

Tratamiento farmacológico de las secuelas neuropsiquiátricas en los pacientes con daño cerebral traumático

P. M. Sánchez Gómez, J. I. Quemada Ubis

Servicio de Daño Cerebral, Hospital Aita Menni, Mondragón, Guipúzcoa

Introducción

Uno de los grandes desafíos a los que se enfrenta la medicina actual es el de las personas supervivientes a traumatismos craneo-encefálicos (TCE). El avance de las técnicas de reanimación y neuroquirúrgicas en las últimas décadas está permitiendo afrontar con éxito el abordaje de las personas que han sufrido un TCE en sus fases tempranas. Esto, unido al hecho del incremento de accidentados de tráfico, ha permitido que un número muy alto de personas sobrevivan al TCE.

La parte negativa de este éxito es el cada vez mayor número de supervivientes a los que la sociedad y la Medicina trata de hacer frente con mayor o menor éxito.

En efecto, epidemiológicamente, el mayor número de afectados por TCE proviene de accidentes de tráfico. Este grupo de pacientes está compuesto mayoritariamente de varones y en las décadas productivas de la vida. Muchas de estas personas sufren desde cambios de personalidad a los grados más severos de lo que se ha venido denominando demencia postraumática. Desafortunadamente, los recursos de rehabilitación que ofrece la sociedad son escasos. Por otro lado, la medicina actual no reconoce aún con la eficacia que sería de desear las secuelas en la personalidad, las funciones cognoscitivas y emocionales que quedan en estos pacientes. Por supuesto, los abordajes farmacológicos son escasos y controvertidos.

El objetivo de este artículo es describir las distintas pautas farmacológicas que conocemos actualmente en el tratamiento de las secuelas del paciente con TCE. Desgraciadamente, el

potencial terapéutico de la psicofarmacología actual es todavía muy limitado. Por eso no hay que olvidar que el tratamiento farmacológico de las secuelas en el periodo subagudo y crónico del paciente con TCE debe ser enmarcado en un programa de rehabilitación.

Estos programas de rehabilitación van a estar necesariamente desarrollados por un equipo multidisciplinar. No solo en el aspecto más puramente médico (neurólogo, psiquiatra, médico rehabilitador) sino en el campo de la rehabilitación neuropsicológica, logopédica, trabajo social, fisioterapia, enfermería, etc.

Aspectos conceptuales

Antes de adentrarnos en los distintos síndromes neuropsiquiátricos, debemos hacer una breve referencia a algunos problemas conceptuales que complican la valoración de estos pacientes. El conjunto de síntomas y trastornos que aparecen en las personas que han sufrido una lesión cerebral sea del tipo que sea, plantean una serie de problemas para su diagnóstico. Estos pacientes tienen un cerebro dañado y esto va a modificar la expresión de los síntomas psiquiátricos así como va a generar otros nuevos que habitualmente no están presentes en los trastornos psiquiátricos primarios. Asimismo, los síntomas se van a agrupar de manera distinta a como lo hacen en los cuadros psiquiátricos clásicos dando lugar a síndromes nuevos y no habituales para el psiquiatra. El psiquiatra que se enfrenta a estos pacientes, se acerca a ellos con las únicas herramientas que hoy en día posee en su mano y que son las que le proporcionan las categorías diagnósticas y conceptuales que se han ido creando en los últimos doscientos

años de psiquiatría para el diagnóstico de los síndromes psiquiátricos clásicos.

Por último queremos señalar que el tratamiento farmacológico de estos pacientes se halla aún en fase experimental. Las series de pacientes publicadas tienen un tamaño muestral pequeño, o bien se trata de estudios abiertos. Son escasos los estudios controlados a doble ciego con personas con TCE.

Principios del tratamiento

El cerebro del traumatizado sufre una serie de lesiones a las que se llega por muy distintas vías lesionales. Sin embargo, se produce desde el primer día un proceso de recuperación espontánea que es objetivable por medio de la observación del paciente (nivel de conciencia, facultades cognoscitivas, normalización de las alteraciones emocionales, motoras, de la apatía, etc.). En este proceso intervienen tanto la potencialidad regeneradora de las funciones que el propio cerebro dispone como de factores ambientales entre los que se halla el propio proceso rehabilitador.

Conviene tener en cuenta que el cerebro se halla en una situación crítica en esta fase subaguda del TCE y que determinará el «techo» de la recuperación del paciente. Con el uso de fármacos podemos intervenir positivamente en este proceso, pero también podemos retrasarlo y/o rebajar el techo final de recuperación.

Por eso hay que recordar una serie de hechos que Eames² postuló en 1989:

1. La mayoría de los psicofármacos son sedantes y comprometen aún más los niveles de conciencia, la atención y la motivación.
2. Muchos psicofármacos son epileptógenos.
3. Neurolépticos y benzodiacepinas reducen la plasticidad neuronal.
4. Los efectos deseados e indeseados ocurren con mayor intensidad en el cerebro dañado que en el intacto.

Goldstein y cols³, señala que un 72% de los pacientes de un estudio retrospectivo que habían

ingresado en un hospital general por un TCE habían recibido uno o más psicofármacos. Esto nos debe hacer pensar sobre la utilización no suficientemente ponderada de estos medicamentos.

Llama la atención la agresividad terapéutica en lo referente al uso de psicofármacos en las fases agudas del TCE frente al nihilismo terapéutico en las etapas crónicas del TCE. La severidad de las secuelas, unido a la falta de una terapéutica satisfactoria para ellas en la actualidad nos obliga a un ejercicio de imaginación y creatividad en el tratamiento de estas personas.

Estados de apatía

La apatía ha sido conceptualizada por Marin⁴ como un estado consistente en la ausencia de iniciativa. Esta falta de iniciativa se manifiesta fundamentalmente en tres niveles según la opinión del propio Marin: en la esfera emocional, cognoscitiva y de la conducta.

La apatía debe ser distinguida de los estados depresivos donde lo que predomina es un estado de ánimo triste. En muchos casos va a ser difícil pues este síntoma forma parte del constructo diagnóstico de la «depresión». Por eso en algunos casos la apatía va a coexistir con la depresión. Pero hay un gran número de casos donde la apatía va a preponderar como síntoma, cobrando fuerza como entidad autónoma. En estos casos nos hallamos ante el Síndrome de apatía propiamente dicho y descrito por Marín y cols⁴.

La apatía es un síntoma altamente invalidante, que puede conducir a una persona con un TCE aparentemente leve a que fracase en los distintos roles que anteriormente desempeñaba (laboral, familiar, social, etc.). Es con mucho, el síntoma o síndrome más prevalente en las personas con TCE llegando a afectar a más del 50% de personas que sufren un TCE (Quemada y cols. 1997)⁵ y es también el obstáculo mayor al que se deben enfrentar los equipos de rehabilitación con estos pacientes.

Se han propuesto diversas alternativas farma-

cológicas (Tabla I) para el tratamiento de este síndrome. Hay que señalar que, en nuestra experiencia, no hay ningún tratamiento radical para el síndrome apático. Sin embargo un buen número de pacientes mejoran con alguna de las propuestas farmacológicas que se señalan a continuación.

Agonistas dopaminérgicos

El uso de agonistas dopaminérgicos ha sido postulado atendiendo a la hipótesis dopaminérgica de la apatía. Por un lado, estos pacientes suelen presentar sintomatología concomitante de tipo extrapiramidal (hipomimia, acinesia/bradicinesia, rigidez, letargia...). Por otro, el uso de antagonistas de receptores dopaminérgicos (neurolepticos y antipsicóticos) exacerbaban los síntomas de apatía ya presentes en los pacientes esquizofrénicos.

