los déficit cognitivos

secundarios al TCE, en la práctica clínica, se están utilizando fármacos para el tratamiento de dichas secuelas [1,6,9]. Esta revisión pretende correlacionar las alteraciones cognitivas más comunes secundarias al TCE, la neurobiología de estos déficit y la posible modulación neurofarmacológica de estas secuelas cognitivas.

ALTERACIONES COGNITIVAS MÁS COMUNES SECUNDARIAS AL TCE

Después de un TCE moderado a grave, los cambios en la cognición son más importantes y persistentes según el lugar y la extensión de la lesión.

Nivel de alerta (arousal) y déficit de atención

El déficit de atención se considera una de las alteraciones más frecuentes y persistentes tras un TCE, y tiene una gran repercusión en el resto de las funciones cognitivas, como, por ejemplo, la memoria [10]. Los pacientes presentan distractibilidad y dificultades para atender a más de un elemento a la vez [11]. Se han descrito trastornos en distintas esferas de la atención: atención selectiva o focalizada, atención dividida y atención sostenida [12].

Memoria y aprendizaje

Se pueden diferenciar tres grandes déficit en la memoria: déficit en la capacidad de procesamiento de la información, déficit en la capacidad de almacenar información en la memoria a largo plazo y déficit en la capacidad de recuperar información almacenada [11].

La memoria inmediata o memoria de trabajo suele conservarse, pero con un marcado contraste entre la capacidad para recordar acontecimientos y habilidades previas al TCE y la capacidad para aprender y retener nueva información [10].

Velocidad del procesamiento de la información

En el paciente con TCE, disminuye la velocidad con que el ce-

Aceptado tras revisión externa: 25.09.07.

Unidad del Daño Cerebral Adquirido. Instituto de Neurorrehabilitación Guttmann. Badalona, Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Silvia Ríos Romenets. Unidad del Daño Cerebral Adquirido. Instituto de Neurorrehabilitación Guttmann. Camí de Can Ruti, s/n. E-08916 Badalona (Barcelona). Fax: +34 934 977 703. E-mail: silvia.riosrom@hotmail.com

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

rebros procesa de forma eficaz las distintas informaciones recibidas, lo que repercute en todos los demás procesos cognitivos. Este síntoma es característico de pacientes con daño axonal difuso [10].

Lenguaje y comunicación

Después de un TCE pueden presentarse alteraciones lingüísticas, como la anomia o falta de iniciativa para hablar, debido a lesiones focales de predominio anterior, o bien un mutismo por lesiones difusas, que posteriormente evolucionan hacia una reducción del material lingüístico, aumento de las repeticiones y contenido inadecuado. La disartria es frecuente en los TCE y se caracteriza por lentitud, imprecisión e incoordinación de los músculos implicados en esta función [10].

Funciones ejecutivas

Los pacientes con afectación de las funciones ejecutivas tienen alterada la capacidad de formular objetivos, planificar y organizar las etapas y medios necesarios para conseguir un propósito, su realización y control [10]. Los pacientes con déficit ejecutivo pueden realizar correctamente tareas estructuradas, pero tienen dificultades para enfrentarse a situaciones que requieren planificación, organización e iniciativa [13].

BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS DESPUÉS DE UN TCE

El TCE desencadena una compleja cascada de daños a nivel cerebral que todavía no están completamente identificados, por lo que siguen siendo motivo de estudio. Cabe destacar los siguientes mecanismos: daño citotóxico, excitotoxicidad neurotransmisora; daño axonal difuso y contusiones focales [14].

Los daños citotóxicos consisten en la disregulación del calcio y magnesio (homeostasis de calcio y magnesio) [15] y en la formación de radicales libres (estrés oxidativo) [16], que, a su vez, inducen fallos cerebrales en la función mitocondrial [17].

La lesión axonal difusa es más evidente en las proyecciones ascendentes y descendentes del tronco encefálico, en la sustancia blanca parasagital, en el cuerpo calloso y en la unión de las sustancias gris y blanca en la corteza cerebral [18]. Las alteraciones clínicas que la caracterizan son enlentecimiento cognitivo y alteración de las funciones mediadas por el lóbulo frontal, como atención, memoria de trabajo, recuerdo de la información declarativa, lenguaje y función ejecutiva [19-22].

Por su parte, las contusiones focales pueden producir importantes déficits cognitivos según la localización cerebral. Por ejemplo, una contusión bifrontal puede alterar las funciones ejecutivas, o una lesión entorinohipocámpal puede afectar la memoria anterógrada [14].

Según los estudios realizados en animales y humanos, además de los efectos mecánicos y citotóxicos debidos al TCE, el estiramiento y la torsión neuronal producen un efecto neurotóxico secundario al exceso de neurotransmisores a nivel cerebral durante la primera semana del traumatismo. Este exceso de neurotransmisores (especialmente de glutamato, acetilcolina y posiblemente de catecolaminas) es destructivo, particularmente en el mesencéfalo, hipocampo, estriado y corteza frontal, y produce alteraciones de las funciones cognitivas determinadas por estas áreas cerebrales [14]. Semanas después del impacto traumático se establece un déficit crónico en el sistema colinérgico cerebral y posiblemente también en el sistema catecolaminérgico,

que causa las alteraciones cognitivas características del TCE [14]. Es como si después de una 'tormenta' viniera un 'silencio patológico'.

NEUROTRANSMISORES EN EL TCE

Glutamato

El glutamato es uno de los principales neurotransmisores excitatorios en el sistema nervioso central. Cuando se libera en cantidades excesivas, como en la fase aguda del TCE, induce procesos oxidativos importantes y la activación de enzimas proteolíticas, que lesionan o destruyen las neuronas y/o sus terminales axonales [14]. Se ha evidenciado que los niveles de glutamato se mantienen elevados aproximadamente durante una semana después del traumatismo [23,24].

