

Indicación del coma barbitúrico en el traumatismo craneoencefálico grave

J. PÉREZ BÁRCENA, J.M. ABADAL CENTELLES, P. MARSÉ MILLA Y J. IBÁÑEZ JUVÉ

Servicio de Medicina Intensiva y Unidad Coronaria. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Objetivo. Revisar la evidencia científica existente en la bibliografía respecto al empleo de dosis altas de barbitúricos en el traumatismo craneoencefálico grave (TCEG), haciendo especial hincapié en su efecto sobre la mortalidad y el control de la presión intracraneal (PIC).

Fuente de datos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline de los últimos 30 años con las siguientes palabras: *barbiturate, pentobarbital, thiopental*.

Resultados. El uso de barbitúricos en el TCEG se remonta a más de 6 décadas, aunque es a mediados de los años setenta cuando se comenzó a publicar series de casos, de los que se puede concluir que los barbitúricos tenían un efecto terapéutico al controlar la PIC elevada y que la falta de control de la PIC conllevaba un peor pronóstico. Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio que haya demostrado una mejora en la mortalidad de los pacientes con TCEG tratados con altas dosis de barbitúricos. El estudio de Eisenberg es un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y cruzado en el que en el análisis de regresión logística, el tratamiento con barbitúricos a dosis elevadas tuvo una probabilidad de controlar la PIC 5-6 veces mayor que el tratamiento convencional.

Conclusiones. El empleo de barbitúricos a altas dosis en el TCEG puede controlar la PIC cuando otros tratamientos han fracasado. Dicha afirmación se basa en estudios que son series de casos y en un trabajo prospectivo aleatorizado.

PALABRAS CLAVE: *traumatismo craneal, barbitúricos.*

Correspondencia: Dr. Jon Pérez Bárcena.
C/ Andrea Doria 55. 07014 Palma de Mallorca.
Correo electrónico: ucoro@hsd.es

Manuscrito aceptado el 11-II-2002.

USE OF HIGH DOSE BARBITURATES IN SEVERE HEAD INJURY

Objective. To review the scientific evidence available in the literature on the use of high dose barbiturates in severe head injury, with special emphasis on the effect of this treatment on mortality and the control of intracranial pressure (ICP).

Data source. A Medline search was performed of articles published in the last 30 years using the following words: *barbiturate, pentobarbital, thiopental*.

Results. The use of barbiturates in severe head injury dates back more than six decades, although case series began to be reported in the mid-1970s. These studies indicate that barbiturates had a therapeutic effect by controlling high ICP, and that uncontrolled ICP worsened prognosis. To date, no study has been published that demonstrates improved mortality in severely head-injured patients treated with high dose barbiturates. In Eisenberg's prospective, randomized, multicenter and crossover study, logistic regression analysis revealed that high-dose barbiturate therapy was 5-6 times more likely to control ICP than conventional treatment.

Conclusions. The use of high dose barbiturates in severe head injury can control ICP when other treatments have failed. This conclusion is based on case series and on a prospective randomized study.

KEY WORDS: *head injury, barbiturates.*

PERSPECTIVA HISTÓRICA

El uso de los barbitúricos en el traumatismo craneoencefálico grave (TCEG) para controlar la presión intracraneal (PIC) elevada se remonta a más

de 6 décadas¹⁻², aunque es a mediados de los años setenta cuando se comenzó a publicar series de casos, con autores como Marshall, Shapiro, Rockoff y otros³⁻⁸. Se trata de estudios que incluían entre 20 y 30 pacientes, de los que se puede concluir que los barbitúricos tenían un efecto terapéutico al controlar la PIC elevada y que la falta de control de la PIC conlleva un peor pronóstico. A mediados de los años ochenta se publicaron varios estudios prospectivos y aleatorizados⁹⁻¹⁴ que valoran la capacidad de los barbitúricos a dosis altas para normalizar la PIC. A partir del estudio de Eisenberg¹⁰, en 1988 se aceptó que el tratamiento con barbitúricos a dosis altas es efectivo para el control de la PIC en ciertas circunstancias.

