



12. NEUROFARMACOLOGÍA

Autores

**Mark Bayley MSc MD FRCPC, Nora Cullen MSc MD FRCPC, Robert Teasell MD FRCPC,
Jo-Anne Aubut BA y Nestor Bayona MSc**

Supervisor de la versión en castellano

Manuel Murie-Fernández MD

Unidad de Neurorehabilitación. Departamento de Neurología. Clínica Universidad de Navarra
(España)

Índice

1.	Analgésicos	6
1.1.	Opiáceos	6
2.	Antiepilépticos	9
2.1.	Carbamazepina	9
2.2.	Midazolam	10
2.3.	Fenitoína	11
2.4.	Fenobarbital	12
2.5.	Ácido valproico / valproato	12
2.6.	Lamotrigina	13
3.	Inhibidores de la colinesterasa	14
3.1.	Cerebrolisina	14
3.1.1.	Cerebrolisina y función cognitiva	14
3.2.	Donepezilo	15
3.2.1.	Donepezilo y función cognitiva	15
3.3.	Fisostigmina	16
4.	Antidepresivos	17
4.1.	Sertralina	17
4.2.	Citalopram	17
4.3.	Desipramina	18
4.4.	Sertralina y amitriptilina	19
5.	Antipsicóticos	19
5.1.	Carbonato de litio	19
5.2.	Quetiapina (Seroquel)	20
5.3.	Ziprasidona	20
5.4.	Haloperidol	21
5.5.	Droperidol (Inapsine)	22
6.	Tratamientos antiespásticos	22
6.1.	Bloqueo nervioso	22
6.2.	Antiespásticos orales	24
6.2.1.	Baclofeno oral	24
6.2.2.	Tizanidina oral	24
6.3.	Inyecciones de toxina botulínica	25
6.4.	Baclofeno intratecal	27
7.	Barbitúricos	31

8.	Bisfosfonatos	35
8.1.	Etilhidroxibisfosfonato (EHDP)	35
9.	Cannabinoides	36
10.	Medicación cardiovascular	37
10.1.	Betabloqueantes	37
10.1.1.	Pindolol	37
10.1.2.	Propranolol	38
11.	Diuréticos	39
11.1.	Manitol	39
12.	Fármacos dopaminérgicos	42
12.1.	Amantadina	42
12.1.1.	Amantadina en cuidados intensivos	42
12.1.2.	Amantadina y rehabilitación cognitiva	45
12.1.3.	Amantadina y terapia conductual	45
12.2.	Fármacos dopaminérgicos utilizados en la población pediátrica	46
12.3.	Bromocriptina	46
13.	Tratamiento hormonal	48
13.1.	Dexametasona en la población pediátrica	48
13.2.	Medroxiprogesterona	49
13.3.	Progesterona	49
14(A).	Psicoestimulantes	51
14.1.	Metilfenidato	51
14.1.1.	Metilfenidato y función cognitiva	51
14.1.2.	Metilfenidato y cansancio	52
14.1.3.	Metilfenidato en la población pediátrica	52
14(B).	Estimulantes	54
14.2.	Modafinilo	54
15.	Anestésicos sedantes	54
15.1.	Propofol	54
16.	Benzodiazepinas sedantes	55
16.1.	Lorazepam y zopiclona	55
16.2.	Midazolam	56
17.	Esteroides	57
17.1.	Corticosteroides	57
	Bibliografía	63

PUNTOS CLAVE

- La administración de opiáceos en bolo provoca un aumento de la presión intracraneal (PIC).
- Los datos relativos a los efectos de la infusión de opiáceos sobre la PIC son contradictorios.
- El remifentanilo consigue un despertar más rápido que la sedación a base de hipnóticos.
- Tanto la carbamazepina como la fenitoína afectan negativamente al rendimiento cognitivo.
- La carbamazepina mejora el control de las crisis convulsivas y ayuda a reducir la agresividad después de una lesión cerebral.
- El midazolam intramuscular puede ser eficaz para detener las crisis convulsivas agudas.
- La fenitoína administrada inmediatamente después de una LCA disminuyó la incidencia de crisis convulsivas, pero solo durante la primera semana.
- El fenobarbital no ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de crisis convulsivas tardías tras una LCA.
- Pueden utilizarse ácido valproico y valproato para reducir la incidencia de comportamientos agresivos; sin embargo, se precisan más estudios.
- La lamotrigina puede ser eficaz para reducir los comportamientos impropios después de un TCE.
- La cerebrolisina puede ser beneficiosa para mejorar la función cognitiva después de una lesión cerebral.
- El donepezilo ayuda a mejorar la atención y la memoria a corto y a largo plazo después de una lesión cerebral.
- La fisostigmina mejora la memoria en los varones con lesión cerebral, pero no la atención, la concentración, la velocidad motora ni la flexibilidad cognitiva.
- La eficacia de la sertralina en el tratamiento de la depresión secundaria a un TCE no está clara.
- El citalopram y la carbamazepina pueden ser eficaces en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo.
- La desipramina puede ser eficaz para mejorar el estado de ánimo y la depresión.
- Pueden utilizarse clorhidrato de sertralina y amitriptilina para disminuir el comportamiento agresivo.
- El litio puede reducir los problemas de comportamiento, pero se asocia a neurotoxicidad.
- Aunque hay datos que indican que la quetiapina ayuda a reducir el comportamiento agresivo, se precisan más estudios.
- Se ha demostrado en un pequeño estudio que la ziprasidona ayuda a controlar los comportamientos agresivos; sin embargo, se necesitan más estudios.
- El haloperidol parece tener un efecto negativo escaso sobre la recuperación después de un TCE.
- El droperidol puede ser un fármaco eficaz para tranquilizar a los pacientes agitados.
- Los bloqueos del nervio musculoesquelético con fenol ayudan a reducir la espasticidad y mejorar la amplitud del movimiento temporalmente durante 5 meses después de la inyección.
- El baclofeno oral parece mejorar la espasticidad de las extremidades inferiores.
- La tizanidina oral es eficaz para mejorar la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores.
- Las inyecciones de toxina botulínica de tipo A reducen la espasticidad localizada secundaria a una LCA.
- Las inyecciones intratecales de baclofeno en bolo producen reducciones breves de la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores después de una LCA.
- La administración intratecal prolongada de baclofeno reduce la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores secundaria a una LCA.
- La administración intratecal de baclofeno puede lograr mejorías breves de la ejecución de la marcha.
- Existen datos contradictorios acerca de la eficacia del pentobarbital para controlar la hipertensión intracraneal.
- No hay diferencias entre el tiopental y el pentobarbital en el control de la hipertensión intracraneal.
- El pentobarbital no es mejor que el manitol para controlar la hipertensión intracraneal.
- El tratamiento con barbitúricos más hipotermia puede mejorar los resultados clínicos.
- Los pacientes que reciban tratamiento con barbitúricos deben someterse a controles de la respuesta inmunológica y la presión arterial sistémica.
- El etidronato impide la aparición de osificación heterotópica en los pacientes con lesiones cerebrales.
- El dexanabinol no resulta eficaz para controlar la PIC ni para mejorar los resultados clínicos después de una LCA.
- El pindolol reduce el comportamiento agresivo después de una lesión cerebral.
- El propranolol puede reducir los síntomas agresivos y de agitación después de una lesión cerebral.
- El lactato sódico es más eficaz que el manitol para reducir las elevaciones agudas de la PIC.
- El manitol en dosis altas es superior a la dosis convencional para reducir las tasas de mortalidad y mejorar los resultados clínicos.
- La administración precoz de manitol fuera del hospital no afecta negativamente a la presión arterial.
- El manitol únicamente reduce la PIC cuando los valores iniciales están anormalmente elevados.
- La amantadina puede mejorar la conciencia y la función cognitiva en los pacientes comatosos con una LCA.
- La amantadina podría facilitar la recuperación de los niños después de un traumatismo craneoencefálico.
- La amantadina puede ser un tratamiento eficaz para mejorar la función ejecutiva tras una lesión cerebral, pero no se ha demostrado que mejore el aprendizaje y la memoria.
- La amantadina quizá no sea un tratamiento eficaz para mejorar el comportamiento después de una lesión cerebral.
- Los fármacos potenciadores de la dopamina podrían facilitar la recuperación de los niños después de un traumatismo craneoencefálico.

- La bromocriptina mejora algunas funciones cognitivas ejecutivas, como la realización de tareas dobles y los déficit de motivación, pero no mejora sistemáticamente la memoria. Se necesitan más investigaciones para conocer las ventajas de usar bromocriptina con el fin de mejorar la función cognitiva.
- La administración de dexametasona inhibe la producción endógena de glucocorticoides en los niños.
- La administración de dexametasona carece de efectos probados en la recuperación después de una lesión cerebral en los niños.
- La medroxiprogesterona por vía intramuscular puede reducir la agresividad sexual.
- La progesterona reduce las tasas de mortalidad a los 30 días.
- La progesterona mejora las puntuaciones GOS y FIM modificada 3 y 6 meses después de la lesión.
- La eficacia del tratamiento con metilfenidato para mejorar el deterioro cognitivo después de una lesión cerebral no está clara.
- El metilfenidato no mejora el ciclo de sueño-vigilia de los pacientes que han sufrido un TCE.
- Los datos relativos a la eficacia del metilfenidato para mejorar la función cognitiva y conductual son contradictorios en los niños.
- El modafinilo no ha demostrado ser eficaz para tratar el cansancio o la somnolencia diurna excesiva después de una LCA.
- El propofol ayuda a reducir la PIC y la necesidad de otras intervenciones sedantes y sobre la PIC cuando se utiliza junto con morfina.
- El lorazepam y la zopiclona son eficaces para aliviar los síntomas de insomnio después de una LCA.
- El midazolam no afecta a la PIC, pero puede ocasionar hipotensión sistémica.
- El midazolam intramuscular puede ser eficaz para detener las crisis convulsivas agudas.
- La metilprednisolona aumenta las tasas de mortalidad en los pacientes con LCA, por lo que no debe utilizarse.
- La triamcinolona puede mejorar los resultados en los pacientes con una puntuación GCS <8 y una lesión focal.
- La dexametasona no mejora las cifras de PIC y puede empeorar los resultados en los pacientes con una PIC >20 mm Hg.
- La administración de glucocorticoides puede aumentar el riesgo de presentar crisis convulsivas tardías por primera vez.

INTRODUCCIÓN

Se ha observado en los últimos años que las lesiones cerebrales producen alteraciones de las concentraciones de neurotransmisores a través de diversas vías, como traumatismos neuronales directos o alteraciones de las membranas neuronales, y mediante lesiones secundarias, como alteraciones de la perfusión cerebral. Algunos inves-

tigadores clínicos y de ciencias básicas han intentado identificar tratamientos farmacológicos capaces de normalizar las concentraciones de neurotransmisores y mejorar la recuperación cerebral.

Los neurotransmisores de interés son la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5HT), la acetilcolina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y las catecolaminas, como la dopamina y la noradrenalina (NA). Existen muchos subtipos de receptores de serotonina y numerosos fármacos que tienen afinidad por la 5HT 1a, b y c, que tienden a reducir la agresividad en los seres humanos y ejercen efectos sobre el sueño, el estado de ánimo y el comportamiento. La acetilcolina se asocia sobre a todo a la memoria en el sistema nervioso central (SNC), pero puede tener otros efectos. Se sintetiza a partir de la colina en las neuronas y es degradada principalmente por la acetilcolinesterasa, no por la recaptación en la sinapsis. El GABA y la glicina son neurotransmisores inhibidores que se encuentran por todo el SNC. Los receptores GABA-a afectan a los canales del cloro e hiperpolarizan las membranas de las células nerviosas. Por consiguiente, las neuronas tienen menos probabilidades de activarse. Los receptores GABA-b estimulan la conductancia de potasio o reducen la de calcio a través de la membrana celular. Las catecolaminas dopamina y noradrenalina tienden a estimular los receptores diana. La dopamina ejerce efectos difusos en el sistema nervioso central e interviene en el control motor, la excitación, el aprendizaje de procedimientos y la función cognitiva. Existen al menos cinco variantes y anomalías de los receptores dopaminérgicos. La variante D_2 interviene en la enfermedad de Parkinson y la variante D_4 en la esquizofrenia. Los efectos de la noradrenalina se asocian a la regulación del sueño, el estado de ánimo, la agresividad y la percepción de la sensibilidad. Se obtiene de la conversión de la tirosina en dopamina y después en NA.

En este capítulo se revisan los medicamentos que se han empleado en las lesiones cerebrales para mejorar la recuperación de varias funciones cerebrales. La mayoría de los efectos de estos fármacos se consideran mediados por alteraciones de los neurotransmisores mencionados anteriormente. El capítulo se ha organizado de forma que proporcione a los médicos datos de las intervenciones farmacológicas indicadas para varios problemas clínicamente importantes después de una lesión cerebral. Se incluyen los tratamientos psicofarmacológicas descritos en los distintos capítulos de ERABI.

1. ANALGÉSICOS

1.1. Opiáceos

Los opiáceos son sustancias que tienen una actividad similar a la de la morfina. Actúan uniéndose a los receptores opioideos, que se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y el tubo digestivo. Cada opiáceo tiene una afinidad de unión diferente a los grupos de receptores opioideos que después determinará la respuesta farmaco-

dinámica. La morfina ha sido el opiáceo más utilizado después de la LCA, mientras que el fentanilo y sus derivados han adquirido popularidad gracias a su acción más rápida y a su efecto más corto (Metz y cols., 2000). Persiste la controversia acerca de los efectos de los opiáceos sobre la PIC y la presión de perfusión cerebral (PPC). Se ha comunicado que los opiáceos pueden incrementar el flujo

sanguíneo cerebral (FSC), lo que puede dar lugar a un aumento de la PIC (Marx y cols., 1989; de Nadal y cols., 2000; Werner y cols., 1995; Bunegin y cols., 1989) en presencia de enfermedad intracraneal. Nuestra revisión halló 4 ECA y 5 ensayos no controlados y no aleatorizados que evaluaron el uso de opiáceos en el tratamiento de las LCA agudas.

Estudios específicos

Tabla 1. Efectos de los opiáceos en el tratamiento de la LCA aguda

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
de Nadal y cols. (2000) España ECA PEDro=8 D&B=23	N=30 Pacientes con traumatismo craneal grave fueron asignados aleatoriamente para recibir morfina (0,2 mg/kg) y fentanilo (2 µg/kg) por vía IV durante 1 minuto cada 24 horas según un diseño cruzado. Se controlaron la PIC, la PAM y la PPC durante 1 hora después de la administración. Se calculó el flujo sanguíneo cerebral mediante ecografía Doppler transcraneal.	La reactividad del CO ₂ se mantuvo en todos los pacientes, pero 18 mostraron una autorregulación alterada o abolida. Tanto la morfina como el fentanilo provocaron aumentos significativos de la PIC y reducciones de la PAM y la PPC. El flujo sanguíneo cerebral calculado se mantuvo sin cambios. No se observaron diferencias en la PIC entre los pacientes con y sin la autorregulación intacta.
Sperry y cols. (1992) EE.UU. ECA PEDro=7 D&B=19	N=9 Pacientes con traumatismo craneal grave (GCS media, 6 ± 1) recibieron un bolo IV de fentanilo (3 µg/kg) o sufentanilo (0,6 µg/kg) de forma aleatorizada y enmascarada. A continuación los pacientes recibieron el otro opiáceo 24 horas después. Se registraron la PAM, la FC y la PIC de forma continua durante la primera hora después de la administración.	El fentanilo y el sufentanilo dieron lugar a aumentos significativos de la PIC (8 ± 2 mm Hg y 6 ± 1 mm Hg, respectivamente) y a reducciones estadísticamente significativas de la PAM (11 ± 6 mm Hg y 10 ± 5 mm Hg). No se observaron cambios en la frecuencia cardíaca.
Karabinis y cols. (2004) Grecia ECA PEDro=5 D&B=19	N=161 Los pacientes fueron aleatorizados para recibir sedación a base de analgésicos (remifentanilo 9 µg/kg/h y propofol 0,5 mg/kg/h (días 1-3) o midazolam 0,03 mg/kg/h (días 4-5)), sedación a base de hipnóticos (propofol (días 1-3; midazolam, días 4-5) y fentanilo) o morfina. Las dosis se ajustaron para administrar la sedación óptima en los tres casos.	La sedación con remifentanilo permitió un despertar significativamente más rápido (p=0,001) y más previsible para la evaluación neurológica (p=0,024).
Lauer y cols. (1997) EE.UU. ECA PEDro=5 D&B=19	N=15 Pacientes con lesiones cerebrales graves (GCS ≤8) recibieron aleatoriamente fentanilo, sufentanilo o morfina, con ajuste de la dosis hasta lograr una disminución máxima de la PAM del 10%, y después una infusión continua del mismo opiáceo durante 4 horas. Se controlaron la PIC, la PAM y la FC.	No se observó aumento de la PIC en ningún grupo. Se constató una disminución significativa de la PAM en el grupo de sufentanilo 10 minutos (p<0,05) y 45 minutos después del bolo inicial.
Albanese y cols. (1999) Francia Antes y después D&B=15	N=6 Pacientes recibieron aleatoriamente una inyección de 6 min de sufentanilo (1 µg/kg), alfentanilo (100 µg/kg) o fentanilo (10 µg/kg), seguida de una infusión de 0,005, 0,7 y 0,075 µg/kg/min, respectivamente, durante 1 hora. Se determinaron continuamente los valores de PAM, PIC, PPC y SjvO ₂ cada minuto a lo largo de una hora.	Los tres fármacos se asociaron a aumentos significativos de la PIC, que alcanzó el valor máximo antes de 6 minutos y regresó al valor basal en 15 minutos. El aumento de la PIC se acompañó de una reducción de la PAM y, por tanto, de la PPC. No se observaron signos de isquemia cerebral.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Scholz y cols. (1994) Alemania Antes y después D&B=15	N=10 Pacientes con traumatismos craneales (GCS<6) recibieron un bolo IV de sufentanilo (2 µg/kg) seguido a los 30 min de una infusión de sufentanilo (150 µg/h) y midazolam (mediana de 9 mg/h) durante 48 horas. Se registraron los parámetros farmacocinéticos y fisiológicos.	Se observaron disminuciones de la PIC (16,1 ± 1,7 mm Hg a 10,8 ± 1,3 mm Hg, p<0,05) y de la PAM (85,5 ± 3,9 a 80,2 ± 4,9 mm Hg, p<0,05). La PPC se mantuvo estable.
Albanese y cols. (1993) Francia Serie de pacientes D&B=15	N=10 Pacientes con traumatismo craneal sedados con propofol recibieron más sedación mediante una inyección intravenosa de 1 µg/kg durante 6 minutos y una infusión de 0,005 µg/kg/min. Se determinaron la PAM, la PIC y el CO ₂ telespiratorio cada minuto durante 30 minutos.	La inyección de sufentanilo produjo un aumento significativo de la PIC (9 ± 7 mm Hg), que alcanzó su valor máximo después de 5 minutos y volvió gradualmente al valor basal después de 15 minutos. Esto se acompañó de una disminución significativa de la PAM y la PPC que aumentó gradualmente, pero siguió siendo significativa durante todo el estudio.
Engelhard y cols. (2004) Alemania Antes y después D&B=14	N=20 Pacientes con traumatismos craneales (GCS<8) sedados con propofol y sufentanilo recibieron un bolo IV de remifentanilo (0,5 µg/kg) seguido de una infusión de 0,25 µg/kg/min durante 20 minutos. Se monitorizó a los pacientes mediante flujometría Doppler transcraneal para controlar la PAM, la PIC y el volumen de flujo sanguíneo cerebral (VFSC).	No se observaron diferencias en la PAM, la PIC ni el VFSC tras la administración de remifentanilo.
Werner y cols. (1995) Alemania/ EE.UU. Cohorte D&B=14	N=30 Pacientes con TCE grave (GCS<6) recibieron un bolo IV de sufentanilo (3 µg/kg) y fueron controlados durante 30 minutos.	No se observaron cambios en la frecuencia cardíaca, la gasometría arterial ni la temperatura esofágica. La PAM disminuyó más de 10 mm Hg en 12 pacientes. La PIC se mantuvo constante en los pacientes con una PAM mantenida, pero aumentó significativamente en aquellos con una PAM reducida.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).
D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

La sedación analgésica con opiáceos se utiliza habitualmente junto con hipnóticos (es decir, midazolam, propofol) para reducir la estimulación nociceptiva. Este hecho dificulta la evaluación de los efectos de los opiáceos por sí solos. Cinco estudios revelaron aumentos de la PIC después de la administración de opiáceos (Werner y cols., 1995; de Nadal y cols., 2000; Sperry y cols., 1992, Albanese y cols., 1993; Albanese y cols., 1999), mientras que 2 no hallaron ningún incremento (Lauer y cols., 1997; Engelhard y cols., 2004) y otro mostró un descenso (Scholz y cols., 1994). Sin embargo, se ha propuesto que el modo de administración es un factor determinante de los aumentos de la PIC (Albanese y cols. 1999 y 1993). En los estudios en los que los pacientes recibieron solo inyecciones de opiáceos en bolo, se observaron aumentos significativos de la PIC (Werner y cols., 1995; de Nadal y cols., 2000; Sperry y cols., 1992).

Se ha propuesto que el fentanilo y sus derivados son los fármacos más adecuados para la sedación de los pa-

cientes con lesiones cerebrales debido a su acción rápida y a su corto efecto (Metz y cols., 2000). En nuestra revisión identificamos un estudio en el cual el despertar fue significativamente más rápido con remifentanilo que con propofol o con midazolam (Karabinis y cols., 2004). Los autores sugirieron que esto permitió una evaluación neurológica inmediata. Sin embargo, los pacientes del grupo de tratamiento recibieron remifentanilo como sedante principal y después un hipnótico, mientras que los pacientes de los grupos control recibieron fentanilo o morfina junto con un hipnótico. Por consiguiente, la eficacia del remifentanilo puede compararse con la de la sedación basada en hipnóticos, pero no con la del fentanilo o la morfina.

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 1 de que la administración de opiáceos en bolo produjo un aumento de la PIC; sin embargo, los datos relativos a los efectos de la infusión de opiáceos sobre la PIC son contradictorios.

Hay datos científicos de nivel 2 de que el remifentanilo consigue un despertar más rápido que la sedación a base de hipnóticos.

La administración de opiáceos en bolo provoca un aumento de la presión intracraneal (PIC).

Los datos relativos a los efectos de la infusión de opiáceos sobre la PIC son contradictorios.

El remifentanilo consigue un despertar más rápido que la sedación a base de hipnóticos.

2. ANTIEPILÉPTICOS

Después de una LCA, pueden producirse crisis convulsivas con bastante rapidez debido al aumento de las demandas metabólicas del cerebro, a la elevación de la presión intracraneal y a la liberación de cantidades excesivas de neurotransmisores. Las crisis pueden comenzar pocas horas después del traumatismo craneal inicial (crisis inmediatas), durante la primera semana tras la lesión (crisis precoces) o al cabo de varios meses (crisis tardías) (Pagni y Zenga, 2005; Temkin y cols., 1995). Estas crisis complican aún más la lesión, ya que pueden agravar los daños (Schierhout y Roberts, 2001). También se ha señalado que el riesgo de desarrollar o tener crisis convulsivas tardías

después de una LCA guarda relación con la gravedad de la lesión. Los pacientes con una LCA grave corren un mayor riesgo (Ferguson y cols., 2009; Temkin y cols., 1995). En el capítulo 10 se abordan con más detalle las crisis convulsivas después de una LCA.

Los fármacos que se han empleado para el tratamiento de las crisis después de una lesión cerebral son carbamazepina (Tegretol), fenitoína (Dilantin), fenobarbital, primidona (Mysoline) y ácido valproico (Depekan)/valproato (Epival). Estos medicamentos se han utilizado en poblaciones de adultos y niños y han demostrado cierta eficacia.

Los antiepilépticos también han mostrado bastante eficacia en el control o la reducción de la incidencia de comportamientos agresivos y agitados después de una LCA. Para una descripción más detallada de los efectos de los antiepilépticos en la agresividad y la agitación véase el capítulo 8.

2.1. Carbamazepina

La carbamazepina se ha propuesto como sustituto eficaz del litio en el tratamiento de la agitación y la agresividad tras un TCE grave. También se ha sugerido como alternativa a los antiepilépticos para el control de las crisis convulsivas, ya que no produce efectos secundarios cognitivos ni conductuales perjudiciales (Azouvi y cols., 1999; Wroblewski y cols., 1989).

Estudios específicos

Tabla 2. Efectos de la carbamazepina en el tratamiento de las crisis convulsivas y la agresividad después de una LCA

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultados
Smith JR. y cols. (1994) EE.UU. ECA PEDro=6 D&B=22	N=82 Pacientes con una LCA que habían recibido tratamiento con fenitoína o carbamazepina se aleatorizaron para continuar con su medicación o fueron incluidos en un grupo placebo durante 4 semanas.	No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y el grupo placebo. Tras suspender los antiepilépticos, los pacientes mostraron mejorías significativas en varias medidas del rendimiento motor y de velocidad.
Wroblewski y cols. (1989) EE.UU. Antes y después D&B=11	N=27 Diseño de múltiples valores basales de pacientes tratados con carbamazepina. Los pacientes actuaron como sus propios controles.	No hubo diferencias en la aparición de crisis convulsivas entre los periodos anterior y posterior al tratamiento con carbamazepina.
Glötzner y cols. (1983) Alemania ECA (sin puntuación; no disponible en inglés)	N=139 Se aleatorizó a un grupo de pacientes de más de 15 años que habían sufrido un traumatismo craneal para recibir tratamiento con carbamazepina el día 1 después del accidente durante 1,5-2 años o placebo. Se utilizó fenitoína si la carbamazepina no era bien tolerada.	Se constató una disminución significativa de las crisis postraumáticas en comparación con el grupo placebo, pero no se observaron diferencias en las crisis tardías entre los grupos.
Azouvi y cols. (1999) Francia Antes y después D&B=14	N=10 Se realizó una intervención de un solo grupo con pacientes tratados con 400-800 mg/día de carbamazepina durante 8 semanas.	Se observó una reducción de la agresividad en 8 de 10 pacientes del grupo de carbamazepina.

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultados
Lewin y Sumners (1992) Reino Unido Casos clínicos Sin puntuación	N=1 Un varón de 21 años recibió 300 mg de carbamazepina dos veces al día para ayudar a tratar la falta de control episódica. La administración del fármaco se inició 14 meses después de la lesión.	Se produjo una disminución de la falta de control episódica tras la administración de la medicación.

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Se encontraron cinco estudios que evaluaron la eficacia de la carbamazepina en el tratamiento de las crisis convulsivas y los trastornos del comportamiento después de una LCA.

Un ECA investigó los efectos de la carbamazepina, la fenitoína y un placebo en el tratamiento de las crisis después de una lesión cerebral. Los autores llegaron a la conclusión de que no hubo diferencias en el rendimiento de los pacientes en varios criterios de valoración con independencia del grupo de tratamiento asignado. Cuando los pacientes suspendieron ambos fármacos, se apreció una mejora de las variables de rendimiento motor y de velocidad de rendimiento (Smith, Jr. y cols., 1994). En otro estudio, realizado por Wroblewski y cols. (1989), se evaluó la carbamazepina para determinar si era una buena alternativa a otros antiepilépticos, como fenitoína, fenobarbital y primidona, para el control de las crisis convulsivas. Se llegó a la conclusión de que la carbamazepina mejoró el control de las crisis y fue menos perjudicial para la función cognitiva y el comportamiento que los citados medicamentos, por lo que se recomendó como fármaco de elección. Glotzner y cols. (1983) comprobaron que la administración de carbamazepina redujo las crisis postraumáticas precoces, pero no tuvo efecto alguno sobre las crisis tardías.

En un estudio abierto prospectivo, Azouvi y cols. (1999) examinaron los efectos de la carbamazepina sobre la agitación. De los diez pacientes que participaron en el estudio, cinco obtuvieron resultados significativos, tres alcanzaron resultados moderados y dos lograron resultados

insignificantes, por lo que los autores solo pudieron concluir que la carbamazepina podría reducir la agitación. Lewin y Sumners (1992) observaron resultados similares después de la administración de carbamazepina para tratar la falta de control episódica.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 1 de que la fenitoína y la carbamazepina tienen efectos negativos sobre el rendimiento cognitivo, sobre todo en las tareas con componentes motores y de velocidad.

Hay datos científicos de nivel 4 de que la carbamazepina mejora el control de las crisis convulsivas, al tiempo que es menos perjudicial para la función cognitiva y el comportamiento que otros antiepilépticos.

Hay datos científicos de nivel 4 de que la carbamazepina disminuye la incidencia de comportamientos agresivos después de un TCE.

Tanto la carbamazepina como la fenitoína afectan negativamente al rendimiento cognitivo.

La carbamazepina mejora el control de las crisis convulsivas y ayuda a reducir la agresividad después de una lesión cerebral.

2.2. Midazolam

El midazolam ha demostrado ser eficaz para controlar las crisis convulsivas después de una LCA.

Estudios específicos

Tabla 3. Efectos del midazolam en el tratamiento de las crisis convulsivas después de una LCA

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultados
Wroblewski y Joseph (1992) EE.UU. Casos clínicos Sin puntuación	N=10 Pacientes que habían sufrido un TCE como consecuencia de un accidente de tráfico, una caída o una encefalopatía anóxica recibieron midazolam intramuscular después de otros fármacos benzodiazepínicos que no resultaron útiles para detener las crisis convulsivas agudas. Se evaluaron la incidencia de crisis y trastornos del comportamiento.	Las crisis cesaron en todos los pacientes en los minutos siguientes a la administración de midazolam. El único efecto secundario notificado fue sedación leve o moderada. En los pacientes tratados por problemas del comportamiento, el midazolam alivió la agitación y la violencia sin efectos evidentes sobre la función cognitiva.

Discusión

En un estudio en el que se evaluó la eficacia del midazolam en las crisis postraumáticas, Wroblewski y Joseph (1992) notificaron los resultados de pacientes con TCE tratados con midazolam intramuscular para la interrupción las crisis convulsivas agudas tras el fracaso de otras benzodiazepinas. Los autores comprobaron que las crisis cesaron en todos los pacientes minutos después de la administración de midazolam. El midazolam también evitó la aparición de crisis prolongadas o de estado epiléptico. El único efecto secundario notificado fue sedación leve o moderada.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 5 de que puede utilizarse midazolam intramuscular para detener las crisis convulsivas agudas.

Estudios específicos

Tabla 4. Efectos de la fenitoína en el tratamiento de las crisis convulsivas después de una LCA

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultados
Dikmen y cols. (1991) EE.UU. ECA PEDro=6 D&B=24	N=244 Pacientes de alto riesgo recibieron fenitoína o placebo durante 1 año. La medicación se administró 24 horas después de la lesión.	En los pacientes con una LCA grave (GCS \leq 9), el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas mostró un deterioro significativo un mes después de la lesión durante el tratamiento con fenitoína. No se observaron diferencias en cuanto al rendimiento neuropsicológico en los pacientes con lesión moderada (CGS, 9-12) al cabo de 1 mes ni en ningún grupo de gravedad al cabo de un año.
McQueen y cols. (1983) EE.UU. ECA PEDro=7 D&B=20	N=164 Se administraron fenitoína o placebo durante un año después de la lesión. Los pacientes que presentaron crisis convulsivas iniciales fueron excluidos del estudio.	No hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de crisis postraumáticas.
Pechadre y cols. (1991) Francia ECA PEDro=3 D&B=14	N=91 Se comparó un grupo de pacientes tratados con fenitoína o placebo durante 3 meses con un grupo tratado con fenitoína o placebo durante un año. El seguimiento duró 2 años.	Los pacientes del grupo de tratamiento tuvieron un número de crisis significativamente menor después del tratamiento con fenitoína en el seguimiento a los 2 años.
Temkin y cols. (1990) EE.UU. ECA PEDro=6 D&B=24	N=404 Se administraron fenitoína o placebo un año después de la lesión y, seguidamente, se hizo un seguimiento durante 2 años.	Los pacientes del grupo de tratamiento tuvieron significativamente menos crisis convulsivas que el grupo placebo durante la primera semana de administración. Después de la primera semana, no se apreciaron diferencias significativas en la incidencia de crisis entre los grupos.
Young y cols. (1983a) EE.UU. ECA PEDro=6 D&B=23	N=244 Pacientes con lesiones cerebrales graves recibieron fenitoína o placebo en las 24 horas posteriores a la lesión.	No se observaron diferencias en la incidencia de crisis precoces (en los 7 días posteriores a la lesión).

El midazolam intramuscular puede ser eficaz para detener las crisis convulsivas agudas.

2.3. Fenitoína

Se ha logrado la prevención precoz de las crisis convulsivas mediante la administración de diversos antiepilépticos. La fenitoína por vía intravenosa reduce el riesgo de crisis postraumáticas precoces (Temkin y cols., 1999; Pechadre y cols., 1991). Se ha propuesto que la administración inmediata de antiepilépticos, entre ellos fenitoína, puede ser fundamental para reducir el riesgo de padecer crisis postraumáticas (Pagni y Zenga, 2005).

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultados
Young y cols. (1983b) EE.UU. ECA PEDro=6 D&B=23	N=214 Los pacientes recibieron fenitoína o placebo en las primeras 24 horas después de la lesión.	No se observaron diferencias en la incidencia de crisis tardías (>7 días después de la lesión).

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Se ha demostrado que la fenitoína es eficaz para evitar las crisis convulsivas precoces después de una LCA (McQueen y cols., 1983; Temkin y cols., 1990; Young y cols., 1983b; Young y cols., 1983a). En un ECA realizado por Temkin y cols. (1990), los resultados indicaron que la fenitoína fue eficaz para reducir las crisis en la primera semana tras la lesión. En cambio, la fenitoína no afectó a la aparición de crisis tardías. Solo un estudio, Pechadre y cols. (1991), reveló que la fenitoína resultó eficaz para reducir las crisis convulsivas tardías.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 1 de que la fenitoína administrada durante la primera semana tras la lesión reduce la incidencia de crisis convulsivas precoces.

Estudios específicos

Tabla 5. Efectos del fenobarbital en el tratamiento de las crisis convulsivas después de una LCA

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultados
Manaka (1992) Japón ECA PEDro=3 D&B=10	N=126 Se aleatorizó a sujetos de 7 a 88 años de edad para recibir fenobarbital o placebo durante un periodo comprendido entre 4 semanas y 2 años. La medicación se retiró a lo largo del tercer año y el seguimiento continuó durante otros 5 años.	Al final del periodo de 5 años no se apreciaron diferencias en la aparición de crisis tardías entre los pacientes tratados con fenobarbital y los tratados con placebo.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Manaka (1992) examinó en un ECA los efectos del fenobarbital para el control de las crisis convulsivas en pacientes que habían sufrido un TCE grave. Los pacientes del grupo de tratamiento recibieron fenobarbital al final del primer mes del estudio. La dosis de fenobarbital fue de 10 a 25 µg/ml durante un periodo de dos años, tras lo cual se retiró progresivamente la medicación. Todos los pacientes del estudio se sometieron a seguimiento durante los cinco años siguientes. Los resultados del estudio demuestran que el fenobarbital no tuvo efectos profilácticos sobre la epilepsia postraumática.

Hay datos científicos de nivel 2 de que la fenitoína puede ser eficaz para reducir el riesgo de crisis convulsivas tardías.

La fenitoína administrada inmediatamente después de una LCA disminuyó la incidencia de crisis convulsivas, pero solo durante la primera semana.

2.4. Fenobarbital

El fenobarbital, un barbitúrico, se ha utilizado para controlar las crisis convulsivas después de una LCA. También se ha empleado como sedante para aliviar la ansiedad.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 2 que indican que el fenobarbital administrado tras una LCA no reduce el riesgo de crisis convulsivas tardías.

El fenobarbital no ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de crisis convulsivas tardías tras una LCA.

2.5. Ácido valproico / valproato

El ácido valproico (Depakine) y el valproato (Epival) se han utilizado con buenos resultados para tratar los trastornos convulsivos en adultos y niños, y más recientemente se han usado como tratamiento del trastorno bipolar, el trastorno por estrés postraumático, el comportamiento agresivo, los episodios explosivos y la manía después de una LCA (McElroy y cols., 1987; Geraciotti, Jr., 1994).

