

Tratamiento con amantadina y zolpidem de un estado de mínima conciencia secundario a lesión axonal difusa

Carrillo-Esper R¹, Flores-Rivera OI², Díaz-Ponce Medrano JA³, Peña-Pérez CA⁴, Romero-González JP⁵, Cruz-Santana J⁵, Arrendo-Ruiz P⁶, Díaz-Mendoza A⁷, Otero-Méndez N⁸, Palacios-Castañeda A⁸

Resumen

El traumatismo craneoencefálico grave puede condicionar alteraciones de la conciencia, como un estado de mínima conciencia o un estado vegetativo persistente. Las estrategias farmacológicas están dirigidas a mejorar la recuperación neurológica de estos pacientes. Las vías dopaminérgicas tienen un papel fundamental en el despertar de estos pacientes. Comunicamos el caso de un paciente con estado de mínima conciencia, secundario a traumatismo craneoencefálico grave, que respondió de manera favorable al tratamiento con medicamentos prodopaminérgicos: amantadina más zolpidem. A pesar de la evidencia científica disponible, se necesita más investigación para aclarar el papel del tratamiento farmacológico con amantadina más zolpidem en estados vegetativos y mínimamente conscientes; aunque en la actualidad esta combinación tiene buen posicionamiento como estrategia farmacológica.

PALABRAS CLAVE: amantadina, zolpidem, recuperación neurológica, traumatismo craneoencefálico, lesión axonal difusa.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):580-588.

Treatment of a minimally conscious state secondary to a diffuse axonal lesion based on amantadine and zolpidem.

Carrillo-Esper R¹, Flores-Rivera OI², Díaz-Ponce Medrano JA³, Peña-Pérez CA⁴, Romero-González JP⁵, Cruz-Santana J⁵, Arrendo-Ruiz P⁶, Díaz-Mendoza A⁷, Otero-Méndez N⁸, Palacios-Castañeda A⁸

Abstract

Traumatic brain injury often causes disorders of consciousness such as a minimally conscious or vegetative states. Pharmacologic strategies have been advocated to enhance the neurologic recovery in these patients. Dopaminergic pathways play a significant role in arousal. We report the case of a patient with a minimally conscious state secondary to severe traumatic brain injury, who had response to the prodo-

¹ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Profesor de la Escuela Médico Naval. Jefe de UTI de la Fundación Clínica Médica Sur.

² Medicina Interna, Escuela Médico Naval. Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Fundación Clínica Médica Sur.

³ Director de la Escuela Médico Naval.

⁴ Medicina Interna, Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Escuela Médico Naval. Jefe del Servicio de Terapia Intensiva, Hospital General Naval de Alta Especialidad. Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

⁵ Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Fundación Clínica Médica Sur.

⁶ Anestesiología, Hospital General de México.

⁷ Residente de Medicina Interna, Hospital General Naval de Alta Especialidad.

⁸ Cadete estudiante de Medicina, Escuela Médico Naval.

Recibido: 19 de noviembre 2015

Aceptado: abril 2016

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Flores-Rivera OI, Díaz-Ponce Medrano JA, Peña-Pérez CA y col. Tratamiento con amantadina y zolpidem de un estado de mínima conciencia secundario a lesión axonal difusa. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):580-588.

paminergic drug amantadine plus zolpidem. Despite the scientific evidence available, further research is necessary to clarify the role of pharmacotherapy with amantadine plus zolpidem in the treatment of vegetative and minimally conscious states, but this combination has been positioning as a hopeful pharmacological strategy.

