

Tratamiento farmacológico de alteraciones neuropsiquiátricas del daño cerebral traumático

Camilo Alberto Pérez Mejía¹
Jorge Carlos Holguín Lew²

Resumen

Introducción: el manejo farmacológico de alteraciones neuropsiquiátricas del paciente con daño cerebral traumático (DCT) parte del supuesto de una cuidadosa valoración clínica. Previo a toda intervención farmacológica debe ser observada la psicopatología particular del paciente, su entorno, los antecedentes y los factores relacionados con su vida diaria que puedan ser susceptibles de manejo no farmacológico, ya que este conocimiento permite la adecuación de la terapia a la individualidad del paciente. *Objetivo:* señalar cuáles son algunas de las alteraciones directamente relacionadas con el DCT, así como las posibles ganancias secundarias voluntarias o involuntarias generadas por éste. *Método:* se presentan los aspectos generales del uso de psicofármacos en pacientes con DCT. *Conclusiones:* alteraciones como cuadros afectivos secundarios al daño cerebral, apatía, trastornos ansiosos, etc., requieren ser identificados y seguidos de manera periódica luego de que una intervención es instaurada. Además, los pacientes con DCT deben ser tratados por grupos interdisciplinarios con experiencia en este campo, ya que de esta manera la respuesta farmacológica es evaluada con herramientas clínicas de la neurociencia cognitiva y a la luz de un enfoque neuropsiquiátrico.

Palabras clave: trauma craneocerebral, neurología, psiquiatría, síndrome posconmoción.

Title: Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Disorders in Traumatic Brain Injury

Abstract

Introduction: Pharmacological treatment of neuropsychiatric disorders in the patient with traumatic brain injury (TBI) stems from a careful clinical assessment. The patient's psychopathology, history, environment and factors related to daily living susceptible of being treated non-pharmacologically should be assessed, prior to any pharmacological intervention. *Objective:* To point out which disorders are directly caused by TBI and which could be possible voluntary or involuntary secondary gains. *Method:* General aspects of the use of psychopharmacological agents in patients with TBI are described. *Conclusions:* Symptoms

.....
¹ Médico psiquiatra del Servicio de Psiquiatría de Enlace e Interconsulta del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

² Médico psiquiatra, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Master of Philosophy en Psicopatología e Historia de la Psiquiatría, Universidad de Cambridge, Reino Unido. EC en Neuropsiquiatría, Universidad de Cambridge. Profesor de Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

such as mood disorders due to brain damage, apathy, anxiety disorders, etc., need to be identified, treated and followed up periodically. Patients with TBI should be treated by experienced interdisciplinary teams allowing the response to pharmacotherapy to be assessed using clinical tools from cognitive neuroscience from a neuropsychiatric perspective.

Keywords: Craniocerebral trauma, neurology, psychiatry, post-concussion syndrome.

Introducción

El manejo farmacológico de las alteraciones neuropsiquiátricas del paciente con daño cerebral traumático (DCT) parte del supuesto de una cuidadosa valoración clínica, que permite definir si la sintomatología justifica un tratamiento farmacológico, si se trata de fenómenos directamente relacionados con el traumatismo o de trastornos psiquiátricos previos al DCT. Es muy importante identificar y evaluar una serie de factores perturbadores (por ejemplo, disfunción familiar), cuyo abordaje puede contribuir a disminuir considerablemente la intensidad de los síntomas que se van a tratar.

El manejo farmacológico es una opción de asistencia al paciente que se debe complementar con otras intervenciones psicosociales en el contexto de un manejo integral. Es fundamental el trabajo coordinado del psiquiatra con otros integrantes del equipo tratante (neuropsicólogo, psicólogo, neurólogo, trabajador social, fisiatra, terapeuta físico, entre otros) para lograr los mejores resultados en cuanto a tratamiento y rehabilitación se refiere.