Varios estudios han hallado evidencias de disminución de los metabolitos de la dopamina (HVA) y serotonina (5-HIAA) en el LCR de estos pacientes^{6,7}.

Lal y cols⁸ proponen que la mejoría de la apatía en los pacientes con TCE tras el uso de L-dopa podría deberse a tres hipótesis: a) la estimulación de los receptores dopaminérgicos dañados por la propia dopamina, b) el desbloqueo de ciertas células cerebrales suprimidas y la activación de la producción de monoaminas y otros neurotransmisores estimulantes y c) por la activación funcional de circuitos silentes que sustituirían a circuitos neuronales lesionados.

No existen estudios controlados sobre el uso de Sinemet (L-dopa + carbidopa) en el tratamiento de la apatía de estos pacientes. Sin embargo, los autores anteriores observaron una mejoría en la esfera de la psicomotricidad, cognoscitiva y de la conducta. Esta mejoría era mayor cuanto menor era el tiempo transcurrido desde el TCE. Eames⁹, señaló que la mejoría producida por la L-dopa alcanzaba su techo muy pronto. Este autor propuso, además, que la mejoría observada en los pacientes con menor tiempo transcurrido

desde el TCE no se debía a la actuación sobre la neurotransmisión dopaminérgica, sino sobre la noradrenalina. Existen evidencias de depleción de los depósitos de noradrenalina tras el TCE tardando tiempo en recuperarse¹⁰⁻¹². La mejoría observada en las etapas precoces del TCE serían debidas a una repleción precoz de los depósitos de noradrenalina, más que a la actuación sobre los circuitos dopaminérgicos en opinión de Eames⁹.

Este mismo autor señala que la actuación de la L-dopa exige la presencia de neuronas presinápticas intactas que sintetizan la dopamina, cosa que no sucede en el TCE. Por eso propone como alternativa más racional la actuación sobre los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Varios casos únicos se habían publicado sobre la respuesta al tratamiento con dosis altas de bromocriptina. En 1981 Ross y Stewart¹³ publican un caso de mutismo acinético que no mejoró hasta alcanzar dosis de 110 mg/día de bromocriptina.

En nuestra opinión¹ los efectos favorables de la bromocriptina sobre el síndrome amotivacional solo se van a observar alcanzando dosis altas de este fármaco, mayores de las que se acostumbra para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Siguiendo los consejos de Eames⁹, recomendamos el incremento progresivo de bromocriptina hasta alcanzar un techo en la mejoría del cuadro amotivacional o bien la aparición de efectos adversos. La dosis máxima aconsejada es de 100 mg/día. Una vez alcanzado el límite de la mejoría, el tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de dos meses para proceder a una suspensión gradual del fármaco. Se ha observado¹ un mantenimiento de la mejoría producida a pesar de la suspensión del medicamento.

Otro de los agentes que se han utilizado en el tratamiento del síndrome amotivacional es la amantadina. No está claro del todo el mecanismo de acción de este fármaco. Se cree que refuerza la liberación presináptica de dopamina

y que inhibe la recaptación de la misma. Parece poseer una acción postsináptica mediante el aumento de los receptores dopaminérgicos.

Van Reekum y cols¹⁴ en 1995 publicaron un caso único a doble ciego amantadina-placebo. Observaron mejoría del cuadro de apatía con dosis de 100 mg tres veces al día con un mantenimiento de la mejoría una vez suspendido el fármaco. Nickels y cols¹⁵ también destacaron una acción positiva de este fármaco con dosis menores (50 a 100 mg/día repartido en tres tomas). Zasler¹⁶ propone iniciar el tratamiento con amantadina a dosis de 50-100 mg/día e incrementarlo hasta un máximo de 400 mg/día.

Psicoestimulantes

Los psicoestimulantes son un grupo farmacológico que ha suscitado interés en distintos momentos en las últimas décadas. Las indicaciones actuales para su uso han quedado limitadas al tratamiento del trastorno hiperactivo por

déficit de atención, depresiones resistentes, en el tratamiento de depresiones secundarias a enfermedades médicas y en algunos trastornos obsesivo-compulsivos.

El mecanismo de acción de las sustancias anfetamínicas se debe al aumento de liberación de noradrenalina desde la neurona presináptica y al bloqueo de la recaptación de este neurotransmisor. Se ha propuesto que, a dosis altas, se comporta también como un agente dopaminérgico mediante la inhibición de la recaptación de dopamina. El efecto clínico final es el aumento de los niveles de alerta, concentración, iniciativa y actividad motora debido todo ello a aumento de la disponibilidad de catecolaminas. Estos efectos clínicos sobre personas sanas son los que han impulsado a muchos autores a postular su uso para el tratamiento de los síntomas apáticos de los pacientes con TCE. Fueron Lipper y Tuchman quienes primero propusieron su uso en 1976¹⁷.

Tabla I. Psicoestimulantes en el tratamiento de la apatía

Autores y tipo de estudio	Fármaco utilizado	Posología	Efectos
Evans y cols 1987 ¹⁸ Caso único no controlado	Dextroanfetamina	0,2 mg/Kg/día	Mejoría de memoria verbal, aprendizaje, atención y conducta.
Gualtieri y Evans 1988 ¹⁹ 15 pacientes en estudio abierto	Metilfenidato	0,15 y 0,30 mg/Kg/día	Resultados paradójicos: mejoría en la impresión clínica pero no en el análisis estadístico.
Speech y cols 1993. ²⁰ 12 pacientes crónicos. Estudio cruzado y doble ciego	Metilfenidato	0,30 mg/Kg/día	No diferencias significativas entre Metilfenidato y placebo.
Kaelin y cols 1996. ²¹ 11 pacientes con TCE agudo. Estudio abierto	Metilfenidato	30 mg/día	Mejoría de la capacidad de atención en la primera semana de tratamiento con repercusión favorable sobre el tto. rehabilitador.

Plenger y cols 1996 ²² 23 pacientes. Estudio doble ciego.	Metilfenidato	0,30 mg/Kg/día durante 30 días.	Mejoría de la atención, concentración vigilancia y habilidades motrices. Aceleración del proceso de recuperación funcional.
Hornstein y cols 1996 ²³ Estudio retrospectivo abierto.	Dextroanfetamina	5 a 30 mg/día menor tiempo transcurri- do desde el TCE.	Mayor respuesta cuanto menor tiempo transcurri- do desde el TCE.
Blieberg y cols 1993. ²⁴ Caso único doble ciego	Dextroanfetamina		Mejoría de la «inconstancia en el rendimiento».

El análisis de resultados seguramente resultará confuso para el lector. En nuestra opinión, el número de estudios controlados y con muestras suficientes de pacientes es escaso para arrojar conclusiones sobre la utilidad real de los psicoestimulantes en el tratamiento de la apatía en los pacientes con TCE.

Sin embargo, conviene recordar que en el estudio controlado de Speech y cols²⁰ (que no arroja diferencias significativas respecto a placebo), ha sido realizado con pacientes crónicos. Es muy probable que el efecto positivo de estos fármacos solo se objete en pacientes con TCE reciente, como así lo sugiere el estudio de Hornstein y cols²³.

Las dosis que se usan en los distintos estudios oscilan entre 20 a 30 mg/ día de metilfenidato o dextroanfetamina. Zasler (1992)¹⁶ recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 4 mg/día de dextroanfetamina o metilfenidato en una o dos tomas e ir elevando progresivamente hasta un máximo de 60 mg/día. Para evitar problemas de insomnio, la última toma debe darse cinco horas antes de acostarse.

Los efectos secundarios de estos fármacos descritos en pacientes con TCE son cuadros psicóticos, irritabilidad, disforia e inquietud psicomotriz. A pesar de todo, debemos subrayar la alta fiabilidad de los psicoestimulantes en este tipo de pacientes. Tampoco debe tenerse miedo a la posibilidad de que bajen el umbral convulsivo, pues como señala Wroblewski y

cols²⁵, la frecuencia de aparición de crisis epilépticas en este tipo de pacientes es baja.