KEYWORDS: amantadine; zolpidem; neurological recovery; traumatic brain injury; diffuse axonal injury

Correspondence

Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx

ANTECEDENTES

La lesión cerebral aguda, independientemente de su causa, está relacionada con incremento en la morbilidad y mortalidad a corto y largo plazos. Se estima que en Estados Unidos ocurren 52 mil muertes asociadas con traumatismo craneoencefálico (TCE) cada año y muchos de los supervivientes quedan con algún tipo de secuela.¹ Estas estadísticas son muy similares en la Unión Europea, donde se estima que cerca de 7.1 millones de personas tienen secuelas incapacitantes secundarias a un traumatismo craneoencefálico.² No se cuenta con un registro adecuado de lo que sucede en los países de economías emergentes, pero aparentemente es muy similar. La lesión axonal difusa (LAD) es el mecanismo de daño en 40% de los casos de traumatismo craneoencefálico, por lo que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las lesiones cerebrales secundarias a esta entidad.³

Las principales estructuras anatómicas implicadas en el traumatismo craneoencefálico son la materia blanca parasagital de la corteza cerebral, el cuerpo calloso y la unión pontomesencefálica adyacente a los pedúnculos cerebrales superiores. La ruptura de las subunidades neurofilamentosas en el citoesqueleto axonal debido a la aceleración y desaceleración son la causa del déficit que se reporta en estos pacientes. En términos microscópicos se identifica degeneración

axonal tipo walleriana⁴ y existe reducción en el intercambio de dopamina por el daño celular en la zona del mesencéfalo.³ Los pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) y lesión axonal difusa tienen cambios que pueden identificarse en la tomografía axial computada o en resonancia magnética. La lesión axonal difusa tiene diversas manifestaciones clínicas, de las que destacan el estado de mínima conciencia, estado vegetativo, déficit cognitivo, alteraciones en la memoria y disminución en la capacidad para procesar la información.^{4,5}

En las primeras horas después de un TCE, las concentraciones de catecolaminas se incrementan de manera significativa en el líquido cefalorraquídeo y en estudios experimentales se ha demostrado que disminuyen de manera paulatina; incluso se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de norepinefrina se relacionan directamente con los niveles de la escala de coma de Glasgow y con el desenlace, luego de un TCE.^{6,7}

La recuperación de la conciencia después de una lesión cerebral grave es un problema de salud mundial. Existe incremento paulatino de reportes de recuperación muy tardía del habla, el lenguaje, la memoria y demás funciones cognitivas; estos casos aportan evidencia acerca del beneficio de los medicamentos con efectos dopaminérgicos, serotoninérgicos y noradre-

nérgicos. Las lesiones cerebrales graves que producen alteraciones en el estado de conciencia tienen causas diferentes, pero es común la sobreposición de alteraciones estructurales y funcionales en las estructuras cerebrales específicas en estos síndromes clínicos llamados trastornos de la conciencia (Figura 1).⁸

El objetivo de este trabajo es comunicar la evidencia reciente relacionada con el tratamiento con la combinación de amantadina y zolpidem de estados de conciencia alterada posteriores a TCE.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años de edad, de profesión ingeniero, sin antecedentes de relevancia del padecimiento, que tuvo lesiones graves por atropellamiento, con traumatismo craneoencefálico grave (escala de coma de Glasgow 5), contusión pulmonar, contusión abdominal sin

daño a órganos intraabdominales, fractura y luxación del hombro izquierdo, fractura del cúbito y la tibia izquierdos. Se le realizó tomografía del cráneo, en la que se observó edema cerebral difuso, por lo que se le indujo coma barbitúrico durante tres días y se le iniciaron medidas de protección cerebral para evitar lesión cerebral secundaria.