Circunstancias específicas del tipo de daño; la situación laboral, legal y social del paciente, e incluso el ente responsable del pago de su asistencia, influyen en el inicio, el mantenimiento y la respuesta a las intervenciones de manejo. Los psiquiatras, como integrantes de grupos de atención integral, deben tener el suficiente entrenamiento y experiencia no sólo para diagnosticar las alteraciones directamente relacionadas con el DCT, sino también para identificar las posibles ganancias secundarias voluntarias o involuntarias generadas por éste, los factores amplificadores y sus factores perpetuadores. Un adecuado juicio clínico evitará que el estado del paciente se vuelva crónico y reducirá al máximo de cualquier posibilidad de iatrogenia.

Lamentablemente, como sucede en otros ámbitos de la práctica médica, el psiquiatra está entrenado para diagnosticar y formular un tratamiento, mas no para acompañar al paciente en su trasegar por el camino de la enfermedad. No con poca frecuencia, el psiquiatra en funciones de enlace debe enfrentar los prejuicios de otros colegas implicados en el manejo del paciente, del

paciente mismo o a sus familiares, respecto al uso de psicofármacos.

Pese a ser el DCT una causa importante de muerte e incapacidad en poblaciones de adultos jóvenes, es lamentable, en la actualidad, el escaso número y la baja calidad metodológica de los estudios existentes sobre el manejo farmacológico de las alteraciones neuropsiquiátricas del DCT, que no arrojan suficientes datos para orientar de manera inequívoca el manejo farmacológico de estos pacientes. Esta falta es general en neuropsiquiatría, en tanto no se trata de poblaciones de pacientes que sean de interés para la industria farmacéutica; además, los sistemas de salud no consideran las secuelas neuropsiquiátricas del DCT un asunto prioritario. Por lo tanto, para la atención de estos pacientes, se debe también con mucha frecuencia recurrir a la extrapolación de tratamientos a partir de otras áreas de la psiquiatría y neuropsiquiatría, además de la propia experiencia clínica y la de otros colegas.

Aspectos generales del uso de psicofármacos en pacientes con DCT

Algunos aspectos relevantes cuando se usan psicofármacos para el manejo de alteraciones neuropsiquiátricas en el DCT son:

- La sintomatología se debe evaluar en el contexto amplio de

otras necesidades, discapacidades y posibilidades del paciente. Sólo a partir de este análisis amplio es posible escoger el tratamiento o la secuencia de tratamientos adecuada.

- El efecto que la intervención farmacológica pueda tener sobre la funcionalidad del paciente se debe evaluar. No es infrecuente que el uso de psicofármacos esté dirigido centralmente a tranquilizar al paciente, sin tener en cuenta los efectos deletéreos que esto puede tener en su funcionalidad global. La prudencia en la implementación del tratamiento medicamentoso es una regla de oro en pacientes con DCT. Es fundamental iniciar con dosis bajas, esperando un tiempo prudente antes de aumentarlas. No pocas veces, abstenerse de iniciar, disminuir las dosis o incluso suprimir un medicamento puede ser la mejor medida.
- Es fundamental la valoración periódica del paciente con el fin de analizar la pertinencia de los medicamentos utilizados y ajustar las dosis o discontinuarlos si ya no son útiles, pues en este trastorno las necesidades clínicas del paciente varían a lo largo del tiempo.
- El prestar especial atención a los posibles efectos secundarios generados por los fármacos y las posibles interacciones medicamentosas es vital. Es sabido

que pacientes con este tipo de daño son más susceptibles a tales efectos secundarios.

En esta revisión, el foco de atención está centrado en alteraciones neuropsiquiátricas subagudas y crónicas ocasionadas por el DCT y no en las alteraciones ocurridas en horas o días posteriores al traumatismo cerebral.

Trastornos del estado de ánimo

Depresión

No son muchos los estudios que evalúan la utilidad de diferentes alternativas antidepressivas en el tratamiento para depresión en pacientes con DCT. Warden y cols. (1) indican como opción la sertralina (25-200 mg/día). Ellos se fundamentan en un 87% de respuesta en pacientes con depresión posterior a DCT (n=16). Silver y cols. (2), recomiendan usar inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), en dosis bajas, como antidepressivos de primera línea en el manejo de la depresión. Otro antidepressivo de utilidad puede ser la venlafaxina.