Se ha intentado dar varias hipótesis que expliquen el efecto beneficioso de las anfetaminas en estos pacientes. Hornstein y cols²³ creen que el aumento de la alerta, la concentración, el aumento de la iniciativa y actividad motora aumentarían la capacidad de aprendizaje y memoria. Esto redundaría en una mejora de la eficacia del proceso rehabilitador. Estos mismos autores creen que estas sustancias tienen un efecto positivo sobre la plasticidad neuronal y además ejercen una acción antidepresiva sobre algunas depresiones que aparecerían enmascaradas en estas personas y, por tanto, sin diagnosticar.

Por otro lado, Feeney y Sutton²⁶ apelan al concepto de diasquisis. Creen que las anfetaminas reverterían una depleción funcional catecolaminérgica que se produciría en áreas distantes al foco lesional primario.

Existen unos modelos experimentales realizados sobre animales que nos pueden arrojar alguna luz sobre la actuación de las anfetaminas en el cerebro de los pacientes con TCE. Feeney y cols. en 1982²⁷ observaron que en ratas a las que se había producido una ablación del cortex motor, la administración de anfetaminas 24 horas después de la lesión, aceleraba la recuperación y ésta permanecía durante más tiempo. Sin embargo, si se les inmovilizaba físicamente o se les administraba haloperidol durante ese tiempo, desaparecía esta mejoría. Este modelo

sugiere que el tratamiento rehabilitador, unido a la estimulación de la neurotransmisión catecolaminérgica, podría acelerar el proceso rehabilitador durante las fases agudas de la lesión cerebral.

Antidepresivos

Entre los distintos usos que se ha invocado para los antidepresivos en el tratamiento de los pacientes del daño cerebral traumático, está el de la acción estimulante alternativa a los agentes psicoestimulantes o antiparkinsonianos (Reinhard y cols²⁸).

Wroblewski y cols²⁹ proponen el uso de la Protriptilina en este sentido. La Protriptilina es un antidepresivo tricíclico con un perfil «activador» con pocos efectos sedantes y con un mecanismo de acción preferentemente noradrenérgico. Su desventaja es el intenso efecto anticolinérgico que puede limitar su uso en estos pacientes.

La epilepsia postraumática

Los anticonvulsivos han sido tradicionalmente utilizados en las personas que han sufrido un TCE con dos indicaciones clásicas: la profilaxis de la aparición de epilepsia en estas personas y el tratamiento de la epilepsia una vez que ésta hace su aparición. Pero hay una serie de secuelas neuropsiquiátricas en las que este grupo de fármacos parece ser útiles (Tabla II).

Sin embargo, el uso de anticonvulsivos no está exento de riesgos. Por esta razón es muy importante tener en cuenta una serie de factores a la hora de decidir instaurar un antiepiléptico y también cuál de ellos vamos a escoger.

El efecto secundario más frecuente observado de estos fármacos en los pacientes con daño cerebral traumático es el que ejerce negativamente sobre el rendimiento cognoscitivo, ya previamente deteriorado.

Tabla II. Indicaciones neuropsiquiátricas de los anticonvulsivos. (Evans y Gualtieri 1985³⁰)

1. Control de la manía y del Trastorno bipolar en los TCE.
2. Emocionalismo.
3. Reacciones catastróficas.
4. Personalidad ciclotímica.
5. Impulsividad y pérdida del control de impulsos.
6. Conductas agresivas.

El uso de anticonvulsivos como profilaxis de la epilepsia

La incidencia de epilepsia postraumática varía según los estudios (10% según Annegers y cols³¹ y 25% de acuerdo con Dikmen y cols³²). El uso de estos fármacos como profiláctico ha planteado serias controversias. Tradicionalmente se han utilizado con intenciones profilácticas de manera casi indiscriminada. Frente a esto, se ha discutido la utilidad real en la profilaxis de la epilepsia en el TCE.

Para zanjar esta polémica, Temkin y cols³³ realizaron un estudio a doble ciego en 1990 con fenitoína versus placebo en una muestra de 200 pacientes en cada grupo. La conclusión a la que llegaron es que la fenitoína únicamente se muestra eficaz a la hora de reducir la frecuencia de aparición de la crisis durante la primera semana, pero no después.

Como veremos después, estos agentes han demostrado efectos negativos sobre las habilidades cognoscitivas de estos pacientes. Basándose en estas evidencias, y en el estudio de Temkin y cols³³ ya citado, muchos autores se oponen al uso profiláctico de la epilepsia en el TCE tras la primera semana del traumatismo (Young y cols³⁴). Así lo indica Trimble en un editorial del JAMA en 1991³⁵ y Kirkpatrick en un editorial del J Neurol Neurosurg Psychiatry en 1997³⁶. Dikmen y cols³² desaconsejan su uso, además,

por tres razones: en primer lugar porque la epilepsia sólo va a aparecer en una minoría de los pacientes. En segundo lugar, porque no hay evidencia de que la fenitoína sea útil en la profilaxis de la epilepsia más allá de la primera semana tras el TCE. En tercer lugar, por el efecto discapacitante que van a tener al afectar el rendimiento cognoscitivo en pacientes que ya lo tienen dañado, repercutiendo sobre el potencial rehabilitador especialmente en las fases agudas del traumatismo.

La elección del anticonvulsivo en la epilepsia postraumática

Existe ya una larga tradición de uso de tres anticonvulsivos clásicos: fenitoína, carbamazepina y ácido valproico. Estos agentes se han demostrado eficaces en el control de las crisis epilépticas en un gran número de ensayos controlados. Por lo tanto, la elección del anticonvulsivo en el tratamiento de la epilepsia postraumática va a depender más del perfil de efectos secundarios que de otras consideraciones.

Existe un gran número de artículos médicos que informan de los efectos negativos que algunos anticonvulsivos tienen sobre la esfera neuropsicológica y comportamental en pacientes epilépticos y controles sanos^{32,37}.

Dikmen y cols³² demostraron en un estudio doble-ciego los efectos secundarios de la fenitoína sobre la esfera neuropsicológica de pacientes tratados con este fármaco para la profilaxis de la epilepsia postraumática. Trimble apoya esta tesis en el editorial del JAMA³⁵ ya citado.

El hecho de que se trate de pacientes con un marcado déficit de las funciones cognoscitivas y que, además, estén muchos de ellos en un proceso de rehabilitación, nos obliga a pensar dos veces qué anticonvulsivo va a ser de elección. Gualtieri³⁸ propone la carbamazepina por varias razones: en primer lugar porque se trata de un fármaco anti-kindling, suprimiendo tanto la actividad en el foco epileptógeno como su propagación previniendo, así, la aparición de secuelas a distancia

derivadas del daño focal (epilepsia temporal con las consiguientes secuelas neuropsiquiátricas).

En segundo lugar, porque la carbamazepina es útil, igualmente, en el tratamiento de otras secuelas neuropsiquiátricas del TCE (ver tabla II).

En tercer lugar, porque el perfil de efectos secundarios de tipo neuropsicológico la sitúa en lugar de preferencia cuando se la compara con fenitoína, fenobarbital o primidona. Se ha descrito mayor número de efectos secundarios en la memoria, la atención y el rendimiento motor con el uso de estos tres fármacos en comparación con la carbamazepina (Evans y Gualtieri³⁰). Otros estudios apoyan esta hipótesis en el caso de pacientes con TCE³⁹.