Luego de dos semanas de vigilancia en la unidad de terapia intensiva, permaneció en estado de mínima conciencia, por lo que se le realizó resonancia magnética (Figura 2), en la que se observó daño axonal difuso; también se le realizó electroencefalograma (Figura 3), que reportó disfunción córtico-subcortical difusa, y se le practicó traqueotomía y gastrostomía percutánea. Con el diagnóstico de estado de mínima conciencia se decidió iniciar tratamiento con amantadina 150 mg por sonda nasogástrica cada 12 horas y zolpidem 10 mg cada 24 horas. A partir de las 72 horas de iniciado el tratamiento el paciente tuvo recuperación progresiva del estado de conciencia, interactuando con el medio y comunicándose (escala de coma de Glasgow 15). Un segundo electroencefalograma evidenció mejoría de la actividad eléctrica con ritmo alfa-beta. Por lo anterior se continuó con el tratamiento y se le inició programa de reha-

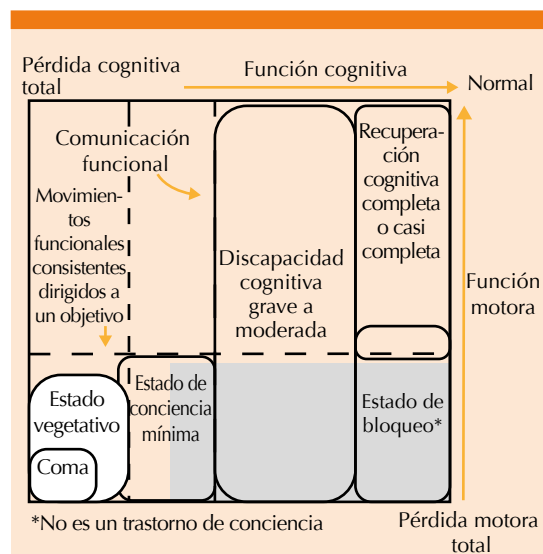


Figura 1. Alteraciones del estado de conciencia de acuerdo con el desenlace después de las lesiones cerebrales agudas. El cuadro gris muestra la región de incertidumbre para establecer el diagnóstico del nivel cognitivo y del estado de conciencia.

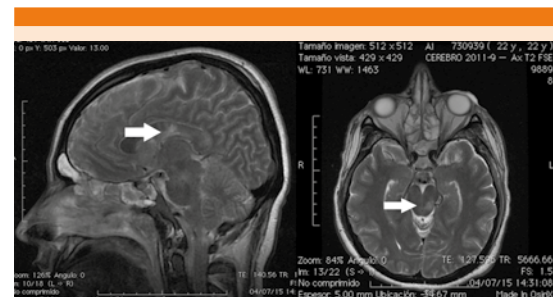


Figura 2. Resonancia magnética en la que se observan lesiones desmielinizantes características de daño axonal difuso en la zona del cuerpo calloso, puente y mesencéfalo (flechas).



Figura 3. Electroencefalogramas de paciente con estado de mínima conciencia, en los que se observa: **A.** Patrón delta-teta difuso, estadio III de la escala de Synek, compatible con disfunción córtico-subcortical difusa. **B.** Después del tratamiento con amantadina y zolpidem; se observa disminución de la disfunción córtico-subcortical leve.

bilitación física y foniátrica. En la actualidad, el enfermo mantiene autosuficiencia, pero persiste con alteraciones en la memoria.

DISCUSIÓN

Se ha consolidado una fuerte evidencia científica en relación con las alteraciones anatómicas asociadas con estado vegetativo persistente y de mínima conciencia después de una lesión encefálica grave, así como las alteraciones subyacentes, que producen discapacidad cognitiva de moderada a grave.^{9,10} Los estudios *postmortem* de pacientes que se mantenían en estado vegetativo persistente identificaron una amplia difusión de muerte neuronal a través del tálamo como principal hallazgo después de anoxia o lesión axonal difusa, lo que produce ruptura de las conexiones en la materia blanca.¹¹ En un subnúcleo específico del tálamo se encuentra la mayor pérdida neuronal después de lesiones multifocales o globales, luego de una lesión cerebral traumática.