Estudio específico

Tabla 6. Efectos del ácido valproico y el valproato en la reducción del comportamiento agresivo después de un TCE

Autor / Año / País / Diseño del estudio	Métodos	Resultados
Wroblewski y cols. (1997) EE.UU. Casos clínicos Sin puntuación	N=5 Cuatro sujetos con TCE y uno sin TCE fueron evaluados, observados y tratados individualmente con ácido valproico para determinar los cambios de comportamiento.	Se estudió a cada paciente por separado, sin realizar comparaciones de casos cruzados. Todos mostraron una reducción considerable de los comportamientos problemáticos.
Chatham Showalter y Kimmel (2000) EE.UU. Serie de pacientes D&B=8	N=29 Se revisaron las historias clínicas de un grupo de personas que habían sido pacientes en un centro de rehabilitación de lesiones cerebrales (edad de 13 a 89 años) y que fueron tratadas con valproato en un intento de reducir los síntomas de agitación después de la lesión. Los síntomas de agitación comprendieron conducta temperamental exacerbada fácilmente, insistente o inmoral; mordiscos, puñetazos, inquietud, intento de quitarse las ortesis, etc.	Ocho pacientes se habían valorado mediante la Escala de comportamiento agitado antes del tratamiento con valproato. En estos casos, se observó una rápida resolución de los síntomas hasta la recuperación casi total. En un segundo subgrupo (n=18), las puntuaciones de progreso antes y durante el tratamiento demostraron una disminución y una mejoría significativa de los síntomas tras 7 días de tratamiento con una dosis diaria media de valproato.

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Se utilizó valproato para el tratamiento de los síntomas de agitación en 29 pacientes con lesión cerebral (Chatham Showalter y Kimmel, 2000). Los síntomas disminuyeron significativamente en la mayoría de los casos, lo que indica que el valproato podría ser un tratamiento eficaz para reducir la agitación después de una lesión cerebral.

Wroblewski y cols. (1997) examinaron los efectos del ácido valproico (Depakine) en la reducción del comportamiento agresivo en una serie de casos (N=5). Aunque el estudio ha revelado que todos los pacientes mostraron una disminución notable del comportamiento problemático (es decir, agresividad, agitación, ira), no se realizaron análisis estadísticos (en su lugar, los investigadores se basaron en el examen visual de gráficos de datos, aunque solo se presentaron gráficos para 3 de los 5 pacientes). Los pacientes acudieron también a una unidad neuroconductual especializada, lo que pudo haber contribuido a los resultados positivos.

Estudios específicos

Tabla 7. Efectos de la lamotrigina sobre la reducción del comportamiento agresivo después de un TCE

Autor / Año / País / Diseño del estudio	Métodos	Resultados
Chahine y Chemali (2006) Líbano Casos clínicos	N=4 Se pidió a varones de 18 a 48 años que participaran en el estudio.	Los 4 sujetos recibieron lamotrigina para ayudar a reducir o suprimir comportamientos impropios, por ejemplo: risa, impulsividad o agresividad verbal. Todos los comportamientos disminuyeron cuando el paciente empezó a tomar lamotrigina.
Pachet y cols. (2003) Canadá Casos clínicos	N=1 Un varón de 40 años participó en este estudio. Recibió 25 mg/día de lamotrigina. La agitación se evaluó con la Escala de comportamiento agitado (ABS), la Valoración de la independencia funcional (FIM) y la Variable de valoración funcional (FAM)	Los resultados de las escalas FIM y FAM indicaron que las puntuaciones mejoraron (hasta 42 puntos) después de la introducción de lamotrigina. Cuando se analizaron las puntuaciones del ABS, pudo observarse una reducción del comportamiento agresivo. El participante en el estudio recibió el alta del hospital antes de lo previsto.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 4 de que el valproato disminuye la incidencia de comportamientos agresivos después de un TCE.

Hay datos científicos de nivel 5 de que el ácido valproico disminuye la incidencia de comportamientos agresivos.

Pueden utilizarse ácido valproico y valproato para reducir la incidencia de comportamientos agresivos; sin embargo, se precisan más estudios.

2.6. Lamotrigina

Los efectos beneficiosos de la lamotrigina como antiepileptico están bien demostrados; sin embargo, todavía no se ha confirmado su eficacia como estabilizador del estado de ánimo en los pacientes que han sufrido una LCA (Gao y Calabrese, 2005; Tidwell y Swims, 2003).

Discusión

Los resultados de los dos estudios de casos indican que la lamotrigina ayuda a reducir los comportamientos no deseados como la agresividad verbal. En ambos estudios, los participantes recibieron inicialmente otros medicamentos para controlar estos comportamientos; sin embargo, en todos los casos, estos fármacos se suspendieron con el tiempo cuando se introdujo la lamotrigina. Los comportamientos no deseados disminuyeron y en algunos casos desaparecieron (Pachet y cols. 2003; Chahine y 2006 Chermali).

Conclusión

Hay pocos datos científicos de nivel 5, procedentes de dos estudios de casos, que indican que la lamotrigina ayuda a reducir los comportamientos impropios después de un TCE. Se precisan más investigaciones, con un mayor número de sujetos, para validar estos resultados.

La lamotrigina puede ser eficaz para reducir los comportamientos impropios después de un TCE.

3. INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

3.1. Cerebrolisina

3.1.1. Cerebrolisina y función cognitiva

Como explican Álvarez y cols. (2003), “La cerebrolisina (EBEWE Pharma, Unterach, Austria) es un preparado peptídico obtenido por degradación enzimática normalizada de proteínas cerebrales purificadas que contiene un 25% de péptidos de bajo peso molecular y aminoácidos libres”. Se ha demostrado que la cerebrolisina tiene efectos neuroprotectores y neurotróficos y se ha vinculado con un aumento del rendimiento cognitivo en una población anciana.

Estudios específicos

Tabla 8. Efecto de la cerebrolisina en la función cognitiva tras una lesión cerebral

Autor / Año / País / Diseño del estudio	Métodos	Resultado
Álvarez y cols. (2003) España Antes y después D&B=15	N=20 Sujetos con un TCE agudo (etiología no especificada, gravedad determinada por la puntuación GCS inicial) recibieron inyecciones intravenosas de 20-30 ml de cerebrolisina beta durante 4 semanas. El equipo de investigación midió la actividad bioeléctrica cerebral, el rendimiento cognitivo y los resultados clínicos.	Se observó una reducción significativa de la actividad bioeléctrica cerebral lenta (delta: $p < 0,01$; theta: $p < 0,05$) y una potencia de actividad beta relativa significativamente mayor ($p < 0,01$). Las puntuaciones del cociente de potencia EEG disminuyeron significativamente ($p < 0,01$) después del tratamiento. En los pacientes que disponían de una evaluación de la actividad cerebral/EEG en varios momentos, las puntuaciones del cociente de potencia disminuyeron significativamente después del tratamiento ($p < 0,05$) en comparación con el valor basal. Se observó una mejora significativa de las puntuaciones en la prueba de rendimiento cognitivo Syndrom-Kurztest (SKT) después del tratamiento ($p < 0,01$). En los pacientes que contaban con una evaluación cognitiva en varios momentos, las puntuaciones SKT disminuyeron significativamente entre el momento basal y después del tratamiento ($p < 0,05$), pero no 3 meses más tarde. Se detectó una mejora significativa de las puntuaciones GOS después del tratamiento ($p < 0,05$). También hubo una reducción significativa de la urea sérica y la temperatura corporal después del tratamiento ($p < 0,05$).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En un ensayo abierto de 20 pacientes con lesión cerebral, Álvarez y cols. (2003) investigaron los posibles efectos beneficiosos del uso de cerebrolisina, que se administró por vía intravenosa 20 veces durante un periodo de 4 semanas. Aunque el estudio incluyó a pacientes con traumatismo craneoencefálico leve, moderado o grave según la puntuación de la Escala del coma de Glasgow, todos los pacientes tenían una discapacidad importante, desde dis-

capacidad moderada hasta estado vegetativo persistente, en la Escala de resultados de Glasgow. El tiempo transcurrido desde la lesión osciló entre 23 y 1.107 días; en 9 casos había pasado menos de un año desde la lesión y en 11 casos, más de un año. Una batería neuropsicológica breve (SKT) formada por 9 pruebas para evaluar específicamente la memoria y la atención reveló una mejoría global significativa en 9 de los 20 pacientes en los que pudo evaluarse. La Escala de resultados de Glasgow también

mejoró significativamente en comparación con la puntuación obtenida antes de la intervención.

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 4 de que la cerebrolisina, un medicamento neurotrófico y neuroprotector, puede mejorar la evolución y el rendimiento cognitivo después de una lesión cerebral; sin embargo, son necesarios ensayos controlados para seguir investigando esta posibilidad.

La cerebrolisina puede ser beneficiosa para mejorar la función cognitiva después de una lesión cerebral.

Estudios específicos

Tabla 9. Efectos del donepezilo sobre la función cognitiva y la memoria

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Metodología	Resultado
Zhang y cols. (2004) EE.UU. ECA PEDro=7 D&B=23	N=18 Pacientes con antecedentes de TCE de cualquier gravedad que presentaban deterioro de la atención o de la memoria a corto plazo demostrado por las escalas WMS III y PASAT fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento A (donepezilo por vía oral durante 10 semanas, seguido de un periodo de lavado de 4 semanas, seguido de 10 semanas con placebo) o al grupo B (tratamiento en orden contrario al del grupo A). Los resultados se midieron en el momento basal y en las semanas 10 y 24. No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos en el periodo basal.	El grupo A (fase con donepezilo) mostró una mejoría significativa en comparación con el grupo B (fase con placebo) en las determinaciones de memoria auditiva ($p=0,002$) y visual ($p<0,001$) de la escala WMS-III y en la escala PASAT ($p<0,001$) en la semana 10. El aumento de las puntuaciones observado en el grupo A se mantuvo después del lavado. El grupo B mejoró después de la fase con donepezilo (semana 24), pero las comparaciones entre los grupos no fueron significativas (auditiva: $p=0,588$; visual: $p=0,397$; tasas en la escala PASAT $p=0,545, 0,12, 0,783, 0,410$) debido a las puntuaciones elevadas y mantenidas del grupo A.
Morey y cols. (2003) EE.UU. Serie de pacientes D&B=15	N=7 Diseño ABAC individual con pacientes (5 varones y 2 mujeres) que recibieron 5-10 mg/día de donepezilo (Aricept). Cada participante actuó como su propio control. Se utilizó un análisis de la varianza con medidas repetidas.	Se observaron mejorías significativas de la memoria inmediata y tardía durante el tratamiento con 10 mg/día de Aricept, según lo determinado por la Prueba abreviada de memoria visual-revisada.
Masanic y cols. (2001) Antes y después D&B=14	N=4 Estudio abierto de 16 semanas de pacientes con TCE crónico y grave que recibieron donepezilo 5 mg/día durante 8 semanas y después donepezilo 10 mg/día durante 4 semanas.	Las puntuaciones medias del recuerdo a corto y largo plazo en la Prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey mejoraron 1,04 y 0,83 desviaciones estándar por encima del valor basal. Además, las puntuaciones medias de recuerdo a corto y a largo plazo en la Prueba de figuras complejas mejoraron 1,56 y 1,38 desviaciones estándar por encima del valor basal.
Taverni y cols. (1998) EE.UU. Caso clínico Sin puntuación	N=2 Estudio de casos clínicos que fueron tratados con donepezilo.	Se observaron mejorías de la memoria en ambos pacientes después de 3 semanas de tratamiento con donepezilo.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

3.2. Donepezilo

3.2.1. Donepezilo y función cognitiva

Se ha evaluado la eficacia del inhibidor de la colinesterasa, donepezilo, para mejorar la disfunción cognitiva y de memoria después de una lesión cerebral. Este deterioro a largo plazo afecta a la capacidad para reanudar el trabajo o el colegio y a la capacidad de la persona afectada para vivir sola (Masanic y cols., 2001). Cuando se estudió en personas a quienes se había diagnosticado enfermedad de Alzheimer, el donepezilo resultó útil para el tratamiento de los problemas de memoria (Walker y cols., 2004; Morey y cols., 2003). Según Zhang y cols. (2004), la intervención farmacológica con un agonista colinérgico para ayudar a mejorar los déficit cognitivos no se había estudiado con anterioridad.

Discusión

Zhang y cols. (2004) realizaron un ensayo cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 18 pacientes con TCE agudo que demostró que el donepezilo aumentó significativamente las puntuaciones en las tareas de atención mantenida y memoria a corto plazo en comparación con placebo y que estos resultados se mantuvieron tras el periodo de lavado.

En un estudio abierto de 16 semanas, las puntuaciones medias del recuerdo a corto y largo plazo en la Prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey mejoraron 1,04 y 0,83 desviaciones estándar por encima del valor basal. Además, las puntuaciones medias de recuerdo a corto y a largo plazo en la Prueba de figuras complejas mejoraron 1,56 y 1,38 desviaciones estándar por encima del valor basal (Masanic y cols., 2001). En un estudio de casos realizado por Taverni y cols. (1998), los pacientes (n=2) comunicaron mejoras en la memoria a las tres semanas de tratamiento con donepezilo. Morey y cols. presentaron resultados similares (2003).

Estudios específicos

Tabla 10. Efectos de la fisostigmina sobre la memoria tras una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultados
Cardenas y cols. (1994) EE.UU. ECA PEDro=6 D&B=18	N=36 ECA doble ciego de varones con lesiones cerebrales que fueron aleatorizados para recibir fisostigmina, escopolamina y placebo.	El 44% de los participantes mostraron una mejora en las puntuaciones de la memoria con el uso de fisostigmina.
McLean y cols. (1987) EE.UU. Casos clínicos Sin puntuación	N=1 Ensayo individual con diseño ABA, doble ciego y controlado con placebo formado por 2 estudios de un solo caso; se administró fisostigmina combinada con un programa de ejercitación de memoria.	Ambos casos presentaron una mejoría clínicamente significativa de la memoria, pero no mostraron mejorías significativas de la atención, la concentración, la flexibilidad cognitiva ni la velocidad motora.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols. 2002).
D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Cardenas y cols. (1994) realizaron un estudio doble ciego y controlado con placebo de 36 varones con lesiones cerebrales que se aleatorizaron para recibir fisostigmina oral, escopolamina o placebo. Se observó una mejora en las puntuaciones de memoria en el 44% de los pacientes que recibieron fisostigmina oral; el apartado Conservación a largo plazo de la Prueba de memoria selectiva fue el criterio de valoración más sensible.

Un ensayo individual con diseño ABA doble ciego y controlado con placebo formado por dos estudios de un solo caso analizó los efectos de la fisostigmina combinada con un programa de ejercitación de la memoria (McLean, Jr. y cols., 1987). Ambos casos presentaron una mejoría clínicamente significativa de la memoria, pero no mostraron cambios significativos de la atención, la concentración, la flexibilidad cognitiva ni la velocidad motora.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 1, basados en un único ECA, de que el donepezilo mejora la atención y la memoria a corto plazo.

Hay datos científicos de nivel 4 que indican que el donepezilo es eficaz para mejorar la memoria después de una LCA.

El donepezilo ayuda a mejorar la atención y la memoria a corto y a largo plazo después de una lesión cerebral.

3.3. Fisostigmina

La fisostigmina es un agonista colinérgico que detiene temporalmente la actividad de la acetilcolinesterasa, lo que a su vez retrasa la destrucción de acetilcolina y aumenta su concentración en las sinapsis. Su uso en la enfermedad de Alzheimer se ha examinado detenidamente. También se ha propuesto que mejora la memoria en los pacientes con traumatismos craneales (McLean, Jr. y cols., 1987).

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 1, basados en un solo ECA, de que la fisostigmina mejora la memoria en los varones con lesión cerebral.

Hay datos científicos de nivel 5, obtenidos en un caso clínico, de que la fisostigmina combinada con un programa de ejercitación de la memoria produce una mejoría clínicamente significativa de la memoria, pero no modifica significativamente la atención, la concentración, la flexibilidad cognitiva ni la velocidad motora.

La fisostigmina mejora la memoria en los varones con lesión cerebral, pero no la atención, la concentración, la velocidad motora ni la flexibilidad cognitiva.

4. ANTIDEPRESIVOS

Los trastornos del estado de ánimo, como agitación, trastornos de ansiedad, depresión mayor y enfermedad bipolar, son frecuentes tras una lesión cerebral adquirida y se asocian a sufrimiento, empeoramiento de otras secuelas de la LCA y resultados más desfavorables. El trastorno del estado de ánimo más frecuente después de una lesión cerebral es el episodio depresivo mayor o la depresión (Jorge y cols., 2004). El episodio depresivo mayor puede

producir desesperanza, sentimientos de tristeza o culpa, agitación, falta de apetito, pérdida de la libido y alteraciones del sueño. Si bien la propia LCA también puede provocar síntomas de tristeza, pena, desesperanza, etc., un episodio depresivo mayor puede ralentizar el proceso de rehabilitación y afectar a la capacidad del paciente para reincorporarse al trabajo o retomar sus relaciones con la familia y los amigos (Jorge y cols., 1994). Para una exposición más detallada de los antidepresivos y su efecto sobre la depresión después de una LCA, consulte el capítulo 9.

4.1. Sertralina

Estudios específicos

Tabla 11. Efectos de la sertralina sobre la depresión después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultados
Ashman y cols. (2009) EE.UU. ECA PEDro=10 D&B=24	N=52 Los participantes fueron asignados al azar al grupo de tratamiento o al grupo de control. El grupo de tratamiento recibió sertralina 25 mg a 100 mg. Los pacientes del grupo de control recibieron un placebo durante 10 semanas. Se utilizaron varias escalas para valorar la depresión.	Se observó en general que la sertralina apenas afectaba a los síntomas depresivos de los pacientes que habían sufrido un TCE. Las puntuaciones de las diversas escalas de la depresión mostraron un ligero cambio después del tratamiento y no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos.
Fann y cols. (2000) EE.UU. Ensayo no controlado, no aleatorizado D&B=17	N=15 Los pacientes, que tenían un TCE leve, recibieron sertralina o placebo durante 8 semanas.	Se observaron mejorías estadísticamente significativas de la depresión con el uso de sertralina.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).
D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Ashman y cols. (2009) realizaron un ECA enmascarado en el que no encontraron ninguna diferencia estadísticamente significativa en las determinaciones basales en diversas escalas de la depresión entre ambos grupos de pacientes con TCE. Fann y cols. (2000) evaluaron los efectos de la sertralina en 15 pacientes diagnosticados de depresión mayor secundaria a un TCE leve. Los pacientes presentaron mejorías estadísticamente significativas del estado de ánimo deprimido durante el tratamiento con sertralina. Las diferencias entre los grupos (TCE leve frente a moderado

o grave) podría ayudar a explicar los resultados del estudio relativos a la eficacia de la sertralina en la depresión.

Conclusiones

Existen datos contradictorios sobre la eficacia de la sertralina en el tratamiento de la depresión mayor secundaria a un TCE

La eficacia de la sertralina en el tratamiento de la depresión secundaria a un TCE no está clara.

4.2 Citalopram

Tabla 12. Efectos del citalopram sobre la depresión después de una LCA

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultados
Rapoport y cols. (2008) Canadá Ensayo controlado prospectivo D&B=15	N=54 Los participantes en el estudio de 6 semanas (n=29) recibieron 20 mg/día de citalopram, mientras que los incluidos en el estudio de 10 semanas (n=36) comenzaron con 20 mg/día y luego se ajustó la dosis hasta un máximo de 50 mg/día.	Las puntuaciones de la depresión disminuyeron durante las 6 primeras semanas de tratamiento y, en los incluidos en el programa de 10 semanas, esta disminución fue significativa

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultados
Perino y cols. (2001) Italia Antes y después D&B=11	N=20 Los sujetos recibieron citalopram (20 mg/día) y carbamazepina (hasta 600 mg/día).	Las puntuaciones de la depresión disminuyeron a lo largo del estudio

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Rapoport y cols. (2008) examinaron los efectos beneficiosos del citalopram en la depresión secundaria a una LCA. Cincuenta y cuatro sujetos participaron en el estudio. Los pacientes fueron divididos en dos grupos. Un grupo (n=29) recibió 20 mg/día de citalopram durante 6 semanas, mientras que el segundo grupo (n=36) comenzó con una dosis de 20 mg/día que se ajustó hasta un máximo de 50 mg/día. El segundo grupo se estudió durante 10 semanas. La puntuación en la Escala de valoración de la depresión de Hamilton (HAMD) se redujo desde el periodo basal (media de 23,66) hasta el final de las 6 primeras semanas (media de 16,30), $p < 0,0001$. Las puntuaciones disminuyeron de forma significativa ($p < 0,001$) en los pacientes incluidos en el programa de 10 semanas. La puntuación somática del Cuestionario de síntomas posteriores a una conmoción de Rivermead (RPQ) disminuyó significativamente de 15,38 a 11,35 ($p < 0,001$) a las 6 semanas, pero no se observaron más cambios en el periodo de evaluación de 10 semanas.

En el estudio realizado por Perino y cols. (2001), los 20 participantes fueron divididos en dos grupos atendiendo al tiempo transcurrido desde la lesión. Cada uno recibió 20 mg de citalopram al día y 600 mg de carbamazepina al día. Cuando se analizaron las puntuaciones de la Escala de valoración psiquiátrica abreviada y la Impresión clínica global antes y después de la administración del fármaco, se observó una disminución significativa de las puntuaciones a las 12 semanas.

Conclusiones:

Hay datos científicos de nivel 2 de que el citalopram ayuda a reducir la depresión tras una LCA.

Hay datos científicos de nivel 4 de que el citalopram y la carbamazepina pueden ser eficaces en el tratamiento de la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo.

El citalopram y la carbamazepina pueden ser eficaces en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo.

4.3. Desipramina

Tabla 13. Efectos de la desipramina sobre la depresión después de una LCA

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultados
Wroblewski y cols. (1996) EE.UU. ECA PEDro=4 D&B=11	N=10 Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir tratamiento con 150 mg/día durante 30 días y después con 150 a 300 mg/día durante 2 meses o bien un placebo. Los pacientes del grupo de control recibieron placebo durante los 30 primeros días antes de administrarse desipramina.	Tres pacientes de cada grupo presentaron una resolución casi completa de la depresión con desipramina. Siete de 10 pacientes mostraron una mejoría a lo largo del tiempo en la escala de síntomas afectivos/estado de ánimo ($p=0,001$).

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Wroblewski y cols. (1996) asignaron aleatoriamente a 10 sujetos para recibir desipramina o placebo. De los pacientes que comenzaron con desipramina (n=6), se observó que en solo 3 casos los síntomas de depresión se resolvieron después del tratamiento; en cambio, los participantes del grupo placebo (n=4) mostraron una resolución de los síntomas de depresión. También se apreciaron mejorías significativas ($p=0,001$) a lo largo del tiempo en la escala de síntomas afectivos/estado de ánimo.

Conclusiones:

Hay datos científicos de nivel 2 que indican que la administración de desipramina ayuda a mejorar el estado de ánimo y la depresión.

La desipramina puede ser eficaz para mejorar el estado de ánimo y la depresión.

4.4. Sertralina y amitriptilina

Varios estudios han examinado el efecto de un antidepresivo sobre la reducción de la agitación o la agresividad en pacientes con lesión cerebral (Kant y cols., 1998; Mysiw y cols., 1988). En un estudio se describieron los efectos de la sertralina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, para reducir la agresividad y la irritabilidad en pacientes con lesiones cerebrales (Kant y cols., 1998),

mientras que en otro se evaluó el efecto de la amitriptilina (un antidepresivo tricíclico con actividad inhibitoria de la recaptación serotoninérgica y noradrenérgica) sobre la disminución de la agitación mientras los pacientes seguían presentando amnesia postraumática (Mysiw y cols., 1988). Para una descripción más detallada del tratamiento de la agitación o la agresividad después de una LCA, consulte el capítulo 8.

Estudios específicos

Tabla 14. Efectos de la sertralina y la amitriptilina sobre la reducción de la agresividad y la irritabilidad después de un TCE

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación D&Bx	Métodos	Resultado
Mysiw y cols. (1988) EE.UU. Ensayo no controlado, no aleatorizado D&B=14	N=43 Sujetos con TCE que presentaban agitación no dirigida tras una APT fueron tratados con un programa estructurado tradicional. Estos 20 pacientes, cuya agitación dificultó la rehabilitación o persistió durante más de 7 días, recibieron amitriptilina a diario.	Trece de los 20 pacientes tratados con amitriptilina experimentaron una reducción significativa de la agitación después de la primera semana ($p < 0,001$). Estos niveles se mantuvieron en las semanas siguientes ($p < 0,001$), pero no disminuyeron significativamente en comparación con la primera semana ($p > 0,6$).
Kant y cols. (1998) EE.UU. Antes y después D&B=11	N=10 Sujetos con traumatismo craneal cerrado (edad media: 37,6, evolución: 2 años) que presentaban síntomas de irritabilidad o agresividad participaron en un ensayo de 8 semanas con sertralina.	La agresividad disminuyó significativamente después del tratamiento.

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Kant y cols. (1998) evaluaron los efectos del clorhidrato de sertralina (Zoloft) sobre la reducción de la agresividad y la irritabilidad en 13 pacientes con lesiones cerebrales dos años después de la lesión. Se notificaron efectos positivos en cada visita de seguimiento en comparación con el periodo basal. Mysiw y cols. (1988) administraron amitriptilina a 20 pacientes con lesiones cerebrales que no habían respondido a las intervenciones conductuales habituales. Los resultados mostraron que tras 7 días de tratamiento con amitriptilina (dosis media de 75 mg), el 90% de los pacientes presentó una disminución espectacular de la agitación.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 4 de que el clorhidrato de sertralina y la amitriptilina disminuyen la incidencia de comportamientos agresivos.

Estudios específicos

Tabla 15. Efectos del carbonato de litio sobre el comportamiento agresivo después de un TCE

Autor / Año / País / Diseño del estudio	Métodos	Resultado
Bellus y cols. (1996) EE.UU. Caso clínico Sin puntuación	N=2 Se trató con litio a dos varones (40 y 24 años) que tenían una lesión cerebral. Un paciente presentaba comportamientos muy agresivos (autolesivos), mientras que el comportamiento del segundo se describió como "extraño e impropio", por ejemplo, tocamientos no deseados a mujeres, mordiscos y acumulación de cosas debajo del colchón.	Después del tratamiento con litio, se demostró una reducción de los comportamientos agresivos del 60% en uno de los pacientes. En el otro paciente, el comportamiento problemático disminuyó espectacularmente (84%) durante el segundo periodo de análisis de tres meses y desapareció durante los restantes 6 meses de evaluación.

Pueden utilizarse clorhidrato de sertralina y amitriptilina para disminuir el comportamiento agresivo.

5. ANTIPSICÓTICOS

5.1. Carbonato de litio

El carbonato de litio se utiliza desde hace muchos años en el tratamiento de la manía y el trastorno bipolar (Kim, 2002). Se ha señalado que los trastornos del estado de ánimo, tales como la manía, producidos después de un TCE pueden contribuir al desarrollo de agresividad (Wroblewski y cols. 1997; Kim 2002). En la búsqueda de un fármaco que reduzca la agresividad posterior a un TCE y que tenga pocos efectos secundarios en comparación con los antipsicóticos y las benzodiazepinas, se ha evaluado el litio. El carbonato de litio también actúa como estabilizador del estado de ánimo.

Autor / Año / País / Diseño del estudio	Métodos	Resultado
Glenn y cols. (1989) EE.UU. Casos clínicos Sin puntuación	N=10 Se administró litio a 10 sujetos con lesión cerebral que presentaban trastornos del estado de ánimo, comportamientos agresivos, combativos o autodestructivos, o inestabilidad afectiva. La intervención se determinó mediante la mejoría observada.	Cinco pacientes mostraron una mejoría importante en los programas de rehabilitación, sin deterioro del rendimiento motor o cognitivo. Uno presentó una respuesta moderada y uno mejoró de manera drástica pero recayó después de 7 semanas; cuatro recayeron cuando se suspendió la medicación.

Discusión

Se utilizó carbonato de litio en una serie de 11 casos clínicos con lesión cerebral (8 TCE y 3 ictus) (Glenn y cols., 1989). Glenn y cols. (1989) comunicaron resultados favorables en todos los pacientes que recibieron litio salvo uno (es decir, disminución del “comportamiento agresivo, combativo o autodestructivo intenso que no remite o inestabilidad afectiva intensa”). No se notificaron medidas objetivas del comportamiento (solo resultados descriptivos, sin mención de frecuencia, duración/intensidad ni escalas de valoración). El tratamiento con litio debe supervisarse cuidadosamente debido a la posible neurotoxicidad. Asimismo, Bellus y cols. (1996) señalaron que el tratamiento con litio redujo los comportamientos agresivos e impropios en dos pacientes varones.

Estudio específico

Tabla 16. Efectos de la quetiapina sobre el comportamiento agresivo después de un TCE

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación D&B	Métodos	Resultado
Kim y Bijlani, (2006) EE.UU. Serie de casos D&B=14	N=7 Los sujetos recibieron quetiapina (la dosis varió entre 25 y 300 mg). Participaron en el estudio tanto varones como mujeres.	La dosis media de quetiapina fue de 110,7 mg. Como consecuencia de la medicación, las puntuaciones de la OAS se redujeron significativamente ($p=0,002$). La puntuación CGI mejoró de una media de 414 a 2,29 ($p=0,002$). Se observaron también mejorías significativas en la subescala de agresividad ($p=0,036$). La puntuación total de la RBANS indicó una mejoría media del 8,02% ($p=0,027$)

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En una serie de casos estudiada por Kim y Bijlani (2006) los autores comprobaron que la quetiapina ayudó a reducir el comportamiento agresivo en 7 sujetos. También observaron mejorías significativas en las puntuaciones de la Escala de agresividad manifiesta-modificada (OAS-M) y la Impresión clínica global (CGI), así como en las puntuaciones globales de la Batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico (RBANS).

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 4 (obtenidos en un pequeño estudio) de que la quetiapina reduce el comportamiento agresivo.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 5 que indican que un fármaco antimaniaco (carbonato de litio) reduce el comportamiento agresivo/agitado después de un TCE.

El litio puede reducir los problemas de comportamiento, pero se asocia a neurotoxicidad.

5.2. Quetiapina (Seroquel)

La quetiapina se ha utilizado para reducir el comportamiento agresivo en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer (Volavka y cols., 2004; Webb y Glueckauf, 1994). La quetiapina puede ser una mejor opción porque es igual de eficaz para tratar los comportamientos agresivos y no tiene efectos secundarios (Kim y Bijlani, 2006).

Aunque hay datos que indican que la quetiapina ayuda a reducir el comportamiento agresivo, se precisan más estudios.

5.3. Ziprasidona

La ziprasidona ha sido aprobada para la agitación aguda en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia. También se ha observado que surte efecto en el tratamiento de la manía aguda, a menudo asociada a trastorno bipolar. En los pacientes que sufren un TCE, el periodo de amnesia postraumática (APT) se ha definido como un periodo en el que el sujeto está desorientado y puede perder la capacidad de aprender cosas nuevas y sufrir alteracio-

nes del comportamiento (Brooke y cols., 1992). Los investigadores creen que estas alteraciones del comportamiento podrían ser consecuencia de la falta de

autoconciencia del sujeto, que puede guardar relación con las alteraciones de la memoria secundarias a la lesión (Noe y cols., 2007).

Estudio específico

Tabla 17. Efectos de la ziprasidona sobre la agitación después de un TCE

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación D&B	Métodos	Resultado
Noe y cols. (2007) Serie de pacientes D&B=11	N=5 Los participantes en el estudio presentaban todavía APT al inicio del estudio, pero esta había desaparecido al final. Todos los sujetos recibieron ziprasidona al entrar en el estudio. La dosis administrada fue de 20 mg/día a 80 mg/día, durante 35 a 68 días. La agitación se valoró mediante la Escala de comportamiento agitado (ABS).	Los resultados de la ABS revelaron una disminución de la puntuación en los primeros 14 días de 27,3 a 18. La puntuación de la parte de desinhibición de la escala disminuyó de 28,6 a 17,1, mientras que la puntuación del apartado de agresividad se redujo de 26,1 a 20,4.

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En el presente estudio realizado por Noe y cols. (2007), se administraron de 20 a 80 mg/día de ziprasidona a pacientes que todavía estaban en fase de APT cuando comenzaron la rehabilitación. La medicación se administró durante 35 a 68 días. Las puntuaciones de la agresividad disminuyeron durante las dos primeras semanas de tratamiento. La puntuación total de la escala ABS se redujo de 27,2 a 18, mientras que la puntuación de la desinhibición disminuyó 9 puntos (de 28,6 a 17,1) y las puntuaciones de la agresividad se redujeron 7,7 puntos (de 24,5 a 16,8). Se comprobó también que todos los participantes toleraron bien la ziprasidona sin que se observaran efectos secundarios clínicos.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 4, procedentes de un estudio, que indican que la ziprasidona contribuye a controlar el comportamiento agresivo después de un TCE.

Se ha demostrado en un pequeño estudio que la ziprasidona ayuda a controlar los comportamientos agresivos; sin embargo, se necesitan más estudios.

5.4. Haloperidol

El haloperidol es un psicofármaco que reduce la agitación, pero también bloquea o altera los receptores dopaminérgicos. Por tanto, aunque mejora la agitación, existe la duda teórica de que puede impedir la recuperación al reducir la respuesta.

Estudios específicos

Tabla 18. Efectos del haloperidol sobre la agitación después de un TCE

Autor/ año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultados
Rao y cols. (1985) EE.UU. Serie de pacientes D&B=14	N=26 Estudio retrospectivo de pacientes con traumatismo craneal cerrado grave, de los cuales 11 recibieron haloperidol y 15 no.	No se observaron diferencias en el éxito de la rehabilitación entre los dos grupos.

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En una revisión retrospectiva de historias clínicas, se trató la agitación con haloperidol en once pacientes y sin haloperidol en otros quince (Rao y cols., 1985). No se observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto al éxito de la rehabilitación.

Conclusión:

Hay datos científicos de nivel 4 de que el haloperidol no tiene efectos negativos sobre el éxito de la rehabilitación.

El haloperidol parece tener un efecto negativo escaso sobre la recuperación después de un TCE.

5.5. Droperidol (Inapsine)

El droperidol es un antipsicótico del grupo de las butirofenonas que tiene una estructura muy semejante a la del

haloperidol. Se ha utilizado para el tratamiento de la psicosis en Europa (Stanislav y Childs, 2000).

Estudios específicos

Tabla 19. Efectos del droperidol sobre la mejora del comportamiento después de un TCE

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultados
Stanislav y Childs (2000) EE.UU. Antes y después D&B=12	N=27 Sujetos con una lesión cerebral recibieron tratamiento con droperidol intramuscular según las necesidades para aliviar los síntomas de agitación. Se hizo un seguimiento de los pacientes durante 2 meses y los datos obtenidos fueron: dosis, número de dosis, tiempo hasta tranquilizar al paciente, efectos secundarios y características demográficas de los pacientes. Se obtuvieron retrospectivamente datos que demostraban el alivio de los síntomas con otros tres fármacos (lorazepam, difenhidramina y haloperidol). Los pacientes actuaron como sus propios controles.	El tiempo hasta tranquilizar a los pacientes tras los episodios de agitación fue significativamente más breve con droperidol intramuscular (media de 27,0 minutos) que con haloperidol intramuscular, lorazepam o difenhidramina ($p=0,02$).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En un ensayo controlado retrospectivo, Stanislav y Childs (2000) comprobaron que una dosis única de droperidol logró tranquilizar a pacientes agitados con lesiones cerebrales de forma significativamente más rápida que otros fármacos. Cabe destacar que una gran proporción de la muestra tenía enfermedades psiquiátricas coexistentes: síndromes de personalidad orgánica (48%) y retraso mental (41%).

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 4 de que la administración de droperidol en dosis únicas tranquiliza a los pacientes agitados con lesiones cerebrales con más rapidez que otros fármacos.