En la escogencia del antidepressivo deben tenerse en cuenta los efectos secundarios que puedan generar. La fluoxetina, la sertralina, el citalopram, la mirtazapina, la trazodona, la venlafaxina, la nefazodona y el bupropion no tienen (o son míni-

mos) efectos anticolinérgicos. La mirtazapina, la trazodona, la amitriptilina y la maprotilina producen mucha sedación y pueden generar problemas cognitivos y somnolencia en pacientes con DCT. Por lo tanto, se debe tener mucha precaución con el uso de antidepressivos, como la maprotilina, la clorimipramina y el bupropion, por su potencial de producir convulsiones (3-4).

A pesar de no ser recomendados como primera línea, los antidepressivos tricíclicos desempeñan un papel importante en pacientes que no responden adecuadamente a los ISRS. Iniciar con dosis bajas, aumentar lentamente y escoger aquellos que tienen menor potencial anticolinérgico (en nuestro medio la imipramina) son precauciones básicas. En nuestra experiencia, el uso de litio como complemento en pacientes sin respuesta al tratamiento antidepressivo inicial puede ser otra alternativa importante y bien tolerada, si se utiliza de manera prudente.

Manía y trastorno afectivo bipolar

Existen reportes de uso de litio, carbamacepina (5), ácido valproico (6), clonidina (7) y terapia electroconvulsiva (8). Como se mencionó, Warden y cols. (1) no encontraron indicios suficientes para sustentar o refutar el uso de medicamentos como litio, anticonvulsivos y antipsicóticos en el manejo del episodio maniaco o del trastorno afectivo bipolar originado luego de DCT.

Debido al frecuente número de efectos secundarios al usar litio en pacientes con DCT, Silver y cols. (2) recomiendan administrarlo sólo en pacientes que tuvieron episodios de manía o trastorno depresivo recurrente previo al DCT; además, para evitar tales efectos, sugieren iniciar con dosis bajas de litio (300 mg/día) y evaluar la respuesta clínica a bajas concentraciones sanguíneas (0,2 a 0,5 meq/L).

El ácido valproico en manía iniciada luego de DCT se comienza con dosis de 250 mg/12 horas, que se incrementan hasta obtener concentraciones plasmáticas de entre 50 y 100 mg/dL. El médico debe estar atento a los síntomas secundarios de temblor, aumento de peso y hepatotoxicidad. Si se usa carbamacepina es necesario iniciar con dosis de 200 mg/12 horas, con un incremento gradual hasta obtener las cantidades plasmáticas terapéuticas. Debe estarse atento a síntomas que sugieran supresión de la médula ósea y hepatotoxicidad. También es importante tener en cuenta que tanto los anticonvulsivos como el litio pueden generar problemas cognitivos incluso cuando la persona está en el rango de los niveles terapéuticos.

Trastornos de regulación del afecto (labilidad afectiva, llanto y risa patológicos)

Aunque los trastornos de regulación del afecto tienden a describirse en

pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV), también se presentan en aquellos con DCT. Las opciones de tratamiento más utilizadas son los ISRS, como fluoxetina, paroxetina y citalopram. En este tipo de trastornos se ha observado una respuesta terapéutica más temprana o con menores dosis de antidepresivo de las usadas convencionalmente para el manejo de la depresión. También existen estudios que reportan mejoría de estos trastornos con psicoestimulantes (metilfenidato, dextroanfetaminas y agentes dopaminérgicos, como la amantidina). En los casos en que no hay respuesta a las terapias mencionadas y cuando esto está asociado con agresión postraumática se ha utilizado litio o carbamacepina.

Apatía

El síndrome apático es un grave problema de salud que afecta a los pacientes con DCT. Una vez se descarta que no se trata de apatía depresiva (que tiende a mejorar significativamente con los antidepresivos), el uso de psicoestimulantes es la primera elección (metilfenidato o provigil), seguido de el uso de amantadina y donepezilo. Con frecuencia hay que esperar varias semanas o meses antes de evidenciar la respuesta.