En particular, el núcleo talámico central (núcleo intralaminar y núcleo paralaminar relacionado) muestra pérdida neuronal progresiva después de la lesión traumática y, en algunos casos, se ha demostrado el mismo daño en lesiones hipóxico-

isquémicas. La progresión en la gravedad de la discapacidad corresponde a la pérdida neuronal a través del eje rostro-caudal: la región intralaminar anterior y las áreas que lo rodean muestran de manera inicial pérdida de volumen, que se asocia con discapacidad moderada; mientras que la pérdida neuronal en el núcleo ventral y lateral del tálamo central (grupo posterior intralaminar) condiciona discapacidad más grave e incluso, estado de mínima conciencia y estado vegetativo. Este daño progresivo y persistente del núcleo central del tálamo es condicionado por la geometría neuronal, que tiene gran conectividad de punto a punto entre los dos hemisferios. El tálamo central recibe proyecciones ascendentes del tronco cerebral-prosencefalo (sistemas de excitación) que controlan la actividad de muchas neuronas corticales y talámicas durante el ciclo sueño-vigilia. El tálamo central está inervado por los sistemas aferentes colinérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos del tronco cerebral.⁸ Estas mismas neuronas también están inervadas por proyecciones descendentes desde la corteza frontal y realizan las funciones ejecutoras.

Hoy día, los estudios han reportado evidencia suficiente de la importancia que tiene la desconexión de neuronas en el tálamo central y las alteraciones en la conciencia. Existe clara vulnerabilidad del cerebro anterior con la pérdida neuronal por lesiones cerebrales (Figura 4). Las conexiones punto a punto del tálamo central con la corteza cerebral (sobre todo las conexiones del área frontal a la prefrontal)¹² tienen proyecciones al cuerpo estriado, que regresan a través de las proyecciones del globo pálido. Estas proyecciones del tálamo central (del núcleo lateral central y del núcleo parafascicular) inervan de manera difusa el cuerpo estriado y se proyectan sobre las neuronas espinosas medianas (NEM), que funcionan como neuronas de salida de la estructura.¹³

Estas proyecciones desde las neuronas talámicas centrales usan glutamato con neurotransmisor

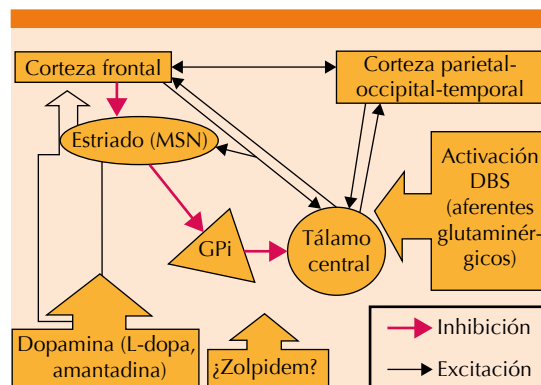


Figura 4. Modelo del mesocircuito que se centra en el papel modulador del cerebro anterior en la dinámica córtico-talámica y los efectores de amantadina y zolpidem.

con liberación sináptica, además de que tienen efecto modulador en la actividad del cuerpo estriado. Las neuronas espinosas medianas representan un punto de vulnerabilidad en el mesocircuito del cerebro anterior porque son la clave para mantener la actividad en el cerebro anterior a través de sus proyecciones inhibitorias al globo pálido, que, a su vez, inhibe al tálamo. Las neuronas espinosas medianas tienen propiedades intrínsecas de la membrana celular, que las mantienen por debajo de su umbral de disparo, a menos que exista un alto nivel de actividad sináptica espontánea surgida de las entradas corticoestriales y talamoestriales, además de concentración alta de dopamina.¹⁴