Cabe destacar que el aumento de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato, es directamente proporcional a la gravedad del traumatismo, e inversamente proporcional a la supervivencia postraumática [25,26].

La excitotoxicidad del glutamato en el TCE es especialmente grave en áreas corticales [27] y, de forma predominante, en la corteza hipocámpal y frontal. Esto explica que el daño neuronal inducido por el glutamato después de un TCE pueda contribuir a la alteración de funciones cognitivas desempeñadas por las áreas cerebrales mencionadas, como la memoria y las funciones ejecutivas [28], y la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas [16,24].

Los estudios realizados en modelos animales sugieren que el antagonismo de los receptores del glutamato puede atenuar la gravedad del daño que sigue al TCE [29]. Desafortunadamente, hasta la fecha, no existen medidas terapéuticas demostradas que limiten de forma eficiente los efectos neurotóxicos de los excesos postraumáticos del glutamato en los humanos y la importancia de los agentes que modifican los niveles del glutamato en el tratamiento de las secuelas cognitivas relacionadas con el TCE es todavía incierta [14].

Catecolaminas

Las proyecciones de dopamina y norepinefrina se sitúan en las áreas frontales anteriores y basales, que son muy susceptibles al daño producido por el TCE. Al igual que sucede con otros neurotransmisores, en la fase aguda de la lesión, los niveles de catecolaminas sufren una elevación excesiva [16], lo que también puede producir un efecto neurotóxico en el cerebro que aún no se ha demostrado.

Según algunos estudios, tanto el aumento como la disminución en los niveles de dopamina pueden interferir en el funcionamiento cognitivo adecuado [30-32]. Al parecer existen diferencias genéticamente determinadas en el metabolismo de los neurotransmisores COMT [33] que influyen en las alteraciones cognitivas postraumáticas y en su recuperación. Obviamente, se necesitan más investigaciones para clarificar el rol de las catecolaminas en la disfunción cognitiva y en la farmacoterapia.

Serotonina

La serotonina ejerce un rol como neurotransmisor modulador en el sistema nervioso central. Las proyecciones serotoninérgicas están, al igual que las proyecciones catecolaminérgicas, afectadas por el traumatismo, pero también por el daño de tipo mecánico o por los procesos secundarios neurotóxicos [34]. En estudios experimentales y en humanos se ha registrado una eleva-

ción excesiva de los niveles de serotonina en la fase aguda del traumatismo [35,36], lo que conlleva una disminución de la utilización de la glucosa, y esto, a su vez, condiciona una afectación en las funciones cognitivas.

Es posible que en la fase crónica se produzca un déficit de serotonina, que puede desempeñar un papel no sólo en el desarrollo de alteraciones emocionales, como la depresión y la ansiedad postraumáticas, sino también en las alteraciones cognitivas debidas al TCE [14]. Ciertas evidencias demuestran que, al tratar la depresión postraumática con inhibidores de la recaptación de serotonina, mejoran las alteraciones cognitivas asociadas [37,38]. Aunque todavía no existe evidencia clara de la efectividad de los moduladores de los receptores serotoninérgicos específicos en el tratamiento de las alteraciones cognitivas después de un TCE, es posible que puedan tener un efecto positivo [39].

Acetilcolina

La acetilcolina es un neurotransmisor ubicuo que actúa como modulador de la excitación y también como inhibidor en la neurotransmisión [40]. Desempeña un papel muy importante en varias funciones cognitivas, pero especialmente en el funcionamiento adecuado del nivel de alerta, de la atención y de la memoria [41,42]. Las proyecciones colinérgicas en el cerebro tienen su origen en diversos grupos nucleares del mesencéfalo y tronco encefálico, que son susceptibles al daño producido por un TCE [55].

La lesión traumática produce un aumento agudo de acetilcolina y una disfunción cortical de la función colinérgica a largo plazo [43-45]. Existe una importante relación entre el déficit colinérgico postraumático y las alteraciones de la memoria.

Por eso, las deficiencias colinérgicas deberían ser un objetivo importante en la farmacoterapia de las alteraciones cognitivas postraumáticas [46].

PRINCIPIOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Teniendo en cuenta las bases teóricas expuestas, nos centraremos en el tratamiento de las secuelas cognitivas del TCE en los estadios subagudo y crónico. Hasta ahora, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no ha aprobado ningún medicamento con esta indicación y se están utilizando fármacos con base en los mecanismos neurobiológicos descritos y en la similitud de la fenomenología clínica con enfermedades como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y la enfermedad de Alzheimer, entre otras. Existen varios factores que dificultan la demostración de la eficiencia y eficacia de los diferentes fármacos en el tratamiento de las alteraciones cognitivas en este grupo de pacientes. Entre estos factores, cabe destacar la heterogeneidad sintomática, los politratamientos farmacológicos y otros factores, como el no poder realizar exploraciones neuropsicológicas adecuadas en fases iniciales.

Los principios básicos en el tratamiento de las alteraciones cognitivas secundarias a un TCE pueden resumirse del siguiente modo:

- Antes de iniciar el tratamiento, debe objetivarse el tipo, frecuencia y gravedad de la alteración cognitiva. Asimismo, es aconsejable la reevaluación del paciente durante y después del tratamiento para monitorizar los síntomas que se están tratando. Los instrumentos de medida que se utilicen deben ser prácticos y de fácil aplicación.