Hay que señalar que algunos autores han tratado de rechazar la hipótesis de superioridad de la carbamazepina sobre el resto de anticonvulsivos (Smith y cols⁴⁰). Massagli³⁷ en un metanálisis tampoco encuentra evidencias de ello tras revisar la literatura existente al respecto. No obstante, hay que señalar que la metodología de esta revisión ha sido criticada por Wroblewski y cols⁴¹.

Trastornos afectivos y de ansiedad

Aunque no es el objetivo de este artículo, antes de adentrarnos en el tratamiento de los trastornos afectivos, hemos de hacer un breve receso para exponer ciertos problemas conceptuales ya apuntados en la introducción.

Como el lector sabe bien, la psiquiatría carece todavía de síntomas y signos físicos que permitan el diagnóstico de sus enfermedades debido, entre otros factores, al desconocimiento de la fisiopatología subyacente a los grandes trastornos psiquiátricos. La semiología psiquiátrica se basa en la fenomenología clásica que no es más que la descripción de alteraciones psicológicas observadas en el conjunto de las enfermedades psiquiátricas.

La psicopatología es un enorme monumento clínico y conceptual edificado por los fundadores de la psiquiatría moderna durante el siglo pasado y primera mitad del presente. Esta semiología

fue concebida para la descripción clínica y diagnóstico de las grandes enfermedades que llenaban los manicomios del momento: esquizofrenia, psicosis maniaco-depresiva, parálisis general progresiva, paranoia. Además sirvió para la delimitación nosológica de los síndromes psiquiátricos que se fundamentaron en una serie de síntomas psicológicos.

Sin embargo en la neuropsiquiatría, y concretamente en el daño cerebral traumático, el psiquiatra se enfrenta a cerebros dañados (o, al menos, dañados de otra manera) que sufren trastornos psiquiátricos al igual que los «sanos». Pero el clínico carece de una semiología adecuada para estos trastornos y debe hacer uso de la psicopatología clásica para el diagnóstico. Una psicopatología que no fue concebida para su uso en estos pacientes. Este es el primer problema conceptual. Por otro lado, los síndromes psiquiátricos se basan en síntomas psicológicos para su definición a falta de un conocimiento de las alteraciones fisiopatológicas subyacentes. Esto nos obliga a aplicar las categorías diagnósticas a pacientes con lesión cerebral exclusivamente de manera analógica. Pues, ¿las quejas de ánimo bajo en un paciente con TCE tienen el mismo sustrato fisiopatológico? o se trata quizás de dos procesos semiológicamente similares pero nosológicamente distintos. Es este el segundo problema conceptual que queremos destacar. No hay que olvidar que el paciente con TCE no sólo va tener alterado las funciones «superiores»

sino también la manera de vivir y expresar las emociones y sus alteraciones. Puede que un paciente esté sufriendo las mismas alteraciones cerebrales que sufre una persona «normal» deprimida pero que sea expresada clínicamente de manera distinta y, por tanto, no sea reconocida.

Por eso el clínico debe ser cauto a la hora de hacer diagnósticos psiquiátricos en estos pacientes y también estar atento a la mínima alteración ya sea descrita por el paciente o sus familiares pues con toda seguridad va a encontrarse con cuadros extraños o de difícil filiación pero que pueden ser aliviados con el arsenal psicofarmacológico del que actualmente disponemos.

Creemos que se debe ser exquisitamente cuidadoso en el diagnóstico de depresión. Hay que intentar discriminar la depresión de la apatía (síndrome muy frecuente en estos pacientes). Por otro lado, no hay que olvidar que ambos cuadros van frecuentemente unidos. Tampoco debe confundirse depresión con cuadros de emocionalismo como veremos adelante aunque ambos tengan el mismo tratamiento.

Depresión

Aunque varios estudios han señalado la alta prevalencia de depresión en personas que han sufrido un TCE (Jorge y cols⁴², Silver y cols⁴³), llama la atención la sorprendente ausencia de estudios controlados de tratamiento antidepressivo (ver tabla III).

Tabla III. Tratamiento de la depresión

Autor	Población estudiada	Tipo de estudio	Resultados
Saran (1985) ⁴⁴	Lesión cerebral menor, diagnóstico de melancolía cuestionable (no pérdida de apetito ni trastorno del sueño)	Cruzado fenelzina-amitriptilina	No respuesta a la medicación.
Varney y cols (1987) ⁴⁵	51 pacientes con depresión mayor	Carbamazepina o amitriptilina (abierto)	Mejoría parcial 82% de los pacientes
Cassidy (1989) ⁴⁶	8 pacientes con TCE severo y depresión	Fluoxetina (abierto)	2 con marcada mejoría y 3 con mejoría moderada

Ante esta falta de estudios, nosotros recomendamos la elección del antidepresivo en función de su perfil de efectos secundarios. Aconsejamos tener en cuenta los siguientes criterios: a) evitar la actividad anticolinérgica, b) provocar una mínima reducción del umbral para la aparición de convulsiones y c) evitar la sedación. Teniendo en cuenta estos tres factores, tanto el grupo de los ISRS, la venlafaxina y la mirtazapina aparecen como el grupo de antidepresivos de primera elección. No obstante, en algunos casos tanto los antidepresivos tricíclicos como la terapia electroconvulsiva deben ser utilizados. Existen una serie de datos experimentales acerca del efecto que, sobre la recuperación motora, tiene los antidepresivos. En una serie de publicaciones⁴⁷, la desipramina parece enlentecer el proceso de recuperación motora a ratas con lesiones experimentales de la corteza motora. La trazodona, por el contrario, parece ejercer un beneficioso efecto facilitador en estos experimentos con animales. El mismo grupo⁴⁸ no encontró interferencias en la recuperación motora de estas ratas cuando se usaron fluoxetina, serotonina y amitriptilina.

Aunque no existen estudios comparables con pacientes con TCE, y manteniendo las debidas precauciones, estos hallazgos experimentales nos deben poner sobre alerta sobre los posibles efectos perjudiciales que algunos medicamentos antidepresivos pudieran ejercer sobre este tipo tan especial de pacientes.

Desde el punto de vista del manejo psicofarmacológico cotidiano conviene no perder de vista aquellas interacciones medicamentosas comunes entre los antidepresivos y otros fármacos utilizados con frecuencia en pacientes con TCE: a) sumación de efectos anticolinérgicos (neurolépticos y antiparkinsonianos) b) los antimicóticos reducen los niveles plasmáticos de los antidepresivos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) y c) la fluoxetina eleva los niveles plasmáticos de fenitoína, carbamazepina, ácido valproico y anticoagulantes, por lo que tales

niveles habrán de ser monitorizados con mayor frecuencia al introducir este antidepresivo.

Manía y Trastorno bipolar

El trastorno afectivo bipolar, o la manía en sí, es un cuadro mucho menos prevalente que la depresión en el paciente con TCE. No existe, por tanto, ningún estudio controlado en el tratamiento de estos trastornos.

Los estabilizadores del humor han sido frecuentemente utilizados en los episodios maníacos que aparecen tras un TCE. Se ha comunicado el uso de carbonato de litio, carbamazepina⁴⁹, ácido valproico⁵⁰, clonidina⁵¹ y terapia electroconvulsiva⁵².

Hay que recordar que todos estos fármacos presentan efectos secundarios de tipo neurológico. El litio es el estabilizador del humor de primera elección en los pacientes con Trastorno bipolar primario. En los pacientes con manía tras TCE, en cambio, se han descrito varios problemas en estos pacientes⁵³⁻⁵⁵. En primer lugar, es un fármaco epileptógeno, en segundo lugar, reduce la competencia cognoscitiva y, en tercer lugar, interfiere con el rendimiento motor produciendo temblor y ataxia. Por eso, en nuestra opinión, la carbamazepina se impone como fármaco de primera elección en el control de la manía o el trastorno bipolar.