Trastornos ansiosos

Bien sea que se trate de síndromes ansiosos no clasificables o de

trastornos de ansiedad definidos (pánico, ansiedad generalizada, estrés postraumático o trastorno obsesivo-compulsivo), la ansiedad es un problema de salud que afecta con frecuencia a los pacientes luego del DCT. Los ISRS son considerados la primera opción; sin embargo, hemos tenido experiencias favorables con venlafaxina, duloxetina y mirtazapina.

Las benzodiacepinas son bastante problemáticas de utilizar, debido a su potencial para causar efectos adversos cognitivos, pero algunos pacientes las necesitan. Usualmente, se recomienda utilizar aquellas que tengan vida media corta y produzcan menor somnolencia (alprazolam) y durante un tiempo no mayor a las cuatro o seis semanas. Se debe evaluar de manera cuidadosa el efecto sobre las funciones cognitivas (principalmente memoria).

Alteraciones cognitivas

Las alteraciones cognitivas han sido bien documentadas luego de que se resuelve la amnesia postraumática. Es claro que cada dominio de alteración cognitiva está afectado por los cambios presentes en otros dominios (como es el caso de la memoria, afectada por alteraciones que se presenten en la atención y las funciones ejecutivas). Warden y cols. (1) definen tres dominios usando el siguiente esquema:

- Alteraciones en la atención y la velocidad de procesamiento. Manifiestas por la incapacidad para concentrarse, distractibilidad, dificultad para hacer más de una tarea al tiempo, lentitud en el pensamiento y para la toma de decisiones, irritabilidad, fatiga e incremento en el tiempo y esfuerzo para hacer para desempeñar incluso tareas simples.
- Memoria.
- Funciones ejecutivas. Manifiestas como alteraciones en el razonamiento, la planeación, la inhibición, la organización y la secuenciación.

Todas estas alteraciones son más evidentes cuando el paciente retorna a las actividades que hacía antes de la lesión traumática. Aquellos medicamentos que mejoren el funcionamiento de los sistemas dopaminérgicos y colinérgicos quizás mejoren tales alteraciones.

En la revisión hecha por estos mismos autores (1), concluyen que no existen suficientes hallazgos que sustenten el recomendar alguna intervención como estándar para el tratamiento de alteraciones cognitivas luego del DCT. Los estudios aportan guías para el uso del metilfenidato (en dosis de 0,25-0,3 mg/kg dos veces día) y donepezilo (5-10 mg/día) para el manejo de déficits de atención y velocidad de procesamiento, el uso de donepezilo (5 a 10 mg/día) para déficits de memoria y

de bromocriptina (2,5 mg/día) para la alteración en funciones ejecutivas luego de un DTC.

Considerando que el metilfenidato inicia sus efectos en poco tiempo y dura pocas horas, es importante determinar la dosis efectiva y luego su frecuencia. Deben tenerse en cuenta los efectos secundarios generados por éste (taquicardia, insomnio, disminución de apetito y otros menos frecuentes como paranoia, disforia, agitación e irritabilidad), así como los efectos secundarios del donepezilo (náusea, vómito, diarrea e insomnio) y de los agonistas de dopamina (náusea, mareo e insomnio).

Con respecto a la amantadina, Warden y cols. (1), de acuerdo con los estudios revisados, se puede recomendar para mejorar la atención y la concentración. Como efectos secundarios, puede causar confusión, alucinaciones, edema e hipotensión, que ocurren más a menudo en pacientes ancianos. En nuestra experiencia, aunque con regularidad hay un efecto subjetivo y el paciente dice sentirse mejor con la amantadina, esto no siempre se refleja de manera significativa en las actividades de la vida cotidiana o en la evaluación neuropsicológica. Los resultados tienden a ser más prominentes con el metilfenidato y el donepezilo.