- La elección del fármaco debe hacerse a partir de la identificación de la función cognitiva más afectada y teniendo en cuenta las bases neurobiológicas.
- Es imprescindible realizar una adecuada detección y tratamiento de las alteraciones conductuales y afectivas en el paciente con TCE. Síndromes psiquiátricos, como la depresión, agitación o agresividad, afectan el grado de colaboración del paciente en el tratamiento rehabilitador y empeoran el rendimiento cognitivo.
- Debe revisarse el tratamiento farmacológico para detectar si alguno de los fármacos puede tener efecto sobre las funciones cognitivas. Es frecuente que los pacientes con TCE estén polimedicados y esto puede repercutir en un peor rendimiento.
- Con frecuencia, al incidir sobre una alteración cognitiva, mejoran otras. Por ejemplo, la mejora de la atención y la concentración tendrá un efecto positivo en la memoria.
- Aunque la causa de las alteraciones cognitivas parezca ser la misma en diferentes pacientes, la elección y la dosis del medicamento debe ajustarse a cada caso en particular. No deben crearse esquemas rígidos de fármacos y sus dosificaciones, ya que no es posible prever la respuesta al tratamiento ni la susceptibilidad a los diferentes fármacos en cada individuo.

FÁRMACOS QUE EMPEORAN LAS FUNCIONES COGNITIVAS

A partir de una revisión del tratamiento farmacológico, es esencial reducir las dosis de medicamentos que incidan negativamente sobre el rendimiento cognitivo y valorar la posibilidad de sustituirlos por otros con la misma función terapéutica que no interfieran en el funcionamiento cognitivo. Sólo después de estos ajustes se debe iniciar el tratamiento con fármacos específicos para mejorar las secuelas cognitivas.

Los fármacos que pueden tener efecto negativo en el rendimiento cognitivo son:

- *Anticonvulsiantes*: como la fenitoína y la carbamacepina [47,48]; la prescripción de los anticonvulsiantes debe ser muy cuidadosa y sólo se justifica cuando existe una epilepsia postraumática confirmada, en algunos casos de alteraciones emocionales graves o en la conducta agresiva de difícil manejo.
- *Antipsicóticos típicos*: como el haloperidol, la flufenacina, la tioridacina y la clorpromacina [65], que pueden prolongar el período de amnesia postraumática [49].
- *Benzodiacepinas*: también tienen un efecto negativo sobre las funciones cognitivas, interfiriendo en su recuperación [50].
- *Antidepresivos tricíclicos*: por su efecto anticolinérgico y antihistaminérgico, pueden empeorar las funciones cognitivas y aumentar el riesgo de convulsiones en los pacientes con secuelas de un TCE [51].

FÁRMACOS QUE MEJORAN LAS FUNCIONES COGNITIVAS

Estimulantes dopaminérgicos

Bromocriptina

La bromocriptina actúa directamente sobre los receptores postsinápticos de tipo D₂. Passler et al [52] observaron que el tratamiento con bromocriptina mejora el nivel de alerta en sujetos con secuelas secundarias a un TCE. McDowell et al [53], en un estudio aleatorizado doble ciego con grupo control, en 24 suje-

tos con TCE, observaron mejoría en la función ejecutiva durante el tratamiento con la bromocriptina, pero no en las otras funciones cognitivas. Aunque estos estudios son sugestivos del efecto beneficioso de la bromocriptina en el nivel de alerta, motivación y funciones ejecutivas, se necesitan estudios más amplios para evaluar la seguridad y la eficacia de la bromocriptina en el tratamiento de las alteraciones cognitivas secundarias al TCE. Merece la pena apuntar que la bromocriptina podría poseer algunas propiedades anticonvulsiantes [54].

Amantadina y memantina

La amantadina y la memantina son agentes dopaminérgicos teóricamente interesantes en la prevención, tanto de la excitotoxicidad del glutamato inducido por el TCE [55] como en la posible reparación de las alteraciones cognitivas debidas al traumatismo. Los efectos terapéuticos de ambos medicamentos podrían explicarse por un aumento de la liberación de dopamina, disminución de la recaptación presináptica de dopamina, estimulación de los receptores de dopamina y/o aumento de la sensibilidad de los receptores postsinápticos de la dopamina [14,56-58]. Meythaler et al [59], en su estudio aleatorizado doble ciego con grupo control, que incluyó 35 sujetos con TCE grave tratados con amantadina 200 mg al día, observaron mejorías en escalas como la *minimal, Disability Rating Scale, Glasgow Outcome Scale* y *Functional Independence Measure (FIM)*. Sus resultados sugieren que la amantadina puede actuar positivamente en la recuperación de las alteraciones cognitivas en fases subagudas del TCE.

Tras el análisis de la bibliografía existente, se concluye que la amantadina es una opción razonable para mejorar la cognición y disminuir la agitación debidas al TCE, pero se necesita más evidencia para confirmar la eficacia de este fármaco. Es importante destacar que la amantadina puede bajar el umbral epileptico [60]. Por esta razón, es preciso ser restrictivos a la hora de indicar este medicamento en pacientes postraumáticos con antecedentes de crisis epilépticas o con elevado riesgo de presentarlas.

La memantina, según el estudio de Rao et al [55] realizado sobre ratas a las que se les ha inducido un TCE, demuestra que las ratas que fueron tratadas con memantina inmediatamente después del TCE presentaron una pérdida neuronal significativamente menor en las regiones del hipocampo. Sobre el papel, la memantina parece un medicamento de potencial interés para el tratamiento de los pacientes con secuelas cognitivas por un TCE, según Muir [61]. Sin embargo, también en este caso se necesita la publicación de un mayor número de estudios para confirmar su utilidad.

Selegelina

La selegelina también podría ser útil en el tratamiento de las secuelas cognitivas postraumáticas, según Zhu et al [62]. Newburn et al [63] informan, en una serie de casos clínicos de pacientes con TCE y apatía, de que no tuvieron una respuesta terapéutica efectiva con metilfenidato, pero sí con selegelina.

Carbidopa/levodopa

Al utilizar carbidopa/levodopa, Lal et al [64] observaron mejoría en el nivel de alerta y concentración, disminución de la fatiga, hipomanía y sialorrea, así como mejoría en la memoria, movilidad, postura y habla, en 12 pacientes con daño cerebral. Más evidencia, aunque no suficientemente convincente, sobre la efectividad de levodopa en estos pacientes la describen Matsuda et al [65] en su estudio. Una vez más, la conclusión es que se ne-

cesitan más estudios en pacientes con secuelas de TCE para valorar la eficacia y la seguridad de carbidopa/levodopa para su uso de forma rutinaria.