Si se opta por recurrir al litio, Silver y cols⁵⁶ proponen empezar con dosis bajas (300 mg/día) y probar si hay respuesta terapéutica a niveles plasmáticos bajos (0,2-0,5 mEq/l) para evitar los efectos secundarios.

Trastornos por ansiedad

No existe ningún estudio, ni siquiera comunicaciones de casos que conozcamos que den pistas sobre el uso de ansiolíticos en pacientes con TCE. Sin embargo, el clínico se deberá hacer frente con frecuencia a cuadros de ansiedad en estos pacientes que precisen del uso de ansiolíticos.

Como ya se señaló en Sánchez y cols¹, las benzodiacepinas son fármacos potencialmente adictivos por lo que deben ser usados con precaución en estos pacientes que ya tienen especial facilidad para desarrollar conductas adictivas. En segundo lugar, estos fármacos tienen un efecto deletéreo sobre las funciones neuropsicológicas y motoras, funciones ambas ya dañadas en los pacientes con TCE. El tercer factor a tener en cuenta es la interacción de las benzodiacepinas con los anticonvulsivos.

Estos hechos nos deben hacer ser cautos a la hora de recetar benzodiacepinas en pacientes con TCE tratando de recurrir a ellos cuando sea solo imprescindible.

Gualtieri^{57, 58} ha señalado en dos publicaciones la eficacia de la buspirona (un agonista serotoninérgico de los receptores 5-HT₁ para el tratamiento de las manifestaciones de ansiedad, irritabilidad, depresión y preocupaciones somáticas que se dan en el Síndrome post-contusional.

Emocionalismo

El emocionalismo es un síntoma consistente en una incapacidad para el control de las emociones resultando en una inusual facilidad para experimentar respuestas de llanto (y en ocasiones de risa) ante mínimos desencadenantes emocionales. Este cuadro se diferencia de la Depresión en que, junto al llanto, no existe un afecto depresivo sostenido en el tiempo y proporcional a la respuesta emocional manifestada por el paciente.

Se han intentado varios tratamientos psicofarmacológicos con éxito: levodopa^{59,60}, antidepressivos tricíclicos^{61, 62}, y en los últimos años con ISRS (fluoxetina^{64, 66}). Andersen y cols⁶³ realizaron un estudio doble ciego con éxito utilizando Citalopram a dosis de 10 a 20 mg/día. La respuesta a los ISRS es muy eficaz y aparece a los pocos días de iniciado el tratamiento. Esto sugiere un mecanismo de acción (y por tanto una fisiopatología) diferente a la que ocurre en la depresión.

Psicosis postraumáticas

Las psicosis postraumáticas son unos cuadros aun peor conocidos que los trastornos afectivos. Probablemente se trata de un grupo heterogéneo de trastornos cuya característica común es la pérdida de contacto con la realidad. La clínica psicopatológica de estos estados psicóticos es la aparición de alucinaciones y/o ideas delirantes siempre en presencia de claridad del nivel de conciencia.

El tratamiento de las psicosis postraumáticas, al igual que las primarias, consiste en el uso de fármacos antipsicóticos (fundamentalmente neurolepticos). Como se ha señalado en Sánchez y cols¹ estos fármacos no están libres de inconvenientes en los pacientes con TCE.

Las personas con daño cerebral traumático van a ser especialmente sensibles a los efectos secundarios de los neurolepticos. Por un lado, promueven cierto grado de sedación, nunca conveniente en pacientes con un deterioro cognoscitivo previo. En segundo lugar, van a inducir acatisia y parkinsonismo, comprometiendo la recuperación motora de los pacientes. En tercer lugar, pueden contribuir a desarrollar una discinesia tardía con mayor rapidez que en los casos de psicosis primarias⁶⁶. En último lugar, se trata de un grupo de fármacos que contribuye a disminuir el umbral convulsivo.

Volviendo a citar un estudio experimental realizado con ratas, se observó que, tanto la restricción física como la administración de haloperidol, retrasaba la recuperación motora cuando se aplicaban 24 horas después del TCE.

Por estas razones, recomendamos prudencia en la prescripción de estos fármacos. Es un hecho frecuente encontrar pacientes que sufrieron episodios de agitación iniciales y que arrastraron los neurolepticos durante meses sin que esta medicación fuera revisada. Quemada y cols⁶⁷, informaron de pacientes que mejoraron sus habilidades cognoscitivas y motoras tras la retirada de la medicación neuroleptica.

¿Qué antipsicótico es el de elección en estos ca-

¿Cómo hemos señalado con otros fármacos, hemos de escoger el neuroléptico en función de su perfil de efectos secundarios: mínima sedación, escaso poder epileptógeno y baja incidencia de efectos extrapiramidales. Sorenson⁶⁸ propone el sulpiride como neuroléptico que se ajusta a estos criterios. Silver y cols⁵⁶, en cambio, proponen el haloperidol o la flufenacina. Quemada y cols⁶⁷ comentan tres casos de psicosis postraumáticas floridas que respondieron favorablemente a dosis bajas de sulpiride y se mantuvieron asintomáticos con una dosis de mantenimiento de 200 a 400 mg/día.

Agresividad

Las conductas agresivas son una secuela frecuente en las personas que sobreviven a un TCE. La intensidad de estas conductas es variable con un rango que va desde un ligero aumento de la irritabilidad y de la tolerancia a la frustración a respuestas heteroagresivas que podrán manifestarse en agresiones verbales y físicas.

Esta secuela es la que, sin duda, motivará más consultas al psiquiatra tanto por parte de las distintas unidades hospitalarias en las que el paciente permanecerá en las fases agudas del traumatismo, como por parte de la familia una vez que el paciente vaya a su casa.

La agresividad ha de ser analizada por el clínico intentando ver en que contexto se enmarca pues requerirá distintos abordajes, tanto ambientales como psicofarmacológicos. Puede, por ejemplo, provenir de una persona con dificultad para controlar los impulsos con respuestas agresivas ante frustraciones, o tratarse de un paciente con gran irritabilidad. También puede aparecer como consecuencia de un episodio psicótico o afectivo en cuyo caso requerirá del tratamiento del trastorno de base.

El tratamiento de la agresividad exige de distintos abordajes dado que los tratamientos psicofarmacológicos nunca van a ser lo suficientemente eficaces. Es preciso una valoración del «ecosis-

tema» del paciente, ya sea en su domicilio o en el hospital, para poder diseñar medidas ambientales, de modificación de conducta y educacionales que implique a la familia o a al equipo terapéutico.

Nuestro objetivo en este capítulo es describir los tratamientos farmacológicos que se han ensayado con estos pacientes. Como veremos, son muchos y heterogéneos, adelantándonos ya la ausencia todavía de una solución definitiva para este problema.

Anticonvulsivos

Los anticonvulsivos, particularmente la carbamazepina, son utilizados en psiquiatría para el tratamiento de los trastornos del control de impulsos que aparecen de forma primaria (ludopatía, bulimia, trastornos de personalidad con conductas agresivas, etc...).

Analógicamente, su uso se ha recomendado para los pacientes con daño cerebral traumática en los que se presentan conductas impulsivas resultantes de una pérdida de la capacidad para el control de impulsos. A falta de estudios controlados, así lo recomiendan Evans y Gualtieri³⁰.

La carbamazepina también ha sido invocada por los mismos autores³⁰ para las reacciones agresivas en general. Otros autores, Giakas y cols⁶⁹ y Silver y cols⁵⁶ proponen el ácido valproico para el tratamiento de las conductas agresivas en el daño cerebral.