Cuando existe lesión axonal difusa después de una lesión cerebral de cualquier tipo, es lógico encontrar que la actividad sináptica excitatoria se reduzca de manera considerable. Bajo estas circunstancias existe inactividad de las proyecciones excitatorias directas del cuerpo estriado, que vienen desde el tálamo central, y de las entradas corticoestriadas, lo que condiciona que no exista estimulación de las neuronas espinosas medianas. Lo observado en los cambios

del metabolismo en la zona regional después de lesiones cerebrales agudas, además de las respuestas específicas a intervenciones farmacológicas y electrofisiológicas en pacientes con lesiones cerebrales y las variaciones normales en el estado cerebral, es consistente con el modelo de mesocircuito explicado previamente.¹⁵ Este mismo patrón de baja regulación metabólica cerebral en el cerebro anterior se correlaciona de manera directa con el grado de la lesión axonal difusa, por lo que la prescripción de agentes dopaminérgicos podría mejorar y facilitar la recuperación.¹⁶

Los medicamentos capaces de activar las vías dopaminérgicas han mostrado resultados satisfactorios al mejorar las condiciones cognitivas y el despertar en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave y moderado.¹⁷ Los efectos de la amantadina en estas vías bioquímicas pueden proteger, preservar, o ambas, la función de las células. La amantadina es una amina tricíclica soluble en agua que tiene efectos en la síntesis, acumulación, liberación y recaptura de catecolaminas en el sistema nervioso central. Se absorbe rápidamente, pero no se metaboliza; se excreta en 90% sin cambios por la orina y su eliminación y vida media es de 9.7 a 14.5 horas;¹⁸ la distribución es a través de todos los tejidos del cuerpo, incluido el sistema nervioso central. El pico de concentración plasmática ocurre 1 a 4 horas después de su administración. La amantadina ocasiona liberación de dopamina desde las neuronas centrales, facilita la liberación de dopamina por los impulsos nerviosos y retrasa la recaptación de dopamina por las células neurales. También tiene efecto antagonista en los receptores NMDA (N-metil D-aspartato), que contribuye al efecto neuroprotector después del daño agudo.¹⁹ La amantadina se identificó de manera inicial como agente antiviral, demostrando su efectividad incluso en la profilaxis de la influenza; en la actualidad se prescribe como parte del tratamiento de la enfermedad

de Parkinson, fundamentalmente de los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolépticos.

Por lo general se acepta que la amantadina actúa de manera presináptica para favorecer la liberación e inhibir la recaptura de dopamina.²⁰

La reintegración neuronal durante la fase de recuperación después de una lesión cerebral aguda puede facilitarse con la estimulación de los patrones neuronales mediante tratamiento dirigido. Está demostrado de manera clara el grado de alivio y recuperación a largo plazo en animales en los que se administraron agonistas de catecolaminas.¹⁹

Puede resultar paradójico pensar que un medicamento originalmente diseñado para inducir el sueño también puede mejorar el estado motor, funcional y cognitivo en pacientes con mínima conciencia. Zolpidem es un medicamento que mejora la actividad del transmisor químico inhibitorio del cerebro (ácido γ -aminobutírico, GABA);^{21,22} esto se basa en estudios de imagen que han demostrado que la corteza frontal y el tálamo están muy activos cuando el paciente recibe zolpidem y están muy inactivos cuando no se administra zolpidem. Esto sucedió debido a la observación casual de una paciente de 48 años de edad que se mantuvo en estado de mínima conciencia durante dos años debido a daño cerebral por intento suicida; no podía moverse, ni hablar, pero sí lograba entender lo que se le decía. Durante su evolución, y por padecer insomnio, se le prescribió zolpidem como hipnótico; posterior a la administración del fármaco se observó que podía comunicarse, comer y moverse sin asistencia.