Los efectos adversos han limitado el uso de la bromocriptina en nuestros pacientes, y la experiencia con la

memantina es todavía muy escasa como para considerar que tiene un papel central en estos pacientes, aunque su mecanismo de acción hace que sea prometedor en esta área. Otros tratamientos que han despertado interés son medicamentos como la atomoxetina. Si bien no hay consenso al respecto, parece más prudente esperar varios meses antes de decidir que un tratamiento no ha sido efectivo. Es esencial contar con evaluaciones neuropsicológicas para detectar cambios cognitivos y así definir la efectividad del tratamiento.

Agresión, irritabilidad y agitación

La inexistencia de una descripción estandarizada de los cuadros de agresión, irritabilidad y agitación o de los comportamientos específicos que las opciones farmacológicas utilizadas mejoran añade dificultad al manejo. Hay que considerar, además, que al igual que en los trastornos del estado de ánimo, estas alteraciones son fluctuantes en el tiempo.

La revisión de Warden y cols. (1) orienta nuevamente, al definir alternativas farmacológicas para el manejo de tal alteración. Los betabloqueadores (propranolol y pindolol) son considerados el tratamiento que mayor y mejor hallazgos tiene a su favor para la agresión y la agitación.

El primero, en dosis máximas de 300 mg/día, y el segundo, en dosis máximas de 40-100 mg/día.

En el segundo lugar de recomendación están el metilfenidato, los ISRS (particularmente la sertralina en dosis de 25-200 mg/día y la paroxetina en dosis de 20 mg/día), el ácido valproico (lo cual está fundamentado en la existencia de dos reportes de caso y una serie de casos), el litio, los antidepresivos tricíclicos y la buspirona. La utilización de antipsicóticos de primera y segunda generación es muy frecuente en pacientes con agitación, agresión y psicosis. De hecho, hemos observado que, a pesar de no contar con datos suficientes, se tienden a utilizar como la primera línea de acción en estos pacientes con efectos no siempre favorables.

En nuestra consulta de neuropsiquiatría, aunque utilizamos antipsicóticos, se intenta emplear otros medicamentos antes de escoger a los primeros como opción de tratamiento. La risperidona (0,5-2 mg/día), el sulpiride (200-600 mg/día) han sido útiles y bien tolerados por nuestros pacientes, y la mayoría mejoran con dosis bajas. También algunos pacientes se han beneficiado de la olanzapina y la quetiapina. Sin embargo, a diferencia de otras poblaciones neuropsiquiátricas, estos últimos han producido mayor somnolencia e hipotensión, por lo cual no los utilizamos de entrada.

El aripiprazol fue útil y bien tolerado en uno de nuestros pacientes con tendencia a la agitación, la irritabilidad y la agresión, en dosis de 15 mg/día. No hemos utilizado la clozapina, la ni la ziprasidona. A pesar de utilizar dosis bajas de medicamentos atípicos, hemos observado algunos casos de extrapiramidalismo (principalmente acinesia y en un paciente discinesias orales moderadamente graves). En nuestros pacientes, de manera casi invariable, los antipsicóticos de primera generación han producido extrapiramidalismo importante y empeorado el síndrome apático, incluso con dosis muy bajas. Probablemente tengan un papel en el manejo de la agitación en el delirium, pero a mediano y largo plazo se consideran desventajosos para la mayoría de los pacientes.

Psicosis

Teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas de estudios relacionados con la psicosis (empezando por su definición), se ha aludido a la mayor vulnerabilidad de pacientes con DCT a efectos extrapiramidales de antipsicóticos típicos (9-13). Ante tal situación, los nuevos antipsicóticos atípicos son una alternativa. Se debe tener en cuenta, para el caso de la clozapina, el riesgo de ocasionar convulsiones (14) y otros efectos secundarios relacionados con el síndrome metabólico y el síndrome neuroléptico maligno.

Trastornos de sueño

Los trastornos de sueño no son una queja extraña en pacientes con secuelas de DCT. Con mayor frecuencia se manifiestan como hipersomnio o insomnio. El primero ocurre después de lesiones traumáticas penetrantes, y a menudo se resuelve dentro del año posterior al daño; el insomnio se presenta en pacientes que han tenido largos períodos en coma y daño cerebral difuso, y tienen un curso más crónico (15).