Psicoestimulantes

El mecanismo de acción de los psicoestimulantes es a través de la estimulación catecolaminérgica. El metilfenidato y la dextroanfetamina aumentan la liberación de dopamina y norepinefrina, pero, además, inhiben la monoaminooxidasa, que produce un aumento de la neurotransmisión monoaminérgica [14].

Metilfenidato

Diferentes estudios demuestran que el metilfenidato puede mejorar las alteraciones cognitivas postraumáticas: concentración, atención, memoria, velocidad del procesamiento mental y algunos aspectos de la conducta [21,66-68]. Whyte et al [32], en su estudio aleatorizado, doble ciego y con grupo control, que incluía 19 sujetos con TCE no penetrante, objetivaron un efecto significativo del metilfenidato en el nivel de alerta y la velocidad del procesamiento de la información, pero no en otros aspectos cognitivos, como la atención sostenida y la distractibilidad. Asimismo, Whyte et al [31], en un estudio doble ciego y con grupo control, que incluía 34 adultos con TCE moderado o grave en fase subaguda, analizaron los efectos del tratamiento con metilfenidato durante seis semanas en los diferentes aspectos de la atención. Los resultados no mostraron una mejoría importante en atención dividida, atención sostenida o susceptibilidad a la distracción, pero sí se podría utilizar el metilfenidato en este tipo de pacientes con la finalidad de mejorar la velocidad del procesamiento. Kim et al [69], en un estudio aleatorizado, doble ciego y con grupo control utilizando placebo, analizaron el efecto de metilfenidato en la memoria del trabajo y atención visoespacial en 18 pacientes con TCE. Según los autores, el metilfenidato mejoró de forma significativa ambas funciones cognitivas y acortó el período de reacción en la tarea de memoria del trabajo. Lee et al [70] estudiaron el efecto del metilfenidato, sertalina y placebo en 10 pacientes con TCE de leve a grave, utilizando diferentes escalas para evaluar la depresión, síntomas poscontusionales, calidad de vida, función cognitiva y sueño. El metilfenidato y la sertalina fueron igualmente efectivos en la mejoría de los síntomas depresivos, pero sólo el metilfenidato mostró un efecto positivo sobre la función cognitiva, manteniendo el nivel de alerta diurna. No obstante, las diferencias se evidenciaron sólo al comparar el metilfenidato con la sertalina, pero no en el caso del placebo.

Dextroanfetamina

La dextroanfetamina es químicamente similar al metilfenidato y, en ocasiones, se ha utilizado en el tratamiento de las alteraciones postraumáticas, como el nivel de alerta, velocidad del procesamiento de la información, atención y memoria. Sin embargo, la evidencia que sustenta su eficacia en el tratamiento de las alteraciones cognitivas secundarias al TCE es escasa [71, 72], y se necesitan más estudios para una mayor definición de su utilidad y comparar su efectividad con el metilfenidato.

Otros medicamentos similares a los estimulantes (stimulant-like agents)

Modafinilo

El modafinilo, fármaco aprobado para el tratamiento de la excesiva somnolencia diurna en pacientes con narcolepsia, podría

ser útil en el tratamiento de la fatiga y alteraciones cognitivas secundarias al TCE. En las personas con déficit de atención e hiperactividad, el modafinilo parece tener una efectividad similar a la dextroanfetamina [73]. Teitelman [74], en un estudio abierto que incluyó 10 pacientes con TCE tratados con modafinilo, observó una mejoría en funciones cognitivas, como el nivel de alerta y la atención. Sin embargo, al igual que con los fármacos que se han tratado anteriormente, se necesitan más estudios para confirmar la utilidad del modafinilo en las alteraciones cognitivas secundarias al TCE.

Atomoxetina

La atomoxetina se ha utilizado prioritariamente en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Según Tzavara et al [75], su potencial utilidad en el tratamiento de las secuelas cognitivas secundarias al TCE se debe a sus propiedades procolinérgicas con efecto positivo sobre la memoria [43]. Por tanto, este fármaco podría ser potencialmente útil en el tratamiento de las alteraciones cognitivas secundarias al TCE. Estudios recientes han demostrado que la atomoxetina mejora la función ejecutiva [76], disminuye la fatiga [77] y aumenta la plasticidad [78].

Lamotrigina

La lamotrigina es un anticonvulsivante que puede tener un efecto activador sobre las funciones cognitivas, aunque el mecanismo a través del cual lo realiza es incierto. Pachet et al [79] observaron mejoría del nivel de alerta y activación en un caso clínico con lamotrigina utilizado en la fase tardía tras el traumatismo. Obviamente, se necesitan más estudios que determinen el papel de la lamotrigina en el tratamiento de las alteraciones cognitivas debidas a un TCE.

Antidepresivos

La depresión postraumática es una secuela afectiva, pero cabe destacar la importancia de que los síntomas depresivos en este grupo de pacientes son difíciles de diferenciar de la apatía y otros síntomas de la disfunción ejecutiva del lóbulo frontal. Es importante tener presente que el tratamiento de la depresión, conjuntamente con la apatía, desempeña un papel importante en el abordaje de las alteraciones cognitivas secundarias al TCE. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina serían los más apropiados para los pacientes con TCE, según Alderfer et al [80] y Enríquez et al [17].

Inhibidores de la colinesterasa

Estos fármacos difieren en su selectividad cerebral y en sus mecanismos de acción, pero ejercen su efecto clínico mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa en la sinapsis neuronal [14].