El daño cerebral extenso en la corteza condiciona pérdida de la comunicación entre las regiones corticales y las áreas subcorticales, así como las proyecciones excitatorias, desde la corteza hacia el cuerpo estriado, que envía proyecciones

inhibitorias al globo pálido; cuando éstas no son inhibidas por el cuerpo estriado, el globo pálido inhibe al tálamo. El efecto real es la pérdida de estas proyecciones excitatorias desde la corteza después de una lesión cerebral aguda, lo que ocasiona de manera directa la inhibición del tálamo. Para restaurar la función cerebral normal es fundamental evitar la inhibición, porque el tálamo es una de las principales vías aferentes a la corteza cerebral. Zolpidem es un estimulador particular de receptores GABA α 1, que se expresan de manera inhibitoria en las neuronas del globo pálido; por tanto, zolpidem bloquea las entradas inhibitorias desde el globo pálido hasta el tálamo y permite que el tálamo excite la corteza y ayude a restaurar las funciones cognitivas y motoras.¹⁴

Estos medicamentos facilitan la estimulación de las neuronas espinosas medianas y modulan de manera directa las neuronas corticales frontales; probablemente también restauran la actividad del cerebro anterior en las conexiones de bucle de la corteza frontal, cuerpo estriado, cuerpo pálido y tálamo central. Este modelo provee el contexto necesario para entender el efecto paradójico que se produce con zolpidem (hipnótico, no benzodiazepínico que potencializa el efecto del receptor GABA_A) al mejorar el comportamiento, conciencia y conducta interactiva en los pacientes con lesiones cerebrales graves.^{24,25} El efecto directo de zolpidem puede ocurrir en la zona del globo pálido, que produce liberación de la inhibición tónica del tálamo central, además de reducción en la respuesta excitatoria, lo que conduce a un cierre de la respuesta inhibitoria de las neuronas espinosas medianas. Se ha demostrado plenamente la gran expresión de receptores GABA_A en el globo pálido y los estudios apoyan el efecto de zolpidem.²⁶

El perfil toxicológico de la amantadina es favorable, sobre todo al compararse con los agonistas adrenérgicos como L-dopa, anfetaminas o me-

tilfenidato. Los principales efectos secundarios están relacionados directamente con su mecanismo de acción y se manifiestan como alteraciones en el comportamiento. Estos síntomas incluyen: insomnio, sueños vívidos (violentos), anorexia, alucinaciones, irritabilidad, nerviosismo, agitación, desorganización del pensamiento, psicosis, hiperactividad, agresión, delirio y depresión.²⁷ Por lo regular, los síntomas disminuyen al reducir la dosis. La amantadina afecta el umbral de convulsiones, aumentan con dosis bajas y dosis mayores de 400 mg pueden producir convulsiones. La sobredosis de amantadina puede ocasionar arritmias cardíacas; debe ajustarse la dosis de acuerdo con la función renal y la interrupción repentina de la dosis puede precipitar síndrome neuroléptico maligno.

La evidencia científica respecto a la prescripción de amantadina y zolpidem en los pacientes con lesión axonal difusa después de un traumatismo craneoencefálico es prometedora. En 2002 se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en 35 pacientes con traumatismo craneoencefálico y lesión axonal difusa. Se les administró amantadina durante las primeras seis semanas después de la lesión y placebo durante las siguientes seis semanas, lo que demostró mejoría estadísticamente significativa en todas las escalas cognitivas y funcionales y no ocurrió lo mismo durante el tratamiento con placebo.²⁸ Los resultados fueron muy similares a lo reportado por Cárdenas y colaboradores; sin embargo, demostraron que no existe diferencia en el tiempo de inicio de amantadina, siempre y cuando sea en las primeras 12 semanas después de la lesión.²⁹