El droperidol puede ser un fármaco eficaz para tranquilizar a los pacientes agitados.

6. TRATAMIENTOS ANTIESPÁSTICOS

6.1. Bloqueo nervioso

Los bloqueos nerviosos locales son una posible solución terapéutica en aquellas circunstancias en las que la espasticidad tiene un patrón focal y afecta solo a unos pocos grupos musculares. Básicamente, el bloqueo nervioso consiste en el uso de una sustancia química para alterar el funcionamiento de un nervio. El efecto puede ser temporal o permanente (Katz y cols., 2000). Las sustancias de acción temporal son los anestésicos locales, que bloquean los canales del sodio y cuyo efecto dura normalmente solo unas pocas horas. En general, los anestésicos locales se utilizan con fines diagnósticos o para facilitar actividades tales como la aplicación de un vendaje enyesado (Gracies y cols., 1997a). Los productos utilizados en los bloqueos nerviosos permanentes para tratar la espasticidad son el alcohol etílico (>10%) y el fenol (>3%). La duración del efecto de estas sustancias varía entre 2 y 36 meses. Entre las complicaciones de este tipo de bloqueos están las disestesias y el dolor crónico y la parálisis permanente de nervios periféricos (Gracies y cols., 1997b).

Estudios específicos

Tabla 20. Efectos del bloqueo percutáneo con fenol para reducir la espasticidad después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Garland y cols. (1984) Serie de casos D&B=8	N=11 Pacientes con traumatismo craneal cerrado recibieron inyecciones percutáneas de fenol (1-2 ml de solución de fenol al 3%-5%) en los puntos motores de los músculos espásticos flexores de la muñeca y los dedos identificados con un neuroestimulador.	La relajación del tono muscular persistió durante dos meses después de las inyecciones. En general, el ángulo de la muñeca en reposo aumentó una media de 25 grados tras la inyección en los puntos motores.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
	Se inyectó en el palmar mayor, el flexor cubital del carpo, el flexor profundo de los dedos, el flexor superficial de los dedos y el flexor largo del pulgar. La espasticidad de los flexores se evaluó objetivamente midiendo la posición de la muñeca en cuatro situaciones: 1) ángulo de la muñeca en reposo con el codo en flexión 90 grados, 2) extensión pasiva de la muñeca con los dedos flexionados, 3) extensión pasiva de la muñeca con los dedos extendidos, y 4) extensión activa de la muñeca en el codo en flexión de 90 grados. Las determinaciones se repitieron una semana después de las inyecciones de fenol y a continuación mensualmente durante tres meses.	La extensión activa de la muñeca aumentó una media de 30 grados. El aumento medio de la extensión pasiva de la muñeca con los dedos en flexión fue de 5 grados.
Keenan y cols. (1990) EE.UU. Serie de casos D&B=9	N=17 Sujetos con TCE (media de edad de 25 años) recibieron un bloqueo con fenol (3 ml de fenol al 5% en solución salina estéril; intervalo medio de 6 meses) seguido de un programa diario de tratamiento de la amplitud del movimiento activo/pasivo si experimentaban espasticidad de los flexores moderada a grave que provocara deformidad del codo fija o con la flexión dinámica, disminución de la función de la extremidad superior (secundaria) e incapacidad para mantener una amplitud del movimiento del codo, utilizando fisioterapia convencional en todo paciente que siguiera mostrando una recuperación neurológica espontánea. Se determinaron el tono y el control musculares y la amplitud del movimiento antes y después del bloqueo, 24 horas después y posteriormente con intervalos semanales durante la hospitalización para la rehabilitación. Después del alta se hicieron evaluaciones mensuales hasta la finalización del efecto del bloqueo, después de lo cual se mantuvo la rehabilitación durante al menos dos años.	El 93% presentó una reducción a corto plazo del tono motor y una mejoría de la posición de reposo. La mejoría máxima se produjo cuatro semanas después del bloqueo. La posición de reposo aumentó hasta los 69 grados, el arco activo aumentó hasta los 60 grados y el arco pasivo hasta los 118 grados. La duración media del bloqueo fue de 5 meses. La media del intervalo a largo plazo fue de 27 meses. En nueve extremidades con signos de recuperación espontánea se realizó un bloqueo adicional que redujo la espasticidad en dos casos (n=2), mientras que siete necesitaron un bloqueo nervioso quirúrgico. Cuatro de 5 pacientes con osificación heterotópica del codo precisaron resección quirúrgica del hueso ectópico para recuperar la movilidad. Los bloqueos nerviosos mejoraron la posición de las articulaciones, evitaron las erosiones de la piel antecubital y facilitaron la extirpación quirúrgica del hueso heterotópico.

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Se identificaron dos estudios que evaluaron la eficacia de los bloqueos nerviosos como tratamiento de la espasticidad. Keenan y cols. (1990) investigaron el efecto del bloqueo percutáneo del nervio musculocutáneo con fenol para reducir la espasticidad de los flexores del codo. Los resultados mostraron una mejoría de la amplitud del movimiento del codo que tuvo una duración media de cinco meses. En el segundo estudio, 11 pacientes con un traumatismo craneal cerrado con parálisis espástica del miembro superior recibieron inyecciones percutáneas de fenol en los músculos flexores espásticos de la muñeca y los dedos (Garland y cols., 1984). Los autores señalaron que la relajación del tono muscular persistió durante dos meses después de las inyecciones. Además, se produjo

un aumento medio en el ángulo de la muñeca en reposo, la extensión activa de la muñeca y la extensión pasiva de la muñeca con los dedos en flexión de 25, 30 y 5 grados, respectivamente (Garland y cols., 1984).

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 4 de que los bloqueos nerviosos con fenol reducen las contracturas y la espasticidad de los músculos flexores del codo, la muñeca y los dedos durante 5 meses después de la inyección.

Los bloqueos del nervio musculoesquelético con fenol ayudan a reducir la espasticidad y mejorar la amplitud del movimiento temporalmente durante 5 meses después de la inyección.

6.2. Antiespásticos orales

A menudo se utilizan fármacos orales para tratar la espasticidad, sobre todo cuando se requiere un fármaco sistémico para tratar la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (Gracies y cols., 1997a). Aunque los antiespásticos pueden utilizarse en otras enfermedades como lesiones medulares o esclerosis múltiple (Gracies y cols., 1997b), no debe suponerse que vayan a tener una eficacia parecida en los pacientes que sobreviven a una

lesión cerebral. Se han evaluado varios fármacos para tratar la espasticidad de origen cerebral y medular. Los más utilizados son los agonistas del GABA, como el baclofeno, las benzodiazepinas y el dantroleno sódico, que afecta al flujo iónico, y los fármacos que actúan sobre los receptores alfa-2 adrenérgicos, como la tizanidina y la clonidina. Una limitación especial son las alteraciones cognitivas y conductuales que acompañan a las lesiones cerebrales.

6.2.1. Baclofeno oral

Estudios específicos

Tabla 21. Efectos del baclofeno oral en la espasticidad después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Meythaler y cols. (2004) EE.UU. Serie de casos D&B=9	N=35 Pacientes consecutivos con LCA (22 con TCE) derivados a una clínica de espasticidad por hipertonia espástica (6 meses de evolución) recibieron baclofeno oral comenzando con 5 mg tres veces al día. El cuidador determinaba la dosis hasta 80 mg, tras lo cual se precisaba la aprobación del centro. Se evaluaron la Escala de rigidez de Ashworth (ARS), la Escala de frecuencia de los espasmos (SFS) y los reflejos tendinosos profundos (DTR) antes del tratamiento y entre 1 y 4 meses después del inicio del tratamiento.	La dosis media durante el seguimiento fue de 57 ± 26 mg/día. La dosis media en los pacientes con TCE fue de 55 ± 28 mg/día. Las puntuaciones ARS y DTR en las extremidades inferiores disminuyeron significativamente ($p=0,0003$ y $p=0,0274$). No se observaron variaciones significativas de la puntuación de los espasmos ($p>0,05$). Los pacientes con TCE mostraron una disminución significativa de las puntuaciones ARS y DRT ($p=0,0044$ y $p=0,0003$) y no hubo variaciones significativas de la puntuación de los espasmos ($p>0,05$). Las extremidades superiores no mostraron cambios significativos en las puntuaciones ARS, SFS, DTR ($p>0,05$).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Meythaler y cols. (2004) completaron un estudio retrospectivo para evaluar el uso de baclofeno oral para tratar la espasticidad en pacientes con una lesión cerebral. La evaluación de la espasticidad mediante la escala de Ashworth antes y después del tratamiento reveló una reducción significativa de las puntuaciones de la espasticidad de las extremidades inferiores; sin embargo, los resultados de la puntuación de la espasticidad o de la frecuencia de espasmos de las extremidades superiores no fueron significati-

vos. Un efecto adverso frecuente del baclofeno oral fue la somnolencia intensa, aparecida en seis pacientes (17%).

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 4 de que el baclofeno oral mejora la espasticidad de las extremidades inferiores pero no de las superiores.

El baclofeno oral parece mejorar la espasticidad de las extremidades inferiores.

6.2.2. Tizanidina oral

Estudios específicos

Tabla 22. Efectos de la tizanidina oral en la espasticidad después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Meythaler y cols. (2001) EE.UU. ECA D&B=23 PEDro=7	N=17 Pacientes de 16 a 75 años con TCE e ictus a los que se diagnosticó hipertonia espástica crónica intensa en al menos una extremidad inferior como mínimo seis meses antes y que no habían respondido al tratamiento recibieron 4 mg de tizanidina o un placebo, con aumento gradual	La dosis máxima tolerada se alcanzó a las 4 semanas. Hubo una disminución de las puntuaciones ARS de las extremidades superiores e inferiores (lado afectado) y las puntuaciones de los espasmos ($p=0,0883/p<0,001$).

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
	de la dosis hasta 36 mg después de 6 semanas. Los pacientes suspendieron progresivamente el tratamiento durante una semana y después pasaron al otro estudio. Se obtuvieron las puntuaciones de la Escala de rigidez de Ashworth (ARS), Escala de frecuencia de los espasmos de Penn (PSFS), amplitud de movimiento, Escala de espasmos, componente motor FIM, reflejos tendinosos profundos, CHART y fuerza motora antes y después del tratamiento.	No se observaron cambios significativos en los espasmos de las extremidades superiores ni en las puntuaciones DRT. La medicación redujo significativamente el tono de las extremidades inferiores ($p=0,0006$) y superiores ($p=0,007$) en comparación con placebo. Esto aumentó la fuerza motora ($p=0,0089$).

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Meythaler y cols. (2001) llevaron a cabo otro ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de tizanidina en el tratamiento de la espasticidad secundaria a una lesión cerebral adquirida. En este estudio se evaluaron pacientes con ictus (de 53%) y pacientes con traumatismo craneoencefálico (47%). Tanto en las extremidades inferiores como en las superiores se observó una reducción significativa de las puntuaciones de la espasticidad en comparación con placebo. Sin embargo, las puntuaciones de los espasmos y los reflejos en las extremidades superiores e inferiores no mejoraron en comparación con placebo. Un efecto adverso frecuente fue el aumento de la somnolencia (41%) en comparación con placebo (0%).

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 1, basados en un único ECA, de que la tizanidina oral mejora la espasticidad de las extremidades inferiores y superiores en comparación con placebo.

Estudios específicos

Tabla 23. Efectos de la toxina botulínica en la espasticidad después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Ashford y Turner-Stokes (2009) Cohorte D&B=18	N=16 Los participantes recibieron inyecciones de toxina botulínica de tipo A (BoNT-A/TXB-A) junto con diversos tratamientos para la espasticidad de la cintura escapular o la porción proximal de las extremidades superiores. El tratamiento concomitante consistió en férulas, yesos sucesivos, programas de ejercicio, electroestimulación funcional, soportes para el brazo y educación al paciente o cuidador.	Dieciséis semanas después de la inyección, se identificaron mejorías significativas en la espasticidad ($Z=-3,535$, $p<0,0001$), el dolor ($Z=-1,942$, $0=0,052$) y la función pasiva ($Z=-3,172$, $p=0,002$). Las puntuaciones GAS mejoraron en todos los sujetos menos uno y los objetivos se alcanzaron o se superaron.

La tizanidina oral es eficaz para mejorar la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores.

6.3. Inyecciones de toxina botulínica

La toxina botulínica de tipo A (TXB-A) actúa en las terminaciones presinápticas, donde inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. Se cree que al inyectarla de forma selectiva en un músculo determinado provoca una parálisis muscular local que disminuye la hipertonia secundaria a una actividad neuronal excesiva (Jankovic y Brin, 1991). La TXB-A es una modalidad relativamente nueva para el tratamiento de la espasticidad en los pacientes con LCA. Se ha propuesto que la TXB-A puede ser útil en el tratamiento de la espasticidad localizada cuando los tratamientos orales como las benzodiazepinas, el baclofeno, el dantroleno sódico o la tizanidina causan efectos secundarios importantes (Grades y cols., 1997a).

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Mayer y cols. (2008) ECA D&B=18 PEDro=6	N=36 Se aleatorizó a los pacientes a uno de dos tratamientos (técnica de inyección de puntos motores o técnica de distribución en cuadrantes). Después de las determinaciones basales, se aleatorizó cada codo para recibir inyecciones de Botox. En total se administraron 90 unidades en cada grupo, si bien los lugares y las técnicas de inyección difirieron entre los grupos. Las mediciones empleadas para valorar la mejoría fueron: la escala de Ashworth y el ángulo de Tardieu.	En general, no se apreciaron diferencias significativas entre los 2 grupos en ninguno de los criterios de valoración utilizados para evaluar la mejoría; no obstante, ambos grupos demostraron una mejoría significativa respecto al valor basal ($p<0,001$) en todos los criterios de valoración.
Van Rhijn y cols. (2005) Bélgica Antes y después D&B=12	N=21 Los pacientes pediátricos (2 años y 7 meses - 19 años y 8 meses) fueron divididos en 3 grupos en función de la gravedad del deterioro y los objetivos del tratamiento. El grupo 1 recibió inyecciones bilaterales de TXB-A; los músculos específicos tratados fueron los abductores de cadera y los flexores de la rodilla y plantares. El grupo 2 recibió inyecciones unilaterales de TXB-A en los músculos flexores del codo, los dedos y la muñeca o en los músculos del hombro. El grupo 3 recibió inyecciones de TXB-A unilaterales o bilaterales en los flexores plantares, de la rodilla y de la cadera o en los aductores de la cadera. Inmediatamente después de las inyecciones, todos los pacientes recibieron una férula o una ortesis, fisioterapia intensiva, ergoterapia y ejercicios funcionales (solo grupos 2 y 3).	Se realizaron evaluaciones en el momento basal y 1, 3 y 5 meses después del tratamiento mediante goniometría articular, la Escala de Ashworth modificada (MAS) y observaciones de vídeo. Los tres grupos mostraron mejoría en la escala MAS al cabo de 1 y 3 meses de tratamiento, siendo los pacientes del grupo 2 los que presentaron el mayor beneficio global, con observación de una mejora continua a los 5 meses del tratamiento. En el grupo 3, los pacientes obtuvieron mayores efectos beneficiosos a los 3 meses de la inyección. Todos los grupos experimentaron mejorías en la amplitud del movimiento, observándose las mayores en el grupo 2, que presentó una mejoría constante a los 1, 3 y 5 meses.
Fock y cols.,(2004) Australia Antes y después D&B=10	N=7 Sujetos con un TCE recibieron toxina botulínica (TXB-A) en las extremidades inferiores. Los músculos inyectados fueron el gastrocnemio y el sóleo. También se inyectó el músculo tibial posterior en algunos sujetos. Se realizaron varias evaluaciones, empleando diversas escalas, antes de la inyección y 2 y 12 semanas después.	Doce semanas después de la inyección, se constataron mejorías significativas en la velocidad de marcha, la longitud de la zancada, la cadencia, la dorsiflexión en contacto con el suelo y la dorsiflexión pasiva en decúbito supino (todos los valores $p<0,03$). Ninguna de estas variables mostró cambios significativos 2 semanas después de la inyección. No se observaron cambios significativos de la dorsiflexión en apoyo medio, la dorsiflexión activa en decúbito supino ni la puntuación MAS a las 2 o 12 semanas de la inyección.
Francisco y cols. (2002) EE.UU. ECA D&B=22 Pedro=5	N=15 Los sujetos recibieron ocho dosis de volumen alto de TXB-A o dosis de volumen bajo de TXB-A. Los pacientes del grupo de volumen alto recibieron 1,2 ml de TXB-A por músculo, mientras que los pacientes del grupo de volumen bajo recibieron 0,6 ml por músculo. Se realizaron evaluaciones en las semanas 4, 8 y 12 después de la inyección. Las mediciones empleadas para valorar la mejoría fueron la Escala de Ashworth Modificada (MAS) y la Escala de valoración global.	En general, se observó una disminución de la espasticidad en ambos grupos, pero no hubo diferencias significativas entre los grupos. Los resultados de la MAS demuestran que dentro de cada grupo se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al valor basal en cada uno de los 3 periodos posteriores a la inyección. Los resultados de la Escala de valoración global indican que las puntuaciones de las variables disminuyeron en cada periodo de evaluación posbasal. Las diferencias en las puntuaciones no fueron significativas.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Yablon y cols. (1996) EE.UU. Serie de pacientes D&B=16	N=21 Sujetos con TCE grave (GCS \leq 8) recibieron inyecciones de toxina botulínica A (TXB-A) (20-40 unidades músculo) en las extremidades superiores. Los músculos inyectados fueron el flexor radial del carpo, el flexor cubital del carpo, el flexor profundo de los dedos y el flexor superficial de los dedos. Se trató además el flexor largo del pulgar si el tono muscular era prominente. Algunos pacientes también recibieron inyecciones en los músculos bíceps y braquial debido a la espasticidad simultánea en los flexores del codo. La dosis total se determinó en función de la intensidad de la espasticidad y del número de músculos tratados. Después de la inyección, los pacientes recibieron tratamiento de amplitud del movimiento, modalidades terapéuticas y colocación de férulas y yesos según las indicaciones clínicas. Se realizaron varias evaluaciones antes de la administración de las inyecciones y 2-4 semanas después.	Los sujetos que se inyectaron en los 12 meses siguientes a la lesión (grupo agudo) mostraron mejoras significativas de la amplitud del movimiento y la intensidad de la espasticidad, en concreto, mejoras significativas de la extensión de la muñeca ($p=0,001$) y las puntuaciones MAS ($p=0,001$). Todos los pacientes del grupo agudo mostraron una mejoría de la espasticidad y ningún paciente empeoró o permaneció sin cambios. Los pacientes que se inyectaron >12 meses después de la lesión (grupo crónico) presentaron mejoras significativas de la extensión de la muñeca ($p<0,001$) y las puntuaciones MAS ($p=0,002$). Todos los pacientes del grupo crónico mostraron una mejoría de la espasticidad, pero un paciente con una contractura preexistente no mejoró o incluso empeoró.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Ashford y Turner-Stokes (2009) demostraron que los pacientes tratados con TXB-A durante un periodo de 16 semanas presentan una mejora significativa de la espasticidad, la función pasiva y el dolor. En algunos casos, se observaron mejorías durante las primeras 2 o 4 semanas de tratamiento con TXB-A. Yablon y cols. (1996) comunicaron que las inyecciones de TXB-A en las extremidades superiores mejoraron la amplitud del movimiento y la espasticidad, según se determinó con la Escala de Ashworth modificada (MAS) en 21 pacientes con LCA. Fock y cols. (2004) señalaron que las inyecciones de TXB-A en las extremidades inferiores mejoraron las variables de la ejecución de la marcha, como velocidad de marcha, longitud de la zancada, cadencia, dorsiflexión en contacto con el suelo y dorsiflexión pasiva; sin embargo, no se observaron mejorías significativas en la espasticidad medida por las puntuaciones MAS. En el último estudio, realizado en una cohorte pediátrica, van Rhijn y cols. (2005) comunicaron que la TXB-A fue eficaz para mejorar las puntuaciones MAS durante 5 meses después del tratamiento y que logró mejorías concomitantes de la amplitud del movimiento.

En los otros dos ECA, Francisco y cols. (2002) y Mayer y cols. (2008) constataron que, aunque la toxina botulínica fue eficaz para reducir la espasticidad, no se observaron diferencias basadas en la cantidad de toxina administrada.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 2, basados en un estudio de cohortes, y datos científicos de nivel 4, procedentes de 3 estudios, de que las inyecciones de toxina botulí-

nica de tipo A pueden ser eficaces para el tratamiento de la espasticidad localizada secundaria a una LCA.

Un ECA reveló que los dos grupos de pacientes tratados con inyecciones de toxina botulínica de tipo A presentaron una menor espasticidad, con independencia de la técnica de administración del fármaco.

Las inyecciones de toxina botulínica de tipo A reducen la espasticidad localizada secundaria a una LCA.

6.4. Baclofeno intratecal

Una limitación del baclofeno oral es la imposibilidad de alcanzar concentraciones suficientes en el líquido cefalorraquídeo para modificar la espasticidad sin causar antes sedación importante (Gracies y cols., 1997b). La administración intratecal consiste en suministrar el baclofeno directamente en el espacio intratecal y el líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar. Para el tratamiento, se precisa una bomba subcutánea que proporcione una administración continua de medicación en el espacio intratecal. Este procedimiento de tratamiento es más invasivo y se asocia a complicaciones tales como infección, fallo de la bomba y problemas por la torsión o la desconexión de los tubos (Gracies y cols., 1997b).

Se identificaron diez estudios que investigaron la eficacia del baclofeno intratecal para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores tras una LCA (Meythaler y cols., 1999a; Meythaler y cols., 1997; Meythaler y cols., 1996); (Meythaler y cols., 1999a; Stokic y cols., 2005; Becker y cols., 1997; Horn y cols., 2005; Dario y cols., 2002; Francois y cols., 2001; Francisco y cols., 2005).

Estudios específicos

Tabla 24. Efectos del baclofeno intratecal en la modificación de la espasticidad después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Meythaler y cols. (1996) EE.UU. ECA D&B=22 PEDro=7	N=11 Pacientes con TCE (9 causados por accidentes de tráfico, 1 por herida de bala, 1 por anoxia) que sufrían hipertonia espástica que no respondía a los fármacos antiespásticos orales fueron asignados aleatoriamente para recibir una inyección en bolo de baclofeno intratecal (50 µg) o placebo (solución salina normal). Según un diseño cruzado, los pacientes recibieron el otro tratamiento (fármaco o placebo) al menos 48 horas después de la administración del primero. Un investigador con enmascaramiento obtuvo la puntuación de la Escala de Ashworth, de los espasmos y de los reflejos tendinosos profundos 1, 2, 4 y 6 horas después de la inyección.	No se observaron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las determinaciones en el momento basal. Se observó una reducción significativa después del tratamiento con baclofeno, tanto en las extremidades superiores como en las inferiores, en la Escala de Ashworth ($p=0,0032$, $p=0,0033$), las puntuaciones de los espasmos ($p=0,0033$, $p=0,0070$) y las puntuaciones de los reflejos tendinosos profundos ($p=0,0033$, $p=0,011$). La reducción máxima en todas las variables se observó 4 horas después del tratamiento.
Becker y cols. (1997) Alemania Serie de pacientes D&B=9	N=18 Pacientes con LCA grave (9 por TCE y 1 por lesión cerebral hipóxica) recibieron una infusión de baclofeno intratecal continua. Se determinaron las puntuaciones de la Escala de Ashworth y la Escala de frecuencia de los espasmos en el momento del ingreso y del alta.	En todos los pacientes, la espasticidad disminuyó significativamente. La puntuación media de Ashworth disminuyó de 4,5 a 2,33 y la puntuación media de la frecuencia de los espasmos se redujo de 2,16 a 0,94. La reducción de la espasticidad dio lugar a una disminución del dolor.
Dario y cols. (2002) Italia Antes y después D&B=12	N=14 Pacientes con LCA (6 por TCE y 8 por LCA anóxica) que presentaban espasticidad grave progresiva resistente al tratamiento médico que afectaba a todo el cuerpo y obstaculizaba los cuidados diarios o la función recibieron infusiones de baclofeno intratecal continuas. Los criterios de valoración se evaluaron antes del implante de la bomba y en la última visita de seguimiento (seguimiento medio de 23,5 meses, intervalo de 6-65 meses). Se determinaron la Escala de Ashworth (AS) en las extremidades superiores e inferiores y la escala de frecuencia de los espasmos (SFS) en las extremidades superiores e inferiores.	En el último seguimiento, se observó una reducción significativa de la puntuación AS en las extremidades superiores e inferiores (para ambas, $p<0,05$), así como una disminución significativa de las puntuaciones SFS ($p<0,001$). La dosis diaria media de baclofeno fue de 305 µg (intervalo, 90-510 µg).
Horn y cols. (2005) EE.UU. Antes y después D&B=13	N=28 Sujetos con LCA recibieron una única inyección intratecal en bolo de 50 µg de baclofeno. Se evaluaron la ejecución de la marcha y las puntuaciones de Ashworth para medir la espasticidad de las extremidades inferiores antes y 2, 4 y 6 horas después de la inyección en bolo de baclofeno intratecal.	Se observaron mejorías significativas de la velocidad de la marcha ($p<0,001$), la longitud de la zancada (del $p<0,05$) y la anchura de los pasos ($p<0,001$). También hubo reducciones significativas de la puntuación de Ashworth 2, 4 y 6 horas después de la inyección ($p<0,001$).
Francois y cols. (2001) Francia Caso clínico Sin puntuación	N=4 Se investigó el uso de una infusión intratecal de baclofeno para reducir la espasticidad en una serie de casos clínicos con LCA grave ($GCS \leq 4$). El tratamiento se inició en el mes posterior a la lesión. Los criterios de valoración fueron la puntuación de Ashworth y la frecuencia e intensidad de los trastornos del sistema nervioso autónomo.	Se notificó una reducción de la espasticidad y de las puntuaciones de Ashworth en las extremidades inferiores a los 6 meses del tratamiento en tres de los cuatro casos. En el último caso, se constató una disminución considerable de los trastornos del sistema nervioso autónomo y de la espasticidad que permitió el inicio de fisioterapia pasiva.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Meythaler y cols. (1997) EE.UU. Antes y después D&B=14	N=12 Los sujetos con LCA (9 por TCE y 3 por lesiones anóxicas) que mostraron una reducción del tono muscular de al menos 2 puntos en la escala de Ashworth o una reducción del número de espasmos después de una fase de selección en la que se administró una inyección en bolo de baclofeno intratecal fueron intervenidos quirúrgicamente para la implantación de una bomba de infusión para la administración intratecal continua de baclofeno durante 3 meses. Los criterios de valoración fueron las puntuaciones de la Escala de rigidez de Ashworth, la frecuencia de los espasmos y los reflejos tendinosos profundos.	Tanto en las extremidades inferiores como en las superiores, las puntuaciones de la escala de Ashworth, la frecuencia de los espasmos y los reflejos disminuyeron significativamente después de 3 meses de tratamiento (para todos, $p < 0,05$).
Meythaler y cols., (1999a) EE.UU. Antes y después D&B=16	N=17 Pacientes con LCA ingresados consecutivamente, diagnosticados de espasticidad intensa y crónica de las extremidades inferiores y con hipertonia distónica que eran resistentes al tratamiento con medicamentos antiespásticos orales fueron intervenidos quirúrgicamente para la implantación de una bomba de infusión programable en la porción inferior de la pared abdominal para la administración continua de baclofeno utilizando la misma metodología que la usada por Meythaler y cols. (1997), con la excepción de que los pacientes recibieron baclofeno intratecal continuo durante 1 año. Se evaluaron las puntuaciones de la Escala de rigidez de Ashworth, la Escala de frecuencia de los espasmos y los reflejos tendinosos profundos al cabo de 1, 3, 6, 9 y 12 meses.	El tratamiento con baclofeno intratecal durante un año (dosis media: 302 $\mu\text{g}/\text{día}$) indujo una disminución de las puntuaciones de Ashworth, los espasmos y los reflejos en las extremidades superiores e inferiores ($p < 0,0001$). No se observaron efectos secundarios cognitivos después de 1 año.
Meythaler y cols. (1999b) EE.UU. Antes y después D&B=15	N=6 Sujetos con LCA reclutados consecutivamente, con hemiplejía de larga duración, que no respondían a los tratamientos orales fueron intervenidos quirúrgicamente para la implantación de una bomba de infusión programable en la porción inferior de la pared abdominal para la administración continua de baclofeno con la misma metodología que la usada por Meythaler y cols. (1997). Se evaluaron las puntuaciones de la Escala de rigidez de Ashworth, la Escala de frecuencia de los espasmos y los reflejos tendinosos profundos antes y después de 3 meses de tratamiento.	La dosis media de baclofeno a los 3 meses era de $205,3 \pm 148 \mu\text{g}/\text{día}$. Se observó una reducción significativa de las puntuaciones de Ashworth ($p < 0,0001$) y de la puntuación de los reflejos en la extremidad inferior afectada ($p = 0,0208$); también se apreciaron cambios significativos en la puntuación de los espasmos en la extremidad normal ($p = 0,0051$), pero no significativos en la extremidad inferior afectada ($p = 0,5$). Las extremidades superiores mostraron reducciones significativas de las puntuaciones de Ashworth en el lado afectado ($p = 0,0002$), pero los cambios no fueron significativos en la puntuación de los reflejos del bíceps (lado afectado y normal: $p = 0,1088$ y $p = 0,0679$) ni en la puntuación de los espasmos (lado afectado: $p = 0,1797$). Ningún paciente refirió debilidad subjetiva en el lado normal.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Stokic y cols. (2005) EE.UU. Serie de casos D&B=13	N=30 Pacientes con traumatismo craneal (17 LCA, 4 anoxia y 9 ictus) recibieron una única inyección en bolo de 50 µg de baclofeno intratecal. Se evaluó la puntuación de la Escala de Ashworth antes y 2, 4 y 6 horas después de la inyección. Se determinaron el reflejo H del sóleo y las ondas F del músculo abductor del dedo gordo en decúbito supino antes y 4 horas después de la inyección.	La puntuación de Ashworth en el lado más afectado disminuyó significativamente 4 y 6 horas después de la inyección ($p < 0,001$) y el cociente H/M se redujo de forma significativa en ambos lados ($p < 0,001$). La persistencia de ondas F disminuyó significativamente en el lado más afectado ($p < 0,05$), mientras que no hubo cambios en el cociente F/M.
Francisco y cols. (2005) EE.UU. Serie de pacientes D&B=12	N=14 En este estudio participaron sujetos con traumatismo craneal (6 con encefalopatía anóxica, 5 con TCE y 3 con ictus) que habían sufrido las lesiones no más de 1 año antes y que experimentaron hipertonia espástica que no respondía a otras modalidades de tratamiento, incluidos espasmolíticos orales, toxina botulínica, neurólisis con fenol y fisioterapia. Los pacientes que mostraron una reducción de al menos 1 punto en la Escala de Ashworth modificada (MAS) o una mejora funcional 4 horas después de una fase de selección en la que se usó una inyección en bolo de baclofeno intratecal fueron intervenidos quirúrgicamente para la implantación de una bomba de infusión para la administración continua de baclofeno intratecal.	Se evaluaron las puntuaciones MAS y de la Escala de valoración de la discapacidad (DRS) en las extremidades inferiores y superiores en el periodo basal y el seguimiento. El periodo de implantación de la bomba duró una media de 5,62 meses (intervalo, 2-12 meses) desde el comienzo de la enfermedad. El seguimiento de los participantes tuvo lugar una media de 13,9 meses después de la implantación de la bomba. Hubo reducciones significativas en las puntuaciones MAS de las extremidades superiores ($p < 0,001$) e inferiores ($p < 0,02$) desde el momento basal hasta el seguimiento. Se observó una mejoría no significativa de las puntuaciones DRS ($p = 0,75$)

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols. 2002).
D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Meythaler y cols. confirmaron la eficacia del baclofeno intratecal para reducir la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos cruzados (Meythaler y cols., 1996). En estudios posteriores, los mismos investigadores continuaron demostrando la eficacia del baclofeno intratecal para reducir la espasticidad de las extremidades superiores durante 3 meses (Meythaler y cols., 1996); (Meythaler y cols., 1997) y 1 año (Meythaler y cols., 1999a). Sin embargo, todos estos estudios tenían un diseño de un solo grupo de intervención y carecían de un grupo de control con placebo durante la fase en la que se administraba la medicación de forma continua en el espacio intratecal mediante una bomba subcutánea.

En las investigaciones realizadas por otros grupos de investigación se han descrito resultados similares con respecto a la eficacia del baclofeno intratecal en el tratamiento de la espasticidad secundaria a una LCA (Stokic y cols., 2005; Becker y cols., 1997; Dario y cols., 2002; Francois y cols., 2001; Francisco y cols., 2005). Sin embargo, estos estudios también carecían de un grupo de control, lo que limita las conclusiones de sus resultados.

De acuerdo con los nueve estudios que se recogen en esta revisión, con un total de 154 pacientes, parece que

el baclofeno intratecal es un tratamiento eficaz para la espasticidad, si bien se notificaron algunos efectos adversos, como disuria inicial. Solo en dos de los nueve estudios se investigó la eficacia a largo plazo del tratamiento. En un estudio se evaluaron además las consecuencias funcionales mediante una valoración de la ejecución de la marcha tras una inyección de un bolo intratecal de baclofeno (Horn y cols., 2005).

Es necesario seguir investigando mediante ensayos prospectivos controlados o ECA con grupos de control o placebo para demostrar mejor la eficacia del baclofeno intratecal para el tratamiento de la espasticidad.

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 1, basados en un único ECA, de que las inyecciones intratecales de baclofeno en bolo producen reducciones breves (de hasta 6 horas) de la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores.

Hay datos científicos de nivel 4 de que la administración intratecal prolongada de baclofeno da lugar a una reducción más duradera (tres meses y un año) de la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores secundaria a una LCA.

Hay datos científicos de nivel 4, basados en un único estudio, de que el baclofeno intratecal produce una mejoría breve de la ejecución de la marcha, en especial la velocidad de la marcha, la longitud de la zancada y la anchura del paso.

Las inyecciones intratecales de baclofeno en bolo producen reducciones breves de la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores después de una LCA.

La administración intratecal prolongada de baclofeno reduce la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores secundaria a una LCA.

La administración intratecal de baclofeno puede lograr mejorías breves de la ejecución de la marcha.

7. BARBITÚRICOS

Desde hace tiempo se ha propuesto que los barbitúricos pueden ser útiles para controlar la PIC. Se cree que los barbitúricos reducen la PIC suprimiendo el metabolismo cerebral, con lo que disminuyen las necesidades metabólicas y el volumen sanguíneo cerebral (Roberts, 2000). Los trabajos iniciales revelaron que los barbitúricos reducen la

PIC incluso en los pacientes que no responden a tratamientos rigurosos con las técnicas convencionales para la PIC, como manitol e hiperventilación (Marshall y cols., 1979). Otros estudios respaldaron el potencial terapéutico de los barbitúricos y señalaron que si no se controla la PIC, puede producirse la muerte (Rea y Rockswold, 1983; Rockoff y cols., 1979). Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones iniciales proporcionaron datos poco fiables o meramente anecdóticos, pues se realizaron en cohortes muy pequeñas de pacientes y sin comparaciones con controles. En estudios más recientes se han evaluado los efectos secundarios adversos asociados al coma barbitúrico, como insuficiencia suprarrenal (Llompert-Pou y cols., 2007) y mielodepresión (Stover y Stocker, 1998).

La *American Association of Neurological Surgeons* hace recomendaciones de nivel II en las que desaconseja la administración profiláctica de barbitúricos para inducir la supresión de actividad EEG. También propone recomendaciones de nivel II según las cuales pueden utilizarse barbitúricos en dosis altas para controlar la hipertensión intracraneal que no responde al máximo tratamiento médico y quirúrgico habitual (Bratton y cols., 2007a). Las directrices del EBIC recomiendan el uso de barbitúricos para aumentar la sedación solo cuando no se haya logrado controlar la PIC mediante sedación, analgesia, hiperventilación, tratamiento osmótico y drenaje de LCR (Maas y cols., 1997).