Recientemente⁷⁰ se ha propuesto el uso de la carbamazepina a dosis de 600 a 800 mg/día repartido en tres o cuatro tomas para el tratamiento de la agresividad en los momentos agudos del TCE. Se trata de pacientes ingresados en UCI o plantas de Neurocirugía, donde las conductas disruptivas son habitualmente mal toleradas y la exigencia de sedación del paciente es alta.

La dosis de carbamazepina a utilizar en estos casos no está determinada como en el caso del tratamiento de la epilepsia donde existe una ventana terapéutica determinada en lo referente a sus niveles plasmáticos. Gualtieri³⁸ recomienda comenzar con niveles plasmáticos

bajos (4-8 mcg/dl) e incrementar hasta unos niveles superiores (10-15 mcg/dl) si no aparece una respuesta terapéutica satisfactoria.

Propranolol

El propranolol, medicamento utilizado para el tratamiento de algunos cuadros de ansiedad en psiquiatría, es uno de los fármacos ampliamente citados para el tratamiento de la agresividad en los pacientes con daño cerebral traumático. Se trata de una molécula liposoluble que atraviesa la barrera hemato-encefálica y que tiene, por tanto, una acción betabloqueante tanto a

nivel periférico como sistémico. Se desconoce su mecanismo de acción sobre las conductas agresivas en el TCE. Yudofsky y cols⁷¹ creen que pudiera tener una acción central desconocida que redujera las descargas de agresividad y, también, una acción periférica reduciendo las respuestas periféricas a los estados de frustración, miedo o pánico. Al reducir la respuesta autonómica periférica a estos estados emocionales, desaparecería su retroacción positiva sobre los mecanismos centrales que originan y mantienen estas emociones.

Tabla IV. Propranolol en el tratamiento de la agresividad

Tipo de estudio	Número de pacientes	Dosis	Respuesta
Mansheim ⁷²	Abierto Caso único	60 mg/día	Mejoría notable
Yudofsky y cols ⁷¹	Abierto Cuatro	320 -520 mg/día	Mejoría notable
Elliot ⁷³	Abierto Siete	60-320 mg/día	Mejoría
Williams y cols ⁷⁴	Retrospectivo 30 niños y adolescentes	50-1600 mg/día	Mejoría
Greendyke y cols ⁷⁵	Controlado doble-ciego10	520 mg/día de dosis media	Mejoría significativa
Brooke y cols ⁷⁶	Controlado doble-ciego21	60-420 mg/día	Disminución de la frecuencia pero no de la intensidad de los episodios

En la tabla IV señalamos los estudios publicados sobre la respuesta del propranolol en el tratamiento de la agresividad en el TCE. Salvo los dos últimos, el resto se trata de descripciones de casos en los que habían fallado otras alternativas terapéuticas (neurolépticos, anticonvulsivos, benzodiazepinas) y que respondieron favorablemente a este fármaco.

Hay que tener en cuenta los efectos secundarios del propranolol a la hora de prescribir este fármaco. Los más frecuentes son la bradicardia y la hipotensión. Otros efectos secundarios de tipo

psiquiátrico son la sedación, depresión, estados confusionales, alucinaciones y pesadillas.

Las dosis utilizadas en los estudios (Tabla IV) oscilan entre 30 a 500 mg/día repartidas al menos en dos tomas por su farmacocinética. Hay que saber que el propranolol puede precipitar una insuficiencia cardíaca varios meses después de iniciado el tratamiento por lo que se debe estar atentos a los primeros signos de insuficiencia cardíaca. Las contraindicaciones para su uso son: la insuficiencia cardíaca, uso de IMAOs y de anestésicos generales, asma bronquial o enfisema,

enfermedad del seno y diabetes mellitus insulino-dependiente o tendencia a la hipoglucemia.

Neurolépticos

Los neurolépticos son, con toda seguridad, los fármacos más utilizados para el tratamiento de la agresividad en los pacientes con TCE. Nuestra opinión sobre el uso de estos fármacos ya ha sido descrita arriba.

Sin embargo, se dan muchas situaciones en las que el cese de las conductas agresivas se hace urgente y no es posible esperar a la acción de otros fármacos o medidas ambientales y de conducta. En estos momentos, los neurolépticos serán de gran utilidad. No obstante, nuestra opinión es que debe monitorizarse esta medicación y tener en mente que debe tratarse de una medida temporal. Para estos casos, Rao y cols.⁷⁷ recomiendan el uso de haloperidol, especialmente en los TCE cerrados.

Hay un caso en que los neurolépticos son de primera elección: cuando la agresividad se produce en el contexto de psicosis postraumáticas. En este caso, la agresividad cederá en la medida en que el neuroléptico ejerza su acción antipsicótica.

Antidepresivos

Existen publicaciones sobre casos únicos que registran mejoría en el comportamiento agresivo en pacientes con TCE. Jackson y cols.⁷⁸, Slabowicz y cols.⁸⁰ y Mysiw y cols.⁷⁹ observan mejorías con el uso de amitriptilina con dosis máximas de 150 mg/día al cabo de siete días de iniciado el tratamiento y con escasa repercusión cognoscitiva.

Otros antidepresivos que se han demostrado eficaces en algunos casos son la fluoxetina⁸³ y la trazodona^{81, 82}.

Otros fármacos

Otros fármacos utilizados para el control de la agresividad son el litio (Haas y cols.⁸⁴) en una publicación sobre caso único y la buspirona^{85, 86}.

También la amantadina puede ser una alternativa en pacientes resistentes a otros tratamientos: Chandler y cols.⁸⁷ con dosis de 400 mg/día, Nickels y cols.¹⁵ con dosis de 50 a 100 mg/día y Gualtieri y cols.⁸⁸. Anecdóticamente, se ha propuesto también las anfetaminas por un efecto paradójico sobre el control de la agresividad⁸⁹.

Deterioro cognoscitivo

El tratamiento psicofarmacológico del deterioro cognoscitivo resultante del TCE sigue siendo, hoy por hoy, un deseo más que una realidad. A pesar de todo se han hecho unas mínimas incursiones en este campo.

Atendiendo a la hipótesis colinérgica del deterioro cognoscitivo en las demencias, varios autores han propuesto el uso de fisostigmina en estos casos. La fisostigmina es un inhibidor de la colinesterasa. Su uso presenta varios problemas: tiene vida media corta, no tiene selectividad absoluta por el SNC por lo que presenta efectos indeseables periféricos, no atraviesa bien la barrera hemato-encefálica, su precio es caro y es medicación de adquisición en el extranjero. A pesar de estos inconvenientes, es la única medicación probada en pacientes con TCE para el tratamiento de las secuelas cognoscitivas. Varios estudios sobre casos únicos⁹⁰⁻⁹² señalan el efecto beneficioso de la fisostigmina asociada con lecitina en el tratamiento de los problemas amnésicos de estos pacientes. Eames⁹³ apunta el tratamiento exitoso de un estado de confusión postraumática de dos años de evolución con administraciones semanales de fisostigmina intravenosa.

Cárdenas y cols.⁹⁴ realizaron un estudio doble ciego y controlado con fisostigmina, escopolamina (antagonista colinérgico) y placebo, observando una mejoría del deterioro cognoscitivo con la fisostigmina en sólo una semana de tratamiento.