En los últimos años, los estudios han demostrado resultados similares. Giacino realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, en tres países. Logró incluir a 184 pacientes que estaban en estado de mínima conciencia o vegetativo persistente entre 4 y 16 semanas después de un traumatismo

craneoencefálico. Los pacientes se asignaron de manera aleatoria para recibir amantadina o placebo durante cuatro semanas. La recuperación neurológica fue significativamente más rápida en el grupo con amantadina que el grupo con placebo, por lo que se concluyó que si bien no es posible saber aún si amantadina tiene algún efecto a largo plazo, sí acelera la tasa de recuperación de estos pacientes, con lo que de alguna manera se reducen los costos por estancia hospitalaria de sujetos en rehabilitación, por lo que la amantadina sugiere un importante avance en el tratamiento de estos pacientes.³⁰ En un estudio reciente se evaluó la prescripción de amantadina en pacientes con irritabilidad o agresión en la fase de recuperación después de un traumatismo craneoencefálico. Se reportó reducción en los grados de irritabilidad y agresión, de acuerdo con la escala de neuropsiquiatría de irritabilidad y agresión (NPI-I, NPI-A).³¹

En el Reino Unido, Clauss reportó por primera vez el caso de tres pacientes en estado vegetativo persistente que mejoraron luego de la administración de zolpidem,³² lo que resultó un hallazgo decisivo para implementar en la fase de rehabilitación de este tipo de pacientes. El autor especificó la eficacia y los mecanismos del medicamento en un estudio preliminar, además de demostrar su efectividad en la rehabilitación de pacientes en estado vegetativo.³³ Esta situación creó la preocupación para determinar los mecanismos por los que zolpidem puede despertar a los pacientes en estado vegetativo y las indicaciones precisas de su administración.^{34,35}

Existen pocos estudios clínicos acerca de la prescripción de zolpidem; no obstante, en todos se observaron resultados similares. En China, en 2014 se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron 165 pacientes en estado vegetativo persistente; se formaron grupos de acuerdo con el área cerebral afectada y se les dio seguimiento con índice de actividad cerebral por medio de tomografía computada de emisión monofotónica.

En los pacientes que recibieron la dosis habitual de zolpidem se incrementó el índice cerebral una hora después de su administración. Los autores concluyeron que zolpidem es efectivo para restaurar la función cerebral en pacientes en estado vegetativo después de una lesión cerebral, sobre todo en los que tienen lesiones cerebrales no dependientes del tallo.³³ Whyte encontró repuesta global de 5% en pacientes con lesiones cerebrales y daño axonal difuso después de la administración de zolpidem.³⁶

CONCLUSIONES

Las secuelas neurológicas de un traumatismo craneoencefálico grave pueden llegar a ser catastróficas, en especial cuando se produce el estado de mínima conciencia o vegetativo. La combinación de amantadina y zolpidem parece ser una opción adecuada en el tratamiento de estos enfermos.