Estudios específicos

Tabla 25. Efectos de los barbitúricos en el tratamiento de presión intracraneal elevada tras una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Eisenberg y cols. (1988) EE.UU. ECA PEDro=4 D&B=18	N=73 Pacientes con un traumatismo craneal grave (GCS \leq 7) fueron aleatorizados para recibir pentobarbital en dosis altas (dosis de carga de 10 mg/kg durante 30 minutos y 5 mg/kg cada hora x 3. Dosis de mantenimiento de 1 mg/kg/h o ajustada para alcanzar concentraciones séricas de 3-4 mg) o tratamiento convencional (elevación de la cabeza, hiperventilación, morfina, pancuronio, manitol, drenaje ventricular) para reducir la PIC. Se evaluaron los cambios en la PIC y la supervivencia a los 30 días y 6 meses.	Las probabilidades de control de la PIC en los pacientes con PIC resistente al tratamiento convencional fueron prácticamente del doble (cociente de 1,94, $p=0,12$) en el grupo tratado con barbitúricos en comparación con los controles. Cuando se confirmó el fracaso del tratamiento, 26 de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento convencional pasaron a recibir barbitúricos. La probabilidad de supervivencia al cabo de 1 mes fue del 92% en los pacientes que respondieron a los barbitúricos, mientras que el 83% de los pacientes sin respuesta fallecieron. El 80% de todas las muertes en ambos grupos se debieron a hipertensión intracraneal no controlada. El último seguimiento (mediana de 6 meses después de la lesión) mostró que el 36% de los pacientes con respuesta y el 90% de los que no respondieron estaban en estado vegetativo o habían fallecido.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Schwartz y cols. (1984) Canadá ECA PEDro=5 D&B=17	<p>N=59 Pacientes con lesiones cerebrales graves (GCS ≤ 7) que experimentaron un aumento de la presión intracraneal (PIC >25 mm Hg durante más de 15 minutos) fueron aleatorizados para recibir inicialmente tratamiento con manitol (20%, con una dosis inicial de 1 g/kg) o pentobarbital (bolo intravenoso inicial de hasta 10 mg/kg, seguido de una infusión continua de 0,5-3 mg/kg/h, siempre que la perfusión cerebral se mantuviera >50 mm Hg) y después con un segundo fármaco en caso necesario por hipertensión intracraneal persistente (definida como la falta de control de la PIC con el tratamiento actual). Se estratificó a los sujetos al comienzo en dos grupos, en función de la presencia o ausencia de hematomas intracraneales. Se compararon entre los grupos la PIC y la supervivencia a los 3 meses.</p>	<p>No se detectaron diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes con hematomas evacuados entre los grupos de pentobarbital o manitol (40% y 43%, respectivamente); ahora bien, en aquellos con hematomas evacuados, el número de pacientes que precisaron el otro tratamiento (manitol) para controlar la hipertensión intracraneal fue el doble en el grupo de pentobarbital que entre los pacientes que comenzaron con manitol, lo que indica que el pentobarbital no es superior al manitol para controlar la PIC ($p=0,04$). Los pacientes sin hematoma tratados inicialmente con pentobarbital mostraron una mortalidad del 77% en comparación con el 41% observado en los tratados inicialmente con manitol. Entre estos pacientes, se observó una mayor tasa de falta de control de la PIC en el grupo de pentobarbital que en el grupo de manitol, lo que indica que el pentobarbital no es mejor que el manitol para controlar la PIC ($p<0,001$).</p>
Ward y cols. (1985) EE.UU. ECA PEDro=6 D&B=18	<p>N=53 Pacientes con traumatismo craneal (GCS <8) se asignaron aleatoriamente a un grupo de control (tratamiento convencional de la PIC) o a un grupo tratado con barbitúricos que recibió pentobarbital intravenoso (dosis de carga de 5-10 mg/kg o suficiente para lograr la supresión de la actividad en el electroencefalograma. Después de la dosis de carga, el pentobarbital se administró cada hora, inicialmente en bolo y a continuación en infusión continua hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 1-3 mg/kg ajustada para mantener una concentración sérica de 25-45 mg). El pentobarbital se inició lo antes posible tras la lesión, con independencia de la PIC, y se mantuvo durante al menos 72 horas, tras lo cual se retiró lentamente. Se compararon las variaciones de la PIC y los resultados en la Escala de resultados de Glasgow al cabo de 1 año.</p>	<p>Los grupos eran semejantes en cuanto a edad, distribución por sexo, causa de la lesión, estado neurológico, lesiones intracraneales y PIC inicial. El resultado clínico en la GOS al cabo de un año no difirió entre los grupos (ambos grupos mostraron el mismo número de muertes, pacientes con un buen resultado y discapacidad moderada o grave). Durante los primeros 4 días no se detectaron diferencias significativas en las determinaciones de la PIC cada hora, el número de pacientes que fallecieron por hipertensión intracraneal no controlada o la duración de la elevación de la PIC.</p>
Fried y cols. (1989) EE.UU. Ensayo no controlado, no aleatorizado D&B=17	<p>N=7 Pacientes con LCA (GCS de 4-8) participaron en este estudio en el que un grupo recibió una inyección en bolo de pentobarbital intravenoso seguida de infusiones continuas para lograr una concentración sérica de pentobarbital de 20-40 mg/l ($n=4$) o el tratamiento convencional ($n=3$). Se evaluaron el gasto energético medido (% del valor teórico), la excreción de nitrógeno en 24 horas y la excreción urinaria de 3-metilhistadina.</p>	<p>El gasto energético medido y la excreción de nitrógeno en 24 horas fueron significativamente inferiores en el grupo de pentobarbital en comparación con los controles ($p<0,01$ en ambos casos). No hubo diferencias significativas en la excreción urinaria de 3-metilhistidina entre los grupos.</p>

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Llompert-Pou (2007) España Casos y controles D&B=16	N=40 Se estudiaron prospectivamente pacientes con un TCE moderado o grave. Diecisiete pacientes fueron tratados con coma barbitúrico y 23 lograron el control de la PIC con las medidas de nivel I y se utilizaron como controles. Se evaluó la función suprarrenal mediante la prueba de estimulación con corticotropina en dosis altas 24 h después de la lesión y tras la inducción del coma barbitúrico.	La función suprarrenal fue similar en los dos grupos en las primeras 24 horas. Después del coma barbitúrico, los pacientes del grupo A (barbitúricos) presentaron una insuficiencia más acusada que los controles (53% frente al 22%, $p=0,03$). Los pacientes tratados con barbitúricos que desarrollaron insuficiencia precisaron mayores niveles de norepinefrina para mantener la PPC que los tratados con barbitúricos sin insuficiencia.
Stover y cols. (1998) Alemania Casos y controles D&B=15	N=52 Se estudiaron pacientes con traumatismo craneal grave. Veintitrés pacientes no respondieron al tratamiento de la hipertensión intracraneal y recibieron tiopental en dosis de 5-11 mg/kg de peso corporal en bolo, seguido de una infusión continua de 4-6 mg/kg/h para mantener un patrón de supresión de la actividad de 4-6 salvas. Se hicieron recuentos de leucocitos y se obtuvieron muestras de secreciones traqueobronquiales y de orina para comprobar si había crecimiento bacteriano.	Se demostró que el coma barbitúrico inducía leucopenia reversible y granulocitopenia, así como una mayor tasa de infecciones. Algunos pacientes mostraron mielodepresión en el examen histológico.
Nordby y Nesbakken (1984) Noruega Ensayo no controlado, no aleatorizado D&B=15	N=38 Pacientes con lesiones cerebrales graves (GCS ≤ 6 , todos menores de 40 años) que presentaron un aumento progresivo de la PIC hasta 40 mm Hg durante 25 minutos a pesar del tratamiento intensivo con hiperventilación, esteroides y manitol fueron asignados para recibir una infusión continua de tiopental (dosis de carga de 10-20 mg/kg y dosis de mantenimiento de 3-5 mg/kg/h) e hipotermia (32-35 °C) o continuar con los cuidados intensivos convencionales. Se evaluó la puntuación GOS 9-12 meses después de la lesión.	Se observó un mejor resultado en la GOS en el grupo de tiopental que en el grupo de tratamiento convencional ($p=0,03$). El tratamiento con tiopental deparó 6 pacientes con resultado bueno o moderado; 3 pacientes graves y 7 pacientes muertos o en estado vegetativo. Por el contrario, el tratamiento convencional deparó 2 pacientes con resultado bueno o moderado y 13 pacientes muertos o en estado vegetativo.
Thorat y cols. (2008) Singapur Serie de pacientes D&B=13	N=12 Se trató con coma barbitúrico a pacientes con TCE grave cuyo tratamiento médico no había logrado controlar la hipertensión intracraneal. Se hizo una vigilancia continua de la PIC, la reactividad de la presión (PRx) y la PTiO ₂ .	No se notificaron reducciones significativas de la PIC media, PAM, PPC, PTiO ₂ ni PRx. Ocho de los pacientes experimentaron disminuciones de la PIC, pero solo 4 por debajo de 20 mm Hg. Se observó una mejoría de la oxigenación en 6 de los 8 pacientes con valores de PTiO ₂ superiores a 10 mm Hg antes del coma.
Schalen y cols. (1992) Suecia Serie de pacientes D&B=11	N=38 Pacientes con TCE grave que, a pesar del tratamiento convencional, presentaron una elevación peligrosa de la PIC recibieron tiopentona intravenosa en dosis altas (5-11 mg/kg, seguida de una infusión continua de 4-8 mg/kg/h para lograr y mantener un patrón de supresión de la actividad en el electroencefalograma (EEG). El tratamiento continuó hasta que la PIC disminuyó y se mantuvo estable por debajo de 20 mm Hg durante 12 h como mínimo o hasta que el tratamiento se consideró ineficaz. Se evaluaron los cambios en la PIC y la PPC.	Tras la inducción del tratamiento, se observó un descenso de la presión arterial media (PAM) en 31 pacientes, no hubo cambios en 4 pacientes y se detectó un pequeño aumento en 3 pacientes. Se observó una reducción simultánea de la PIC en 26 pacientes, no hubo cambios en 3 pacientes y se vio un pequeño aumento en 2 pacientes. La PPC disminuyó en 18 pacientes, aumentó en 10 y se mantuvo sin cambios en 3.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Los resultados del ECA realizado por Eisenberg y cols. (1988) indican que el uso de pentobarbital en dosis elevadas es un tratamiento complementario eficaz para la hipertensión intracraneal que no responde a las medidas terapéuticas convencionales. Sin embargo, este estudio solo respaldó el uso de este barbitúrico en dosis altas en un pequeño subgrupo de pacientes con LCA grave ($GCS \leq 7$). En cambio, los resultados de otro ECA realizado por Ward y cols. (1985) indican que el pentobarbital no es mejor que las medidas terapéuticas convencionales para la PIC, lo que fue corroborado por Thorat y cols. en una serie de casos más pequeña (Thorat y cols., 2008). El estudio de Ward y cols. (1985) también se realizó en pacientes con LCA grave ($GCS \leq 7$) y contradice los resultados de Eisenberg y cols. (1988). Schwartz y cols. (1984) compararon pentobarbital y manitol para el control de la PIC en otro ECA. Los resultados confirman los obtenidos por Ward y cols., lo que sugiere que el pentobarbital no es mejor que el manitol para el tratamiento de la PIC. Además, en este último estudio también se describió que más de la mitad de los pacientes tratados con pentobarbital experimentaron hipotensión arterial, un efecto adverso que podría empeorar la situación de los pacientes con una LCA grave. Asimismo, Schalen y cols. (1992) observaron que, aunque el pentobarbital puede disminuir la PIC elevada, también puede reducir la presión de perfusión cerebral debido al descenso de la presión arterial.

En un metanálisis realizado por Roberts (2000), se describió que, aunque los barbitúricos reducen la PIC elevada, existen pocos datos que vinculen estas reducciones con descensos de la mortalidad o la discapacidad. Además, se advirtió también que el tratamiento con barbitúricos se asoció a hipotensión considerable, lo que contrarrestaría cualquier efecto de reducción de la PIC (Roberts, 2000).

Llupart-Pou (2007) constató que el tiopental tiene menos probabilidades de inducir insuficiencia suprarrenal que el pentobarbital, lo que también respalda su uso cuando está indicado un coma barbitúrico. Sin embargo, en otro estudio, el uso de tiopental redujo significativamente la producción de leucocitos y pudo haber inducido leucopenia y granulocitopenia reversibles en comparación con los pacientes con TCE que no precisaron sedación con barbitúricos (Stover y Stocker, 1988). Los autores también observaron interacciones con antibióticos mielodepresores (específicamente, tazobactam/piperacilina), lo que agravó aún más el problema. Se ha recomendado la vigilancia de la respuesta inmunitaria durante el coma barbitúrico.

Fried y cols. (1989) realizaron un estudio para comparar el gasto energético y la excreción de nitrógeno en pacientes tratados con pentobarbital y otros que recibieron tratamiento convencional para la PIC sin pentobarbital. Comunicaron que el pentobarbital disminuyó esencialmente el gasto energético y la excreción de nitrógeno, lo que a su vez permitió al cerebro lograr un equilibrio de energía y nitrógeno durante el apoyo metabólico en los pacientes con traumatismo craneal.

Hay algunos indicios de que, además de controlar a corto plazo la hipertensión intracraneal, los barbitúricos también pueden influir en los resultados clínicos a largo plazo. En un ensayo controlado prospectivo llevado a cabo por Nordby y Nesbakken (1984), los autores comunicaron que el tiopental combinado con hipotermia leve logró mejores resultados clínicos de acuerdo con la Escala de resultados de Glasgow un año después de la lesión, en comparación con las medidas terapéuticas convencionales de la PIC (como hiperventilación, esteroides y manitol). Sin embargo, dado que este estudio utilizó una combinación de tiopental e hipotermia, no es posible atribuir la mejoría de los resultados clínicos únicamente al tiopental. Se precisan nuevos estudios que aborden esta cuestión.

El metanálisis de Roberts (2000) señaló que es necesario realizar nuevos ensayos aleatorizados para determinar los efectos de los barbitúricos en los resultados clínicos, tales como mortalidad y discapacidad, después de una LCA grave. Asimismo, en una revisión Cochrane de 1999 se afirmó que no había indicios de que el uso de barbitúricos en pacientes con TCE mejorase los resultados y se señaló que estos fármacos reducen la presión arterial en uno de cada cuatro pacientes, lo que contrarresta el efecto de la disminución de la PIC sobre la PPC (Roberts 2000). Por tanto, teniendo en cuenta los datos actuales, debe evitarse el coma barbitúrico hasta agotar todas las demás medidas para controlar la hipertensión intracraneal.

Conclusiones

Existen datos contradictorios con respecto a la superioridad del pentobarbital sobre las medidas terapéuticas convencionales para la PIC.

Hay datos científicos de nivel 2 de que no existen diferencias entre el tiopental y el pentobarbital en el control de la hipertensión intracraneal.

Hay datos científicos de nivel 2 de que el pentobarbital no es mejor que el manitol para controlar la hipertensión intracraneal.

Hay datos científicos de nivel 4 de que el tratamiento con barbitúricos puede causar leucopenia reversible, granulocitopenia e hipotensión sistémica.

Hay datos científicos de nivel 4, basados en un único estudio, de que un tratamiento combinado con barbitúricos e hipotermia puede deparar mejores resultados clínicos durante un año después de la lesión.

Existen datos contradictorios acerca de la eficacia del pentobarbital para controlar la hipertensión intracraneal.

No hay diferencias entre el tiopental y el pentobarbital en el control de la hipertensión intracraneal.

El pentobarbital no es mejor que el manitol para controlar la hipertensión intracraneal.

El tratamiento con barbitúricos más hipotermia puede mejorar los resultados clínicos.

Los pacientes que reciban tratamiento con barbitúricos deben someterse a controles de la respuesta inmunológica y la presión arterial sistémica.

8. BISFOSFONATOS

Los datos relativos al uso de AINE en el tratamiento profiláctico de la osificación heterotópica (OH) se refieren básicamente a la utilización de indometacina o ibuprofeno como profilaxis de la OH en pacientes sometidos a una artroplastia total de cadera (ATC) (Kjaersgaard-Anderson y Schmid, 1986; Ritter y Sieber, 1985). Aunque se ha comprobado que estos fármacos ofrecen un efecto beneficioso significativo en la profilaxis de la ATC, no se sabe si también serán útiles en los traumatismos craneoencefálicos (Watanabe y Sant, 2001).

8.1. Etilhidroxibisfosfonato (EHDP)

Watanabe y Sant (2001) han señalado que el uso de bisfosfonatos, especialmente etidronato (EHDP), en la profi-

laxis y el tratamiento de la OH es controvertido. El EHDP actúa impidiendo la agregación, el crecimiento y la mineralización de cristales de hidroxapatita cálcica, que son esenciales para la formación de hueso. En un pequeño estudio, Spielman y cols. (1983) mostraron que el EHDP redujo el desarrollo de OH en pacientes con TCE. La mayoría de las investigaciones se han centrado en pacientes con lesiones medulares. Finerman y Stover (1981) y Stover y cols. (1976) comunicaron que el EHDP logró una reducción significativa de la OH en los pacientes con lesiones medulares, mientras que Garland y cols. (1983) observaron que el EHDP no logró prevenir la OH de las caderas en los pacientes con lesiones medulares tratados para la OH presente en otras articulaciones (Watanabe y Sant 2001). Pape y cols. (2004) han señalado que no hay datos concluyentes que demuestren que el etidronato detiene el desarrollo de OH (Garland, 1991; Citta-Pietrolungo y cols., 1992; Shehab y cols., 2002; Pelissier y cols., 2002).

El etidronato puede retrasar la consolidación de las fracturas, ya que su uso a largo plazo se ha asociado a osteomalacia. El EHDP puede provocar náuseas, diarrea y dolor articular, que mejoran dividiendo la dosis diaria (Spielman y cols. 1983).

Estudios específicos

Tabla 26. Efectos del etilhidroxibifosfonato en el tratamiento de la OH después de una LCA

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultado
Spielman y cols. (1983) EE.UU. Ensayo no controlado, no aleatorizado D&B=14	N=20 Estudio comparativo, de 2 grupos, no controlado y no aleatorizado para evaluar el efecto profiláctico de EHDP en la reducción de la incidencia de OH en pacientes con traumatismo craneal grave (GCS ≤ 8). Diez pacientes recibieron EHDP y otros 10 pacientes no recibieron tratamiento. El tratamiento se inició 2-7 días después de la lesión. El tratamiento con EHDP duró 6 meses, en una dosis de 20 mg/kg/día durante los 3 primeros meses y de 10 mg/kg/día durante los 3 últimos meses.	No había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la gravedad de la lesión (GCS), la distribución por edades, la proporción de sexos, la presencia de fracturas, la duración del coma, el tipo de traumatismo craneal y la espasticidad de las extremidades. El grupo tratado con EHDP mostró una incidencia significativamente menor de OH que los controles (2 pacientes del grupo de EHDP presentaron OH en comparación con 7 de los pacientes de control, $p < 0,025$).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En un ensayo controlado y prospectivo se evaluó la eficacia del tratamiento con EHDP para la OH después de una lesión cerebral (Spielman y cols. 1983). El tratamiento comenzó entre dos y siete días después de la lesión y duró seis meses. El grupo de pacientes tratados con EHDP mostró una incidencia significativamente menor de OH en comparación con el grupo de control. Se precisan más estudios para evaluar el efecto beneficioso del EHDP en el tratamiento de la OH después de una lesión cerebral.

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 2 de que el etidronato (EHDP) reduce la aparición de osificación heterotópica en los pacientes con traumatismos craneales graves.

El etidronato impide la aparición de osificación heterotópica en los pacientes con lesiones cerebrales.

9. CANNABINOIDES

El dexamabinol (HU-211) es un cannabinoide sintético, no psicótropo (Mechoulam y cols., 1988), que actúa como antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (Feigenbaum y cols., 1989) para reducir la excitotoxicidad del glutamato. Se cree asimismo que este fá-

maco posee propiedades antioxidantes (Eshhar y cols., 1995). El dexamabinol ha mostrado efectos neuroprotectores muy prometedores en modelos animales de TCE (Shohami y cols., 1995).

La *American Association of Neurological Surgeons* y el *European Brain Injury Consortium* no hacen recomendaciones en relación con los cannabinoideos.

Estudios específicos

Tabla 27. Efectos de los cannabinoideos como estrategia de tratamiento agudo después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Knoller y cols. (2002) Israel ECA PEDro=22 D&B=8	<p>N=67 Se aleatorizó a los pacientes con traumatismo craneal grave (GCS 4-8) para recibir dexamabinol IV (50 mg o 150 mg de dexamabinol/1 ml de etanol-Cremophor, diluido en 100 ml de suero salino) o placebo (excipiente) mediante infusión rápida (durante 15 minutos). Se compararon la PIC y la función cardiovascular (FC, PA media, PPC y electrocardiograma). Se utilizaron como criterios de valoración secundarios las puntuaciones de la Prueba de orientación y amnesia de Galveston (GOAT), la GOS y la DRS durante 6 meses después de la lesión. No se observaron diferencias significativas entre los grupos del fármaco y del excipiente en cuanto a la distribución por sexo, edad, causa de la lesión, tipo de lesión (única o múltiple), tiempo medio hasta el tratamiento y puntuaciones en la GCS.</p>	<p>La PIC disminuyó significativamente en el grupo de tratamiento farmacológico el día 2 y 3 ($p<0,02$ y $p<0,005$ respectivamente). Se logró el control de la PIC sin disminuir la PA sistémica. Hubo una reducción significativa en el porcentaje de tiempo que la PPC fue <50 mm Hg en el grupo de tratamiento farmacológico los días 2 y 3 ($p<0,05$). No se observaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad entre los grupos ($p=0,54$). En la GOS, los pacientes tratados con el fármaco mostraron una mejoría más rápida que los controles, y un porcentaje significativamente mayor logró una buena recuperación en comparación con los controles al cabo de 1 mes ($p=0,04$), con una tendencia semejante a los 3 meses ($p=0,1$) después de la lesión. Asimismo, en la DRS, la proporción de pacientes sin discapacidad fue mayor entre los tratados con el fármaco que entre los controles. Se constató una tendencia a mejores resultados en la GOAT en el grupo de tratamiento farmacológico en comparación con el grupo placebo a lo largo del periodo de seguimiento de 6 meses, aunque el porcentaje de pacientes con una puntuación GOAT de 70 (máximo = 100) se estabilizó a los 3 meses.</p>
Maas y cols. (2006) Países Bajos ECA PEDro=10 D&B=25	<p>N=861 Pacientes con lesiones cerebrales graves (puntuación motora en la GCS de 2-5) fueron asignados aleatoriamente a una inyección intravenosa única de dexamabinol 150 mg o placebo administrada en las 6 horas siguientes a la lesión. El fármaco del estudio se administró en infusión durante 15 minutos. Se determinaron la PIC y la PPC cada hora durante las primeras 72 horas. Los criterios de valoración principales fueron la GOS ampliada, el Índice de Barthel (BI), las mediciones de la calidad de vida (SF36) y el cuestionario de reintegración social (CIQ). Todos se evaluaron a los 6 meses.</p>	<p>Las puntuaciones de la GOS ampliada a los 6 meses no difirieron entre los grupos ($p=0,78$): el 50% de los pacientes del grupo de dexamabinol y el 51% del grupo placebo tuvieron un resultado desfavorable (el cociente de posibilidades de lograr una evolución favorable fue de 1,07; IC del 95%: 0,83-1,39). No hubo diferencias en la mortalidad, la aparición de empeoramiento neurológico ni los acontecimientos relacionados con la recuperación entre los grupos. No se apreciaron efectos beneficiosos de dexamabinol para mejorar el control de la PIC y la PPC, las puntuaciones BI ni las mediciones de la calidad de vida (SF36, CIQ).</p>

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Knoller y cols. (2002) distribuyeron al azar a 67 pacientes con lesión cerebral grave para recibir dexanabinol (50 o 150 mg) o placebo. Sus resultados fueron alentadores, pues se observaron mejorías significativas de la PIC y la PPC en el grupo de tratamiento activo. Sin embargo, a pesar de las mejorías inicialmente significativas de la GOS y la DRS observadas un mes después del tratamiento, estos efectos beneficiosos perdieron significación progresivamente durante el seguimiento de 6 meses (Knoller y cols., 2002).

Recientemente, Maas y cols. (2006) realizaron un ECA multicéntrico a gran escala para demostrar de manera concluyente la eficacia del dexanabinol en el tratamiento de la LCA. En este estudio, 861 pacientes con lesiones cerebrales graves ingresados en 86 centros diferentes de 15 países fueron aleatorizados para recibir dexanabinol o placebo en las 6 horas siguientes a la lesión. Los autores comunicaron que, en comparación con placebo, el dexanabinol no mejoró significativamente los resultados en la escala GOS ampliada, las tasas de mortalidad, el índice de Barthel ni las mediciones de la calidad de vida (SF36, CIQ) al cabo de 6 meses. Además, el dexanabinol no logró el control agudo de las alteraciones de la PIC o la PPC (Maas y cols., 2006). Estos resultados muy negativos indican que los beneficios iniciales notificados por Knoller y cols. (2002) podrían haberse debido simplemente al pequeño tamaño de la muestra de este estudio previo. En general, esto indica que no deberían hacerse generalizaciones evidentes a partir de los resultados de los ECA más reducidos.

Estudios específicos

Tabla 28. Efectos del pindolol sobre el comportamiento después de un TCE

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Greendyke y Kantor (1986) EE.UU. ECA PEDro=7 D&B=17	N=11 Se aleatorizó a pacientes con LCA para recibir pindolol o el mismo número de cápsulas de placebo de aspecto idéntico en la primera parte del estudio. Pasado el periodo de ajuste de la dosis, el grupo de tratamiento recibió una dosis diaria de 60 mg/día durante 10 días, momento en que se incrementó la dosis (hasta 100 mg). Tras un periodo de reducción gradual de la dosis, se administró placebo en lugar del fármaco. Los pacientes del grupo placebo recibieron entonces pindolol.	Se demostró una disminución significativa de los episodios agresivos, de la necesidad de medicación adicional y de la hostilidad durante el tratamiento con pindolol ($p<0,05$). Se observaron mejorías significativas en la voluntad de comunicación y cooperación de los pacientes durante el tratamiento ($p<0,025$) y una reducción significativa de los comportamientos estereotipados ($p<0,01$).

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).
D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Greendyke y Kantor (1986) investigaron la eficacia del betabloqueante pindolol para mejorar el comportamiento asociado a enfermedades o lesiones cerebrales en un ensayo aleatorizado y cruzado. De los 11 pacientes, la enfermedad cerebral fue causada por un traumatismo cerebral, anoxia o encefalitis en siete casos. Se demostró una reducción significativa de los comportamientos

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 1 de que el tratamiento con dexanabinol no logra una mejoría aguda de la PIC ni beneficios clínicos a largo plazo después de una LCA.

El dexanabinol no resulta eficaz para controlar la PIC ni para mejorar los resultados clínicos después de una LCA.

10. MEDICACIÓN CARDIOVASCULAR

10.1. Betabloqueantes

Se ha propuesto que los betabloqueantes pueden mejorar la agitación, la ansiedad y los síntomas agresivos después de una lesión cerebral, así como reducir la inquietud. A menudo, la dosis es elevada, de manera que los pacientes son vulnerables a efectos adversos como sedación, depresión y letargo, aunque parece que el tratamiento no afecta negativamente a la recuperación motora tras la lesión (Levy y cols., 2005).

10.1.1. Pindolol

El pindolol es un betabloqueante que, a diferencia de otros muchos, ejerce un efecto agonista parcial, proporcionando así una estimulación leve del receptor bloqueado y manteniendo un mejor tono simpático en reposo.

que culminan en agresiones durante el tratamiento con pindolol.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 1 de que el pindolol disminuye la agresividad después de una lesión cerebral.

El pindolol reduce el comportamiento agresivo después de una lesión cerebral.

10.1.2. Propranolol

El propranolol es un betabloqueante no selectivo que se ha utilizado para reducir los comportamientos agresivos relacionados con una función cerebral afectada. Se ignora si este medicamento afecta al comportamiento, pero pa-

rece que carece de los efectos secundarios cognitivos y afectivos graves de otros fármacos o de las restricciones físicas usadas para el tratamiento de la agitación posterior a una lesión (Levy y cols. 2005).

Estudios específicos

Tabla 29. Efectos del propranolol sobre el comportamiento después de un TCE

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Greendyke y cols. (1986) EE.UU. ECA PEDro=7 D&B=18	N=10 Se aleatorizó a los pacientes para recibir propranolol (520 mg/día) a largo plazo o el mismo número de cápsulas de placebo de aspecto idéntico en la primera parte del estudio. Pasado el periodo de ajuste de la dosis, el grupo de tratamiento recibió una dosis diaria de 520 mg/día durante 11 semanas. Tras un periodo de reducción gradual de la dosis, se administró placebo en lugar del fármaco; los pacientes que habían recibido placebo en primer lugar recibieron una dosis diaria de propranolol hasta alcanzar el mismo efecto que en el primer grupo.	El número de agresiones y de intentos de agresividad producidos durante el tratamiento con propranolol de 11 semanas fue significativamente menor que durante las 11 semanas con placebo $F(1,7) = 6,50, p < 0,05$. No se observaron variaciones significativas en los intereses sociales, la irritabilidad ni el retraso psicomotor. Tampoco se detectaron anomalías en los parámetros de laboratorio.
Brooke y cols. (1992) EE.UU. ECA D&B=20 PEDro=7	N=21 El grupo experimental (n=11) recibió propranolol y el grupo de control (n=10) recibió placebo durante 3 semanas, tras las cuales se retiró gradualmente la medicación o el placebo. La medicación administrada empezó con 60 mg/día y se aumentó cada tres días en 60 mg hasta un máximo de 420 mg/día.	Los dos grupos eran similares al comienzo del estudio. El grupo de control tuvo un mayor número de episodios relacionados con la agitación que el grupo de tratamiento ($z=0,889, p < 0,05$). Los patrones de aumento o disminución en ambos grupos no fueron significativamente similares ($r=0,491$). Cuando se analizó el número de episodios de agitación por semana, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos ($z=-1,5213$). El aumento y la disminución de los patrones de comportamiento fueron similares entre los dos grupos ($r=0,892, p < 0,05$). También se constató que fue preciso usar medidas restrictivas en un mayor número de participantes del grupo de control durante el estudio ($z=-2,2022, p < 0,05$), si bien no se observaron diferencias significativas en el tipo de restricción usado en los dos grupos ($r=-0,080$). No se hallaron diferencias entre los dos grupos en cuanto al número que recibió sedantes o fármacos para la agitación.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Greendyke y cols. (1986) investigaron la eficacia del betabloqueante propranolol para mejorar el comportamiento asociado a enfermedades cerebrales en un ensayo aleatorizado y cruzado. El número de agresiones y de intentos de agresión producidos durante el tratamiento con propranolol de 11 semanas fue significativamente menor que durante las 11 semanas con placebo $F(1,7) = 6,50, p < 0,05$. De los 9 pacientes, cinco experimentaron una mejoría pronunciada, dos demostraron una mejoría moderada y dos mostraron poca o ninguna mejoría del comportamiento agresivo.

Después de la fase aguda de recuperación, 11 pacientes con traumatismo cerebral cerrado (TCC) recibieron una dosis máxima de 420 mg/día de propranolol y 10 recibieron un placebo (Brooke y cols. 1992). La intensidad de los síntomas de agitación disminuyó, pero no la frecuencia, lo que indica que el fármaco ayuda a reducir la intensidad emocional de las respuestas agitadas.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 1, procedentes de dos ECA, de que el propranolol reduce los síntomas de agitación después de una lesión cerebral.

El propranolol puede reducir los síntomas agresivos y de agitación después de una lesión cerebral.

11. DIURÉTICOS

11.1. Manitol

El manitol es un diurético osmótico. Actúa aumentando la cantidad de líquido eliminado por los riñones y ayuda al organismo a reducir la presión intracraneal e intraocular. La administración rápida de manitol es uno de los tratamientos de primera línea recomendados para la hipertensión intracraneal. Sin embargo, se ha descrito que este tratamiento se asocia a diuresis importante y puede causar insuficiencia renal aguda, hiperpotasemia, hipotensión y, en algunos

casos, incrementos de la PIC de rebote (Battison y cols., 2005; Doyle y cols., 2001). Por estos motivos, la *Brain Trauma Foundation* recomienda que el manitol solo debe utilizarse si un paciente presenta signos de hipertensión intracraneal o deterioro del estado neurológico. En estos casos, los beneficios del manitol para el tratamiento agudo de la PIC son mayores que cualquier posible complicación o efecto adverso (Task Force 1995). También existen datos que indican que con la administración prolongada, el manitol puede atravesar la barrera hematoencefálica, lo cual agrava la elevación de la PIC (Wakai y cols., 2005). A pesar de la eficacia del manitol en el tratamiento de la PIC, algunos datos recientes indican que la solución salina hipertónica puede ser un hiperosmótico más eficaz. En el capítulo 16 se recoge una revisión más detallada.

Estudios específicos

Tabla 30. Efectos del manitol para el tratamiento de la PIC y la hipertensión después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultados
Ichai y cols. (2009) Francia ECA PEDro=6 D&B=22	N=34 Pacientes con TCE grave (GCS ≤ 8) e hipertensión intracraneal se distribuyeron al azar para recibir un tratamiento igualmente hiperosmolar e isovolumétrico con manitol o lactato sódico, seguido de tratamiento de rescate en caso necesario.	En comparación con manitol, el efecto del lactato sódico sobre la PIC fue más pronunciado, más prolongado y satisfactorio con mayor frecuencia.
Cruz y cols. (2001) Brasil ECA PEDro=4 D&B=17	N=178 Pacientes adultos con hematoma subdural agudo traumático, no causado por arma de fuego, fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento con manitol intravenoso en dosis convencionales o tratamiento con manitol en dosis altas. Ambos grupos recibieron infusiones de solución salina normal para compensar las pérdidas de orina inducidas por el manitol y evitar la hipotensión arterial.	La mejoría de la dilatación pupilar anormal fue significativamente más frecuente en el grupo de manitol en dosis altas que en el grupo de manitol convencional ($p < 0,0001$). Seis meses después de la lesión, las tasas de mortalidad eran del 14,3% con manitol en dosis alta y del 25,3% en el grupo de manitol convencional, respectivamente. El resultado clínico global en la GOS fue significativamente mejor en el grupo de manitol en dosis altas, ya que un mayor número de pacientes de este grupo presentaron un resultado favorable (buena recuperación de una discapacidad moderada) en comparación con el grupo de manitol convencional ($p < 0,01$).
Cruz y cols. (2002) Brasil ECA PEDro=5 D&B=18	N=141 Se aleatorizó a pacientes adultos con hemorragia del lóbulo temporal intraparenquimatoso, aguda, traumática, no causada por arma de fuego (GCS 1-5) y dilatación pupilar anormal (pupila total o parcialmente dilatada con un diámetro ≥ 4 mm asociada a respuesta a la luz muy lenta o ausente) para recibir tratamiento intravenoso con manitol en dosis convencionales (0,7 g/kg) o en dosis altas (1,4 g/kg). Inmediatamente después de las infusiones de manitol, ambos grupos recibieron infusiones de solución salina normal para compensar las pérdidas de orina inducidas por el manitol y evitar la hipotensión arterial. Se evaluaron las mejorías pupilares (contracción pupilar parcial o total > 1 mm hacia el diámetro normal) y de la GOS a los 6 meses.	La mejoría de la dilatación pupilar bilateral anormal fue significativamente más frecuente en el grupo de manitol en dosis altas que en el grupo de control ($p < 0,03$). Seis meses después de la lesión, las tasas de mortalidad eran del 19,4% con manitol en dosis alta y del 36,2% en el grupo de manitol en dosis convencionales, respectivamente. El resultado clínico global en la GOS fue significativamente mejor en el grupo de manitol en dosis altas, ya que un mayor número de pacientes de este grupo presentaron un resultado favorable (buena recuperación de una discapacidad moderada) en comparación con el grupo de manitol en dosis convencionales ($p < 0,005$).