Donepecilo, rivastigmina y galantamina

Zhang et al [81] realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y con grupo control, de 24 semanas de duración, utilizando el donepecilo 10 mg al día en 18 pacientes con TCE subagudo. Los resultados objetivaron mejorías significativas en la atención y la memoria. Además, el grupo tratado inicialmente con el donepecilo y después con placebo mostró una mejoría en las funciones cognitivas al finalizar la fase de placebo en comparación con la situación inicial, lo que indicó un posible efecto tardío del donepecilo en la mejoría cognitiva de la población estudiada. Walker et al [82], en un estudio retrospec-

tivo, ajustado por edad y gravedad del daño cerebral, y mediante un análisis de la varianza combinado inter-intra en 36 sujetos con TCE moderado o grave, estudiaron los efectos del donepecilo en dosis de 5 mg/día durante 90 días después del traumatismo. Aunque no se observaron diferencias marcadas con respecto a la mejoría cognitiva entre el grupo que recibió el donepecilo y el grupo control pareado, los análisis mostraron que el donepecilo mejoró el rango de recuperación de la funcionalidad cognitiva medida con la subescala del FIM. Otros estudios, de menor nivel de evidencia y series de casos, han utilizado 5-10 mg/día de donepecilo y también han descrito resultados positivos sobre la memoria en la fase crónica después de un TCE [83-86]. Tenovuo [85] planteó un estudio aleatorizado abierto de una serie de casos, en el que incluyó 111 sujetos con alteraciones cognitivas en la fase crónica tras un TCE. Los resultados de este estudio mostraron una mejoría clínica en la atención y otras funciones cognitivas en un 61% de los casos. La respuesta al tratamiento, en dosis relativamente bajas de los fármacos utilizados (donepecilo, rivastigmina y galantamina), fue rápida, sin objetivar diferencias marcadas en la respuesta terapéutica entre los diferentes inhibidores de la colinesterasa. Morey et al [87] realizaron un estudio prospectivo doble ciego, con grupo control con placebo y aleatorizado, en el que se utilizó donepecilo para el tratamiento de las alteraciones de la memoria en siete pacientes que se hallaban en la fase crónica después del TCE. A pesar del modesto efecto positivo del fármaco sobre la memoria, sí se observó una considerable mejora de la memoria inmediata y tardía durante el período de tratamiento con dosis de 10 mg/día de donepecilo, en relación con el período en el que la dosis de tratamiento era de 5 mg/día. Tenovuo [88], en su extensa revisión de 14 artículos sobre las evidencias teóricas y clínicas existentes, apoya la utilidad de los estimulantes colinérgicos en el tratamiento de las secuelas cognitivas secundarias a un TCE. Recientemente, Silver et al [89] realizaron el primer estudio extenso en Estados Unidos, multicéntrico, aleatorizado, con grupo control, que utilizó la rivastigmina en dosis de 3-6 mg/día frente a placebo, en 157 pacientes con alteraciones cognitivas persistentes causadas por una lesión cerebral traumática. La conclusión a la que se llegó es que el fármaco era seguro y bien tolerado por los pacientes y, a mayor gravedad del TCE, mejor fue la respuesta terapéutica a la rivastigmina.

CONCLUSIONES

La utilidad de la neuromodulación farmacológica para mejorar las alteraciones cognitivas debidas al TCE todavía está en su etapa inicial.

La información sobre la neuroquímica de la cognición y las bases de las alteraciones cognitivas debidas al TCE sugieren que la estimulación de las funciones catecolaminérgicas y colinérgicas es el objetivo neuroquímico más importante en la intervención farmacológica en este grupo de pacientes.

Los pacientes con alteraciones del nivel de alerta y activación, de la velocidad de procesamiento de la información y de atención son los que más podrían beneficiarse del tratamiento con psicoestimulantes. Como fármaco de primera elección está el metilfenidato. Si éste produjera efectos secundarios negativos, los fármacos de segunda elección podrían ser la dextroanfetamina, amantadina o bromocriptina. Y si, por último, estos tampoco son efectivos o están contraindicados, se podrían ensa-

yar el modafinilo, atomoxetina, carbidopa/levodopa u otros estimulantes no estándares, como la lamotrigina.

En pacientes postraumáticos en los que existe un predominio de la alteración de la memoria, está indicada la utilización de los inhibidores de la colinesterasa. El efecto estimulador de este grupo de medicamentos también podría mejorar la alerta, la atención, el lenguaje y la función ejecutiva. Hasta ahora el donepecilo es el medicamento que más se ha utilizado y estudiado con resultados publicados, y que tiene más evidencias en la literatura médica.

Conjuntamente con los psicoestimulantes, los inhibidores de la colinesterasa podrían mejorar la memoria y la tasa de la funcionalidad.

Algunos pacientes podrían responder mejor a los agentes catecolaminérgicos, otros a los inhibidores de la colinesterasa, algunos a la combinación de los agentes mencionados y otros no responden a ninguno de los grupos mencionados. Hasta ahora el tratamiento de las secuelas cognitivas secundarias al TCE se basa en el juicio clínico y empírico del médico tratante. La ausencia de la evidencia no necesariamente significa la ausencia de la eficacia del tratamiento neurofarmacológico en la rehabilitación de las funciones cognitivas secundarias al TCE.

Para poder realmente definir la eficacia y la eficiencia de la terapia neurofarmacológica en la rehabilitación de las funciones cognitivas secundarias al TCE se necesitaría:

- Aclarar uno de los retos más importantes en las investigaciones del TCE: la heterogeneidad de las consecuencias postraumáticas y la gran variabilidad de la respuesta terapéutica a los diferentes agentes farmacológicos de cada paciente con secuelas cognitivas después de un TCE.