Los estudios sobre estos fármacos publicados en los años noventa se centran en ver los efectos del coma barbitúrico en el metabolismo y la hemodinámica cerebral mediante nuevos métodos de neuro-monitorización: saturación yugular de oxígeno, presión tisular de O₂ y microdialisis¹⁵⁻¹⁸.

Aunque existe evidencia clínica que indica que puede haber un efecto terapéutico del uso de los barbitúricos para controlar la PIC elevada en pacientes con TCEG, todavía existe controversia sobre la valoración de los estudios más destacados, y han sido publicados recientemente revisiones sobre el tema: Guías de Práctica Clínica de la Brain Trauma Foundation¹⁹ y Fundación Cochrane²⁰.

El objetivo de este artículo es revisar la evidencia científica existente en la bibliografía respecto al empleo de estos fármacos en el TCEG, haciendo especial hincapié en su efecto en la mortalidad y el control de la PIC. También se revisan otros aspectos de su empleo, como mecanismos de acción, métodos de monitorización, efectos secundarios y eficacia entre los diversos tipos de barbitúricos.

La revisión del tema se realizó a partir de una búsqueda en una base de datos bibliográfica (Medline) de los últimos 30 años con las siguientes palabras clave: *barbiturate*, *brain injury*, *pentobarbital*, *thiopental*. Se estudian los resúmenes de todas las referencias y todos los artículos mencionados en las revisiones de la Fundación Cochrane y de la Brain Trauma Foundation.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y EFECTOS DE LOS BARBITÚRICOS

Los barbitúricos son fármacos derivados del ácido barbitúrico que tienen en común que alteran todas las células excitables del organismo²¹. Dicho efecto predomina sobre todo en el sistema nervioso central (SNC). En el cerebro los barbitúricos actúan de diversas maneras: facilitan la unión del neurotransmisor GABA a su receptor GABA_A, produciendo un aumento de la corriente inhibitoria postsináptica mediada por cloro. Además también deprimen la inducción de potenciales calcio-dependientes e inhiben los efectos excitatorios del glutamato en los receptores AMPA.

También provocan efectos depresores sistémicos tales como la disminución de la excitación nicotíni-

ca, la depresión del centro respiratorio, la disminución de las resistencias venosas y del gasto cardíaco, con el consiguiente efecto hipotensor, y la disminución del tono intestinal.

Los barbitúricos se metabolizan en el hígado y se excretan por el riñón. Dicha metabolización es realizada por el citocromo p450 hepático, que provoca la oxidación de los radicales de C5, que es la biotransformación más importante que hace que termine su acción biológica²¹. La unión a este citocromo por parte de los barbitúricos produce fenómenos de inducción enzimática, que son la base de la tolerancia farmacocinética. Esta tolerancia es cruzada con otros depresores del sistema nervioso central.

Al final los barbitúricos producen un descenso del flujo sanguíneo cerebral (FSC) debido al acoplamiento que existe entre el consumo metabólico de oxígeno (CMRO₂) y el FSC. Ambos parámetros descienden el 31 y el 20%, respectivamente, durante el coma barbitúrico¹⁶, con el consiguiente descenso de la PIC²². Sin embargo, el efecto protector de los barbitúricos en modelos experimentales animales sobre isquemia cerebral o hipoxia parece mayor que el producido exclusivamente por el acoplamiento entre CMRO₂ y FSC²³. Dicho efecto neuroprotector incluiría diversos mecanismos: disminución del calcio intracelular²⁴, reducción de la peroxidación lipídica²⁵, *scavenger* (carroñero) de radicales libres²⁶ y atenuación del daño excitotóxico^{27,28}.

Entre los efectos secundarios de estos medicamentos se encuentran la hipotensión arterial cuya incidencia entre los diversos trabajos oscila entre el 25 y el 60%^{10,20}; anergia inmunológica, hipotermia, íleo paralítico o dilatación pupilar^{25,29,30}. La midriasis es indistinguible de la producida por la muerte encefálica y es el primer signo que se recupera tras la retirada de estos medicamentos.