Recientemente, se ha comunicado varios casos de pacientes que habían alcanzado su techo en la mejoría cognoscitiva con el tratamiento neu-

ropsicológico y que experimentaron una nueva mejoría cuando se les administró donezepilo conjuntamente con la rehabilitación neuropsicológica. A falta de estudios controlados aún, los nuevos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (inhibidores de la acetilcolinesterasa) ofrecen una nueva esperanza para estos pacientes⁹⁵

Referencias bibliográficas

1. Sánchez Gómez PM, Quemada Ubis JI, Baraibar Laboa G: Psicofarmacología del daño cerebral traumático. En: Neuropsiquiatría del daño cerebral traumático. Eds Pelegrín Valero C, Muñoz Céspedes JM, Quemada Ubis JI. Ed. Prous Science Barcelona 1997: 191-223.
2. Eames P: Risk-benefit considerations in drug treatment. Models of brain injury rehabilitation. Wood RL y Eames P (eds). Chapman and Hall 1989.
3. Goldstein LB: Prescribing of potentially harmful drugs to patients admitted to hospital after head injury. *J Neurol Neurosurg, Psychiatry* 1995; 58: 753-755.
4. Marin RS: Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 22-30.
5. Quemada Ubis JI, Sánchez Gómez PM, Baraibar Laboa G: Psychopathology of traumatic brain injury. En: Advances in neurotrauma. >From research to community living. Second world congress on brain injury. Eds León-Carrión J. De Kronos Sevilla 1997: 200.
6. Hyypä MT, Langvik VA, Nieminen V y cols: Tryptophan and monoamine metabolites in ventricular cerebrospinal fluid after severe cerebral trauma. *Lancet* 1977 1(8026): 1367-1368.
7. Porta M, Bareggi SR, Collice M y cols: Homovanillic acid and 5-hydroxyindole-acetic acid in the csf of patients after a severe head injury. II. Ventricular concentrations in acute brain post-traumatic syndromes. *European Neurology* 1975; 13: 545-554.
8. Lal, S., Merbitz, C.P., Grip, J.: Modification of function in head-injury patients with Sinemet. *Brain Injury*, 1988, vol 2, no 3, 225-233.
9. Eames. *Brain Injury*, 1989, vol 3, no 3, 319-320.
10. Edvinsson, L., Owman, C., Rosengren, E., and West, K.A.: Brain concentrations of dopamine, noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, and homovanillic acid during intracranial hypertension following traumatic brain injury in rabbit. *Acta Neurologica Scandinavica*, 47: 458-463, 1971.
11. Bareggi, S.R., Porta, M., Selenatti, A., et al: Homovanillic acid and 5-hydroxyindole-acetic acid in the CSF of patients after a severe head injury. *European Neurology*. 13 (6): 528-544, 1975.
12. Hyypä, M.T., Langvik, V.A., Nieminen, V. et al: Tryptophan and monoamine metabolites in ventricular CSF after cerebral trauma. *Lancet*, 1367-1368, 1977.
13. Ross, E.D., Stewart, R.M.: Akinetic mutism from hypothalamic damage: Successful treatment with dopamine agonists. *Neurology* 1981; 31: 1435-1439.
14. Van Reekum R, Bayley M, Garner S y cols: N of 1 study: Amantadine for the amotivational syndrome in a patient with traumatic brain injury. *Brain Injury* 1995; 9: 49-53.
15. Nickels JL, Schneider WN, Dombrov ML y cols: Clinical use of Amantadine in brain injury rehabilitation. *Brain Injury* 1994; 8: 709-718.
16. Zasler N: Advances in neuropharmacological rehabilitation for brain injury. *Brain Injury* 1992; 6: 1-14.
17. Lipper S y Tuchman MM: Treatment of chronic post-traumatic organic brain syndrome with dextroamphetamine: first reported case. *J Nerv Ment Dis* 1976; 162: 366-371.
18. Evans RW, Gualtieri CT, Patterson D: Treatment of chronic closed head injury with psychoestimulant drugs: a controlled case study and an appropriate evaluation procedure. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175: 106-110.
19. Gualtieri CT y Evans RW: Stimulant treatment for the neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury. *Brain Injury* 1988; 2: 273-290.
20. Speech TJ, Rao SM, Osmon DC y cols: A double-blind controlled study of Methylphenidate treatment in closed head injury. *Brain Injury* 1993; 7: 333-338.
21. Kaelin DL, Cifu DX y Matthies B: Methylphenidate effect on attention deficit in the acutely brain-injured adult. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 6-9.
22. Plenger PM, Dixon CE, Castillo RM y cols: Subacute Methylphenidate treatment for moderate to moderately severe traumatic brain injury: a preliminary double-blind placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 536-540.
23. Hornstein A, Lennihan L, Seliger G y cols: Amphetamine in recovery from brain injury. *Brain injury* 1996; 10: 145-148.
24. Bleiberg J, Garmoe W, Cederquist J et al: Effects of Dextroamphetamine on performance consistency following brain injury. A double-blind placebo crossover case study. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 1993; 6: 245-248.
25. Wroblewski BA, Leary JM, Phelan AM y cols: Methylphenidate and seizure frequency in brain injured patients with seizure disorders. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 86-89.
26. Feeney DM y Sutton RL: Pharmacotherapy for recovery of function after brain injury. *CRC Critical Reviews in Neurobiology* 1987; 3: 135-197.

27. Feeney DM, González A, Law WA: Amphetamine, Haloperidol, and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science* 1982; 217: 855-857.
28. Reinhard DL, Whyte J y Sandel E: Improved arousal and initiation following tricyclic antidepressant use in severe brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 80-83.
29. Wroblewski B, Glenn MB, Cornblatt R y cols: Protryptiline as an alternative stimulant medication in patients with brain injury: a series of case reports. *Brain injury* 1993; 7: 353-362.
30. Evans RW y Gualtieri CT: Carbamazepine: a neuropsychological and psychiatric profile. *Clin Neuropsychopharmacol* 1985; 8: 221-241.
31. Annegers JF, Grabow JD Groover RV y cols: Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1980; 30: 683-689.
32. Dikmen SS, Temkin NR, Miller B y cols: Neurobehavioral effects of Phenytoin prophylaxis of post-traumatic seizures. *JAMA* 1991; 265: 1271-1277.
33. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ y cols: A randomized, double-blind study of Phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *The New England J Med* 1990; 323: 497-502.
34. Young B, Rapp RP, Norton JA y cols: Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late post-traumatic seizures. *J Neurosurg* 1983; 58: 236-241.
35. Trimble MR: Neurobehavioral effects of anticonvulsants. Editorial. *JAMA* 1991; 265: 1307-1308.
36. Kirkpatrick PJ: On guidelines for the management of the severe head injury. Editorial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 109-111.
37. Massagli TL: Neurobehavioral effects of Phenytoin, Carbamazepine, and Valproic acid: implications for use in traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 219-226.
38. Gualtieri CT: Pharmacotherapy and the neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. *Brain Injury* 1988; 2: 101-129.
39. Smith DB, Mattson RH, Cramer JA y cols: Results of a nationwide Veterans Administration cooperative study comparing the efficacy and toxicity of Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, and Primidone. *Epilepsia* 1987; 28(Supl 3): 550-558.
40. Smith KR, Goulding PM, Wilderman D y cols: Neurobehavioral effects of Phenytoin and Carbamazepine in patients recovering from brain trauma: a comparative study. *Arch Neurol* 1994; 51: 653-660.
41. Wroblewski B: Carta al director. *Arch Phys Med Rehabil* 1993 74; 224-225.
42. Jorge RE, Robinson RG, Arndt SV y cols: Depression following traumatic brain injury: a 1 year longitudinal study. *J Af Dis* 1993; 27: 233-243.
43. Silver JM, Yudofsky SC y Hales RE: Depression in traumatic brain injury. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology* 1991; 4: 12-23.
44. Saran AS: Depression after minor closed head injury: role of dexamethasone suppression test and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 335-338.
45. Varney NR, Martzke JS y Roberts RJ: Major depression in patients with closed head injury. *Neuropsychology* 1987; 1: 7-9.
46. Cassidy JW: Fluoxetine: a new serotonergically active antidepressant. *J Head Trauma Rehabil* 1989; 4: 67-69.
47. Boyeson MG, Harmon RL: Effects of Trazodone and Desipramine on motor recovery in brain-injured rats. *Am J Phys Med Rehabil* 1993; 72: 286-293.
48. Boyeson MG, Harmon RL, y Jones JL: Comparative effects of Fluoxetine, Amitriptyline and Serotonin on functional motor recovery after sensorimotor cortex injury. *Am J Phys Med Rehabil* 1994; 73: 76-83.
49. Stewart JT y Nemsath RH: Bipolar illness following traumatic brain injury: treatment with lithium and carbamazepine. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 74-75.
50. Pope Jr HG, McElroy SL, Satlin A y cols: Head injury, bipolar disorder, and responsive to valproate. *Compr Psychiatry* 1988; 29: 34-38.
51. Bakchine S, Lacomblez L, Benoit N y cols: Manic-like state after bilateral orbito-frontal and right temporoparietal injury: efficacy of clonidine. *Neurology* 1987; 39: 777-781.
52. Clark AF y Davidson K: Mania following head injury: a report of two cases and a review of the literature. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 841-844.
53. Schiff HB, Sabin TD, Geller A et al: Lithium in aggressive behavior. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1346-1348.
54. Hornstein A y Seliger G: Cognitive side effects of lithium in closed head injury. *J Neuropsych Clin Neurosciences* 1989; 1: 446-447.
55. Parmelee DX, O'Shanick GL: Carbamazepine-lithium toxicity in brain-damaged adolescents. *Brain Injury* 1988 2: 305-308.
56. Silver JM, Hales RE, Yudofsky SC: Neuropsychiatry aspects of traumatic brain injury. *The american psychiatric press textbook of neuropsychiatry*, 1992: 376-377.
57. Gualtieri CT: Buspirone for the behavior problems of patients with organic brain disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 280-281.
58. Gualtieri CT: Buspirone: neuropsychiatric effects. *J Head Trauma Rehabil* 1991; 6: 90-92.
59. Udaka F, Yamao S, Nagata H y cols: Pathological laughing and crying treated with levodopa. *Arch Neurology* 1984; 41: 1095-1096.