- Identificar si existe una predisposición genética que pueda influir en la recuperación de las consecuencias postraumáticas y explicar de esta manera la susceptibilidad individual al impacto traumático y la respuesta personal al tratamiento farmacológico.
- Unificar las escalas que serían útiles para medir objetivamente las alteraciones cognitivas debidas al TCE. Es preciso considerar que los pacientes con secuelas de un TCE pueden tener una buena ejecución en algunas escalas, pero una deficiente funcionalidad en las actividades de la vida diaria, o viceversa, y que las características de las fluctuaciones de las funciones cognitivas en el transcurso del día también pueden influir en los resultados de las escalas que se aplican a los pacientes.
- Realizar ensayos clínicos multicéntricos, doble ciegos, con grupo control, para demostrar con mayor certeza la eficacia y eficiencia de los grupos de medicamentos aplicados en la rehabilitación de las funciones cognitivas secundarias al TCE.
- Definir el perfil clínico de los pacientes que más se beneficiarían con la indicación de uno o varios de los distintos grupos de fármacos mencionados.
- Conocer la seguridad y la eficacia de estos agentes farmacológicos en cada población y las estrategias para una dosificación óptima.
- Utilización de neuroimagen funcional para la evaluación del tratamiento medicamentoso.
- Búsqueda de algunos marcadores neurobiológicos, de neuroimagen y neuropsicológicos, que en conjunto pudiesen ayudar a definir exactamente qué secuela cognitiva necesita tratamiento y de qué tipo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arciniegas DB, Held K, Wagner P. Cognitive impairment following traumatic brain injury. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4: 43-57.
2. McAllister TW. Neuropsychiatric sequelae of head injuries. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 395-413.
3. Spikman JM, Deelman BG, Van Zomeren AH. Executive functioning, attention and frontal lesions in patients with chronic CHI. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22: 325-38.
4. Parton A, Coulthard E, Husain M. Neuropharmacological modulation of cognitive deficits after brain damage. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 675-80.
5. Lindner MD, Plone MA, Cain CK, Frydel B, Francis JM, Emerich DF, et al. Dissociable long-term cognitive deficits after frontal versus sensorimotor cortical contusions. *J Neurotrauma* 1998; 15: 199-216.
6. Povlishock JT, Katz DI. Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2005; 20: 76-94.
7. Yamaki T, Murakami N, Iwamoto Y, Sakakibara T, Kobori N, Ueda S, et al. Cognitive dysfunction and histological findings in rats with chronic-stage contusion and diffuse axonal injury. *Brain Res Brain Res Protoc* 1998; 3: 100-6.
8. Povlishock JT, Christman CW. The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: a review of current thoughts. *J Neurotrauma* 1995; 12: 555-64.
9. Novack TA, Bush BA, Meythaler JM, Canupp K. Outcome after traumatic brain injury: pathway analysis of contributions from premorbid, injury severity, and recovery variables. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 300-5.
10. Bernabeu TR, ed. La rehabilitación del traumatismo craneoencefálico: un enfoque interdisciplinar. Barcelona: Fundació Institut Guttmann; 1999.
11. Junqué C. Secuelas neuropsicológicas de los traumatismos craneoencefálicos. *Rev Neurol* 1999; 28: 423-9.
12. Cicerone KD. Attention deficits and dual task demands after mild traumatic brain injury. *Brain Inj* 1996; 10: 79-89.
13. Powell. Head injury. A practical guide. Oxon: Winslow Press; 1994.
14. Arciniegas DB, Silver JM. Pharmacotherapy of posttraumatic cognitive impairments. *Behav Neurol* 2006; 17: 25-42.
15. Van den Heuvel C, Vink R. The role of magnesium in traumatic brain injury. *Clin Calcium* 2004; 14: 9-14.
16. Wagner AK, Fabio A, Puccio AM, Hirschberg R, Li W, Zafonte RD, et al. Gender associations with cerebrospinal fluid glutamate and lactate/pyruvate levels after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 407-13.
17. Enríquez P, Bullock R. Molecular and cellular mechanisms in the pathophysiology of severe head injury. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2131-43.
18. Meythaler JM, Depalma L, Devivo MJ, Guin-Renfroe S, Novack TA. Sertraline to improve arousal and alertness in severe traumatic brain injury secondary to motor vehicle crashes. *Brain Inj* 2001; 15: 321-31.
19. Azouvi P. Neuroimaging correlates of cognitive and functional outcome after traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 665-9.
20. Felmingham KL, Baguley IJ, Green AM. Effects of diffuse axonal injury on speed of information processing following severe traumatic brain injury. *Neuropsychology* 2004; 18: 564-71.
21. Plenger PM, Dixon CE, Castillo RM, Frankowski RF, Yablon SA, Levin HS. Subacute methylphenidate treatment for moderate to moderately severe traumatic brain injury: a preliminary double-blind placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 536-40.
22. Wallesch CW, Curio N, Kutz S, Jost S, Bartels C, Synowitz H. Outcome after mild-to-moderate blunt head injury: effects of focal lesions and diffuse axonal injury. *Brain Inj* 2001; 15: 401-12.
23. Stover JF, Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Stocker R, Kempinski OS, Kossmann T. Glutamate and taurine are increased in ventricular cerebrospinal fluid of severely brain-injured patients. *J Neurotrauma* 1999; 16: 135-42.
24. Yamamoto T, Rossi S, Stiefel M, Doppenberg E, Zauner A, Bullock R, et al. CSF and ECF glutamate concentrations in head injured patients. *Acta Neurochir Suppl* 1999; 75: 17-9.
25. Gopinath SP, Valadka AB, Goodman JC, Robertson CS. Extracellular glutamate and aspartate in head injured patients. *Acta Neurochir Suppl* 2000; 76: 437-8.
26. Hayes RL, Pechura CM, Katayama Y, Povlishock JT, Giebel ML, Becker DP. Activation of pontine cholinergic sites implicated in unconsciousness following cerebral concussion in the cat. *Science* 1984; 223: 301-3.