Los barbitúricos clásicamente se han clasificado atendiendo a su vida media de eliminación y tiempo de acción²¹ (tabla 1). Se clasifican en acción ultra-

TABLA 1. Clasificación de los barbitúricos según la duración de su acción y la vida media de eliminación

	Duración de la acción (horas)	Vida media (horas)
Ultracorta		
Tiopental	< 1/2	6-46
Tiamylal		ND
Metohexital		1-2
Corta		
Hexobarbital	3	3-7
Pentobarbital		15-48
Secobarbital		19-34
Intermedia		
Amobarbital	3-6	8-42
Aprobarbital		14-34
Butobarbital		34-42
Butalbital		ND
Larga		
Barbital	6-12	48
Fenobarbital		24-144
Primidona		10-12

ND: no disponible.

TABLA 2. Diferencias farmacocinéticas entre diferentes barbitúricos

	Tiobarbitúricos (tiopental)	Oxibarbitúricos (pentobarbital)
Unión a proteínas	60-96%	5%
Volumen de distribución	2,2-3,2 l/kg	0,65-0,99 l/kg
Aclaramiento	3,9 ml/min/kg	0,72 ml/min/kg
Vida media	6-46 h	15-48 h
Metabolitos activos	Pentobarbitona	No

corta, corta, intermedia y larga, dependiendo de su liposolubilidad, que es lo que determina su paso más o menos rápido al SNC.

De la gran cantidad de fármacos que existen en la familia de los barbitúricos destacan los oxibarbitúricos, cuyo principal exponente es el pentobarbital, y los tiobarbitúricos, cuyo principal representante es el tiopental. Las características farmacocinéticas (tabla 2) de ambos grupos son bastante diferentes, ya que su unión a proteínas, volumen de distribución y aclaramiento son distintos³¹. Sin embargo el parámetro farmacológico fundamental, que es la vida media, apenas varía de uno a otro grupo y por tanto no parece que estas diferencias farmacocinéticas puedan tener repercusiones clínicas. Una diferencia entre ambos grupos de barbitúricos es la presencia de metabolitos activos. El tiopental tiene 5 metabolitos, de los cuales 4 son inactivos y uno es activo: la pentobarbitona. Por tanto el pentobarbital es un metabolito activo del tiopental³¹.

No se han realizado estudios comparativos en pacientes que demuestren diferencias en la eficacia para el control de la PIC en el TCEG entre los diferentes barbitúricos. A nivel experimental sí que existen trabajos comparativos³²⁻³⁴. Hatano et al³², en un estudio realizado con perros, llegaron a la conclusión de que los tiobarbitúricos provocan una vasoconstricción cerebral que no provocan los oxibarbitúricos. Cole et al³³ demostraron que el tiopental reduce el tamaño del área isquémica, a pesar de que con ambos fármacos se conseguía el patrón electroencefalográfico de ondas supresión. Shibuta³⁴ observó que el tiopental, pero no el pentobarbital, atenúa el daño citotóxico mediado por óxido nítrico. También a nivel experimental se ha observado que los tiobarbitúricos, debido a que tienen una mayor y más rápida penetración en el SNC gracias a una mayor liposolubilidad, son más depresores de la función circulatoria, sobre todo cuando se consigue el silencio electroencefalográfico³⁵.

No se sabe que estas diferencias a nivel experimental tengan repercusión en la práctica clínica.

EVIDENCIA CIENTÍFICA DEL EMPLEO DE BARBITÚRICOS EN EL TCEG (tabla 3)

Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio que demuestre una mejora en la mortalidad de los pacientes con un TCEG tratados con altas dosis de barbitúricos. La mayoría de los trabajos se ha centrado en conocer el efecto del coma barbitúrico so-

bre la PIC. Existe una correlación probada entre presión intracraneal elevada y malos resultados clínicos, gracias a un conjunto considerable de experiencias clínicas publicadas³⁶⁻³⁷, a pesar de que la monitorización de la PIC por sí misma no ha sido nunca objeto de un estudio prospectivo y aleatorizado para probar su eficacia en la mejora de la evolución clínica de los pacientes con TCEG. El estudio de Eisenberg et al¹⁰ sí que demuestra una mejor evolución clínica atribuible a la disminución de la PIC. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y cruzado que incluyó a 73 pacientes. La hipótesis de trabajo fue demostrar que los barbitúricos podían controlar la PIC cuando otros tratamientos habían fracasado. No se eligió como objetivo primario la mortalidad debido a problemas éticos: para los autores, en ese momento, existía suficiente evidencia de que no controlar la PIC conlleva la muerte, y que los barbitúricos tenían un efecto terapéutico. Por tanto, no dar barbitúricos a un grupo de pacientes con hipertensión intracraneal refractaria no sería ético. Por este motivo y el diseño cruzado del trabajo, que permitía el paso de enfermos de un grupo a otro, no se puede extraer ninguna conclusión en lo referente a mortalidad con los resultados de este estudio, su principal limitación.