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultados
Cruz y cols. (2004) Brasil ECA PEDro=5 D&B=18	N=44 Pacientes con LCA grave y signos clínicos recientes de muerte encefálica inminente [dilatación pupilar anormal bilateral >4 mm, ausencia de respuesta motora al dolor (GCS: 3), edema cerebral difuso importante en la TAC] fueron aleatorizados para recibir tratamiento con manitol en dosis elevadas (500 ml de manitol en infusión intravenosa rápida en una dosis total de aproximadamente 1,4 g/kg) o manitol en dosis convencionales (250 ml de manitol en dosis de 0,7 g/kg). Inmediatamente después de la infusión de manitol, los pacientes de los grupos de manitol en dosis altas y en dosis convencionales recibieron 1.000 o 500 ml de solución salina normal por vía intravenosa, respectivamente, para prevenir la hipovolemia aguda y una posible hipotensión arterial secundaria. Se evaluaron las mejorías pupilares (contracción pupilar parcial o total ≥ 1 mm hacia el diámetro normal 5-10 min después del tratamiento) y la puntuación GOS a los 6 meses.	La mejoría de la dilatación pupilar anormal bilateral fue significativamente más frecuente en el grupo de manitol en dosis altas que en el grupo de dosis convencionales ($p < 0,02$). Seis meses después de la lesión, las tasas de mortalidad eran del 39,1% con manitol en dosis alta y del 66,7% en el grupo de manitol en dosis convencionales, respectivamente. Los resultados clínicos en la escala GOS fueron significativamente mejores en el grupo de dosis alta que en el grupo de dosis convencionales ($p < 0,02$).
Sayre y cols. (1996) EE.UU. ECA PEDro=7 D&B=20	N=41 Pacientes con traumatismo craneal moderado o grave (GCS <12) que fueron transportados en helicóptero a un centro traumatológico de primer nivel en las 6 horas siguientes a la lesión, en los que se aplicó un acceso IV, control de las vías respiratorias con intubación endotraqueal e hiperventilación fueron aleatorizados para recibir solución salina (5 ml/kg de solución salina al 0,9%; 308 mOsm/l) o manitol (5 ml/kg de manitol al 20%; 1.098 mOsm/l) en el avión. Se compararon las variaciones de la presión arterial sistólica (PAS) durante el periodo de observación de 2 horas.	Ni la PAS ni el pulso cambiaron significativamente durante el periodo de observación de 2 horas y no se observaron diferencias significativas entre los grupos, lo que indica que el manitol no causó hipotensión secundaria. No se observaron diferencias en el volumen de tratamiento administrado a los grupos. Sin embargo, la diuresis fue significativamente mayor ($p < 0,001$) y el sodio sérico fue significativamente menor ($p < 0,00001$) en el grupo de manitol en comparación con el grupo placebo.
Smith y cols. (1986) EE.UU. ECA PEDro=4 D&B=16	N=80 Pacientes con traumatismo craneal grave (puntuaciones de la GCS ≤ 8) fueron aleatorizados para recibir tratamiento con manitol cuando se confirmaran elevaciones de la PIC >25 mm Hg (grupo I) o tratamiento empírico con manitol con independencia de los valores de PIC (grupo II). Se compararon entre los grupos las tasas de mortalidad y la evolución neurológica.	No se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos I y II (35% frente al 42,5%, $p = 0,26$). Tampoco hubo ninguna diferencia significativa en el resultado neurológico entre los grupos. La PIC más alta media en los pacientes que fallecieron en ambos grupos fue significativamente mayor que la determinada en los supervivientes de ambos grupos ($p = 0,0002$).
Hartl y cols. (1997) Alemania Antes y después D&B=9	N=11 Pacientes con traumatismo craneal grave (GCS <9) sometidos a sedación, intubación y ventilación mecánica para mantener un valor de PO ₂ arterial >100 mm Hg y una PaCO ₂ de aproximadamente 35 mm Hg recibieron manitol (125 ml de manitol al 20% en infusión en una vena central durante 30 minutos). Se evaluaron las variaciones de la PIC.	Cuando la PIC inicial antes de la infusión de manitol era inferior a 20 mm Hg, ni la PIC ni ningún otro parámetro varió significativamente durante o después de la infusión de manitol. Cuando la PIC previa a infusión era superior a 20 mm Hg, se constató una disminución significativa de la PIC y un aumento significativo de la PPC; sin embargo, no hubo ningún cambio en la oxigenación de la sustancia blanca cerebral ni en la oximetría del bulbo yugular.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultados
Francony y cols. (2008) Francia ECA PEDro=6 D&B=22	N=20 Pacientes estables con una PIC mantenida >20 mm Hg secundaria a un TCE (n=17) o a un ictus (n=3) recibieron una infusión equimolar única de manitol al 20% o 100 ml de solución salina hipertónica al 7,45% durante 20 minutos.	Una sola infusión equimolar de manitol al 20% es tan eficaz como la solución salina hipertónica al 7,45% para disminuir la PIC en pacientes con una LCA. El manitol ejerce efectos adicionales sobre la circulación cerebral mediante una posible mejora de la reología sanguínea.
Sorani y cols. (2008) EE UU Serie de pacientes D&B=12	N=28 Se vigiló continuamente la PIC en pacientes con LCA durante su estancia en la UCI neonatal. Los pacientes recibieron dosis de 50 g o 100 g (o ambas) de manitol para el tratamiento de la PIC elevada. Luego se analizaron retrospectivamente los datos de los pacientes para determinar la relación dosis-respuesta de manitol en la PIC.	La respuesta de la PIC al manitol fue proporcional a la dosis. Cada 0,1 g/kg de manitol administrado (hasta un máximo de 100 g) provocó un descenso aproximado de 1,0 mm Hg en la PIC.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En un ECA reciente se aleatorizó a los pacientes para recibir manitol o una solución de lactato sódico para el tratamiento de los episodios agudos de hipertensión intracraneal (Ichai y cols., 2009). Los autores indican que una dosis equimolar de lactato sódico tuvo un efecto significativamente más pronunciado en las elevaciones agudas de la PIC. Estos efectos fueron más prolongados que los del tratamiento con manitol. Además, el lactato sódico fue eficaz en la reducción de la PIC elevada con más frecuencia. Basándose en estos resultados, está justificado continuar con la investigación del lactato sódico.

En otro ensayo, se compararon dosis equimolares (255 mOsm) de manitol y solución salina hipertónica (Francony y cols., 2008). En este estudio, las dos intervenciones fueron similares en cuanto a la disminución de la PIC en los pacientes estables con autorregulación intacta. Se demostró que el manitol mejoró la circulación cerebral al mejorar la reología sanguínea, pero también aumentó significativamente la diuresis. Los autores sugieren que ambos tratamientos son eficaces, pero antes de elegir uno de ellos, deberían tenerse en cuenta los factores de los pacientes previos al tratamiento.

Cruz y cols. llevaron a cabo 3 ECA independientes en pacientes con LCA para investigar los efectos del manitol en dosis altas sobre los resultados clínicos 6 meses después de la lesión (Cruz y cols., 2004; Cruz y cols., 2001; 2002). Los 3 ensayos mostraron resultados positivos que indicaban que el manitol en dosis altas (1,4 g/kg) era superior al manitol en dosis convencionales (0,7 g/kg) para mejorar las tasas de mortalidad y los resultados clínicos. En un estudio de casos retrospectivo realizado en EEUU, Sorani reveló que por cada aumento de la dosis de manitol de 0,1 g/kg, se observaba una disminución de la PIC de 1,0 mm Hg, lo que respalda los resultados de Cruz (Sorani y cols., 2008). Se recomienda realizar otros estudios.

La mayoría de los informes recomiendan administrar manitol solo cuando se demuestre o se sospeche firmemente la presencia de hipertensión intracraneal. Algunos desaconsejan el uso de manitol antes de la reposición de volumen y la estabilización del paciente debido a la diuresis osmótica y la hipotensión que podrían producirse después de la administración de manitol. Estos efectos adversos podrían comprometer aún más la perfusión cerebral. Sin embargo, esta estrategia podría privar a pacientes con traumatismo craneal de los efectos posiblemente beneficiosos del manitol en la PIC. Teniendo esto en cuenta, Sayre y cols. (1996) realizaron otro ECA para investigar los efectos de la administración precoz de manitol en pacientes con traumatismo craneal en el ámbito de la asistencia de urgencias no hospitalaria. Los autores comunicaron que, en comparación con los pacientes aleatorizados a recibir solución salina, la administración precoz de manitol fuera del hospital no afecta significativamente a la presión arterial.

En otro ECA de Smith y cols. (1986), los autores señalaron que, en comparación con los pacientes que fueron aleatorizados para recibir manitol empírico con independencia de las mediciones de la PIC, los que recibieron manitol únicamente después de la aparición de hipertensión intracraneal (>25 mm Hg) no mostraron diferencias significativas en cuanto a las tasas de mortalidad o los signos neurológicos.

Los resultados de un estudio de intervención de un solo grupo realizado por Hartl y cols. (1997) indican que el manitol únicamente es eficaz para disminuir la PIC cuando existe hipertensión intracraneal inicial (>20 mm Hg), pero no cuando la PIC se encuentra por debajo de estos valores. Por tanto, el uso de manitol como profilaxis contra las elevaciones potenciales de la PIC no siempre es adecuado. Esto fue confirmado por Sorani en un estudio más reciente (Sorani y cols., 2008).

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 1 de que el lactato sódico es más eficaz que el manitol para el tratamiento de las elevaciones agudas de la PIC.

Hay datos científicos de nivel 2 de que el manitol en dosis altas es superior al manitol en dosis convencionales para mejorar las tasas de mortalidad y los resultados clínicos.

Hay datos científicos de nivel 2 de que la administración precoz de manitol fuera del hospital no afecta negativamente a la presión arterial.

Hay datos científicos de nivel 4 de que el manitol es eficaz para disminuir la hipertensión intracraneal solo cuando los valores iniciales de PIC son elevados.

El lactato sódico es más eficaz que el manitol para reducir las elevaciones agudas de la PIC.

El manitol en dosis altas es superior a la dosis convencional para reducir las tasas de mortalidad y mejorar los resultados clínicos.

La administración precoz de manitol fuera del hospital no afecta negativamente a la presión arterial.

El manitol únicamente reduce la PIC cuando los valores iniciales están anormalmente elevados.

12. FÁRMACOS DOPAMINÉRGICOS

Aunque se trata de una molécula sencilla y muy pequeña, la dopamina desempeña muchas funciones en el cerebro. Actúa como un neurotransmisor que activa los receptores de la dopamina y, cuando es liberada por el hipotálamo,

inhibe la liberación de prolactina del lóbulo anterior de la hipófisis. Los fármacos dopaminérgicos se utilizan a menudo en los pacientes con enfermedad de Parkinson y en los que han sufrido una LCA.

12.1. Amantadina

12.1.1. Amantadina en cuidados intensivos

La amantadina es un agonista dopaminérgico que actúa antes y después de la sinapsis incrementando la actividad dopaminérgica (Meythaler y cols., 2002b). Se cree que la dopamina interviene en la estimulación del lóbulo frontal y que está implicada en el comportamiento, el estado de ánimo, el lenguaje, el control motor, la función hipotalámica y el despertar (Sawyer y cols., 2008). La amantadina se desarrolló inicialmente con fines profilácticos como antiviral para la prevención de la gripe A, pero ahora se utiliza habitualmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Las propiedades de la amantadina como fármaco con potencial neuroactivo se reconocieron rápidamente (Zafonte y cols., 2001) y ahora suscita interés como tratamiento potencialmente útil para las LCA (Schneider y cols., 1999). Los investigadores piensan que la amantadina podría mejorar significativamente el despertar en los pacientes comatosos. Los posibles efectos secundarios, que son fácilmente reversibles, consisten en hiperestimulación, edema periférico, livedo reticularis y disminución del umbral convulsivo (Schneider y cols., 1999). El perfil de riesgos y beneficios favorable de la amantadina indica que puede ser una opción terapéutica atractiva para inducir el despertar del coma (Hughes y cols., 2005b).

Ni la *American Association of Neurological Surgeons* ni el *European Brain Injury Consortium* han realizado recomendaciones sobre la utilidad de la amantadina en el tratamiento de la LCA.

Estudios específicos

Tabla 31. Efectos de la amantadina sobre el despertar del coma secundario a una LCA en poblaciones de adultos y pediátricas

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
McMahon y cols. (2009) EE.UU. ECA PEDro=7 D&B=22	N=7 Niños con una LCA fueron aleatorizados para recibir tratamiento con amantadina o placebo durante 3 semanas, seguidas de una semana de lavado y después tratamiento con el otro fármaco durante tres semanas. Se evaluó a los pacientes con la escala del coma/semicoma (CNCS) y la escala de recuperación del coma revisada (CRS-R) tres veces a la semana; se realizaron además evaluaciones subjetivas semanales del despertar y la conciencia.	No se observaron diferencias significativas en las pendientes de recuperación entre los dos fármacos en ninguna de las escalas de resultados. El médico detectó mejorías de la conciencia durante las semanas en que se administró amantadina.
Patrick y cols. (2006) EE.UU. Antes y después ECA PEDro=7 D&B=17	N=25 Niños y adolescentes con un TCE grave (puntuación <4 en la Escala del Rancho Los amigos) que permanecían en un estado de respuesta bajo al menos 1 mes después de la lesión fueron aleatorizados al tratamiento con amantadina o pramipexol. Los sujetos fueron evaluados mediante la escala del coma/semicoma, el perfil de estimulación neurosensorial Western y la escala de valoración de la discapacidad en el momento basal y todas las semanas.	La tasa de variación semanal fue significativamente mejor en las tres mediciones con la medicación que sin la medicación ($p<0,05$). Las puntuaciones de la escala del Rancho Los amigos mejoraron significativamente con la medicación ($p<0,05$).

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Meythaler y cols. (2002) EE.UU. ECA – grupos cruzados PEDro=6 D&B=19	N=35 Pacientes con TCE grave y lesiones axonales difusas relacionadas (GCS <11) fueron asignados aleatoriamente en un ensayo de diseño cruzado y controlado con placebo. Los pacientes recibieron 200 mg de amantadina o placebo a diario durante 6 semanas y después el otro tratamiento durante las 6 semanas siguientes. Los criterios de valoración fueron la Escala de valoración de la discapacidad, el Miniexamen del estado mental, la Escala de resultados de Glasgow, la Prueba de orientación y amnesia de Galveston y la Valoración de la independencia funcional (función cognitiva).	En el primer grupo (primero amantadina), se constató una mejoría de las puntuaciones del MMSE de 14,3 puntos ($p=0,0185$), de la DRS de 9,8 puntos ($p=0,0022$), de la GOS de 0,8 puntos ($p=0,0077$) y de la FIM-cog de 15,1 puntos ($p=0,0033$), mientras que no se observó mejoría alguna durante las siguientes seis semanas con placebo ($p>0,05$). En el segundo grupo (primero placebo), se observó una mejoría del MMSE de 10,5 puntos, en la DRS de 9,4 puntos ($p=0,0006$), en la GOS de 0,5 puntos ($p=0,0231$) y en la FIM-cog de 11,3 puntos ($p=0,003$, prueba de rangos con signo de Wilcoxon) espontáneamente con placebo. En las segundas seis semanas, el segundo grupo siguió mostrando mejorías significativas en el MMSE (6,3 puntos, $p=0,409$), la DRS (3,8 puntos, $p=0,0099$) y la FIM-cog (5,2 puntos, $p=0,0173$, prueba de rangos con signo de Wilcoxon).
Hughes y cols. (2005) Canadá Revisión de historias clínicas D&B=15	N=123 Un grupo de pacientes ingresados durante un periodo de 10 años que permanecían en coma después de haberseles estabilizado médicamente recibieron 100-200 mg de amantadina dos veces al día. Se compararon las historias de estos pacientes con las de los otros pacientes que no recibieron amantadina y se analizó el despertar del coma.	No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el número de pacientes que despertaron del coma ($p=0,42$). Los potenciales evocados somatosensitivos (PESS) fueron un factor predictivo significativo del despertar ($p=0,02$).
Saniova y cols. (2004) República Eslovaca Revisión de historias clínicas D&B=12	N=74 Se identificó retrospectivamente a pacientes con traumatismo craneal grave (GCS<8) y se comprobó si habían recibido amantadina o no. Se evaluaron las diferencias entre los grupos en cuanto a la GCS en el momento del alta y las tasas de mortalidad.	Los pacientes tratados con amantadina mostraron una mejoría significativa en las puntuaciones de la GCS al alta ($p<0,0001$) y en la reducción de la mortalidad ($p<0,001$).
Green y cols. (2004) EE.UU. Casos y controles D&B=17	N=54 Los pacientes (intervalo de edad: 3-18 años) recibieron tratamiento con amantadina o sin neuroestimulantes. Se determinaron la duración de la estancia, la duración de la amnesia postraumática (APT), la puntuación inicial en la Escala del Rancho Los Amigos (RLA) y la variación de la puntuación RLA durante la rehabilitación, así como las complicaciones y las mejorías documentadas.	Cinco pacientes del grupo de amantadina (9%) presentaron efectos secundarios reversibles. El grupo de tratamiento empezó con puntuaciones RLA más bajas y presentaron mayores mejorías, $p<0,01$. Se observó una mejoría subjetiva en el 63% de los pacientes del grupo de amantadina.
Whyte y cols. (2005) EE.UU. Cohorte D&B=8	N=47 En este estudio observacional longitudinal, se hizo una revisión retrospectiva de pacientes comatosos con lesiones cerebrales (GCS: 3-8) para determinar la exposición a amantadina y evaluar las mejoras en la escala de valoración de la discapacidad (DRS) y el tiempo hasta la ejecución de órdenes.	Los pacientes tratados con amantadina presentaron mejorías significativas en las puntuaciones DRS en la primera semana tras la administración ($p<0,01$) que se mantuvieron en la segunda semana después del tratamiento ($p=0,06$).

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En el único ECA sobre la eficacia de la amantadina para mejorar la conciencia en adultos, Meythaler y cols. asignaron al azar a los pacientes para recibir amantadina o placebo durante 6 semanas, tras lo cual se administró el otro tratamiento durante un segundo periodo de 6 semanas (Meythaler y cols., 2002a). Todos los pacientes habían sufrido lesiones axonales difusas relacionadas con un TCE grave. Se evaluaron varios indicadores del estado de alerta y la función cognitiva. Estos autores observaron que los pacientes que recibieron amantadina inicialmente lograron beneficios significativos en todos los criterios de valoración, pero no consiguieron beneficios adicionales cuando pasaron a recibir placebo. Los pacientes asignados al grupo placebo inicialmente obtuvieron beneficios más pequeños, pero aún así significativos, cuando recibieron placebo, pero después continuaron mejorando en la Escala de valoración de la discapacidad, el Miniexamen del estado mental, la Prueba de orientación y amnesia de Galveston y la Valoración de la independencia funcional (función cognitiva) durante el segundo periodo de 6 semanas después de la inducción de amantadina. Los autores señalan que, aunque los pacientes que recibieron placebo inicialmente lograron una cierta recuperación natural, los tratados con amantadina lograron mejorías más pronunciadas. Además, las mejoras logradas por los pacientes que recibieron amantadina durante el segundo periodo de 6 semanas indican que la amantadina facilita la recuperación independientemente del momento de administración.

Se identificaron dos ensayos aleatorizados de amantadina en niños. En el primero, los niños recibieron amantadina o placebo durante tres semanas y después el otro tratamiento durante otras tres semanas (McMahon y cols., 2009). Los autores informan de que no se observó ninguna diferencia significativa en la recuperación del coma durante la administración de amantadina. Sin embargo, dos pacientes se retiraron del estudio; uno debido a complicaciones médicas y el otro porque la familia solicitó la administración abierta de amantadina durante las segundas tres semanas. Estas retiradas, unidas al pequeño número de pacientes, pueden haber enmascarado cualquier posible mejora. Los autores sugieren que la amantadina mostró ciertamente signos de mejora de la conciencia, por lo que debería seguir investigándose.

Patrick y cols. (2006) llevaron a cabo un ensayo aleatorizado en el que niños y adolescentes que permanecían en un estado de respuesta baja un mes después de la lesión fueron asignados para recibir amantadina o pramipexol (ambos, agonistas dopaminérgicos). Los pacientes de ambos grupos lograron mejorías significativas semanales en la Escala del coma/semicoma, el perfil de estimulación neurosensorial Western y la Escala de valoración de la discapacidad. También mejoraron en la puntuación de la Escala del Rancho Los Amigos. No se observó ningún efecto secundario importante del tratamiento lo que, junto con los resultados positivos, indica que los agonistas de la dopamina pueden ser una opción viable para el despertar del coma en niños y adolescentes. Sin embargo, la

ausencia de un grupo de control y el pequeño tamaño de la muestra justifican la realización de estudios más minuciosos antes de extraer conclusiones.

Green y cols. (2004) evaluaron la seguridad de la amantadina en una población pediátrica. En este estudio, 5 de 54 pacientes presentaron efectos secundarios que fueron fácilmente reversibles. La variación significativa de la puntuación de la Escala del Rancho Los Amigos observada en el grupo de tratamiento fue dudosa debido a las diferencias basales. No se apreciaron diferencias significativas en la amnesia postraumática ni en la duración de la estancia. Las mejorías subjetivas notificadas fueron difíciles de distinguir de la recuperación natural.

Se encontraron otros tres estudios de amantadina. Hughes y cols. (2005) realizaron una revisión de las historias clínicas de todos los pacientes comatosos con traumatismo craneal ingresados durante un periodo de 10 años y compararon a los pacientes que recibieron amantadina con un grupo de control formado por pacientes que no recibieron amantadina (Hughes y cols., 2005a). Observaron que los tratados con amantadina no tuvieron más probabilidades de despertar del coma ($p=0,42$). Los autores advierten de la existencia de ciertos factores de confusión, como el posible sesgo de selección, que podrían haber afectado a los resultados. Además, el momento en que se consideró que el paciente había despertado del coma se evaluó de manera arbitraria. Whyte y cols. (2005) también realizaron una revisión retrospectiva de pacientes comatosos que recibieron amantadina (Whyte y cols., 2005). Aislaron a los pacientes tratados con amantadina en las semanas 4-16 después de la lesión para valorar su potencial para mejorar la conciencia tras alcanzar la estabilidad médica. Observaron que los pacientes que recibieron amantadina mostraron mejorías significativas de las puntuaciones DRS una semana después de la administración, en comparación con los tratados con otros métodos. También midieron el tiempo hasta la primera respuesta a las instrucciones y no vieron diferencias significativas en los pacientes tratados con amantadina. Saniova y cols. (2004) realizaron una revisión de las historias clínicas de pacientes tratados con amantadina como parte de su tratamiento habitual en comparación con otros pacientes parecidos que no recibieron este fármaco. Comprobaron que los pacientes tratados con amantadina mostraron mejoras significativas en la GCS en el momento del alta y una disminución de las tasas de mortalidad. Aunque la naturaleza retrospectiva de estos tres estudios hace que sea complicado extraer conclusiones, los tres autores sugieren que la amantadina es una opción segura y prometedora, y que está justificado continuar investigando.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 1 de que la amantadina puede mejorar el nivel de conciencia y la función cognitiva en pacientes en diversas fases del coma.

Hay datos científicos de nivel 3 de que la amantadina facilita la recuperación después un traumatismo craneoencefálico.

La amantadina puede mejorar la conciencia y la función cognitiva en los pacientes comatosos con una LCA.

La amantadina podría facilitar la recuperación de los niños después de un traumatismo craneoencefálico.

11.1.2. Amantadina y rehabilitación cognitiva

Se identificó un estudio en el que se investigó la eficacia de la amantadina como tratamiento para corregir los déficit de aprendizaje y memoria y mejorar la función ejecutiva tras una LCA.

Estudios específicos

Tabla 32. Efectos de la amantadina en la función ejecutiva y los déficit de aprendizaje y memoria tras una LCA

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultado
Kraus y cols. (2005) EE.UU. Antes y después D&B=14	N=22 Sujetos con lesiones cerebrales crónicas y síntomas de deterioro cognitivo participaron en este estudio de antes y después del tratamiento de 12 semanas. Los pacientes recibieron 400 mg de amantadina.	Las variables de la función ejecutiva mejoraron significativamente en los pacientes tras el tratamiento con amantadina ($p<0,02$); sin embargo, no se apreciaron diferencias significativas en las variables de memoria ni en los déficit de atención.

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Kraus y cols. (2005) demostraron que la administración de amantadina durante un periodo de 12 semanas no mejora las variables de la atención ni los déficit de memoria; sin embargo, se observaron mejorías significativas de la función ejecutiva.

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 4, basados en las conclusiones de una intervención de un solo grupo, de que la

amantadina contribuye a mejorar la función ejecutiva, si bien no ayuda a mejorar la memoria ni los déficit de atención.

La amantadina puede ser un tratamiento eficaz para mejorar la función ejecutiva tras una lesión cerebral, pero no se ha demostrado que mejore el aprendizaje y la memoria.

12.1.3. Amantadina y terapia conductual

Estudios específicos

Tabla 33. Efectos de la amantadina sobre el comportamiento después de un TCE

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones D&B y PEDro	Métodos	Resultado
Schneider y cols. (1999) EE.UU. ECA D&B=18 PEDro=5	N=20 Pacientes en rehabilitación tras un TCE asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento o al grupo placebo para evaluar la eficacia de la amantadina en la rehabilitación cognitiva y conductual.	Aunque hubo una tendencia general hacia la mejoría, los resultados no alcanzaron significación cuando los grupos de tratamiento y placebo se compararon mediante ANOVA y análisis de regresión ($p=0,732$).
Nickels y cols. (1994) EE.UU. Serie de pacientes D&B=12	N=12 Revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes con lesiones cerebrales tratados con amantadina.	Diez de los 12 sujetos experimentaron una mejoría de la función cognitiva o la función física con amantadina. Cinco de los 12 pacientes presentaron efectos secundarios que comprendieron edema pedio, hipomanía, crisis generalizadas y alucinaciones visuales.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Schneider y cols. (1999) llevaron a cabo un ECA doble ciego para evaluar los efectos de la amantadina en la función cognitiva y el comportamiento. Se incluyó a 20 pacientes en el estudio y todos tomaron amantadina durante 2 semanas. La comparación estadística de los resultados que evaluaron los cinco subgrupos de atención, función ejecutiva/flexibilidad, memoria, comportamiento y orientación no demostró efectos significativos a favor del uso de amantadina.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 2 de que la amantadina no ayudó a mejorar el comportamiento después de una lesión cerebral.

La amantadina quizá no sea un tratamiento eficaz para mejorar el comportamiento después de una lesión cerebral.

12.2. Fármacos dopaminérgicos utilizados en la población pediátrica

Estudio específico

Tabla 34. Efectos de la medicación potenciadora de la dopamina en los niños con LCA

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultado
Patrick y cols. (2003) EE.UU. Serie de pacientes D&B=8	N=10 Estudio descriptivo retrospectivo de las historias clínicas de pacientes con una LCA y una tasa de respuesta baja (7, TCE; 1, ictus; 1, anoxia; 1, encefalitis) que habían sido tratados con un agonista dopaminérgico (amantadina, pramipexol, bromocriptina, levodopa, metilfenidato). El tratamiento se introdujo una media de 52,5 días después de la lesión y tuvo una duración media de 39 días.	Se evaluó el Perfil de estimulación neurosensorial de Western (WNSSP) en las 24 horas siguientes al ingreso, 3 días antes de recibir la medicación (momento basal) y, posteriormente, 15, 26 y 43 después del comienzo (por término medio). Las evaluaciones WNSSP finales mejoraron significativamente con respecto al momento basal ($p<0,01$). La tasa de variación fue significativamente mayor en la fase de medicación ($p=0,02$).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Patrick y cols. (2003) evaluaron los efectos de varios medicamentos potenciadores de la dopamina sobre la mejora de los estados de respuesta baja. Este estudio indicó una relación positiva entre la tasa de recuperación de los niños en un estado de respuesta baja y la administración de medicamentos potenciadores de la dopamina. Las limitaciones de este estudio comprenden su naturaleza retrospectiva, la participación de tan solo diez niños y el uso de diferentes medicamentos cuando los niños se encontraban en la etapa inicial de recuperación (promedio de 24 días).

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 4 de que los fármacos potenciadores de la dopamina facilitan la recuperación después de un traumatismo craneoencefálico.

Los fármacos potenciadores de la dopamina podrían facilitar la recuperación de los niños y adolescentes después de un traumatismo craneoencefálico.

12.3. Bromocriptina

La bromocriptina es un agonista dopaminérgico que afecta principalmente a los receptores D_2 (Whyte y cols., 2008). Se ha señalado que la dopamina es un importante neurotransmisor para la función prefrontal (McDowell y cols., 1998). En un estudio sobre los efectos de la bromocriptina en ratas, Kline y cols. (2002) observaron que los animales presentaron mejorías de la memoria de trabajo y del aprendizaje espacial, si bien no se observó mejoría alguna en las capacidades motoras. Se han identificado cuatro estudios sobre el uso de la bromocriptina como tratamiento adecuado para la recuperación de los trastornos cognitivos después de una lesión cerebral.

Estudio específico

Tabla 35. Efectos de la bromocriptina sobre la función ejecutiva tras una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Whyte y cols. (2008) EE.UU. ECA PEDro=7	N=12 Se administraron bromocriptina o placebo durante 4 semanas (dosis inicial de 1,25 mg dos veces al día, última dosis de 1,25 mg dos veces al día).	Se observó que algunos participantes experimentaron efectos moderados a intensos del medicamento y se les retiró del estudio o lo abandonaron.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
D&B=22	La dosis se incrementó cada 2 días hasta llegar a 5 mg dos veces al día. Durante la semana 4, se redujo la dosis de manera gradual hasta suspender la medicación. Una vez concluida esta fase, el grupo empezó a tomar placebo. El grupo placebo pasó entonces a recibir bromocriptina. El estudio continuó durante unas 8 semanas. Los participantes realizaron diversas tareas de atención durante el estudio: Tarea de despertar y atención mantenida (50/50), tarea de despertar y atención mantenida (20/80), tarea de compensación de velocidad/ exactitud, tarea de distracción, tarea de RT de elección, tarea doble, atención sostenida en respuesta a la tarea, prueba de atención cotidiana, tarea de comportamiento distraído, atención en clase, valoración de la atención.	Los resultados de todos los pacientes del ensayo indican que la bromocriptina tuvo un escaso efecto significativo en su rendimiento en una serie de variables de la función de la atención.
McDowell y cols. (1998) EE.UU. ECA PEDro=4 D&B=16	N=24 Sujetos que sufrieron un TCE (cerrado o abiertos) con pérdida del conocimiento (GCS <8). Se aleatorizó a los pacientes a los grupos de tratamiento (bromocriptina 2,5 mg) o placebo. Las mediciones precisaban de la función de la corteza prefrontal (memoria de trabajo, control ejecutivo) y se pasaron mediante un ordenador portátil (excepto la tarea de trazos y control). Las pruebas se hicieron 90 minutos después de la administración del fármaco.	Prueba ejecutiva central: después del tratamiento se constataron mejoras significativas de la tarea doble de contar ($p=0,028$), la tarea doble con dígitos ($p=0,016$), la prueba de trazos ($p=0,013$), la prueba de interferencia de Stroop ($p=0,05$), la prueba FAS ($p=0,02$) y la clasificación de tarjetas de Wisconsin ($p=0,041$). El tratamiento no tuvo efectos significativos sobre las tareas de memoria de trabajo ($p=0,978$), o control ($p=0,095$)
Powell y cols. (1996) Reino Unido Serie de casos D&B=12	N=11 Estudio con diseño abierto y múltiples valores basales de un grupo de pacientes (6 varones y 5 mujeres) que recibieron bromocriptina.	El uso de bromocriptina se asoció a mejoras en todas la mediciones de los déficit de motivación, excepto el estado de ánimo, demostradas por instrumentos estructurados innovadores capaces de cuantificar estos déficit.
Dobkin y Hanlon (1993) EEUU Estudio observacional Sin puntuación	N=1 Estudio enmascarado, controlado y con mediciones repetidas alternas de una mujer de 33 años que recibió tratamiento con bromocriptina.	Se observaron mejorías significativas del aprendizaje verbal, la memoria funcional y el recuerdo diaria.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Se cree que la bromocriptina afecta al funcionamiento del lóbulo frontal. En un estudio aleatorizado, de grupos cruzados y controlado con placebo realizado por Whyte y cols. (2008) se administró bromocriptina a un grupo de pacientes. La dosis inicial fue de 1,25 mg dos veces al día y se aumentó hasta 5 mg dos veces al día. Los sujetos recibieron la medicación durante 3 semanas, tras lo cual se suspendió progresivamente y se administró un placebo. Los resultados de todos los pacientes del ensayo indican que la bromocriptina tuvo un escaso efecto significativo sobre el rendimiento en una serie de variables de

la atención. Se observó que algunos participantes experimentaron efectos adversos moderados a intensos y fueron retirados del estudio o lo abandonaron. En un estudio anterior, MacDowell y cols. (1998) examinaron los efectos de la bromocriptina en dosis bajas en un ensayo de grupos cruzados, doble ciego y controlado con placebo. El ensayo reveló que una dosis baja de bromocriptina (2,5 mg/día) mejoró la función en las pruebas de control ejecutivo, como la tarea doble, la prueba de trazos, la prueba de Stroop, la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin y la prueba oral de asociación de palabras controlada (prueba FAS). Sin embargo, la bromocriptina

no tuvo efectos significativos en las tareas de la memoria de trabajo.

Un estudio enmascarado, controlado y con mediciones repetidas alternas realizado por Dobkin y Hanlon (1993) investigó los efectos de la bromocriptina sobre el deterioro de la memoria. La mujer de 33 años incluida en el estudio experimentó una mejoría significativa del aprendizaje verbal, la memoria funcional y el recuerdo diario.

Power y cols. (1996) llevaron a cabo un estudio con múltiples valores basales en once pacientes con TCE o hemorragia subaracnoidea que recibieron bromocriptina. Los déficit de motivación fueron los criterios de valoración principales y se cuantificaron utilizando innovadoras herramientas estructuradas capaces de medir, por ejemplo, la ansiedad y la depresión. Se observaron mejorías en todas las variables evaluadas salvo el estado de ánimo.

Aunque el estudio de McDowell y cols. (1998) demostró beneficios después de la administración de bromocriptina, se administró una dosis única de bromocriptina o placebo y fue considerablemente menor que la administrada por Whyte y cols. (2008). La recuperación espontánea quizá interviniera en la mejora en las habilidades de los pacientes tratados con una dosis única (2,5 mg al día) de la medicación; sin embargo, los resultados del estudio no respondieron a esta pregunta. Los resultados de Whyte y cols. (2008) revelaron que el grupo de placebo demostró tendencias mejores (aunque no significativas) en la mejora de las diversas tareas evaluadas.

Estudios específicos

Tabla 36. Efectos de la dexametasona en pacientes con TCE grave

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Dearden y cols. (1986b) Reino Unido ECA D&B=20 PEDro=7	N=130 Ensayo aleatorizado y controlado en el que se comparó el tratamiento con dexametasona y placebo en pacientes con lesiones cerebrales. No está claro cuántos de ellos eran niños, ya que el intervalo de edad era de 3 a 79 años. No se describió claramente la dosis administrada a los niños.	La Escala de resultados de Glasgow a los 6 meses, la PIC media máxima sin estimulación y la tasa de complicaciones (digestivas, pulmonares y otras complicaciones extracraneales) no alcanzaron diferencias significativas.
Fanconi y cols. (1988) Suiza ECA D&B=20 PEDro=3	N=25 Ensayo aleatorizado, controlado y prospectivo con un grupo de niños de 1,8-15,8 años (media, 7,5) que recibieron dexametasona (1 mg/kg/día durante 3 días) o placebo.	Los pacientes tratados con dexametasona presentaron un descenso del cortisol endógeno, mientras que los que no recibieron dexametasona mostraron aumentos en 5 veces del cortisol libre medio basal. Se comunicó una mayor frecuencia de neumonía en el grupo tratado con esteroides exógenos. No se observaron diferencias cuantificables en la PIC, otros datos de laboratorio, la duración de la ventilación ni la Escala de resultados de Glasgow (GOS) a los 6 meses.
Kloti y cols. (1987) Suiza ECA D&B=17 PEDro=3	N=24 Ensayo aleatorizado y controlado en el que se asignó aleatoriamente uno de dos tratamientos a un grupo de niños: dexametasona o placebo (control).	Los pacientes que recibieron dexametasona presentaron una supresión del cortisol endógeno y los controles produjeron cortisol libre en una cantidad 20 veces mayor. Se cree que los glucocorticoides no lograron más efectos beneficiosos que el cortisol endógeno.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols. 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Conclusiones

Hay datos contradictorios basados en dos ECA que respaldan el uso de bromocriptina para mejorar la función cognitiva.