27. Zipfel GJ, Babcock DJ, Lee JM, Choi DW. Neuronal apoptosis after CNS injury: the roles of glutamate and calcium. *J Neurotrauma* 2000; 17: 857-69.
28. Regner A, Alves LB, Chemale I, Costa MS, Friedman G, Achaval M, et al. Neurochemical characterization of traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma* 2001; 18: 783-92.
29. Bullock R, Kuroda Y, Teasdale GM, McCulloch J. Prevention of post-traumatic excitotoxic brain damage with NMDA antagonist drugs: a new strategy for the nineties. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1992; 55: 49-55.
30. Tang YP, Noda Y, Nabeshima T. Involvement of activation of dopaminergic neuronal system in learning and memory deficits associated with experimental mild traumatic brain injury. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 1720-7.
31. Whyte J, Hart T, Vaccaro M, Grieb-Neff P, Risser A, Polansky M, et al. Effects of methylphenidate on attention deficits after traumatic brain injury: a multidimensional, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83: 401-20.
32. Whyte J, Hart T, Schuster K, Fleming M, Polansky M, Coslett HB. Effects of methylphenidate on attentional function after traumatic brain injury. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 76: 440-50.
33. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-50.
34. Karakucuk EI, Pasaoglu H, Pasaoglu A, Oktem S. Endogenous neuropeptides in patients with acute traumatic head injury. II: Changes in the levels of cerebrospinal fluid substance P, serotonin and lipid peroxidation products in patients with head trauma. *Neuropeptides* 1997; 31: 259-63.
35. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Alonso O, Ginsberg MD. Extracellular release of serotonin following fluid-percussion brain injury in rats. *J Neurotrauma* 1997; 14: 35-42.
36. Eghwurdjakpor PO, Miyake H, Kurisaka M, Mori K. Central nervous system bioaminergic responses to mechanical trauma. An experimental study. *Surg Neurol* 1991; 35: 273-9.
37. Fann JR, Uomoto JM, Katon WJ. Cognitive improvement with treatment of depression following mild traumatic brain injury. *Psychosomatics* 2001; 42: 48-54.
38. Horsfield SA, Rosse RB, Tomasino V, Schwartz BL, Mastropaolo J, Deutsch SI. Fluoxetine's effects on cognitive performance in patients with traumatic brain injury. *Int J Psychiatry Med* 2002; 32: 337-44.
39. Buhot MC, Martin S, Segu L. Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med* 2000; 32: 210-21.
40. Lucas-Meunier E, Fossier P, Baux G, Amar M. Cholinergic modulation of the cortical neuronal network. *Pflügers Arch* 2003; 446: 17-29.
41. Aigner TG. Pharmacology of memory: cholinergic-glutamatergic interactions. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 155-60.
42. Gold PE. Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiol Learn Mem* 2003; 80: 194-210.
43. Ciallella JR, Yan HQ, Ma X, Wolfson BM, Marion DW, DeKosky ST, et al. Chronic effects of traumatic brain injury on hippocampal vesicular acetylcholine transporter and M2 muscarinic receptor protein in rats. *Exp Neurol* 1998; 152: 11-9.
44. DeAngelis MM, Hayes RL, Lyeth BG. Traumatic brain injury causes a decrease in M2 muscarinic cholinergic receptor binding in the rat brain. *Brain Res* 1994; 653: 39-44.
45. Dixon CE, Ma X, Marion DW. Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release. *J Neurotrauma* 1997; 14: 161-9.
46. Arciniegas DB. The cholinergic hypothesis of cognitive impairment caused by traumatic brain injury. *Curr Psychiatry Rep* 2003; 5: 391-9.
47. Dikmen SS, Temkin NR, Miller B, Machamer J, Winn HR. Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of posttraumatic seizures. *JAMA* 1991; 265: 1271-7.
48. Smith KR, Jr., Goulding PM, Wilderman D, Goldfader PR, Holterman-Hommes P, Wei F. Neurobehavioral effects of phenytoin and carbamazepine in patients recovering from brain trauma: a comparative study. *Arch Neurol* 1994; 51: 653-60.
49. Rao N, Jellinek HM, Woolston DC. Agitation in closed head injury: haloperidol effects on rehabilitation outcome. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66: 30-4.
50. Goldstein LB. Neuropharmacology of TBI-induced plasticity. *Brain Inj* 2003; 17: 685-94.
51. Wroblewski BA, McColgan K, Smith K, Whyte J, Singer WD. The incidence of seizures during tricyclic antidepressant drug treatment in a brain-injured population. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 124-8.
52. Passler MA, Riggs RV. Positive outcomes in traumatic brain injury-vegetative state: patients treated with bromocriptine. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 311-5.
53. McDowell S, Whyte J, D'Esposito M. Differential effect of a dopaminergic agonist on prefrontal function in traumatic brain injury patients. *Brain* 1998; 121: 1155-64.
54. Rothman KJ, Funch DP, Dreyer NA. Bromocriptine and puerperal seizures. *Epidemiology* 1990; 1: 232-8.
55. Rao VL, Dogan A, Todd KG, Bowen KK, Dempsey RJ. Neuroprotection by memantine, a non-competitive NMDA receptor antagonist after traumatic brain injury in rats. *Brain Res* 2001; 911: 96-100.
56. Page G, Peeters M, Maloteaux JM, Hermans E. Increased dopamine uptake in striatal synaptosomes after treatment of rats with amantadine. *Eur J Pharmacol* 2000; 403: 75-80.
57. Peeters M, Romieu P, Maurice T, Su TP, Maloteaux JM, Hermans E. Involvement of the sigma 1 receptor in the modulation of dopaminergic transmission by amantadine. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2212-20.
58. Quack G, Hesselink M, Danysz W, Spanagel R. Microdialysis studies with amantadine and memantine on pharmacokinetics and effects on dopamine turnover. *J Neural Transm Suppl* 1995; 46: 97-105.
59. Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, Novack TA. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J Head Trauma Rehabil* 2002; 17: 300-13.
60. Gualtieri T, Chandler M, Coons TB, Brown LT. Amantadine: a new clinical profile for traumatic brain injury. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 258-70.
61. Muir KW. Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 53-60.
62. Zhu J, Hamm RJ, Reeves TM, Povlishock JT, Phillips LL. Postinjury administration of L-deprenyl improves cognitive function and enhances neuroplasticity after traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2000; 166: 136-52.
63. Newburn G, Newburn D. Selegiline in the management of apathy following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005; 19: 149-54.
64. Lal S, Merbtiz CP, Grip JC. Modification of function in head-injured patients with Sinemet. *Brain Inj* 1988; 2: 225-33.
65. Matsuda W, Komatsu Y, Yanaka K, Matsumura A. Levodopa treatment for patients in persistent vegetative or minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15: 414-27.
66. Kaelin DL, Cifu DX, Matthies B. Methylphenidate effect on attention deficit in the acutely brain-injured adult. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 6-9.
67. Speech TJ, Rao SM, Osmon DC, Sperry LT. A double-blind controlled study of methylphenidate treatment in closed head injury. *Brain Inj* 1993; 7: 333-8.
68. Worzniak M, Fetters MD, Comfort M. Methylphenidate in the treatment of coma. *J Fam Pract* 1997; 44: 495-8.
69. Kim YH, Ko MH, Na SY, Park SH, Kim KW. Effects of single-dose methylphenidate on cognitive performance in patients with traumatic brain injury: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Rehabil* 2006; 20: 24-30.
70. Lee H, Kim SW, Kim JM, Shin IS, Yang SJ, Yoon JS. Comparing effects of methylphenidate, sertraline and placebo on neuropsychiatric sequelae in patients with traumatic brain injury. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 97-104.
71. Evans RW, Gualtieri CT, Patterson D. Treatment of chronic closed head injury with psychostimulant drugs: a controlled case study and an appropriate evaluation procedure. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175: 106-10.
72. Hornstein A, Lennihan L, Seliger G, Lichtman S, Schroeder K. Amphetamine in recovery from brain injury. *Brain Inj* 1996; 10: 145-8.
73. Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 311-20.
74. Teitelman E. Off-label uses of modafinil. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1341.
75. Tzavara ET, Bymaster FP, Overshiner CD, Davis RJ, Perry KW, Wolff M, et al. Procholinergic and memory enhancing properties of the selective norepinephrine uptake inhibitor atomoxetine. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 187-95.
76. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, et al. Atomoxetine and Stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15: 664-70.
77. Papakostas GI, Petersen TJ, Burns AM, Fava M. Adjunctive atomoxetine for residual fatigue in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 370-3.
78. Foster DJ, Good DC, Fowlkes A, Sawaki L. Atomoxetine enhances a short-term model of plasticity in humans. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 216-21.
79. Pachet A, Friesen S, Winkelaar D, Gray S. Beneficial behavioural effects of lamotrigine in traumatic brain injury. *Brain Inj* 2003; 17: 715-22.