El grupo de enfermos que, tras una serie de medidas de primer nivel que incluía dosis máximas de manitol, cumplían unos criterios de hipertensión intracraneal refractaria fue aleatorizado a coma barbitúrico con pentobarbital (37 pacientes) o continuar con el tratamiento convencional (36 pacientes). Como se ha comentado previamente, el estudio fue cruzado y de hecho 26 pacientes del grupo de tratamiento convencional pasaron al grupo de coma barbitúrico por hipertensión intracraneal refractaria. De los resultados destaca el hecho de que la probabilidad de controlar la PIC en el grupo de barbitúricos fue de casi el doble (32,4% frente a 16,7%; ratio, 1,94; p = 0,12). Dicha probabilidad desaparecía si había existido hipotensión arterial previa a la aleatorización. A pesar de que en el análisis univariado no se alcanza un valor estadísticamente significativo, en el análisis de regresión logística, tras corregir una serie de factores como la presencia de hipotensión arterial o el tiempo hasta el inicio del tratamiento, el tratamiento con barbitúricos a dosis elevadas fue de 5 a 6 veces más probable que controlara la hipertensión intracraneal (HTIC) que el tratamiento convencional (p = 0,03). La conclusión principal de este trabajo fue, por tanto, que los barbitúricos pueden ser eficaces en controlar la PIC cuando otros tratamientos han fracasado. Además, también se corroboró la asociación entre HTIC no controlada y mortalidad, porque tanto en el grupo tratado con barbitúricos como en el de tratamiento convencional los pacientes con HTIC presentaron mayor mortalidad al mes y a los 6 meses. El efecto adverso más relevante fue que uno de cada dos pacientes desarrolló hipotensión arterial clínicamente significativa.

En España, Murillo et al³⁸ publicaron en 1986 una serie de 28 pacientes en los que el empleo de altas dosis de tiopental consiguió controlar la PIC, obte-

niendo así una mortalidad del 36%. Corroboró también la relación entre HTIC y mayor mortalidad.

La Brain Trauma Foundation¹⁹ en lo referente al empleo de los barbitúricos en el TCEG, no recomienda ninguna pauta de tratamiento estándar (evidencia clase I) ya que no se dispone de suficiente evidencia. Como guía de práctica clínica (evidencia clase II) se recomienda el empleo de los barbitúricos a dosis altas, en pacientes con TCEG, recuperable y hemodinámicamente estable, que presentan HTIC refractaria al tratamiento médico y quirúrgico de disminución de la PIC.

Roberts²⁰ revisó todos los estudios aleatorizados o casi aleatorizados, observando el efecto de los barbitúricos sobre la mortalidad, morbilidad y PIC y llegó a las siguientes conclusiones:

– No hay evidencia de que el tratamiento con barbitúricos en pacientes con TCEG mejore el pronóstico: RR = 1,09 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,81-1,47).

– El tratamiento con barbitúricos puede provocar hipotensión arterial en uno de cada cuatro pacientes tratados: RR = 1,80 (IC del 95%, 1,19-2,70).

– El efecto hipotensor provocado por los barbitúricos puede hacer que el efecto sobre la PIC (RR = 0,81; IC del 95%, 0,62-1,06) sea contrarrestado por la disminución de la presión de perfusión cerebral.

El resto de los estudios prospectivos y aleatorizados revisados por la Fundación Cochrane incluye los siguientes (tabla 3):

– Levy et al¹¹. Es un estudio diseñado para comparar la eficacia entre el etomidato y el pentobarbital. Se tuvo que suspender al séptimo enfermo debido a la aparición de insuficiencia renal secundaria al etomidato.

– Saul et al¹². Se desconoce el método de aleatorización y los resultados no se especifican.