El uso de benzodiazepinas y barbitúricos pueden alterar el sueño REM y la etapa IV del sueño no REM pudiendo contribuir en este tipo de pacientes al empeoramiento del insomnio. La trazodona puede ser una opción farmacológica para el manejo del insomnio en dosis de 50 a 150 mg/noche. Se debe además tener en consideración todas las medidas generales de higiene de sueño. No es claro el papel del zolpidem y la zopiclona en estos pacientes.

Apatía

Los estados de apatía pueden presentarse desde formas leves manifestadas como motivación disminuida hasta formas extremas de mutismo acinético. Para definir una opción de tratamiento, se debe determinar si hace parte de un trastorno depresivo o es un síntoma independiente.

En el primer caso, la opción es usar antidepresivos. Cuando es un síntoma independiente, los antidepresivos no mejoran la apatía e incluso la pueden empeorar. En este último caso, la alternativa es usar psicoestimulantes, como el metilfenidato u otros medicamentos dopaminérgicos, como la amantadina (100 a 400 mg/día) o la levodopa-carbidopa.

Con poca frecuencia, la apatía se acompaña de descontrol comportamental (desinhibición, impulsividad y agresión), desencadenado en forma súbita por estímulos ambientales o somáticos. En tal caso, el tratamiento se hace más complejo, porque los fármacos usados para tratar la apatía empeoran los síntomas de descontrol comportamental, y viceversa. Se puede recurrir a los anticolinesterásicos o la atomoxetina. El modafinil es un medicamento recientemente disponible en Colombia y que tiene en nuestra experiencia una gran utilidad para estos pacientes, en dosis entre 100 y 400 mg/día.

Fatiga

El metilfenidato, la dextroanfetamina (ambos en dosis iniciales de 2,5 mg dos veces al día hasta 20 mg tres veces al día) y la amantadina (con dosis iniciales de 50 mg cada 12 horas hasta un máximo de 200 mg cada 12 horas) son de utilidad para el manejar la fatiga en pacientes con DCT.

Se ha propuesto el empleo de modafinil, utilizado para el manejo de la somnolencia en pacientes con narcolepsia, pues tiene efectos benéficos sobre la fatiga y la somnolencia excesiva en pacientes con esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson (16-18). Quizás tenga utilidad en pacientes con DCT y fatiga. La dosis inicial es de 100 mg en la mañana y se puede incrementar hasta 400 mg una o dos veces al día.

Referencias

1. Neurobehavioral Guidelines Working Group, Warden DL, Gordon B, McAllister TW, Silver JM, Barth JT, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2006;23(10):1468-1501.
2. Silver JM, Arciniegas DB, Yudofsky SC. Psychopharmacology. In: *The American psychiatric publishing textbook of traumatic brain injury*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2005. p. 609-38.
3. Davidson J. Seizures and bupropion: a review. *J Clin Psychiatry*. 1989;50(7):256-61.
4. Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Maprotiline: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in mental states. *Drugs*. 1977;13(5):321-52.
5. Stewart JT, Hemsath RH. Bipolar illness following traumatic brain injury: treatment with lithium and carbamazepine. *J Clin Psychiatry*. 1988;49:74-5.
6. Pope HG Jr, McElroy SL, Satlin A, Hudson JI, Keck PE Jr, Kalish R. Head injury, bipolar disorder and response to valproate. *Compr Psychiatry*. 1988;29(1):34-8.
7. Bakchine S, Lacomblez L, Benoit N, Parisot D, Chain F, Lhermitte F. Manic-like state after bilateral orbitofrontal and right temporoparietal injury: efficacy of clonidine. *Neurology*. 1989;39(6):777-81.
8. Clark AF, Davidson K. Mania following head injury: a report of two cases and a review of literature. *Br J Psychiatry*. 1987;150:841-4.
9. Rosebush P, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome: are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry*. 1989;146:717-25.
10. Vincent FM, Zimmerman JE, Van Haren J. Neuroleptic malignant syndrome complicating closed head injury. *Neurosurgery*. 1986;18:190-3.
11. Wolf B, Grohmann R, Schmidt LG, Ruther E. Psychiatric admissions due to adverse drug reactions. *Compr Psychiatry*. 1989;30(6):534-5.
12. Yassa R, NairV, Schwartz G. Tardive dyskinesia and the primary psychiatric diagnosis. *Psychosomatics*. 1984;25:135-8.
13. Yassa R, NairV, Schwartz G. Tardive dyskinesia: a two year follow-up study. *Psychosomatics*. 1984;25:852-5.
14. Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatr*. 1989;50:329-38.
15. Askenassy JJM, Winkler I, Grushkiewicz, Braun I, Behroosi H. The natural history of sleep disturbances in severe missile head injury. *Journal of NeuroRehabilitation*. 1989;3:93-6.
16. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollack CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(2):179-83.
17. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of an open-label study. *J Neurol*. 2002;249(8):983-7.
18. Nieves AV, Lang AE. Treatment of excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease with modafinil. *Clin Neuropharmacol*. 2002;25:111-4.