80. Alderfer BS, Arciniegas DB, Silver JM. Treatment of depression following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2005; 20: 544-62.
81. Zhang L, Plotkin RC, Wang G, Sandel ME, Lee S. Cholinergic augmentation with donepezil enhances recovery in short-term memory and sustained attention after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1050-5.
82. Walker W, Seel R, Gibellato M, Lew H, Cornis-Pop M, Jena T, et al. The effects of donepezil on traumatic brain injury acute rehabilitation outcomes. *Brain Inj* 2004; 18: 739-50.
83. Kaye NS, Townsend JB III, Ivins R. An open-label trial of donepezil (Aricept) in the treatment of persons with mild traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 383-4.
84. Masanic CA, Bayley MT, VanReekum R, Simard M. Open-label study of donepezil in traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 896-901.
85. Tenovuo O. Central acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of chronic traumatic brain injury-clinical experience in 111 patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 61-7.
86. Whelan FJ, Walker MS, Schultz SK. Donepezil in the treatment of cognitive dysfunction associated with traumatic brain injury. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12: 131-5.
87. Morey CE, Cilo M, Berry J, Cusick C. The effect of Aricept in persons with persistent memory disorder following traumatic brain injury: a pilot study. *Brain Inj* 2003; 17: 809-15.
88. Tenovuo O. Pharmacological enhancement of cognitive and behavioral deficits after traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 528-33.
89. Silver JM, Koumaras B, Chen M, Mirski D, Potkin SG, Reyes P, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in patients with traumatic brain injury. *Neurology* 2006; 67: 748-55.

PHARMACOTHERAPY OF THE COGNITIVE SEQUELAE SECONDARY TO TRAUMATIC BRAIN INJURY

Summary. *Aim.* To review and correlate the most common cognitive disorders secondary to traumatic brain injuries (TBI), the neurobiology of these deficits and their possible modulation by neuropharmacological means. *Development.* As of a complex cascade of injuries to the brain, patients with TBI may experience alterations that affect the cognitive domain on different levels and to varying degrees, the most common being alteration of the level of alertness; slowing of the speed at which information is processed; attention, memory and learning deficits; language and communication disorders; and impaired executive functions. Brain damage may be caused by a range of pathological mechanisms, such as focal bruising, diffuse axonal damage, cytotoxic damage and neurotransmitter excitotoxicity. Certain pharmacological agents have an effect on the cognitive functions. Pharmacological agents that improve cognitive performance include dopaminergic agents, psychostimulants, some antidepressants and cholinesterase inhibitors. *Conclusions.* Studies into the pharmacological neuromodulation of the cognitive disorders secondary to TBI are currently in the early stages. The information we have available on the neurochemical bases of cognition and cognitive disorders due to TBI suggest that the most important goals of pharmacological intervention in this group of patients are the stimulation of the catecholaminergic and cholinergic functions. [REV NEUROL 2007; 45: 563-70]

Key words. Cholinesterase inhibitors. Cognitive disorders. Dopaminergic agents. Neurotransmitters. Psychostimulants. Traumatic brain injury. Treatment.