Hay datos científicos de nivel 4 de que la bromocriptina mejora todos los déficit de motivación excepto el estado de ánimo.

Hay datos científicos de nivel 5, procedentes de un estudio observacional, de que la bromocriptina mejora significativamente el deterioro de la memoria.

La bromocriptina mejora algunas funciones cognitivas ejecutivas, como la realización de tareas dobles y los déficit de motivación, pero no mejora sistemáticamente la memoria. Se necesitan más investigaciones para conocer las ventajas de usar bromocriptina con el fin de mejorar la función cognitiva.

13. TRATAMIENTO HORMONAL

13.1. Dexametasona en la población pediátrica

En el pasado, los estudios del uso de esteroides en adultos para los traumatismos craneoencefálicos graves mostraban resultados contradictorios. Los estudios que se resumen seguidamente investigaron los efectos de la dexametasona en niños con una LCA.

Discusión

Los datos pediátricos destacan que la dexametasona suprime la producción endógena de glucocorticoides, por lo que ponen en duda los efectos beneficiosos de los glucocorticoides exógenos. Estos datos, sumados al estudio aleatorizado y controlado realizado en adultos y niños (Dearden y cols., 1986b), que no mostró ninguna diferencia en los resultados, ponen de relieve la falta de pruebas sólidas que respalden el uso de estos fármacos en las personas con lesiones cerebrales.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 1, basados en tres ECA, de que la administración de dexametasona inhibe la producción endógena de glucocorticoides y no tiene efectos probados sobre la recuperación después de una lesión cerebral.

La administración de dexametasona inhibe la producción endógena de glucocorticoides en los niños.

Estudios específicos

Tabla 37. Efectos de medroxiprogesterona sobre el comportamiento sexual agresivo después de una LCA

Autor / año / país / diseño del estudio / puntuación D&B	Métodos	Resultado
Emory y cols. (1995) EE.UU. Serie de pacientes D&B=8	N=8 Pacientes con TCE contuso, que tenían entre 16 y 27 años cuando empezaron a manifestar un comportamiento impropio, de contacto o hipersexual recibieron inyecciones semanales de Depo-Provera junto con asesoramiento específico individual durante 6 meses; se realizaron seguimientos cada 3-6 meses durante 2 años.	Los familiares comunicaron que todos los sujetos dejaron de presentar el comportamiento aberrante mientras tomaban medicación. El análisis de sangre reveló una disminución de la testosterona de 834 a 85 mg/dl. Tres sujetos volvieron a los patrones de comportamiento anteriores después de suspender la medicación debido a la falta de apoyo familiar. Tres pacientes mejoraron espectacularmente y no suspendieron el tratamiento.

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En un estudio retrospectivo, se evaluó el acetato de medroxiprogesterona (Depo-Provera; un fármaco antiandrógeno) a fin de determinar su eficacia para controlar la agresividad sexual en 8 varones con TCE cuya agresividad sexual comenzó 3 años después de la lesión (Emory y cols. 1995). Se administraron inyecciones intramusculares semanales de Depo-Provera (400 mg) junto con asesoramiento psicoeducativo mensual durante 6 meses y posteriormente se realizaron exploraciones de seguimiento cada 3 meses durante 2 años (la duración media del tratamiento fue de 42 meses). Los resultados indican la desaparición del comportamiento hipersexual y una reducción de las concentraciones de testosterona. Tres sujetos reiniciaron cuando dejaron de recibir el fármaco, 3 continuaron con el tratamiento y 2 dejaron de usar el fármaco y no han vuelto a mostrar el comportamiento hipersexual.

La administración de dexametasona carece de efectos probados en la recuperación después de una lesión cerebral en los niños.

13.2. Medroxiprogesterona

Se ha descrito disfunción sexual después de un TCE en el 50% de los pacientes como mínimo (Emory y cols., 1995). La hipersexualidad es menos frecuente que la hiposexualidad (disminución de la libido), pero produce efectos más negativos para la persona y se asocia a una enorme carga para el sistema asistencial y a cierta limitación de la independencia (es decir, es peor tolerada por la sociedad). El comportamiento hipersexual puede variar desde “*insinuaciones sexuales indiscriminadas, promiscuidad o exhibicionismo hasta agresividad o violación*”. El tratamiento de los agresores sexuales que no han sufrido lesiones cerebrales ha incluido intervención farmacológica o asesoramiento/educación. Normalmente, se utiliza medicación para reducir el apetito sexual, pero no está claro si tiene algún efecto sobre el procesamiento cognitivo (es decir, pensamientos constantes relacionados con el sexo).

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 4 de que un antiandrógeno y el asesoramiento reducen el comportamiento sexual agresivo.

La medroxiprogesterona por vía intramuscular puede reducir la agresividad sexual.

13.3 Progesterona

La progesterona ha suscitado gran interés como posible neuroprotector. Los estudios realizados con animales indican que la progesterona modula la excitotoxicidad, reconstruye la barrera hematoencefálica, reduce el edema cerebral, regula la inflamación y disminuye la apoptosis (Stein, 2008). En una población de pacientes con TCE, Groswasser y cols. (1998) observaron que las mujeres se

recuperaron aparentemente mejor que los varones y propusieron la progesterona como posible causa de esta diferencia. Se están realizando estudios para valorar con precisión los efectos de la progesterona en la población con LCA.

La *American Association of Neurological Surgeons* y el *European Brain Injury Consortium* no hacen recomendaciones en relación con la utilidad de la progesterona en el tratamiento de las LCA.

Estudios específicos

Tabla 38. Efectos de la progesterona en el tratamiento de las LCA agudas

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Wright y cols., (2007) EE.UU. ECA PEDro=10 D&B=26	N=100 Se aleatorizó (proporción 4:1) a un grupo de pacientes adultos con TCE (GCS: 4-12) que llegaron al hospital en las 11 horas siguientes al traumatismo para recibir progesterona IV o placebo. Los pacientes del grupo de tratamiento recibieron 0,71 mg/kg de progesterona a un ritmo de 14 ml/h durante 1 hora; a continuación, 0,5 mg/kg a 10 ml/h durante 11 horas y después infusiones de mantenimiento a 10 ml/h cada 12 horas durante un total de 3 días. Se evaluaron las tasas de acontecimientos adversos, la mortalidad a los 30 días y las puntuaciones GOS-E a los 30 días.	Las tasas de acontecimientos adversos fueron similares entre los grupos y no hubo ningún acontecimiento adverso grave asociado a la progesterona. Los pacientes del grupo de progesterona presentaron tasas de mortalidad a los 30 días más bajas (RR: 0,43; IC del 95%: 0,18-0,99). Los pacientes con lesiones moderadamente graves (GCS: 9-12) del grupo de progesterona tuvieron más probabilidades de presentar una recuperación moderada o buena en la GOS-E ($p=0,0202$).
Xiao y cols. (2008) China ECA PEDro=7 D&B=23	N=159 Pacientes con un TCE grave (GCS: 3-8) fueron aleatorizados de forma prospectiva para recibir progesterona (1,0 mg/kg por inyección intramuscular 2 veces al día) o placebo. El resultado neurológico se determinó mediante la GOS. También se evaluaron la FIM y las tasas de mortalidad.	Los pacientes tratados con progesterona presentaron resultados más favorables en la GOS a los 3 meses ($p=0,034$) y a los 6 meses ($p=0,048$). Los pacientes del grupo de progesterona mostraron además puntuaciones mFIM más altas ($p<0,05$ y $p<0,01$) y tasas de mortalidad inferiores ($p<0,05$) en los seguimientos a los 3 y 6 meses. No se observaron complicaciones tras la administración de progesterona.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Se identificaron dos ECA en los que se evaluó el uso de progesterona para el tratamiento de la LCA aguda. Wright y cols. (2007) realizaron un ensayo clínico en fase II de progesterona para el tratamiento de pacientes con LCA moderada y grave (GCS: 4-12) a raíz de las observaciones clínicas positivas y los estudios en animales (Wright y cols., 2007). Al tratarse de un ensayo en fase II, el objetivo inicial era evaluar la seguridad de la administración de progesterona. Para ello, se asignó a los pacientes en una proporción 4:1 al grupo de progesterona o al grupo placebo. Se vigiló a los pacientes para detectar posibles complicaciones y poder realizar comparaciones entre los grupos. Los pacientes del grupo de progesterona no mostraron aumentos de la tasa de complicaciones y presentaron una tasa de mortalidad a los 30 días más baja. Los pacientes con lesiones moderadamente graves de este grupo también mostraron tasas significativamente superiores de puntuaciones GOS-E moderadas o buenas. Los

autores indican que las limitaciones del tamaño de la muestra y la distribución en grupos son factores negativos, pero piensan que los resultados son alentadores y justifican un estudio clínico más amplio y exhaustivo.

Más recientemente, Xiao y cols. realizaron un ECA controlado con placebo sobre el uso de progesterona en pacientes con TCE en China (Xiao y cols., 2008). Los pacientes recibieron un ciclo de 5 días de progesterona durante la fase de tratamiento agudo. Notificaron mejoras significativas de las puntuaciones GOS y mFIM en los seguimientos a los 3 y 6 meses, así como una disminución de las tasas de mortalidad a los 6 meses. Además, no describieron complicaciones asociadas a la administración de progesterona.

Estos dos estudios indican que la progesterona es segura y eficaz para la mejora de los resultados de los pacientes después de una LCA. Deberían realizarse más estudios para verificar estos resultados e identificar indicaciones específicas para su utilización.

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 1 de que la progesterona mejora las puntuaciones GOS y FIM modificada y reduce las tasas de mortalidad en los pacientes con LCA.

La progesterona reduce las tasas de mortalidad a los 30 días.

La progesterona mejora las puntuaciones GOS y FIM modificada 3 y 6 meses después de la lesión.

Estudios específicos

Tabla 39. Efectos del metilfenidato en la función cognitiva después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Metodología	Resultado
Kim y cols. (2006) Corea ECA D&B=17 PEDro=6	N=18 Ensayo doble ciego y controlado con placebo de pacientes con TCE. Los participantes se asignaron aleatoriamente a uno de dos grupos de tratamiento: (1) dosis única (20 mg) de metilfenidato; o (2) placebo. El resultado se midió utilizando tareas de atención visuoespacial.	Se constataron mejoras de la exactitud de la respuesta a favor del grupo de tratamiento, aunque sin alcanzar la significación estadística.
Plenger y cols. (1996) EE.UU. ECA D&B=17 PEDro=5	N=23 ECA doble ciego de sujetos de 16 a 64 años de edad que recibieron 0,3 mg/kg de metilfenidato dos veces al día. Nueve sujetos completaron el estudio	El metilfenidato mejoró significativamente la atención.
Speech y cols. (1993) EE.UU. ECA D&B=18 PEDro=7	N=12 Se asignó aleatoriamente a pacientes con traumatismo craneal cerrado moderado o grave a un grupo de tratamiento que recibió 0,3 mg/kg de metilfenidato dos veces al día durante 1 semana y después placebo, o a un grupo de control que recibió un placebo durante 1 semana y después tratamiento con metilfenidato. Se aplicaron mediciones de la atención, la velocidad de procesamiento cognitivo, el aprendizaje y la función social al final de cada semana, 1 hora después de la última dosis.	No se observó ninguna diferencia significativa entre el tratamiento activo y el placebo en ninguna de las variables de valoración.
Whyte y cols. (2004) EE.UU. ECA D&B=19 PEDro=8	N=34 Estudio cruzado y doble ciego de metilfenidato (0,3 mg/kg/dosis) frente a placebo; el efecto se determinó mediante tareas de distracción, atención y atención mantenida/dividida, con diferentes frecuencias; los pacientes tenían entre 16 y 60 años y presentaban un TCE no penetrante que causó pérdida del conocimiento (GCS<12), APT durante >1 hora o una alteración focal (neuroimagen); los criterios de valoración fueron la respuesta de los sujetos y los informes de los médicos responsables del tratamiento y los cuidadores.	Cincuenta y cuatro variables dependientes reducidas a 13 factores compuestos demostraron significación en tres efectos del tratamiento: velocidad de procesamiento de la información ($p<0,001$), capacidad de atención en tareas de trabajo ($p=0,01$) y puntuación de la atención por los cuidadores ($p=0,01$). De las 13 variables independientes, una mostró efectos significativos del tratamiento: el tiempo de reacción antes del error en la tarea de atención mantenida hasta la respuesta ($p=0,03$). No se observaron mejoras relacionadas con el tratamiento en la propensión a la distracción ni en la atención dividida o mantenida.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

14(A). PSICOESTIMULANTES

14.1. Metilfenidato

14.1.1. Metilfenidato y función cognitiva

El metilfenidato es un estimulante cuyo mecanismo exacto se desconoce (Napolitano y cols., 2005), aunque se cree que actúa en el nervio presináptico limitando la reabsorción de serotonina y noradrenalina (Kim y cols., 2006). El metilfenidato se ha utilizado de forma generalizada para el tratamiento del trastorno por déficit de atención y de la narcolepsia (Glenn, 1998).

Cuatro ensayos aleatorizados y controlados evaluaron la eficacia del metilfenidato como tratamiento para la recuperación de los déficit cognitivos tras una lesión cerebral.

Discusión

En un ECA que examinó los efectos del metilfenidato, un psicoestimulante, sobre la atención, Whyte y cols. (2004) indicaron que la velocidad de procesamiento, la atención durante tareas individuales y las puntuaciones de la atención por los cuidadores mejoraron significativamente con el tratamiento con metilfenidato. No se observó ninguna mejoría relacionada con el tratamiento en la atención dividida o mantenida ni en la propensión a la distracción. Otro ECA de Plenger y cols. (1996) también reveló que el metilfenidato mejoró significativamente la atención.

Brooke y cols. (1993) llevaron a cabo un ensayo doble ciego y controlado con placebo para evaluar los efectos del estimulante metilfenidato después de un traumatismo craneal cerrado. En comparación con los resultados observados por Whyte y cols. (2004) y por Plenger y cols. (1996), el metilfenidato no mostró diferencias significativas en comparación con placebo en las variables de atención, velocidad de procesamiento de la información ni aprendizaje. Kim y cols. (2006) evaluaron los efectos del tratamiento con metilfenidato en dosis única, aunque se detectó una tendencia a favor de una mejora de la memoria visuoespacial y de trabajo a favor del grupo de tratamiento, estos resultados no fueron significativos.

Tabla 40. Efectos del metilfenidato en los trastornos del sueño después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación D&B	Métodos	Resultado
Al-Adawi y cols. (2006) Omán/EEUU Ensayo no controlado, no aleatorizado D&B=11	N=30 Los pacientes del grupo tratado con metilfenidato (n=17) recibieron la medicación a las 8 de la mañana y las 2 de la tarde. El resto de sujetos (n=13) no recibieron medicación.	No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de las escalas de actividades cotidianas, movilidad y función cognitiva. Las puntuaciones FIM fueron más bajas en los pacientes del grupo de metilfenidato (30,0 puntos) que en los que no recibieron metilfenidato (34,9 puntos). No se observaron diferencias significativas en el tiempo total de sueño entre los dos grupos.

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En este estudio realizado por Al-Aldawi y cols. (2006) no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (los tratados con metilfenidato y los que no recibieron este medicamento) en las puntuaciones de diversas escalas de evaluación (actividades cotidianas, movilidad y función cognitiva, FIM). El tiempo de sueño tampoco mostró diferencias significativas entre los dos grupos.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 2, basados en un estudio de cohortes, de que el metilfenidato no mejora el ciclo de sueño-vigilia de los pacientes que han sufrido un TCE.

Conclusiones

Hay datos contradictorios con respecto a la eficacia de la administración de metilfenidato después de una lesión cerebral para mejorar el rendimiento cognitivo.

La eficacia del tratamiento con metilfenidato para mejorar el deterioro cognitivo después de una lesión cerebral no está clara.

14.1.2. Metilfenidato y cansancio

De los neuroestimulantes utilizados en el tratamiento posagudo de los pacientes con un TCE, el metilfenidato es uno de los más frecuentes, ya que mejora la memoria, la atención, la fluidez verbal y la velocidad de procesamiento; sin embargo, apenas se han descrito los efectos del metilfenidato en el ciclo de sueño-vigilia de los pacientes con una lesión cerebral (Al-Adawi y cols., 2006). En un estudio doble ciego y controlado con placebo sobre los efectos del metilfenidato, la sertralina o el placebo en pacientes con TCE leve o moderado, Lee y cols. (2005) observaron que los tratados con metilfenidato, junto con los del grupo placebo, notificaron un grado significativamente menor de somnolencia diurna en comparación con los del grupo de sertralina. En este estudio, todos los medicamentos se administraron durante el día durante un total de cuatro semanas, lo que pudo haber influido en la eficacia de la sertralina (Lee y cols. 2005).

El metilfenidato no mejora el ciclo de sueño-vigilia de los pacientes que han sufrido un TCE.

14.1.3. Metilfenidato en la población pediátrica

El metilfenidato, un estimulante psicomotor, se utiliza a menudo en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en los niños; sin embargo, también se emplea en los niños con lesión cerebral. Se cree que los pacientes con TDAH y los que han sufrido una lesión cerebral tienen características similares, tales como déficit de atención, hiperactividad e impulsividad (Leonard y cols., 2004). Se ha demostrado que el metilfenidato mejora la memoria y la atención en los pacientes con TDAH (Kempton y cols., 1999).

Estudios específicos

Tabla 41. Efectos del tratamiento con metilfenidato en los niños con una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Mahalick y cols. (1998) EE.UU. ECA PEDro=7 D&B=23	N=14 Estudio doble ciego, controlado con placebo y de grupos cruzados de pacientes (de 5 a 14 años) tratados con 0,3 mg/kg de metilfenidato dos veces al día o placebo durante 2 semanas.	Se constató una diferencia significativa en el rendimiento en tareas de atención y concentración entre el fármaco y el placebo (alfa = 0,05).
Williams y cols. (1998) EE.UU. ECA PEDro=8 D&B=19	N=10 Estudio doble ciego, controlado y retrospectivo de pacientes de 8 a 16 años y con un peso de 20 a >32 kg que recibieron 5-10 mg de metilfenidato o placebo dos veces al día durante 2 semanas. Las dosis del medicamento se ajustaron en relación con el peso del niño, de tal modo que los que pesaban 20 kg recibieron 5 mg y así sucesivamente. Los pacientes participaron en el estudio durante 2 semanas.	No se observaron diferencias significativas entre el momento basal y el final del tratamiento/placebo en las variables de memoria, atención, comportamiento y velocidad de procesamiento.
Hornyak y cols. (1997) EE.UU. Serie de pacientes D&B=11	N=10 Estudio retrospectivo de niños con TCE moderado o grave tratados con metilfenidato para corregir problemas cognitivos y conductuales. En dos casos se utilizó para estimular a pacientes con respuesta mínima.	Se observó una mejoría significativa del nivel de atención y de las funciones cognitiva y conductual.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols. 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Mahalick y cols. (1998) utilizaron una serie de tareas neuroconductuales de atención y concentración para evaluar a 14 niños después de una lesión cerebral. Se comunicó una mejoría significativa del rendimiento en las tareas de atención y concentración. Se empleó un diseño controlado retrospectivo, si bien el tiempo transcurrido desde la lesión varió entre 1 y 60 meses. Es posible que durante este periodo del estudio se produjera una recuperación rápida y activa.

Williams y cols. (1998), en un estudio doble ciego, controlado y retrospectivo, no observaron diferencias significativas en el comportamiento, la atención, la memoria ni la velocidad de procesamiento. Los sujetos de este estudio tenían entre 5 y 16 años y la medicación administrada varió con el peso, de modo que los que pesaban menos de 20 kg solo recibieron 5 mg dos veces al día. Los de mayor peso recibieron una dosis más alta de medicación, siendo la dosis máxima administrada de 10 mg dos veces al día. Al igual que en muchos estudios pediátricos, el número de pacientes fue pequeño (n=10). También se observó una variabilidad significativa en el tiempo transcurrido desde la lesión. Seis pacientes se encontraban en los dos primeros años después de la lesión, periodo en el que es más probable un cambio rápido; en cuatro casos, habían pasado más de dos años desde la lesión. Dadas las

dificultades para determinar el alcance de la lesión (leve o grave), las diferencias en el tiempo transcurrido desde la lesión y el reducido tamaño de la muestra, los resultados de este estudio no parecen concluyentes.

Los resultados de Hornyak y cols. (1997) indicaron que la introducción de metilfenidato mejoró la función cognitiva/conductual después de un TCE. Esta interpretación, sin embargo, se basó en los datos cualitativos de una revisión retrospectiva de diez historias clínicas.

Hasta la fecha, ningún medicamento ha demostrado eficacia para modificar la evolución de los niños con lesión cerebral. Los investigadores han estudiado la utilidad del psicoestimulante metilfenidato (MF) y de otros medicamentos potenciadores de la dopamina, como amantadina, pramipexol, bromocriptina y levodopa.

Conclusión

A tenor de dos ECA pequeños y contradictorios, no existen datos científicos concluyentes de que las intervenciones con metilfenidato mejoren la función cognitiva y conductual en los niños después de una lesión cerebral adquirida.

Los datos relativos a la eficacia del metilfenidato para mejorar la función cognitiva y conductual son contradictorios en los niños.

14(B). ESTIMULANTES

14.2. Modafinilo

El modafinilo, un fármaco que favorece el estado de vigilia, fue autorizado inicialmente para el tratamiento de los pacientes con somnolencia diurna excesiva (SDE) (Jha y cols. 2008). El fármaco fue aprobado posteriormente en

los pacientes con narcolepsia y en los que tienen problemas de somnolencia relacionados con el trabajo por turnos (US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group, 2000; US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group, 1998). Un estudio investigó la eficacia del modafinilo en la población con LCA. Si desea más información sobre los tratamientos del cansancio después de una LCA, consulte el capítulo 15.

Estudios específicos

Tabla 42. Efectos del tratamiento con modafinilo en el cansancio después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Jha y cols. (2008) EE.UU. ECA PEDro=8 D&B=26	N=51 En este estudio doble ciego y de grupos cruzados, se dividió a los participantes en 2 grupos: un grupo (n=27) tratado con modafinilo y otro (n=24) con un placebo.	En general, el medicamento fue bien tolerado, pero resultó muy eficaz en el tratamiento del cansancio en esta población con LCA.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Se identificó un estudio aleatorizado y controlado (diseño de grupos cruzados) sobre los efectos del modafinilo en el cansancio y la somnolencia diurna excesiva (SDE) (Jha y cols., 2008). En general, los resultados del estudio no confirmaron la eficacia del modafinilo en el tratamiento del cansancio y la somnolencia diurna en pacientes con una LCA, aunque se observaron algunos cambios. Estos resultados parecen similares a los obtenidos con modafinilo en el tratamiento del cansancio en otras poblaciones, por ejemplo, pacientes con enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple (Jha y cols. 2008).

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 1, basados en un ECA, de que el modafinilo no resulta eficaz para tratar el cansancio ni la somnolencia diurna excesiva después de una LCA.

El modafinilo no ha demostrado ser eficaz para tratar el cansancio o la somnolencia diurna excesiva después de una LCA.

Estudios específicos

Tabla 43. Efectos del propofol en el tratamiento de las LCA agudas

Autor/ año/ país/ diseño del estudio/ puntuación	Métodos	Resultado
Kelly y cols. (1999) EE.UU. ECA	N=42 Se asignó al azar a pacientes con una puntuación de 3-12 en la CGS que necesitaban ventilación	El tratamiento de la presión intracraneal en el grupo de propofol fue menos intensivo que en el grupo de morfina (menor uso de bloqueantes neuromusculares, benzodiazepinas, pentobarbital

15. ANESTÉSICOS SEDANTES

15.1. Propofol

El propofol es un medicamento que reduce la ansiedad y la tensión, y que favorece la relajación y el sueño o la pérdida del conocimiento. El propofol induce la pérdida del conocimiento para la realización de pruebas diagnósticas o intervenciones quirúrgicas breves, y se usa como complemento de otros anestésicos generales. Tiene un efecto inmediato y se metaboliza con rapidez. Sus efectos beneficiosos están mediados por la reducción de la resistencia vascular periférica, lo que causa posibles efectos neuroprotectores que pueden resultar útiles en el tratamiento agudo de las LCA. Los resultados experimentales han revelado efectos positivos sobre la fisiología cerebral, incluidas reducciones del flujo sanguíneo cerebral, el metabolismo del oxígeno cerebral, la actividad EEG y la PIC (Adembri y cols., 2007).

La *American Association of Neurological Surgeons* recomienda el uso propofol para controlar la PIC, pero no para reducir la mortalidad o mejorar los resultados a 6 meses. También señala que el propofol en dosis altas puede producir una morbilidad significativa (Bratton y cols., 2007a). El EBIC recomienda la sedación como parte del ciclo de tratamiento de las LCA, pero no menciona específicamente el propofol. Se recomienda precaución con la administración de propofol.

Autor/ año/ país/ diseño del estudio/ puntuación	Métodos	Resultado
PEDro=8 D&B=25	mecánica para recibir propofol (20 mg/ml con EDTA al 0,005%) o morfina. Se evaluaron los efectos adversos, la respuesta fisiológica (incluida la PIC) y la GOS a los 6 meses.	y drenaje de LCR) y la PIC medida el día 3 fue significativamente menor ($p < 0,05$). Las puntuaciones GOS a los 6 meses no fueron significativamente diferentes entre los grupos en cuanto a las tasas de mortalidad y de resultados favorables.
Stewart y cols. (1994) Reino Unido Ensayo no controlado, no aleatorizado D&B=10	N=15 Se sedó a los pacientes con una infusión continua de propofol (media de 232 mg/h, intervalo de 150-400 mg/h) o con infusiones de morfina (velocidad media de 2,3 mg/h, intervalo de 0-4 mg/h) y midazolam (velocidad media de 2,8 mg/h, intervalo de 0-5 mg/h). Se realizó una determinación continua de AVDO ₂ , PAM, PIC y PPC.	El propofol produjo una reducción de la AVDO ₂ después de 4 horas, de $6,0 \pm 2,6$ ml/dl a $3,0 \pm 0,6$ ml/dl. No se observaron diferencias significativas en ninguna de las otras mediciones en ninguno de los grupos. Tampoco se constataron diferencias entre los grupos en los resultados a los 6 meses determinados con la GOS.
Farling y cols. (1989) Irlanda Serie de pacientes D&B=10	N=10 Pacientes con traumatismos craneales graves que precisaron sedación recibieron infusiones de propofol IV en una solución al 1%, a una velocidad de 2-4 mg/kg/h. Se ajustó la dosis para mantener la PIC por debajo de 10 mm Hg y la PPC por encima de 60 mm Hg. Se monitorizó a los pacientes para determinar la FC, la PAM, la PIC, la PPC, el tamaño de las pupilas y la PaCO ₂ .	Una velocidad de infusión media de 2,88 mg/kg/h fue suficiente para la sedación, y la recuperación fue rápida. La PPC aumentó significativamente a las 24 horas. No se observaron diferencias significativas en ninguna de las demás variables.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).
D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En un ECA, se comparó la sedación con propofol y con morfina para determinar la seguridad y la eficacia de estos medicamentos (Kelly y cols., 1999). Todos los pacientes recibieron morfina junto con la infusión de propofol. El propofol tendió a reducir la PIC en general, y los valores fueron significativos el día 3 ($p < 0,05$). Los pacientes del grupo de propofol mostraron además una menor necesidad de bloqueantes neuromusculares, benzodiazepinas, pentobarbital y drenaje de LCR. Los resultados del estudio revelan que el propofol es una alternativa segura, aceptable y posiblemente recomendable a la sedación con opiáceos (Kelly y cols., 1999).

En un estudio realizado por Stewart y cols. (1994), se señaló que el propofol logró una sedación satisfactoria con pocos efectos secundarios. El propofol produjo una sedación similar a la obtenida con una combinación de midazolam y morfina, sin que se observaran diferencias en los resultados a los 6 meses entre los grupos. Farling y cols. (1989) también comunicaron que el propofol logró una sedación segura y eficaz. Debido al tamaño de los estudios y a las bajas puntuaciones metodológicas, está justificado realizar nuevos estudios.

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 2 de que el propofol ayuda a reducir la PIC y la necesidad de otras interven-

ciones sedantes y sobre la PIC cuando se utiliza junto con morfina.

El propofol ayuda a reducir la PIC y la necesidad de otras intervenciones sedantes y sobre la PIC cuando se utiliza junto con morfina.

16. BENZODIAZEPINAS SEDANTES

16.1. Lorazepam y zopiclona

El insomnio es un problema frecuente en el 27%-56% de los pacientes que sufren un TCE (Thaxton y Patel, 2007). El lorazepam, una benzodiazepina (también conocida como Ativan o Temesta), es fundamentalmente un ansiolítico; sin embargo, debido a sus efectos secundarios, también se ha utilizado para el tratamiento de los trastornos del sueño (Thaxton y 2007 de Patel). La zopiclona, un fármaco no benzodiazepínico que actúa en los mismos receptores que las benzodiazepinas, se ha utilizado en el tratamiento del insomnio en pacientes que presentaban uno de los siguientes problemas: retraso del inicio del sueño, dificultades para mantener el sueño o despertar temprano (Thaxton y Patel, 2007; Hair y cols., 2008).

Estudios específicos

Tabla 44. Efectos del lorazepam y la zopiclona en el cansancio después de un TCE

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones D&B y PEDro	Métodos	Resultado
Li Pi Shan y Ashworth (2004) ECA Canadá PEDro=10 D&B=24	N=18 Se incluyó en el siguiente estudio a pacientes que habían sufrido un ictus o una lesión cerebral. Los pacientes se asignaron a uno de dos grupos: grupo de lorazepam (n=9), que recibió de 0 a 1 mg/día según las necesidades; grupo de zopiclona (n=9), que recibió de 3,75 a 7,5 mg/día según las necesidades. Los participantes decidieron cuánta medicación iban a recibir. Los medicamentos se administraron durante una semana y se invirtió el orden en la segunda semana.	No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos ni entre los fármacos en la duración del sueño, el estado de alerta, la sensación de despertarse renovado, la calidad del sueño, la profundidad del sueño ni la sensación de cansancio o los resultados del MMSE.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).
D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En un estudio aleatorizado, de grupos cruzados y doble ciego realizado por Li Pi Shan y Ashworth (2004), una serie de pacientes con ictus y TCE se dividieron en dos grupos. Para facilitar el sueño, un grupo recibió lorazepam por vía oral (0 a 1 mg/día según las necesidades) por la noche, mientras que el segundo grupo recibió zopiclona por vía oral (3,75 a 7,5 mg/día según las necesidades) por la noche. Al final del periodo de dos semanas, Li Pi Shan y Ashworth (2004) apenas observaron diferencias entre los dos grupos. No se hallaron diferencias en la duración del sueño de cada grupo. Tampoco se constataron diferencias en la calidad del sueño, la profundidad del sueño, la sensación de despertarse renovado ni el estado de alerta entre los dos tratamientos. Las puntuaciones de la función cognitiva en el Minixamen del estado mental (MMSE) no fueron significativamente diferentes entre los dos periodos.

Conclusión

Hay datos científicos de nivel 1, procedentes de un ECA, de que el lorazepam y la zopiclona son igualmente eficaces para aliviar los síntomas del insomnio después de una LCA.

El lorazepam y la zopiclona son eficaces para aliviar los síntomas de insomnio después de una LCA.

16.2. Midazolam

El midazolam y otras benzodiazepinas actúan reduciendo la actividad cerebral para permitir la relajación y el sueño. Se ha comprobado que el midazolam reduce la presión del líquido cefalorraquídeo en los pacientes sin lesiones de la masa intracraneal y disminuye el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno cerebral (McClelland y cols., 1995). También se ha demostrado que es eficaz para controlar las crisis convulsivas tras una lesión cerebral. En los capítulos 10 y 16 se recoge una exposición más detallada del midazolam.

Tabla 45. Efectos del midazolam en el tratamiento de las LCA agudas

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Sánchez-Izquierdo-Riera (1998) España ECA PEDro=5 D&B=17	N=100 Se aleatorizó a los pacientes para recibir una infusión continua de midazolam (0,1 mg/kg/h hasta un máximo de 0,35 mg/kg/h) o una infusión IV continua de propofol (1,5 mg/kg/h hasta un máximo de 6 mg/kg/h) o una infusión continua de midazolam (0,1 mg/kg/h hasta un máximo de 0,2 mg/kg/h) y propofol (1,5-3 mg/kg/h) si se precisaba una mayor sedación. Todos los pacientes recibieron además morfina. Se vigiló a los pacientes para determinar la sedación y las variables hemodinámicas y oximétricas.	Los tres tratamientos lograron una sedación semejante e incidencias similares de efectos adversos. No se observaron diferencias en la PIC, la PPC ni la saturación de oxígeno venosa yugular en los pacientes con traumatismo craneal. Las concentraciones séricas de triglicéridos fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con propofol, pero el tiempo hasta el despertar fue menor.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Papazian y cols. (1993) Francia Serie de pacientes D&B=12	N=12 Se administraron bolos de midazolam (0,15 mg/kg IV) a pacientes que habían sufrido un traumatismo craneal grave (GCS \leq 6). Se controlaron la PIC, la PAM y la PPC.	Se observaron reducciones significativas de la PAM (de 89 a 75 mm Hg, $p < 0,0001$) y de la PPC (de 71 a 55,8 mm Hg, $p < 0,0001$), pero no hubo cambios significativos en la PIC.
Davis y cols. (2001) EE.UU. Serie de pacientes D&B=10	N=219 Se revisaron los datos de los pacientes atendidos en dos instalaciones: el personal del centro del norte empleó 0,1 mg/kg por cada paciente intubado, mientras que el personal del centro del sur utilizó desde 0,1 mg/kg hasta 5 mg.	Se observó una relación significativa entre la dosis de midazolam y la hipotensión y la disminución de la presión arterial sistólica.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).
D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

Se ha señalado que las infusiones de midazolam y propofol inducen una sedación de calidad similar en los pacientes con traumatismo craneal grave, si bien el propofol se asoció a una elevada incidencia de hipertrigliceridemia (Sánchez-Izquierdo-Riera y cols., 1998). En los dos estudios que evaluaron el midazolam y la PIC, no se observaron diferencias significativas tras la administración de midazolam (Sánchez-Izquierdo-Riera y cols., 1998; Papazian y cols., 1993). Sin embargo, se notificó hipotensión significativa relacionada con las dosis más altas de midazolam (Davis y cols., 2001) y una disminución de la PAM que ocasionó un descenso de la PPC (sobre todo en los pacientes con una PIC inicial \leq 18 mm Hg) (Papazian y cols., 1993). En el estudio de Sánchez-Izquierdo-Riera y cols. (1998) se determinaron la PIC, la PPC y la PAM en todos los pacientes y no se constataron diferencias intergrupales. Sin embargo, no se comunicaron comparaciones con los valores basales, por lo que no queda claro si el midazolam produjo algún efecto negativo. Basándose en los datos actuales, debe controlarse la hipotensión como un posible efecto secundario durante la administración de midazolam.

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 2 de que el midazolam no afecta a la PIC, pero los datos son contradictorios acerca de su efecto sobre la PAM y la PPC.

Hay datos científicos de nivel 5 de que puede utilizarse midazolam intramuscular para detener las crisis convulsivas agudas.

El midazolam no afecta a la PIC, pero puede ocasionar hipotensión sistémica.