Bibliografía complementaria

- Angus WR, Rommey DM. The effect of diazepam on patients memory. *J Clin Psychopharmacol.* 1984;4:203-6.
- Ashman TA, Spielman LA, Hibbard MR, Silver JM, Chandna T, Gordon WA. Psychiatric challenges in the first 6 years after traumatic brain injury: cross-sequential analyses of axis I disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(4 Suppl 2):S36-S42.
- Ballon J, Feifel D. A systematic review of modafinil: potential clinical uses and mechanism of action. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(4):554-66.
- Bryant RA, Marosszeky JE, Crooks J, Baguley I, Gurka J. Coping style and post-traumatic stress disorder following severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2000;14(2):175-80.
- Dinan TG, Mobayed M. Treatment resistance of depression after head injury: a preliminary study of amitriptyline response. *Acta Psychiatr Scand.* 1992;85:292-4.
- Fann JR, Uomoto JM, Katon WJ. Sertraline in the treatment of major depression following mild traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(2):226-32.
- Fedoroff JP, Starkstein SE, Forrester AW, Geisler FH, Jorge EW, Arndt SV, et al. Depression in patients with acute traumatic brain injury. *Am J Psychiatry.* 1992;149(7):918-23.
- Hibbard MR, Uysal S, Kepler K, Bogdany J, Silver J. Axis I psychopathology in individuals with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 1998;13(4):24-39.
- Holsinger T, Steffens DC, Phillips C, Helms MJ, Havlik RJ, Breitner JC, et al. Head injury in early adulthood and the lifetime risk of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(1):17-22.
- Jorge RE, Robinson GE, Arndt SV, Starkstein SE, Forrester AW, Geisler F. Depression following traumatic brain injury: a 1 year longitudinal study. *J Affect Disord.* 1993;27(4):233-43.
- Lezak MD. *Neuropsychological assessment.* 3th ed. Oxford: Oxford University Press; 1995.
- Lucki I, Rickels K, Keller AM. Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance. *Psychopharmacology.* 1986;88:426-33.
- McAllister TW. Neuropsychiatric sequelae of head injuries. *Psychiatr Clin North Am.* 1992;15(2):395-413.
- Roth T, Hartse KM, Saab PG, Piccione PM, Kramer M. The effects of flurazepam, lorazepam and triazolam on sleep and memory. *Psychopharmacology (Berl).* 1980;70(3):231-7.
- Saran AS. Depression after minor closed head injury: role of dexamethasone suppression test and antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 1985;46(8):335-8
- Silver JM, Kramer R, Greenwald S, Weissman M. The association between head injuries and psychiatric disorders: findings from the New Haven NIMH Epidemiologic Catchments Area Study. *Brain Inj.* 2001;15(11):935-45.

Recibido para evaluación: 2 de mayo de 2007

Aceptado para publicación: 9 de julio de 2007

Correspondencia
Camilo Alberto Pérez Mejía
Servicio de Psiquiatría de Enlace e Interconsulta
Hospital Pablo Tobón Uribe
Calle 78b No. 69-240
Medellín, Colombia
caperez@hptu.org.co