REFERENCIAS

1. Selassie AW, Zaloshnja E, Langlois JA, Miller T, et al. Incidence of long-term disability following traumatic brain injury hospitalization, United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil* 2008;23:123-131.
2. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:255-268.
3. Meythaler J, Peduzzi J, Eleftheriou E, Novack T. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1461-1471.
4. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, et al. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 1989;15:49-59.
5. Povlishock JT, Erb DE, Astruc J. Axonal response to traumatic brain injury: reactive axonal change, deafferentation, and neuroelasticity. *J Neurotrauma* 1992;9:189-200.
6. Bakay RA, Sweeney KM, Wood JH. Pathophysiology of cerebrospinal fluid in head injury: Part 1. Pathological changes in cerebrospinal fluid solute composition after traumatic injury. *Neurosurgery* 1986;18:234-243.
7. Hamill RW, Woolf PD, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury. *Ann Neurol* 1987;21:438-443.
8. Schiff ND. Recovery of consciousness after severe brain injury: the role of arousal regulation mechanisms and some speculation on the heart-brain interface. *Cleve Clin J Med* 2010;77:27-33.
9. Scanell JW, Burns GA, Hilgetag CC, O'Neil MA, Young MP. The connectional organization of the cortico-thalamic system of the cat. *Cereb Cortex* 1999;9:277-299.
10. Castaigne P, Lhermitte F, Buge A, Escourolle R, et al. Paramedian thalamic and midbrain infarct: clinical and neuropathological study. *Ann NY Acad Sci* 2008;1129:105-118.
11. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after acute insult. *Brain* 2000;123:1327-1338.
12. Morel A, Liu J, Wannier T, Jeanmonod D, Rouiller EM. Divergence and convergence of thalamocortical projections to premotor and supplementary motor cortex: a multiple tracing study in the macaque monkey. *Eur J Neurosci* 2005;21:1007-1029.
13. Deschenes M, Bourassa J, Parent A. Striatal and cortical projections of single neurons from the central lateral thalamic nucleus in the rat. *Neuroscience* 1996;72:679-687.
14. Grillner S, Hellgren J, Ménard A, Saitoh K, Wikström MA. Mechanisms for selection of basic motor programs roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci* 2005;28:364-370.
15. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010;33:1-9.
16. Kato T, Nakayama N, Yasokawa Y, Okumura A, et al. Statistical image analysis of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24:919-926.
17. Zafonte RD, Lexell J, Cullen N. Possible applications for dopaminergic agents following traumatic brain injury: part 2. *J Head Trauma Rehabil* 2001;16:112-116.
18. Macchio GJ, Ito V, Sahgal V. Amantadine induced coma. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:1119-1120.
19. Zafonte RD, Lexell J, Cullen N. Possible applications for dopaminergic agents following traumatic brain injury: part 2. *J Head Trauma Rehabil* 2001;16:112-116.
20. Gianutsos G, Stewart C, Dunn JP. Pharmacological changes in dopaminergic systems induced by long-term administration of amantadine. *Eur J Pharmacol* 1985;110:357-361.
21. Brefel-Courbon C, Payoux P, Ory F, Sommet A, et al. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol* 2007;62:102-105.
22. Williams ST, Conte MM, Goldfine AM, Noirhomme Q, et al. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *ELife* 2013;2:01157.
23. Schiff ND, Posner JB. Another "awakenings". *Ann Neurol* 2007;62:5-7.
24. Cohen SI, Duong TT. Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:229-231.
25. Williams ST, Conte MM, Kobylarz EJ, Hersh JE, et al. Quantitative neurophysiologic characterization of a paradoxical response to zolpidem in a severely brain-injured human

- subject. Program No. 541.6/R9. 2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009. Online.
26. Chen L, Savio Chan C, Yung WH. Electrophysiological and behavioral effects of zolpidem in rat globus pallidus. *Exp Neurol* 2004;186:212-220.
 27. Gualtieri T, Chandler M, Coons TB, Brown LT. Amantadine: a clinical profile for traumatic brain injury. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:258-270.
 28. Meythaler JM, Brunner R, 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;17:300-313.
 29. Cardenas DD, McLean A. Psychopharmacologic management of traumatic brain injury. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1992;3:273-290.
 30. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012;366:819-826.
 31. Hammond F, Bickett AK, Norton JH, Pershad R. Effectiveness of amantadine hydrochloride in the reduction of chronic traumatic brain injury irritability and aggression. *J Head Trauma Rehabil* 2014;29:391-399.
 32. Du B, Shan A, Zhang Y, Zhong X, et al. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci* 2014;347:178-182.
 33. Du B, Shan AJ, Yang D. Induced arousal following zolpidem treatment in a vegetative state after brain injury in 7 cases: analysis using visual single photon emission computerized tomography and digitized cerebral state monitor. *Neural Regen Res* 2008;3:94-96.
 34. Hovda DA, Lee SM, Smith ML, et al. The neurochemical and metabolic cascade following brain injury: moving from animal models to man. *J Neurotrauma* 1995;12:903-906.
 35. Witte OW, Stoll G. Delayed and remote effects of focal cortical infarctions: secondary damage and reactive plasticity. *Adv Neurol* 1997;73:207-227.
 36. Whyte J, Rajan R, Rosenbaum A, Katz D, et al. Zolpidem and restoration of consciousness. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:101-113.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.