El midazolam intramuscular puede ser eficaz para detener las crisis convulsivas agudas.

17. ESTEROIDES

17.1. Corticosteroides

Se han utilizado numerosos corticosteroides en el tratamiento de las lesiones cerebrales, como dexametasona,

metilprednisolona, prednisolona, betametasona, cortisona, hidrocortisona, prednisona y triamcinolona (Alderson y Roberts, 2005). El uso de una variedad de fármacos tan amplia en grupos de pacientes diferentes ha dificultado el conocimiento de la eficacia de los corticosteroides. Esta dificultad se suma a la falta de información sobre el mecanismo de acción de los esteroides. Grumme y cols. (1995) han señalado que los estudios de laboratorio han mostrado una asociación de la reducción del peso del cerebro húmedo, la facilitación de la transmisión sináptica, la disminución de la peroxidación lipídica, una mejoría del flujo sanguíneo, la conservación de la distribución de electrolitos y la estabilización de la membrana con el uso de corticosteroides (Grumme y cols., 1995). Se cree que dichos beneficios pueden deberse a un descenso de la PIC y a la actividad neuroprotectora. Sin embargo, varios estudios también apuntan algunas limitaciones del uso de corticosteroides. Las lesiones focales parecen responder bien al tratamiento con corticosteroides, mientras que las lesiones cerebrales difusas y los hematomas son menos sensibles (Grumme y cols., 1995; Cooper y cols., 1979a).

Se han planteado dudas sobre la seguridad de los corticosteroides a raíz de varios ensayos a gran escala. Alderson y Roberts (1997) realizaron una revisión sistemática de las publicaciones sobre corticosteroides y concluyeron que se observó una mejoría del 1,8% en la mortalidad asociada al uso de corticosteroides (Alderson y Roberts, 1997). Sin embargo, el intervalo de confianza del 95% osciló entre una reducción de la mortalidad del 7,5% y un aumento del 0,7%. Esto no hizo más que acrecentar la incertidumbre acerca de la seguridad de los corticosteroides e impulsó la realización de un gran ensayo multicéntrico. Roberts y cols. (2004) estudiaron la utilización de corticosteroides en pacientes con lesión cerebral aguda; el objetivo era reclutar a 20.000 pacientes con TCE, pero tras la inclusión de 10.008 pacientes, resultó evidente que el uso de corticosteroides provocaba aumentos significativos de la mortalidad, por lo que se puso fin al estudio (Roberts y cols., 2004a).

Según la *American Association of Neurological Surgeons*, no se recomienda el uso de esteroides para mejorar los resultados o reducir la PIC y la metilprednisolona en

dosis altas se asocia a una mayor mortalidad, por lo que está contraindicada (Bratton y cols., 2007b). El EBIC afirma que no hay ninguna indicación establecida para el

uso de esteroides en el tratamiento de un traumatismo craneal agudo (Maas y cols., 1997).

Estudios específicos

Tabla 46. Efectos de los corticosteroides en el tratamiento de la hipertensión intracraneal y actividad neuroprotectora después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Roberts y cols. (2004) Internacional ECA PEDro=10 D&B=27	N=10.008 Se aleatorizó a los pacientes con traumatismo craneal (GCS \leq 14) cuyo médico no estaba seguro de si administrar metilprednisolona a un grupo de tratamiento (administración durante 48 h) o a un grupo de control. Se hizo un seguimiento de los pacientes a las 2 semanas para determinar la muerte y a los 6 meses para determinar la muerte o discapacidad.	En comparación con placebo, el riesgo de muerte fue mayor en el grupo tratado con corticosteroides (riesgo relativo: 1,18, $p=0,0001$). El incremento relativo de la mortalidad debida a los corticosteroides no varió en función de la gravedad de las lesiones ($p=0,22$) ni el tiempo transcurrido desde la lesión ($p=0,05$).
Grumme y cols. (1995) Alemania/ Austria ECA PEDro=9 D&B=19	N=396 Se aleatorizó a pacientes diagnosticados de traumatismo craneal a un grupo de tratamiento (200 mg de acetónido de triamcinolona en las 4 h siguientes al traumatismo, seguido de 3x40 mg/día IV durante 4 días y 3X20 mg/día durante otros 4 días) o a un grupo placebo. Los resultados se midieron usando la GOS en el momento del alta y 1 año después del traumatismo.	No se observaron diferencias significativas entre los grupos, aunque se observó una tendencia a obtener mejores resultados en el grupo de tratamiento. Se observó una diferencia significativa en el subgrupo de pacientes con una puntuación GCS<8 y lesiones focales en comparación con placebo ($p=0,0145$) cuando se compararon los resultados favorables.
Dearden y cols. (1986) Reino Unido ECA PEDro=4 D&B=19	N=130 Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal grave para recibir dexametasona (50 mg al ingreso, 100 mg los días 1, 2 y 3, 50 mg el día 4 y 25 mg el día 5) o placebo. Se determinaron la PIC y la puntuación GOS a los 6 meses.	Los pacientes del grupo placebo con una PIC >20 mm Hg mostraron resultados significativamente peores que los demás pacientes del grupo placebo ($p=0,0377$). No se observaron otras diferencias.
Gianotta y cols. (1984) EE.UU. ECA PEDro=7 D&B=20	N=88 Pacientes con una puntuación GCS \leq 8 seis horas después de sufrir un traumatismo craneal no penetrante recibieron succinato sódico de metilprednisolona en dosis altas (30 mg/kg cada 6 h x 2, después 25 mg cada 6 h x 6 y luego reducción progresiva durante 8 días), metilprednisolona en dosis bajas (1,5 mg/kg cada 6 horas x 2, después 25 mg cada 6 h x 6, y luego reducción progresiva durante 8 días) o placebo. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes a los 6 meses y se evaluaron según la GOS.	A los seis meses, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos. Tampoco hubo ninguna diferencia significativa en la morbilidad entre los grupos.
Braakman y cols. (1983) Países Bajos ECA PEDro=4 D&B=20	N=161 Se aleatorizó a los pacientes comatosos ingresados después de un traumatismo craneal no causado por arma de fuego para recibir dexametasona en dosis altas o placebo. Se utilizaron la supervivencia al cabo de un mes y las puntuaciones GOS a los 6 meses como evaluaciones de la eficacia.	No se observaron diferencias significativas en las tasas de supervivencia al cabo de un mes ni en las puntuaciones GOS a los 6 meses entre los grupos.
Saul y cols. (1981) EE.UU. ECA PEDro=4 D&B=16	N=100 Se administró metilprednisolona (5 mg/kg/día) o ningún fármaco a pacientes con traumatismo craneal grave (GCS<8). Se midió a diario la GCS durante la hospitalización y se utilizó la puntuación GOS a los 6 meses como resultado final.	No se observaron diferencias significativas entre la proporción de resultados "buenos" y "discapacidad" y los resultados "estado vegetativo" y "muerte" entre los grupos ($p=0,22$).

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Kaktis y cols. (1980) EE.UU. ECA PEDro=4 D&B=15	N=76 Adultos con traumatismos craneales que estaban comatosos en el momento del ingreso fueron asignados aleatoriamente a un grupo de dosis altas (dexametasona 24 mg/día), un grupo de dosis bajas (dexametasona 16 mg/día) o un grupo placebo. Se controlaron los niveles de PIC en incrementos de 6 horas durante 72 horas después de la lesión.	No se observaron diferencias significativas en la PIC entre los grupos en ningún momento durante las primeras 72 horas después de la lesión.
Cooper y cols. (1979) EE.UU. ECA PEDro=8 D&B=19	N=76 Pacientes con un grado 3-5 en la Escala del coma de Grady fueron estratificados atendiendo a la gravedad de las lesiones y después fueron divididos en grupos de tratamiento con dexametasona en dosis altas (96 mg/día), dexametasona en dosis bajas (16 mg/día) o placebo durante 6 días. El resultado se evaluó a los 6 meses después del tratamiento con un sistema de puntuación GOS.	No se apreció ninguna mejoría significativa en el resultado entre los grupos en cuanto a los resultados favorables a los 6 meses, los patrones de PIC ni las exploraciones neurológicas sucesivas en el hospital.
Watson y cols. (2004) EE.UU. Cohortes y controles D&B=15	N=404 Se incluyó a los pacientes que cumplían uno de los siguientes criterios: una contusión cortical visible en la TC; hematoma subdural, epidural o intracerebral; fractura craneal deprimida; herida penetrante en la cabeza; crisis convulsiva en las 24 h siguientes a la lesión; o puntuación GCS ≤ 10 (n=125). Después de controlar el riesgo de crisis convulsivas, se comparó la probabilidad de sufrir crisis postraumáticas tardías por primera y segunda vez entre los pacientes tratados con glucocorticoides y los que no recibían glucocorticoides.	Los pacientes tratados con glucocorticoides el día después del TCE tuvieron más probabilidades de presentar crisis tardías por primera vez que el resto ($p=0,04$, razón de riesgos instantáneos = 1,74). Los pacientes que recibieron glucocorticoides ≥ 2 días después de la lesión no presentaron asociaciones similares ($p=0,66$, RRI=0,77). La administración de glucocorticoides no se asoció a la aparición de crisis tardías una segunda vez en ningún grupo.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

A raíz de una serie de estudios no concluyentes sobre la eficacia y la seguridad del uso de corticosteroides, en 1999 se inició una gran colaboración aleatorizada multinacional para evaluar la administración precoz de metilprednisolona (Roberts y cols., 2004b). En el ensayo CRASH (*Corticosteroid Randomization After Severe Head Injury*), se pretendía reclutar 20.000 pacientes para conseguir una potencia estadística mínima del 90%. Tras la asignación aleatoria de 10.008 pacientes, se puso fin al ensayo. De los 4985 pacientes asignados al grupo de tratamiento con corticosteroides, 1052 fallecieron en menos de 2 semanas, en comparación con 893 de los 4979 pacientes del grupo placebo. Este estudio indicó un riesgo relativo de muerte de 1,8 en el grupo tratado con esteroides ($p=0,0001$). Un análisis adicional no mostró diferencias en cuanto a los resultados entre los 8 subgrupos de TC ni entre los pacientes con lesión extracraneal grave y el resto. Los autores también llevaron a cabo una revisión sistemática y un metanálisis de los estudios existentes en los que se habían administrado corticosteroides a pacientes con traumatismos craneales. Antes del ensayo CRASH, se observó un

riesgo relativo de muerte de 0,96 en el grupo tratado con corticosteroides. Cuando se añadieron los pacientes del ensayo CRASH, el riesgo relativo pasó a ser de 1,12. A partir de los resultados de este gran ensayo multinacional, los autores concluyeron que no deben utilizarse corticosteroides en el tratamiento de los traumatismos craneales, con independencia de su gravedad (Roberts y cols., 2004).

Otros dos estudios evaluaron la metilprednisolona en el tratamiento de las LCA. Giannotta y cols. (1984) llevaron a cabo un ECA en pacientes con una puntuación GCS ≤ 8 tratados con metilprednisolona. Se dividió a los pacientes en grupos de dosis altas, dosis bajas o placebo. Los pacientes fueron evaluados después a los 6 meses con el sistema de clasificación GOS. No se comunicaron diferencias en las tasas de mortalidad entre los grupos. A continuación, los autores combinaron los grupos de dosis bajas y de placebo y realizaron más análisis. Comprobaron que los pacientes menores de 40 años del grupo de dosis altas mostraron descensos significativos de la mortalidad en comparación con el grupo de dosis bajas/placebo. Sin embargo, no detectaron diferencias significativas entre

estos grupos en cuanto a los resultados positivos. Aun teniendo en cuenta la disminución de la mortalidad, los autores señalan que una reducción de la mortalidad que no se acompañe de una reducción de la morbilidad podría no ser valiosa (Giannotta y a., 1984). En otro ECA, un grupo de pacientes recibió metilprednisolona, mientras que el otro grupo no recibió medicación alguna. Los resultados indican que no hubo diferencias entre los dos grupos en las puntuaciones GOS a los 6 meses (Saul y cols., 1981).

Grumme y cols. (1995) llevaron a cabo un ECA en Alemania y Austria en el cual se evaluaron las puntuaciones GOS un año después de la lesión en pacientes tratados con triamcinolona, un corticosteroide sintético. Aunque no se observó ningún efecto global entre los grupos, se realizó un análisis adicional en subgrupos de pacientes. Se constató un incremento significativo de los resultados beneficiosos en los pacientes que tenían una puntuación GCS <8 y una lesión focal. Los autores sugieren que, teniendo en cuenta estos datos, los pacientes con una puntuación GCS <8 y una lesión focal podrían beneficiarse de la administración de esteroides inmediatamente después de la lesión (Grumme y cols., 1995).

Se identificaron cuatro ensayos aleatorizados que evaluaron el uso de dexametasona en las LCA. Dearden y cols., (1986a) evaluaron a pacientes con traumatismos craneales ingresados de forma consecutiva que fueron tratados con dexametasona. Observaron que los pacientes que tenían una PIC >20 mm Hg mostraron resultados significativamente peores en las puntuaciones GOS a los 6 meses. Braakman y cols. (1983) no encontraron diferencias entre los pacientes tratados con dexametasona en comparación con placebo en cuanto a las tasas de supervivencia al cabo de un mes ni en las puntuaciones GOS a los 6 meses. Por otra parte, Cooper y cols. (1979b) realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado de los efectos de la dexametasona en los resultados de los pacientes con traumatismos craneales graves. Se dividió a los pacientes en tres grupos y no se observó ninguna diferencia significativa en los resultados. Los autores llevaron a cabo varias autopsias e indicaron que, a menudo, los pacientes diagnosticados inicialmente de lesiones focales presentaban en realidad lesiones difusas que no podían corregirse con corticosteroides. Por último, en un estudio que evaluó los efectos de dexametasona en dosis bajas (16 mg/día) y en dosis altas (14 mg/día) sobre los valores de PIC en pacientes con lesiones cerebrales, no se apreciaron diferencias en la PIC en ningún momento durante el periodo de seguimiento de 72 horas (Kaktis y Pitts, 1980).

Watson y cols. (2004) realizaron un estudio controlado de cohortes para comparar el riesgo de aparición de crisis postraumáticas entre los pacientes que recibieron cualquier forma de tratamiento con glucocorticoides (98% dexametasona, 2,4% prednisona, 1,6% metilprednisolona, 1,6% hidrocortisona) y los tratados sin corticosteroides. La información de los pacientes se obtuvo de una base de datos adquirida en otro estudio sobre la prevención de las crisis postraumáticas con fenitoína. Los criterios de inclu-

sión permitían la participación de pacientes que presentasen una sola complicación de una lista, por lo que se obtuvo un grupo diverso de pacientes con TCE. Observaron que los pacientes que recibían tratamiento con glucocorticoides el primer día después de la lesión tenían un mayor riesgo de sufrir crisis convulsivas tardías por primera vez, en comparación con los pacientes que no recibían ningún tratamiento. Tampoco se apreció ninguna mejoría en los pacientes tratados con glucocorticoides después del primer día. Los autores señalan que estos datos corroboran el argumento en contra del uso sistemático de corticosteroides en los pacientes con TCE.

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 1 de que la metilprednisolona aumenta la tasa de mortalidad en los pacientes con LCA y no debe utilizarse.

Hay datos científicos de nivel 2 de que la triamcinolona puede mejorar los resultados en los pacientes con una GCS <8 y una lesión focal.

Hay datos científicos de nivel 1 de que la dexametasona no mejora las cifras de PIC y puede empeorar los resultados en los pacientes con una PIC >20 mm Hg.

Hay datos científicos de nivel 3 de que la administración de glucocorticoides puede aumentar el riesgo de presentar crisis convulsivas tardías por primera vez.

La metilprednisolona aumenta las tasas de mortalidad en los pacientes con LCA, por lo que no debe utilizarse.

La triamcinolona puede mejorar los resultados en los pacientes con una puntuación GCS <8 y una lesión focal.

La dexametasona no mejora las cifras de PIC y puede empeorar los resultados en los pacientes con una PIC >20 mm Hg.

La administración de glucocorticoides puede aumentar el riesgo de presentar crisis convulsivas tardías por primera vez.

Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 1 de que la administración de opiáceos en bolo produjo un aumento de la PIC; sin embargo, los datos relativos a los efectos de la infusión de opiáceos sobre la PIC son contradictorios.

Hay datos científicos de nivel 2 de que el remifentanilo consigue un despertar más rápido que la sedación a base de hipnóticos.

Hay datos científicos de nivel 1 de que la fenitoína y la carbamazepina tienen efectos negativos sobre el rendimiento cognitivo, sobre todo en las tareas con componentes motores y de velocidad.

Hay datos científicos de nivel 4 de que la carbamazepina mejora el control de las crisis convulsivas, al tiempo que es menos perjudicial para la función cognitiva y el comportamiento que otros antiepilépticos.

Hay datos científicos de nivel 4 de que la carbamazepina disminuye la incidencia de comportamientos agresivos después de un TCE.

Hay datos científicos de nivel 5 de que puede utilizarse midazolam intramuscular para detener las crisis convulsivas agudas.

Hay datos científicos de nivel 1 de que la fenitoína administrada durante la primera semana tras la lesión reduce la incidencia de crisis convulsivas precoces.

Hay datos científicos de nivel 2 de que la fenitoína puede ser eficaz para reducir el riesgo de crisis convulsivas tardías.

Hay datos científicos de nivel 2 que indican que el fenobarbital administrado tras una LCA no reduce el riesgo de crisis convulsivas tardías.

Hay datos científicos de nivel 4 de que el valproato disminuye la incidencia de comportamientos agresivos después de un TCE.

Hay datos científicos de nivel 5 de que el ácido valproico disminuye la incidencia de comportamientos agresivos.

Hay pocos datos científicos de nivel 5, procedentes de dos estudios de casos, que indican que la lamotrigina ayuda a reducir los comportamientos impropios después de un TCE. Se precisan más investigaciones, con un mayor número de sujetos, para validar estos resultados.

Hay datos científicos de nivel 4 de que la cerebrolina, un medicamento neurotrófico y neuroprotector, puede mejorar la evolución y el rendimiento cognitivo después de una lesión cerebral; sin embargo, son necesarios ensayos controlados para seguir investigando esta posibilidad.

Hay datos científicos de nivel 1, basados en un único ECA, de que el donepezilo mejora la atención y la memoria a corto plazo.

Hay datos científicos de nivel 4 que indican que el donepezilo es eficaz para mejorar la memoria después de una LCA.

Hay datos científicos de nivel 1, basados en un solo ECA, de que la fisostigmina mejora la memoria en los varones con lesión cerebral.

Hay datos científicos de nivel 5, obtenidos en un caso clínico, de que la fisostigmina combinada con un programa de ejercitación de la memoria produce una mejoría clínicamente significativa de la memoria, pero no modifica significativamente la atención, la concentración, la flexibilidad cognitiva ni la velocidad motora.

Existen datos contradictorios sobre la eficacia de la sertralina en el tratamiento de la depresión mayor secundaria a un TCE.

Hay datos científicos de nivel 2 de que el citalopram ayuda a reducir la depresión tras una LCA.

Hay datos científicos de nivel 4 de que el citalopram y la carbamazepina pueden ser eficaces en el tratamiento de la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo.

Hay datos científicos de nivel 2 que indican que la administración de desipramina ayuda a mejorar el estado de ánimo y la depresión.

Hay datos científicos de nivel 4 de que el clorhidrato de sertralina y la amitriptilina disminuyen la incidencia de comportamientos agresivos.

Hay datos científicos de nivel 5 que indican que un fármaco antimaniaco (carbonato de litio) reduce el comportamiento agresivo/agitado después de un TCE.

Hay datos científicos de nivel 4 (obtenidos en un pequeño estudio) de que la quetiapina reduce el comportamiento agresivo.

Hay datos científicos de nivel 4, procedentes de un estudio, que indican que la ziprasidona contribuye a controlar el comportamiento agresivo después de un TCE.

Hay datos científicos de nivel 4 de que el haloperidol no tiene efectos negativos sobre el éxito de la rehabilitación.

Hay datos científicos de nivel 4 de que la administración de droperidol en dosis únicas tranquiliza a los pacientes agitados con lesiones cerebrales con más rapidez que otros fármacos.

Hay datos científicos de nivel 4 de que los bloqueos nerviosos con fenol reducen las contracturas y la espasticidad de los músculos flexores del codo, la muñeca y los dedos durante 5 meses después de la inyección.

Hay datos científicos de nivel 4 de que el baclofeno oral mejora la espasticidad de las extremidades inferiores pero no de las superiores.

Hay datos científicos de nivel 1, basados en un único ECA, de que la tizanidina oral mejora la espasticidad de las extremidades inferiores y superiores en comparación con placebo.

Hay datos científicos de nivel 2, basados en un estudio de cohortes, y datos científicos de nivel 4, procedentes de 3 estudios, de que las inyecciones de toxina botulínica de tipo A pueden ser eficaces para el tratamiento de la espasticidad localizada secundaria a una LCA.

Un ECA reveló que los dos grupos de pacientes tratados con inyecciones de toxina botulínica de tipo A presentaron una menor espasticidad, con independencia de la técnica de administración del fármaco.

Hay datos científicos de nivel 1, basados en un único ECA, de que las inyecciones intratecales de baclofeno en bolo producen reducciones breves (de hasta 6 horas) de la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores.

Hay datos científicos de nivel 4 de que la administración intratecal prolongada de baclofeno da lugar a una reducción más duradera (tres meses y un año) de la espasticidad de las extremidades superiores e inferiores secundaria a una LCA.

Hay datos científicos de nivel 4, basados en un único estudio, de que el baclofeno intratecal produce una mejoría breve de la ejecución de la marcha, en especial la velocidad de la marcha, la longitud de la zancada y la anchura del paso.

Existen datos contradictorios con respecto a la superioridad del pentobarbital sobre las medidas terapéuticas convencionales para la PIC.

Hay datos científicos de nivel 2 de que no existen diferencias entre el tiopental y el pentobarbital en el control de la hipertensión intracraneal.

Hay datos científicos de nivel 2 de que el pentobarbital no es mejor que el manitol para controlar la hipertensión intracraneal.

Hay datos científicos de nivel 4 de que el tratamiento con barbitúricos puede causar leucopenia reversible, granulocitopenia e hipotensión sistémica.

Hay datos científicos de nivel 4, basados en un único estudio, de que un tratamiento combinado con barbitúricos e hipotermia puede deparar mejores resultados clínicos durante un año después de la lesión.

Hay datos científicos de nivel 2 de que el etidronato (EHDP) reduce la aparición de osificación heterotópica en los pacientes con traumatismos craneales graves.

Hay datos científicos de nivel 1 de que el tratamiento con dexanabinol no logra una mejoría aguda de la PIC ni beneficios clínicos a largo plazo después de una LCA.

Hay datos científicos de nivel 1 de que el pindolol disminuye la agresividad después de una lesión cerebral.

Hay datos científicos de nivel 1, procedentes de dos ECA, de que el propranolol reduce los síntomas de agitación después de una lesión cerebral.

Hay datos científicos de nivel 1 de que el lactato sódico es más eficaz que el manitol para el tratamiento de las elevaciones agudas de la PIC.

Hay datos científicos de nivel 2 de que el manitol en dosis altas es superior al manitol en dosis convencionales para mejorar las tasas de mortalidad y los resultados clínicos.

Hay datos científicos de nivel 2 de que la administración precoz de manitol fuera del hospital no afecta negativamente a la presión arterial.

Hay datos científicos de nivel 4 de que el manitol es eficaz para disminuir la hipertensión intracraneal solo cuando los valores iniciales de PIC son elevados.

Hay datos científicos de nivel 1 de que la amantadina puede mejorar el nivel de conciencia y la función cognitiva en pacientes en diversas fases del coma.

Hay datos científicos de nivel 3 de que la amantadina facilita la recuperación después un traumatismo craneoencefálico.

Hay datos científicos de nivel 4, basados en las conclusiones de una intervención de un solo grupo, de que la amantadina contribuye a mejorar la función ejecutiva, si bien no ayuda a mejorar la memoria ni los déficit de atención.

Hay datos científicos de nivel 2 de que la amantadina no ayudó a mejorar el comportamiento después de una lesión cerebral.

Hay datos científicos de nivel 4 de que los fármacos potenciadores de la dopamina facilitan la recuperación después de un traumatismo craneoencefálico.

Hay datos contradictorios basados en dos ECA que respaldan el uso de bromocriptina para mejorar la función cognitiva.

Hay datos científicos de nivel 4 de que la bromocriptina mejora todos los déficit de motivación excepto el estado de ánimo.

Hay datos científicos de nivel 5, procedentes de un estudio observacional, de que la bromocriptina mejora significativamente el deterioro de la memoria.

Hay datos científicos de nivel 1, basados en tres ECA, de que la administración de dexametasona inhibe la producción endógena de glucocorticoides y no tiene efectos probados sobre la recuperación después de una lesión cerebral.

Hay datos científicos de nivel 4 de que un antiandrógeno y el asesoramiento reducen el comportamiento sexual agresivo.

Hay datos científicos de nivel 1 de que la progesterona mejora las puntuaciones GOS y FIM modificada y reduce las tasas de mortalidad en los pacientes con LCA.

Hay datos contradictorios con respecto a la eficacia de la administración de metilfenidato después de una lesión cerebral para mejorar el rendimiento cognitivo.

Hay datos científicos de nivel 2, basados en un estudio de cohortes, de que el metilfenidato no mejora el ciclo de sueño-vigilia de los pacientes que han sufrido un TCE.

A tenor de dos ECA pequeños y contradictorios, no existen datos científicos concluyentes de que las intervenciones con metilfenidato mejoren la función cognitiva y conductual en los niños después de una lesión cerebral adquirida.

Hay datos científicos de nivel 1, basados en un ECA, de que el modafinilo no resulta eficaz para tratar el cansancio ni la somnolencia diurna excesiva después de una LCA.

Hay datos científicos de nivel 2 de que el propofol ayuda a reducir la PIC y la necesidad de otras intervenciones sedantes y sobre la PIC cuando se utiliza junto con morfina.

Hay datos científicos de nivel 1, procedentes de un ECA, de que el lorazepam y la zopiclona son igualmente eficaces para aliviar los síntomas del insomnio después de una LCA.

Hay datos científicos de nivel 2 de que el midazolam no afecta a la PIC, pero los datos son contradictorios acerca de su efecto sobre la PAM y la PPC.

Hay datos científicos de nivel 5 de que puede utilizarse midazolam intramuscular para detener las crisis convulsivas agudas.

Hay datos científicos de nivel 1 de que la metilprednisolona aumenta la tasa de mortalidad en los pacientes con LCA y no debe utilizarse.

Hay datos científicos de nivel 2 de que la triamcinolona puede mejorar los resultados en los pacientes con una GCS <8 y una lesión focal.

Hay datos científicos de nivel 1 de que la dexametasona no mejora las cifras de PIC y puede empeorar los resultados en los pacientes con una PIC >20 mm Hg.

Hay datos científicos de nivel 3 de que la administración de glucocorticoides puede aumentar el riesgo de presentar crisis convulsivas tardías por primera vez.

BIBLIOGRAFÍA

- Task force of the American Association of Neurological Surgeons and Joint Section in Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the management of severe head injury (1995). Brain Trauma Foundation [On-line]. Available: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3794&nbr=003020&string=3020
- Adembri, C., Venturi, L., & Pellegrini-Giampietro, D. E. (2007). Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug Rev.*, 13, 333-351.
- Al-Adawi, S., Burke, D. T., & Dorvlo, A. S. (2006). The effect of methylphenidate on the sleep-wake cycle of brain-injured patients undergoing rehabilitation. *Sleep Med*, 7, 287-291.
- Alderson, P. & Roberts, I. (1997). Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 314, 1855-1859.
- Alderson, P. & Roberts, I. (2005). Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD000196.
- Alvarez, X. A., Sampedro, C., Perez, P., Laredo, M., Couceiro, V., Hernandez, A. et al. (2003). Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: an exploratory study. *Int. Clin Psychopharmacol.*, 18, 271-278.
- Ashford, S. & Turner-Stokes, L. (2009). Management of shoulder and proximal upper limb spasticity using botulinum toxin and concurrent therapy interventions: a preliminary analysis of goals and outcomes. *Disabil. Rehabil.*, 31, 220-226.
- Ashman, T. A., Cantor, J. B., Gordon, W. A., Spielman, L., Flanagan, S., Ginsberg, A. et al. (2009). A randomized controlled trial of sertraline for the treatment of depression in persons with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 90, 733-740.
- Azouvi, P., Jokic, C., Attal, N., Denys, P., Markabi, S., & Bussel, B. (1999). Carbamazepine in agitation and aggressive behaviour following severe closed-head injury: results of an open trial. *Brain Inj*, 13, 797-804.
- Battison, C., Andrews, P. J., Graham, C., & Petty, T. (2005). Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med*, 33, 196-202.
- Becker, R., Alberti, O., & Bauer, B. L. (1997). Continuous intrathecal baclofen infusion in severe spasticity after traumatic or hypoxic brain injury. *J Neurol*, 244, 160-166.
- Bellus, S. B., Stewart, D., Vergo, J. G., Kost, P. P., Grace, J., & Barkstrom, S. R. (1996). The use of lithium in the treatment of aggressive behaviours with two brain-injured individuals in a state psychiatric hospital. *Brain Inj*, 10, 849-860.
- Braakman, R., Schouten, H. J., Blaauw-van, D. M., & Minderhoud, J. M. (1983). Megadose steroids in severe head injury. Results of a prospective double-blind clinical trial. *J. Neurosurg.*, 58, 326-330.
- Bratton, S. L., Chestnut, R. M., Ghajar, J., Connell Hammond, F. F., Harris, O. A., Hartl, R. et al. (2007a). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, analgesics, and sedatives. *J. Neurotrauma*, 24 Suppl 1, S71-S76.
- Bratton, S. L., Chestnut, R. M., Ghajar, J., Connell Hammond, F. F., Harris, O. A., Hartl, R. et al. (2007b). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XV. Steroids. *J. Neurotrauma*, 24 Suppl 1, S91-S95.
- Brooke, M. M., Patterson, D. R., Questad, K. A., Cardenas, D., & Farrel-Roberts, L. (1992). The treatment of agitation during initial hospitalization after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 73, 917-921.
- Cardenas, D. D., McLean, A., Jr., Farrell-Roberts, L., Baker, L., Brooke, M., & Haselkorn, J. (1994). Oral physostigmine and impaired memory in adults with brain injury. *Brain Inj*, 8, 579-587.
- Chahine, L. M. & Chemali, Z. (2006). Du rire aux larmes: pathological laughing and crying in patients with traumatic brain injury and treatment with lamotrigine. *Epilepsy Behav.*, 8, 610-615.
- Chatham Showalter, P. E. & Kimmel, D. N. (2000). Agitated symptom response to divalproex following acute brain injury. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 12, 395-397.
- Citta-Pietrolungo, T. J., Alexander, M. A., & Steg, N. L. (1992). Early detection of heterotopic ossification in young patients with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 73, 258-262.
- Cooper, P. R., Moody, S., Clark, W. K., Kirkpatrick, J., Maravilla, K., Gould, A. L. et al. (1979). Dexamethasone and severe head injury. A prospective double-blind study. *J. Neurosurg.*, 51, 307-316.
- Cruz, J., Minoja, G., & Okuchi, K. (2001). Improving clinical outcomes from acute subdural hematomas with the emergency preoperative administration of high doses of mannitol: a randomized trial. *Neurosurgery*, 49, 864-871.
- Cruz, J., Minoja, G., & Okuchi, K. (2002). Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with abnormal pupillary widening: a randomized trial. *Neurosurgery*, 51, 628-637.
- Cruz, J., Minoja, G., Okuchi, K., & Facco, E. (2004). Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow Coma Scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial. *J Neurosurg*, 100, 376-383.
- Dario, A., Di Stefano, M. G., Grossi, A., Casagrande, F., & Bono, G. (2002). Long-term intrathecal Baclofen infusion in supraspinal spasticity of adulthood. *Acta Neurol Scand*, 105, 83-87.
- Davis, D. P., Kimbro, T. A., & Vilke, G. M. (2001). The use of midazolam for prehospital rapid-sequence intubation may be associated with a dose-related increase in hypotension. *Prehosp. Emerg. Care*, 5, 163-168.
- de Nadal, M., Munar, F., Poca, M. A., Sahuquillo, J., Garnacho, A., & Rossello, J. (2000). Cerebral hemodynamic effects of morphine and fentanyl in patients with

- severe head injury: absence of correlation to cerebral autoregulation. *Anesthesiology*, 92, 11-19.
- Dearden, N. M., Gibson, J. S., McDowall, D. G., Gibson, R. M., & Cameron, M. M. (1986a). Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *J Neurosurg*, 64, 81-88.
 - Dearden, N. M., Gibson, J. S., McDowall, D. G., Gibson, R. M., & Cameron, M. M. (1986b). Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *J. Neurosurg.*, 64, 81-88.
 - Dikmen, S. S., Temkin, N. R., Miller, B., Machamer, J., & Winn, H. R. (1991). Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of posttraumatic seizures. *JAMA*, 265, 1271-1277.
 - Dobkin, B. H. & Hanlon, R. (1993). Dopamine agonist treatment of antegrade amnesia from a mediobasal forebrain injury. *Ann. Neurol*, 33, 313-316.
 - Downs, S. H. & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol. Community Health*, 52, 377-384.
 - Doyle, J. A., Davis, D. P., & Hoyt, D. B. (2001). The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma*, 50, 367-383.
 - Eisenberg, H. M., Frankowski, R. F., Contant, C. F., Marshall, L. F., & Walker, M. D. (1988). High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg*, 69, 15-23.
 - Emory, L., Cole, C., & Meyer, W. (1995). Use of Depo-Provera to control sexual aggression in person with traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 10, 47-58.
 - Engelhard, K., Reeker, W., Kochs, E., & Werner, C. (2004). Effect of remifentanyl on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in patients with head trauma. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 48, 396-399.
 - Eshhar, N., Striem, S., Kohen, R., Tirosh, O., & Biegon, A. (1995). Neuroprotective and antioxidant activities of HU-211, a novel NMDA receptor antagonist. *Eur. J Pharmacol.*, 283, 19-29.
 - Fanconi, S., Kloti, J., Meuli, M., Zaugg, H., & Zachmann, M. (1988). Dexamethasone therapy and endogenous cortisol production in severe pediatric head injury. *Intensive Care Med*, 14, 163-166.
 - Fann, J. R., Uomoto, J. M., & Katon, W. J. (2000). Sertraline in the treatment of major depression following mild traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 12, 226-232.
 - Farling, P. A., Johnston, J. R., & Coppel, D. L. (1989). Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care. A preliminary report. *Anaesthesia*, 44, 222-226.
 - Feigenbaum, J. J., Bergmann, F., Richmond, S. A., Mechoulam, R., Nadler, V., Kloog, Y. et al. (1989). Nonpsychotropic cannabinoid acts as a functional N-methyl-D-aspartate receptor blocker. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 86, 9584-9587.
 - Ferguson, P. L., Smith, G. M., Wannamaker, B. B., Thurman, D. J., Pickelsimer, E. E., & Selassie, A. W. (2009). A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. *Epilepsia*.
 - Finerman, G. A. & Stover, S. L. (1981). Heterotopic ossification following hip replacement or spinal cord injury. Two clinical studies with EHDP. *Metab Bone Dis Relat Res.*, 3, 337-342.
 - Fock, J., Galea, M. P., Stillman, B. C., Rawicki, B., & Clark, M. (2004). Functional outcome following Botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury. *Brain Inj*, 18, 57-63.
 - Francisco, G. E., Boake, C., & Vaughn, A. (2002). Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques. *Am. J Phys. Med Rehabil.*, 81, 355-363.
 - Francisco, G. E., Hu, M. M., Boake, C., & Ivanhoe, C. B. (2005). Efficacy of early use of intrathecal baclofen therapy for treating spastic hypertonia due to acquired brain injury. *Brain Inj*, 19, 359-364.
 - Francois, B., Vacher, P., Roustan, J., Salle, J. Y., Vidal, J., Moreau, J. J. et al. (2001). Intrathecal baclofen after traumatic brain injury: early treatment using a new technique to prevent spasticity. *J Trauma*, 50, 158-161.
 - Francony, G., Fauvage, B., Falcon, D., Canet, C., Dilou, H., Lavagne, P. et al. (2008). Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med.*, 36, 795-800.
 - Fried, R. C., Dickerson, R. N., Guenter, P. A., Stein, T. P., Gennarelli, T. A., Dempsey, D. T. et al. (1989). Barbiturate therapy reduces nitrogen excretion in acute head injury. *J Trauma*, 29, 1558-1564.
 - Gao, K. & Calabrese, J. R. (2005). Newer treatment studies for bipolar depression. *Bipolar. Disord.*, 7 Suppl 5, 13-23.
 - Garland, D. E. (1991). A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop Relat Res.*, 13-29.
 - Garland, D. E., Alday, B., Venos, K. G., & Vogt, J. C. (1983). Diphosphonate treatment for heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Clin Orthop Relat Res.*, 197-200.
 - Garland, D. E., Lilling, M., & Keenan, M. A. (1984). Percutaneous phenol blocks to motor points of spastic forearm muscles in head-injured adults. *Arch Phys Med Rehabil*, 65, 243-245.
 - Geraciotti, T. D., Jr. (1994). Valproic acid treatment of episodic explosiveness related to brain injury. *J Clin. Psychiatry*, 55, 416-417.
 - Giannotta, S. L., Weiss, M. H., Apuzzo, M. L., & Martin, E. (1984). High dose glucocorticoids in the management of severe head injury. *Neurosurgery*, 15, 497-501.
 - Glenn, M. B. (1998). Methylphenidate for cognitive and behavioral dysfunction after traumatic brain injury. *J. Head Trauma Rehabil.*, 13, 87-90.
 - Glenn, M. B., Wroblewski, B., Parziale, J., Levine, L., Whyte, J., & Rosenthal, M. (1989). Lithium carbonate