60. Wolf JK, Santana HG y Thorpy M: Tratamiento de «emotional incontinence» with levodopa. *Neurology* 1979; 29: 1435-1436.
61. Lawson IR, MacLeod RD: The use of Imipramine and other psychotropic drugs in organic emotionalism. *Brit J Psych* 1969; 115: 281-285.
62. Schiffer RD, Herndon R y Rudick R: Treatment of pathological laughing and weeping with Amitriptyline. *New England J Med* 1985; 312: 1480-1482.
63. Andersen G, Vestergaard K y Riis JO: Citalopram for post-stroke pathological crying. *Lancet* 1993; 342: 837-839.
64. Sloan RL, Brown KW y Pentland B: Fluoxetine as a treatment for emotional lability after brain injury. *Brain injury* 1992; 6: 315-319.
65. Seliger GM, Hornstein A, Flax J y cols: Fluoxetine improves emotional incontinence. *Brain injury*, 1992; 6: 267-270.
66. Quemada JI: La psicofarmacología en el tratamiento del daño cerebral traumático. En: Gutiérrez M, Ezcurra J, Pichot P (eds.) *Avances en Psicofarmacología*. Ediciones en Neurociencias 1994; 227-237.
67. Quemada Ubis JI y Bulbena Vilarrasa A: Abordajes psicofarmacológicos de las secuelas de los traumatismos craneoencefálicos. *Monografías de Psiquiatría* 1995; 6: 31-40.
68. Sorenson SB y Kraus JF: Occurrence, severity and outcomes of brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1991; 6:1-10.
69. Giakas WJ, Seibel JP, Mazure CM: Valproate in the treatment of temper outburst. *J Clin Psychiatry* 1991; 51: 525.
70. Chatman-Showalter PE: Carbamazepine for combativeness in acute traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 96-99.
71. Yudofsky S, Williams D y Gorman J: Propranolol in the treatment of rage and violent behavior in patients with chronic brain syndromes. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 218-221.
72. Mansheim P: Treatment with Propranolol of the behavioral sequelae of brain damage. *J Clin Psychiatry* 1981; 42: 132.
73. Elliot F: Propranolol for the control of the belligerent behavior following acute brain damage. *Ann Neurol* 1977; 1: 489-491.
74. Williams DT, Mehl R, Yudofsky S y cols: The effect of Propranolol on uncontrolled rage outbursts in children and adolescents with organic brain dysfunction. *J Am Academy Child Psychiatry* 1982; 21: 129-135.
75. Greendyke RM, Kanter DR, Schuster DB y cols: Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 290-294.
76. Brooke MM, Patterson DR, Questad KA y cols: The treatment of agitation during initial hospitalization after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 917-921.
77. Rao N, Jellinek HM y Woolston DC: Agitation in closed head injury: Haloperidol effects on rehabilitation outcome. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66: 30-34.
78. Jackson RD, Corrigan JD y Arnett JA: Amitriptyline for agitation in head injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66: 180-181.
79. Mysiw WJ, Jackson RD y Corrigan JD: Amitriptyline for post-traumatic agitation. *Am J Phys Med Rehabil* 1988; 67: 29-33.
80. Slabowicz JW y Stewart JT: Amitriptyline treatment of agitation associated with anoxic encephalopathy. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 612-613.
81. Pinner E y Rich CL: Effects of Trazodone on aggressive behavior in seven patients with organic mental disorders. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1295-1296.
82. Simpson DM y Foster D: Improvement in organically disturbed behavior with Trazodone treatment. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 191-193.
83. Sobin P, Schneider L, McDermott H: Fluoxetine in the treatment of agitated dementia. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1636.
84. Haas JF y Cope N: Neuropharmacological management of behavior sequelae in head injury: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66: 472-474.
85. Levine AM: Buspirone and agitation in head injury. *Brain Injury* 1988; 2: 165-167.
86. Ratey JJ, Leveroni CL, Miller AC y cols: Low-dose Buspirone to treat agitation and maladaptive behavior in brain-injured patients: two cases reports. *J Clin Psychopharm* 1992; 12: 362-364.
87. Chandler, M.C., Barnhill JL. y Gualtieri CT: Amantadine for the agitated head-injury patient. *Brain Injury* 1988, 2:309-312.
88. Gualtieri, T., Chandler, M.C., Coons, T.B. et al. Amantadine: a new clinical profile for traumatic brain injury. *Clinical Neuropharmacology*, 12: 258-270.
89. Mooney GF y Haas LJ: Effect of Methylphenidate on Brain Injury-Related anger. *Arch Phys Med Rehabil* 1993, 74: 153-160.
90. Goldberg E, Gertsman LJ, Mattis S y cols: Effects of cholinergic treatment on posttraumatic anterograde amnesia. *Arch Neurol* 1982; 39: 581.
91. Walton RG: Lecithin and Physostigmine for post-traumatic memory and cognitive deficits. *Psychosomatics* 1982; 23: 435-436.
92. Castman-Berrevoets CE, Van Harskamp F y Appelhof A: Beneficial effect of Physostigmine on clinical amnesic behaviour and neuropsychological test results in a patient with a post-encephalitic amnesic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psych* 1986; 49: 1088-1089.

93. Eames P y Sutton A: Protracted post-traumatic confusional state treated with Physostigmine. *Brain Injury*
94. Cardenas DD, McLean A, Farrell-Roberts L y cols: Oral physostigmine and impaired memory in adults with brain injury. *Brain Injury* 1994; 8: 579-587.
95. Taverni TK, Seliger G, Lichtman SW: Donepezil mediated memory improvement in traumatic brain injury during post acute rehabilitation. *Brain injury* 1998, 12,1: 77-80.