- for aggressive behavior or affective instability in ten brain-injured patients. *Am.J Phys.Med Rehabil*, 68, 221-226.
- Glotzner, F. L., Haubitz, I., Miltner, F., Kapp, G., & Pflughaupt, K. W. (1983). [Seizure prevention using carbamazepine following severe brain injuries]. *Neurochirurgia (Stuttg)*, 26, 66-79.
 - Gracies, J. M., Elovic, E., McGuire, J., & Simpson, D. M. (1997). Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part I: Local treatments. *Muscle Nerve Suppl*, 6, S61-S91.
 - Gracies, J. M., Nance, P., Elovic, E., McGuire, J., & Simpson, D. M. (1997). Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: General and regional treatments. *Muscle Nerve Suppl*, 6, S92-120.
 - Green, L. B., Hornyak, J. E., & Hurvitz, E. A. (2004). Amantadine in pediatric patients with traumatic brain injury: a retrospective, case-controlled study. *Am.J Phys.Med Rehabil*, 83, 893-897.
 - Greendyke, R. M. & Kanter, D. R. (1986). Therapeutic effects of pindolol on behavioral disturbances associated with organic brain disease: a double-blind study. *J Clin.Psychiatry*, 47, 423-426.
 - Greendyke, R. M., Kanter, D. R., Schuster, D. B., Vers-treate, S., & Wootton, J. (1986). Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease. A double-blind crossover, placebo-controlled study. *J Nerv.Ment.Dis.*, 174, 290-294.
 - Groswasser, Z., Cohen, M., & Keren, O. (1998). Female TBI patients recover better than males. *Brain Inj.*, 12, 805-808.
 - Grumme, T., Baethmann, A., Kolodziejczyk, D., Krimmer, J., Fischer, M., von Eisenhart, R. B. et al. (1995). Treatment of patients with severe head injury by triamcinolone: a prospective, controlled multicenter clinical trial of 396 cases. *Res.Exp.Med.(Berl)*, 195, 217-229.
 - Hair, P. I., McCormack, P. L., & Curran, M. P. (2008). Eszopiclone: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs*, 68, 1415-1434.
 - Hartl, R., Bardt, T. F., Kiening, K. L., Sarrafzadeh, A. S., Schneider, G. H., & Unterberg, A. W. (1997). Mannitol decreases ICP but does not improve brain-tissue pO₂ in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir.Suppl*, 70, 40-42.
 - Horn, T. S., Yablon, S. A., & Stokic, D. S. (2005). Effect of intrathecal baclofen bolus injection on temporospatial gait characteristics in patients with acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 86, 1127-1133.
 - Hornyak, J. E., Nelson, V. S., & Hurvitz, E. A. (1997). The use of methylphenidate in paediatric traumatic brain injury. *Pediatr.Rehabil*, 1, 15-17.
 - Hughes, S., Colantonio, A., Santaguida, P. L., & Paton, T. (2005). Amantadine to enhance readiness for rehabilitation following severe traumatic brain injury. *Brain Inj.*, 19, 1197-1206.
 - Ichai, C., Armando, G., Orban, J. C., Berthier, F., Rami, L., Samat-Long, C. et al. (2009). Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med.*, 35, 471-479.
 - Jankovic, J. & Brin, M. F. (1991). Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med*, 324, 1186-1194.
 - Jha, A., Weintraub, A., Allshouse, A., Morey, C., Cusick, C., Kittelson, J. et al. (2008). A randomized trial of modafinil for the treatment of fatigue and excessive daytime sleepiness in individuals with chronic traumatic brain injury. *J.Head Trauma Rehabil.*, 23, 52-63.
 - Jorge, R. E., Robinson, R. G., Moser, D., Tateno, A., Crespo-Facorro, B., & Arndt, S. (2004). Major depression following traumatic brain injury. *Arch Gen.Psychiatry*, 61, 42-50.
 - Jorge, R. E., Robinson, R. G., Starkstein, S. E., & Arndt, S. V. (1994). Influence of major depression on 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *J.Neurosurg.*, 81, 726-733.
 - Kaktis, J. V. & Pitts, L. H. (1980). Complications associated with use of megadose corticosteroids in head-injured adults. *J.Neurosurg.Nurs.*, 12, 166-171.
 - Kant, R., Smith-Seemiller, L., & Zeiler, D. (1998). Treatment of aggression and irritability after head injury. *Brain Inj*, 12, 661-666.
 - Karabinis, A., Mandragos, K., Stergiopoulos, S., Komnos, A., Soukup, J., Speelberg, B. et al. (2004). Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomized, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care*, 8, R268-R280.
 - Katz, R. T., Dewald, J. P., & Schmit, B. D. (2000). Spasticity. In R.L.Braddom (Ed.), *Physical medicine and rehabilitation* (Second edition ed., pp. 592-615). Toronto: Saunders Company.
 - Keenan, M. A., Tomas, E. S., Stone, L., & Gersten, L. M. (1990). Percutaneous phenol block of the musculocutaneous nerve to control elbow flexor spasticity. *J.Hand Surg.[Am.]*, 15, 340-346.
 - Kelly, D. F., Goodale, D. B., Williams, J., Herr, D. L., Chappell, E. T., Rosner, M. J. et al. (1999). Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg*, 90, 1042-1052.
 - Kempton, S., Vance, A., Maruff, P., Luk, E., Costin, J., & Pantelis, C. (1999). Executive function and attention deficit hyperactivity disorder: stimulant medication and better executive function performance in children. *Psychol.Med*, 29, 527-538.
 - Kim, E. (2002). Agitation, aggression, and disinhibition syndromes after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*, 17, 297-310.
 - Kim, E. & Bijlani, M. (2006). A pilot study of quetiapine treatment of aggression due to traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 18, 547-549.
 - Kim, H., Colantonio, A., Deber, R., & Vernich, L. (2006). Discharge destination from acute care after traumatic brain injury. *Can J Neurol Sci*, 33, 48-52.

- Kjaersgaard-Anderson, P. & Schmid, S. A. (1986). Indomethacin for prevention of ectopic calcification after hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*, 57, 12-14.
- Kline, A. E., Massucci, J. L., Marion, D. W., & Dixon, C. E. (2002). Attenuation of working memory and spatial acquisition deficits after a delayed and chronic bromocriptine treatment regimen in rats subjected to traumatic brain injury by controlled cortical impact. *J Neurotrauma*, 19, 415-425.
- Kloti, J., Fanconi, S., Zachmann, M., & Zaugg, H. (1987). Dexamethasone therapy and cortisol excretion in severe pediatric head injury. *Childs Nerv.Syst.*, 3, 103-105.
- Knoller, N., Levi, L., Shoshan, I., Reichenthal, E., Razon, N., Rappaport, Z. H. et al. (2002). Dexanabinol (HU-211) in the treatment of severe closed head injury: a randomized, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Crit Care Med*, 30, 548-554.
- Kraus, J. E. & Sheitman, B. B. (2005). Clozapine reduces violent behavior in heterogeneous diagnostic groups. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, 17, 36-44.
- Lauer, K. K., Connolly, L. A., & Schmeling, W. T. (1997). Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients. *Can.J Anaesth.*, 44, 929-933.
- Lee, H., Kim, S. W., Kim, J. M., Shin, I. S., Yang, S. J., & Yoon, J. S. (2005). Comparing effects of methylphenidate, sertraline and placebo on neuropsychiatric sequelae in patients with traumatic brain injury. *Hum. Psychopharmacol.*, 20, 97-104.
- Leonard, B. E., McCartan, D., White, J., & King, D. J. (2004). Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum.Psychopharmacol.*, 19, 151-180.
- Levy, M., Berson, A., Cook, T., Bollegala, N., Seto, E., Tursanski, S. et al. (2005). Treatment of agitation following traumatic brain injury: a review of the literature. *NeuroRehabilitation.*, 20, 279-306.
- Lewin, J. & Sumners, D. (1992). Successful treatment of episodic dyscontrol with carbamazepine. *Br.J.Psychiatry*, 161, 261-262.
- Li Pi Shan, R. S. & Ashworth, N. L. (2004). Comparison of lorazepam and zopiclone for insomnia in patients with stroke and brain injury: a randomized, crossover, double-blinded trial. *Am.J.Phys.Med.Rehabil.*, 83, 421-427.
- Llompart-Pou, J. A., Perez-Barcena, J., Raurich, J. M., Burguera, B., Ayestaran, J. I., Abadal, J. M. et al. (2007). Effect of barbiturate coma on adrenal response in patients with traumatic brain injury. *J.Endocrinol.Invest*, 30, 393-398.
- Maas, A. I., Dearden, M., Teasdale, G. M., Braakman, R., Cohadon, F., Iannotti, F. et al. (1997). EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir. (Wien.)*, 139, 286-294.
- Maas, A. I., Murray, G., Henney, H., III, Kassem, N., Legrand, V., Mangelus, M. et al. (2006). Efficacy and safety of dexanabinol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol*, 5, 38-45.
- Mahalick, D. M., Carmel, P. W., Greenberg, J. P., Molofsky, W., Brown, J. A., Heary, R. F. et al. (1998). Psychopharmacologic treatment of acquired attention disorders in children with brain injury. *Pediatr.Neuro-surg*, 29, 121-126.
- Manaka, S. (1992). Cooperative prospective study on posttraumatic epilepsy: risk factors and the effect of prophylactic anticonvulsant. *Jpn.J Psychiatry Neurol.*, 46, 311-315.
- Marshall, L. F., Smith, R. W., & Shapiro, H. M. (1979). The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part II: acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. *J Neurosurg*, 50, 26-30.
- Masanic, C. A., Bayley, M. T., VanReekum, R., & Simard, M. (2001). Open-label study of donepezil in traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 82, 896-901.
- Mayer, N. H., Whyte, J., Wannstedt, G., & Ellis, C. A. (2008). Comparative impact of 2 botulinum toxin injection techniques for elbow flexor hypertonia. *Arch.Phys. Med.Rehabil.*, 89, 982-987.
- McClelland, M., Woster, P., Sweasey, T., & Hoff, J. T. (1995). Continuous midazolam/atracurium infusions for the management of increased intracranial pressure. *J Neurosci.Nurs.*, 27, 96-101.
- McDowell, S., Whyte, J., & D'Esposito, M. (1998). Differential effect of a dopaminergic agonist on prefrontal function in traumatic brain injury patients. *Brain*, 121 (Pt 6), 1155-1164.
- McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr., & Pope, H. G., Jr. (1987). Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders. *J Clin.Psychopharmacol.*, 7, 16-24.
- McLean, A., Jr., Stanton, K. M., Cardenas, D. D., & Bergerud, D. B. (1987). Memory training combined with the use of oral physostigmine. *Brain Inj.*, 1, 145-159.
- McMahan, M. A., Vargus-Adams, J. N., Michaud, L. J., & Bean, J. (2009). Effects of amantadine in children with impaired consciousness caused by acquired brain injury: a pilot study. *Am J Phys.Med.Rehabil.*, 88, 525-532.
- McQueen, J. K., Blackwood, D. H., Harris, P., Kalbag, R. M., & Johnson, A. L. (1983). Low risk of late post-traumatic seizures following severe head injury: implications for clinical trials of prophylaxis. *J Neurol.Neu-ro-surg Psychiatry*, 46, 899-904.
- Mechoulam, R., Feigenbaum, J. J., Lander, N., Segal, M., Jarbe, T. U., Hiltunen, A. J. et al. (1988). Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia*, 44, 762-764.
- Metz, C., Gobel, L., Gruber, M., Hoerauf, K. H., & Taeger, K. (2000). Pharmacokinetics of human cerebral opioid extraction: a comparative study on sufentanil, fentanyl, and alfentanil in a patient after severe head injury. *Anesthesiology*, 92, 1559-1567.
- Meythaler, J. M., Brunner, R. C., Johnson, A., & Novack, T. A. (2002). Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J.Head Trauma Rehabil.*, 17, 300-313.

- Meythaler, J. M., Clayton, W., Davis, L. K., Guin-Renfroe, S., & Brunner, R. C. (2004). Orally delivered baclofen to control spastic hypertonia in acquired brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, 19, 101-108.
- Meythaler, J. M., DeVivo, M. J., & Hadley, M. (1996). Prospective study on the use of bolus intrathecal baclofen for spastic hypertonia due to acquired brain injury. *Arch.Phys.Med Rehabil*, 77, 461-466.
- Meythaler, J. M., Guin-Renfroe, S., Grabb, P., & Hadley, M. N. (1999). Long-term continuously infused intrathecal baclofen for spastic-dystonic hypertonia in traumatic brain injury: 1-year experience. *Arch.Phys. Med Rehabil*, 80, 13-19.
- Meythaler, J. M., Guin-Renfroe, S., & Hadley, M. N. (1999). Continuously infused intrathecal baclofen for spastic/dystonic hemiplegia: a preliminary report. *Am.J Phys.Med Rehabil*, 78, 247-254.
- Meythaler, J. M., Guin-Renfroe, S., Johnson, A., & Brunner, R. M. (2001). Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch. Phys.Med Rehabil*, 82, 1155-1163.
- Meythaler, J. M., McCary, A., & Hadley, M. N. (1997). Prospective assessment of continuous intrathecal infusion of baclofen for spasticity caused by acquired brain injury: a preliminary report. *J Neurosurg.*, 87, 415-419.
- Morey, C. E., Cilo, M., Berry, J., & Cusick, C. (2003). The effect of Aricept in persons with persistent memory disorder following traumatic brain injury: a pilot study. *Brain Inj*, 17, 809-815.
- Moseley, A. M., Herbert, R. D., Sherrington, C., & Maher, C. G. (2002). Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust.J Physiother*, 48, 43-49.
- Mysiw, W. J., Jackson, R. D., & Corrigan, J. D. (1988). Amitriptyline for post-traumatic agitation. *Am.J Phys Med Rehabil*, 67, 29-33.
- Napolitano, E., Elovic, E. P., & Qureshi, A. I. (2005). Pharmacological stimulant treatment of neurocognitive and functional deficits after traumatic and non-traumatic brain injury. *Med.Sci.Monit.*, 11, RA212-RA220.
- Nickels, J. L., Schneider, W. N., Dombovy, M. L., & Wong, T. M. (1994). Clinical use of amantadine in brain injury rehabilitation. *Brain Inj.*, 8, 709-718.
- Noe, E., Ferri, J., Trenor, C., & Chirivella, J. (2007). Efficacy of ziprasidone in controlling agitation during post-traumatic amnesia. *Behav.Neurol.*, 18, 7-11.
- Nordby, H. K. & Nesbakken, R. (1984). The effect of high dose barbiturate decompression after severe head injury. A controlled clinical trial. *Acta Neurochir. (Wien.)*, 72, 157-166.
- Pachet, A., Friesen, S., Winkelaar, D., & Gray, S. (2003). Beneficial behavioural effects of lamotrigine in traumatic brain injury. *Brain Inj.*, 17, 715-722.
- Pagni, C. A. & Zenga, F. (2005). Posttraumatic epilepsy with special emphasis on prophylaxis and prevention. *Acta Neurochir.Suppl*, 93, 27-34.
- Papazian, L., Albanese, J., Thirion, X., Perrin, G., Durbec, O., & Martin, C. (1993). Effect of bolus doses of midazolam on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. *Br.J Anaesth.*, 71, 267-271.
- Patrick, P. D., Blackman, J. A., Mabry, J. L., Buck, M. L., Gurka, M. J., & Conaway, M. R. (2006). Dopamine agonist therapy in low-response children following traumatic brain injury. *J.Child Neurol.*, 21, 879-885.
- Patrick, P. D., Buck, M. L., Conaway, M. R., & Blackman, J. A. (2003). The use of dopamine enhancing medications with children in low response states following brain injury. *Brain Inj*, 17, 497-506.
- Pechadre, J. C., Lauxerois, M., Colnet, G., Commun, C., Dimicoli, C., Bonnard, M. et al. (1991). [Prevention of late post-traumatic epilepsy by phenytoin in severe brain injuries. 2 years' follow-up]. *Presse Med*, 20, 841-845.
- Pelissier, J., Petiot, S., Benaim, C., & Asencio, G. (2002). [Treatment of neurogenic heterotopic ossifications (NHO) in brain injured patients: review of literature]. *Ann.Readapt.Med Phys*, 45, 188-197.
- Perino, C., Rago, R., Cicolini, A., Torta, R., & Monaco, F. (2001). Mood and behavioural disorders following traumatic brain injury: clinical evaluation and pharmacological management. *Brain Inj*, 15, 139-148.
- Plenger, P., Dixon, C., Castillo, R., Frankowski, R., & et al (1996). Subacute Methylphenidate Treatment for Moderate to Moderately Severe Traumatic Brain Injury: A Preliminary Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arch.Phys.Med Rehabil*, 77, 536-540.
- Powell, J. H., al Adawi, S., Morgan, J., & Greenwood, R. J. (1996). Motivational deficits after brain injury: effects of bromocriptine in 11 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60, 416-421.
- Rao, N., Jellinek, H. M., & Woolston, D. C. (1985). Agitation in closed head injury: haloperidol effects on rehabilitation outcome. *Arch.Phys.Med Rehabil*, 66, 30-34.
- Rapoport, M. J., Chan, F., Lanctot, K., Herrmann, N., McCullagh, S., & Feinstein, A. (2008). An open-label study of citalopram for major depression following traumatic brain injury. *J Psychopharmacol.*, 22, 860-864.
- Rea, G. L. & Rockswold, G. L. (1983). Barbiturate therapy in uncontrolled intracranial hypertension. *Neurosurgery*, 12, 401-404.
- Ritter, M. A. & Sieber, J. M. (1985). Prophylactic indomethacin for the prevention of heterotopic bone formation following total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.*, 217-225.
- Roberts, I. (2000). Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst.Rev*, CD000033.
- Roberts, I., Yates, D., Sandercock, P., Farrell, B., Wasserberg, J., Lomas, G. et al. (2004). Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 364, 1321-1328.
- Rockoff, M. A., Marshall, L. F., & Shapiro, H. M. (1979). High-dose barbiturate therapy in humans: a clinical review of 60 patients. *Ann.Neurol*, 6, 194-199.

- Sanchez-Izquierdo-Riera, J. A., Caballero-Cubedo, R. E., Perez-Vela, J. L., mbros-Checa, A., Cantalapiedra-Santiago, J. A., & ted-Lopez, E. (1998). Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth.Analg.*, *86*, 1219-1224.
- Saul, T. G., Ducker, T. B., Salcman, M., & Carro, E. (1981). Steroids in severe head injury: A prospective randomized clinical trial. *J.Neurosurg.*, *54*, 596-600.
- Sawyer, E., Mauro, L. S., & Ohlinger, M. J. (2008). Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury. *Ann.Pharmacother.*, *42*, 247-252.
- Sayre, M. R., Daily, S. W., Stern, S. A., Storer, D. L., van Loveren, H. R., & Hurst, J. M. (1996). Out-of-hospital administration of mannitol to head-injured patients does not change systolic blood pressure. *Acad.Emerg. Med*, *3*, 840-848.
- Schalen, W., Sonesson, B., Messeter, K., Nordstrom, G., & Nordstrom, C. H. (1992). Clinical outcome and cognitive impairment in patients with severe head injuries treated with barbiturate coma. *Acta Neurochir. (Wien.)*, *117*, 153-159.
- Schierhout, G. & Roberts, I. (2001). Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst.Rev.*, CD000173.
- Schneider, W. N., Drew-Cates, J., Wong, T. M., & Dombovy, M. L. (1999). Cognitive and behavioural efficacy of amantadine in acute traumatic brain injury: an initial double-blind placebo-controlled study. *Brain Inj*, *13*, 863-872.
- Scholz, J., Bause, H., Schulz, M., Klotz, U., Krishna, D. R., Pohl, S. et al. (1994). Pharmacokinetics and effects on intracranial pressure of sufentanil in head trauma patients. *Br.J Clin.Pharmacol.*, *38*, 369-372.
- Schwartz, M. L., Tator, C. H., Rowed, D. W., Reid, S. R., Meguro, K., & Andrews, D. F. (1984). The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci.*, *11*, 434-440.
- Shehab, D., Elgazzar, A. H., & Collier, B. D. (2002). Heterotopic ossification. *J Nucl.Med*, *43*, 346-353.
- Shohami, E., Novikov, M., & Bass, R. (1995). Long-term effect of HU-211, a novel non-competitive NMDA antagonist, on motor and memory functions after closed head injury in the rat. *Brain Res*, *674*, 55-62.
- Smith, H. P., Kelly, D. L., Jr., McWhorter, J. M., Armstrong, D., Johnson, R., Transou, C. et al. (1986). Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. *J Neurosurg*, *65*, 820-824.
- Smith, K. R., Jr., Goulding, P. M., Wilderman, D., Goldfader, P. R., Holterman-Hommes, P., & Wei, F. (1994). Neurobehavioral effects of phenytoin and carbamazepine in patients recovering from brain trauma: a comparative study. *Arch Neurol*, *51*, 653-660.
- Sorani, M. D., Morabito, D., Rosenthal, G., Giacomini, K. M., & Manley, G. T. (2008). Characterizing the dose-response relationship between mannitol and intracranial pressure in traumatic brain injury patients using a high-frequency physiological data collection system. *J.Neurotrauma*, *25*, 291-298.
- Speech, T. J., Rao, S. M., Osmon, D. C., & Sperry, L. T. (1993). A double-blind controlled study of methylphenidate treatment in closed head injury. *Brain Inj*, *7*, 333-338.
- Sperry, R. J., Bailey, P. L., Reichman, M. V., Peterson, J. C., Petersen, P. B., & Pace, N. L. (1992). Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology*, *77*, 416-420.
- Spielman, G., Gennarelli, T. A., & Rogers, C. R. (1983). Disodium etidronate: its role in preventing heterotopic ossification in severe head injury. *Arch Phys Med Rehabil*, *64*, 539-542.
- Stanislav, S. W. & Childs, A. (2000). Evaluating the usage of droperidol in acutely agitated persons with brain injury. *Brain Inj*, *14*, 261-265.
- Stein, D. G. (2008). Progesterone exerts neuroprotective effects after brain injury. *Brain Res.Rev.*, *57*, 386-397.
- Stewart, L., Bullock, R., Rafferty, C., Fitch, W., & Teasdale, G. M. (1994). Propofol sedation in severe head injury fails to control high ICP, but reduces brain metabolism. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, *60*, 544-546.
- Stokic, D. S., Yablon, S. A., & Hayes, A. (2005). Comparison of clinical and neurophysiologic responses to intrathecal baclofen bolus administration in moderate-to-severe spasticity after acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, *86*, 1801-1806.
- Stover, J. F. & Stocker, R. (1998). Barbiturate coma may promote reversible bone marrow suppression in patients with severe isolated traumatic brain injury. *Eur.J.Clin.Pharmacol.*, *54*, 529-534.
- Stover, S. L., Niemann, K. M., & Miller, J. M., III (1976). Disodium etidronate in the prevention of postoperative recurrence of heterotopic ossification in spinal-cord injury patients. *J Bone Joint Surg.Am*, *58*, 683-688.
- Taverni, J. P., Seliger, G., & Lichtman, S. W. (1998). Donepezil medicated memory improvement in traumatic brain injury during post acute rehabilitation. *Brain Inj*, *12*, 77-80.
- Temkin, N. R., Dikmen, S. S., Anderson, G. D., Wilensky, A. J., Holmes, M. D., Cohen, W. et al. (1999). Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg.*, *91*, 593-600.
- Temkin, N. R., Dikmen, S. S., Wilensky, A. J., Keihm, J., Chabal, S., & Winn, H. R. (1990). A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med*, *323*, 497-502.
- Temkin, N. R., Haglund, M. M., & Winn, H. R. (1995). Causes, prevention, and treatment of post-traumatic epilepsy. *New Horiz.*, *3*, 518-522.
- Thaxton, L. L. & Patel, A. R. (2007). Sleep disturbances: epidemiology, assessment and treatment. In N.D.Zasler, D. I. Katz, & R. D. Zafonte (Eds.), *Brain Injury Medicine: Principles and Practice* (3rd edition ed., pp. 557-575). New York, NY: Demos Medical Publishing.
- Thorat, J. D., Wang, E. C., Lee, K. K., Seow, W. T., & Ng, I. (2008). Barbiturate therapy for patients with refractory

- intracranial hypertension following severe traumatic brain injury: its effects on tissue oxygenation, brain temperature and autoregulation. *J Clin.Neurosci.*, 15, 143-148.
- Tidwell, A. & Swims, M. (2003). Review of the newer antiepileptic drugs. *Am.J Manag.Care*, 9, 253-276.
 - US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group (1998). Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Ann.Neurol.*, 43, 88-97.
 - US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group (2000). Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Neurology*, 54, 1166-1175.
 - van Rhijn, J., Molenaers, G., & Ceulemans, B. (2005). Botulinum toxin type A in the treatment of children and adolescents with an acquired brain injury. *Brain Inj*, 19, 331-335.
 - Volavka, J., Czobor, P., Nolan, K., Sheitman, B., Lindenmayer, J. P., Citrome, L. et al. (2004). Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin.Psychopharmacol.*, 24, 225-228.
 - Wakai, A., Roberts, I., & Schierhout, G. (2005). Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst.Rev*, CD001049.
 - Walker, W., Seel, R., Gibellato, M., Lew, H., Cornis-Pop, M., Jena, T. et al. (2004). The effects of Donepezil on traumatic brain injury acute rehabilitation outcomes. *Brain Inj*, 18, 739-750.
 - Ward, J. D., Becker, D. P., Miller, J. D., Choi, S. C., Marmarou, A., Wood, C. et al. (1985). Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg*, 62, 383-388.
 - Watanabe, T. K. & Sant, M. O. (2001). Common medical complications of traumatic brain injury. *Physical Medicine and Rehabilitation: state of the arts reviews*, 15, 283-299.
 - Watson, N. F., Barber, J. K., Doherty, M. J., Miller, J. W., & Temkin, N. R. (2004). Does glucocorticoid administration prevent late seizures after head injury? *Epilepsia*, 45, 690-694.
 - Webb, P. M. & Glueckauf, R. L. (1994). The effects of direct involvement in goal setting on rehabilitation outcome for person with traumatic brain injuries. *Rehabilitation Psychology*, 39, 179-188.
 - Werner, C., Kochs, E., Bause, H., Hoffman, W. E., & Schulte am, E. J. (1995). Effects of sufentanil on cerebral hemodynamics and intracranial pressure in patients with brain injury. *Anesthesiology*, 83, 721-726.
 - Whyte, J., Hart, T., Vaccaro, M., Grieb-Neff, P., Risser, A., Polansky, M. et al. (2004). Effects of methylphenidate on attention deficits after traumatic brain injury: a multidimensional, randomized, controlled trial. *Am.J Phys.Med Rehabil*, 83, 401-420.
 - Whyte, J., Katz, D., Long, D., DiPasquale, M. C., Polansky, M., Kalmar, K. et al. (2005). Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 86, 453-462.
 - Whyte, J., Vaccaro, M., Grieb-Neff, P., Hart, T., Polansky, M., & Coslett, H. B. (2008). The effects of bromocriptine on attention deficits after traumatic brain injury: a placebo-controlled pilot study. *Am.J.Phys. Med.Rehabil.*, 87, 85-99.
 - Williams, S. E., Ris, M. D., Ayyangar, R., Schefft, B. K., & Berch, D. (1998). Recovery in pediatric brain injury: is psychostimulant medication beneficial? *J Head Trauma Rehabil*, 13, 73-81.
 - Wright, D. W., Kellermann, A. L., Hertzberg, V. S., Clark, P. L., Frankel, M., Goldstein, F. C. et al. (2007). ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. *Ann.Emerg.Med.*, 49, 391-402, 402.
 - Wroblewski, B. A., Glenn, M. B., Whyte, J., & Singer, W. D. (1989). Carbamazepine replacement of phenytoin, phenobarbital and primidone in a rehabilitation setting: effects on seizure control. *Brain Inj*, 3, 149-156.
 - Wroblewski, B. A. & Joseph, A. B. (1992). The use of intramuscular midazolam for acute seizure cessation or behavioral emergencies in patients with traumatic brain injury. *Clin Neuropharmacol.*, 15, 44-49.
 - Wroblewski, B. A., Joseph, A. B., & Cornblatt, R. R. (1996). Antidepressant pharmacotherapy and the treatment of depression in patients with severe traumatic brain injury: a controlled, prospective study. *J.Clin. Psychiatry*, 57, 582-587.
 - Wroblewski, B. A., Joseph, A. B., Kupfer, J., & Kalliel, K. (1997). Effectiveness of valproic acid on destructive and aggressive behaviours in patients with acquired brain injury. *Brain Inj*, 11, 37-47.
 - Xiao, G., Wei, J., Yan, W., Wang, W., & Lu, Z. (2008). Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care*, 12, R61.
 - Yablon, S. A., Agana, B. T., Ivanhoe, C. B., & Boake, C. (1996). Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury: an open-labeled trial. *Neurology*, 47, 939-944.
 - Young, B., Rapp, R. P., Norton, J. A., Haack, D., Tibbs, P. A., & Bean, J. R. (1983a). Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent early posttraumatic seizures. *J Neurosurg*, 58, 231-235.
 - Young, B., Rapp, R. P., Norton, J. A., Haack, D., Tibbs, P. A., & Bean, J. R. (1983b). Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late posttraumatic seizures. *J Neurosurg*, 58, 236-241.
 - Zafonte, R. D., Lexell, J., & Cullen, N. (2001). Possible applications for dopaminergic agents following traumatic brain injury: part 2. *J.Head Trauma Rehabil.*, 16, 112-116.
 - Zhang, L., Plotkin, R. C., Wang, G., Sandel, M. E., & Lee, S. (2004). Cholinergic augmentation with donepezil enhances recovery in short-term memory and sustained attention after traumatic brain injury. *Arch. Phys.Med Rehabil*, 85, 1050-1055.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Efectos de los opiáceos en el tratamiento de la LCA aguda	7
Tabla 2.	Efectos de la carbamazepina en el tratamiento de las crisis convulsivas y la agresividad después de una LCA	9
Tabla 3.	Efectos del midazolam en el tratamiento de las crisis convulsivas después de una LCA	10
Tabla 4.	Efectos de la fenitoína en el tratamiento de las crisis convulsivas después de una LCA	11
Tabla 5.	Efectos del fenobarbital en el tratamiento de las crisis convulsivas después de una LCA	12
Tabla 6.	Efectos del ácido valproico y el valproato en la reducción del comportamiento agresivo después de un TCE ...	13
Tabla 7.	Efectos de la lamotrigina sobre la reducción del comportamiento agresivo después de un TCE	13
Tabla 8.	Efecto de la cerebrolisina en la función cognitiva tras una lesión cerebral	14
Tabla 9.	Efectos del donepezilo sobre la función cognitiva y la memoria	15
Tabla 10.	Efectos de la fisostigmina sobre la memoria tras una LCA	16
Tabla 11.	Efectos de la sertralina sobre la depresión después de una LCA	17
Tabla 12.	Efectos del citalopram sobre la depresión después de una LCA	17
Tabla 13.	Efectos de la desipramina sobre la depresión después de una LCA	18
Tabla 14.	Efectos de la sertralina y la amitriptilina sobre la reducción de la agresividad y la irritabilidad después de un TCE	19
Tabla 15.	Efectos del carbonato de litio sobre el comportamiento agresivo después de un TCE	19
Tabla 16.	Efectos de la quetiapina sobre el comportamiento agresivo después de un TCE	20
Tabla 17.	Efectos de la ziprasidona sobre la agitación después de un TCE	21
Tabla 18.	Efectos del haloperidol sobre la agitación después de un TCE	21
Tabla 19.	Efectos del droperidol sobre la mejora del comportamiento después de un TCE	22
Tabla 20.	Efectos del bloqueo percutáneo con fenol para reducir la espasticidad después de una LCA	22
Tabla 21.	Efectos del baclofeno oral en la espasticidad después de una LCA	24
Tabla 22.	Efectos de la tizanidina oral en la espasticidad después de una LCA	24
Tabla 23.	Efectos de la toxina botulínica en la espasticidad después de una LCA	25
Tabla 24.	Efectos del baclofeno intratecal en la modificación de la espasticidad después de una LCA	28
Tabla 25.	Efectos de los barbitúricos en el tratamiento de presión intracraneal elevada tras una LCA	31
Tabla 26.	Efectos del etilhidroxibifosfonato en el tratamiento de la OH después de una LCA	35
Tabla 27.	Efectos de los cannabinoides como estrategia de tratamiento agudo después de una LCA	36
Tabla 28.	Efectos del pindolol sobre el comportamiento después de un TCE	37
Tabla 29.	Efectos del propranolol sobre el comportamiento después de un TCE	38
Tabla 30.	Efectos del manitol para el tratamiento de la PIC y la hipertensión después de una LCA	39
Tabla 31.	Efectos de la amantadina sobre el despertar del coma secundario a una LCA en poblaciones de adultos y pediátricas	42
Tabla 32.	Efectos de la amantadina en la función ejecutiva y los déficit de aprendizaje y memoria tras una LCA	45
Tabla 33.	Efectos de la amantadina sobre el comportamiento después de un TCE	45
Tabla 34.	Efectos de la medicación potenciadora de la dopamina en los niños con LCA	46
Tabla 35.	Efectos de la bromocriptina sobre la función ejecutiva tras una LCA	46
Tabla 36.	Efectos de la dexametasona en pacientes con TCE grave	48
Tabla 37.	Efectos de medroxiprogesterona sobre el comportamiento sexual agresivo después de una LCA	49
Tabla 38.	Efectos de la progesterona en el tratamiento de las LCA agudas	50
Tabla 39.	Efectos del metilfenidato en la función cognitiva después de una LCA	51
Tabla 40.	Efectos del metilfenidato en los trastornos del sueño después de una LCA	52
Tabla 41.	Efectos del tratamiento con metilfenidato en los niños con una LCA	53
Tabla 42.	Efectos del tratamiento con modafinilo en el cansancio después de una LCA	54
Tabla 43.	Efectos del propofol en el tratamiento de las LCA agudas	54
Tabla 44.	Efectos del lorazepam y la zopiclona en el cansancio después de un TCE	56
Tabla 45.	Efectos del midazolam en el tratamiento de las LCA agudas	56
Tabla 46.	Efectos de los corticosteroides en el tratamiento de la hipertensión intracraneal y actividad neuroprotectora después de una LCA	58