– Schwartz et al¹³. Estudio diseñado para comparar la eficacia del pentobarbital y el manitol, como tratamientos iniciales de la HTIC. Incluyó a 59 pacientes y no encontró mejoría en el resultado. Además, en los casos de lesión difusa los pacientes tratados con barbitúricos evolucionaban peor (mortalidad, 77% frente a 41% con manitol).

TABLA 3. Principales estudios publicados sobre el empleo de barbitúricos en el traumatismo craneoencefálico grave (TCEG)

Autor	Número enfermos	Diseño estudio	Conclusión
Eisenberg (1988) ¹⁰	73	Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado	1) Los barbitúricos pueden controlar la PIC 2) La HTIC se asocia con mal pronóstico
Levy (1995) ¹¹	7	Prospectivo, aleatorizado	1) Suspendido por insuficiencia renal por propilenglicol del etomidato
Saul (1982) ¹²	26	Prospectivo, aleatorizado	1) La mortalidad en el TCEG aumenta si la PIC > 25 mmHg
Schwartz (1984) ¹³	59	Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado	1) Los barbitúricos son menos efectivos que el manitol como medida de primer nivel
Ward (1985) ¹⁴	53	Prospectivo, aleatorizado	1) El empleo de pentobarbital profiláctico no mejora ni la mortalidad ni el GOS al año
Shapiro (1974) ⁵	5	Serie de casos	1) El tratamiento combinado de hipotermia y barbitúricos puede ser beneficioso
Marshall (1979) ⁴	25	Serie de casos	1) Los barbitúricos pueden controlar la PIC
Rockoff (1979) ³	60	Retrospectivo	1) Los barbitúricos controlan la HTIC
Rea (1983) ⁶	27	Serie de casos	1) Los barbitúricos pueden controlar la HTIC refractaria
Goodman (1996) ¹⁷	7	Serie de casos	1) Durante el coma barbitúrico los niveles de lactato, glutamato y aspartato disminuyen
Cruz (1996) ¹⁵	151	Serie de casos	1) En algunos pacientes el coma barbitúrico puede cursar con SJO ₂ bajas 2) Se debe considerar la monitorización de la SJO ₂ durante el coma barbitúrico
Murillo (1986) ³⁸	28	Serie de casos	1) El coma barbitúrico puede controlar la PIC 2) Mortalidad mayor si la PIC > 31 mmHg
Lobato (1988) ⁴²	55	Serie de casos	1) Una vez que la PIC esté controlada, la administración de los barbitúricos no se debe suspender hasta que la TC no muestre mejoría del <i>swelling</i> 2) Mejor pronóstico en enfermos con PIC controlada
Nordstrom (1988) ⁴³	19	Serie de casos	1) Los pacientes con reactividad al CO ₂ conservada responden mejor al coma barbitúrico 2) Los pacientes con PIC controlada tienen mejor pronóstico
Cormio (1999) ¹⁶	67	Serie de casos	1) El coma barbitúrico puede controlar la PIC 2) Los pacientes con lesiones primeras severas responden peor a los barbitúricos y su CMRO ₂ basal está reducido

PIC: presión intracraneal; TCEG: trauma craneoencefálico grave; TC: tomografía computarizada; CMR₂: Consumo metabólico de oxígeno; HTIC: hipertensión intracraneal; GOS: Glasgow Outcome Score.

– Ward et al¹⁴. Diseñado para ver el efecto profiláctico del pentobarbital. Incluyó a 53 pacientes y el método de aleatorización no está aclarado. Fue también negativo, al igual que el trabajo de Schwartz, para el empleo profiláctico de barbitúricos en el TCEG.

MONITORIZACIÓN DEL COMA BARBITÚRICO

Hay publicado bastante consenso³⁹⁻⁴¹ en aceptar que si durante el coma barbitúrico se controla la PIC no es necesario ningún método de monitorización. Sin embargo, si la PIC no se controla habrá que demostrar que el coma está bien inducido, mediante dos posibilidades: o bien medir valores plasmáticos de barbitúricos o monitorizar el electroencefalograma (EEG).

La medición de concentraciones plasmáticas de barbitúricos tiene dos problemas: la gran variabilidad intra e interindividual por los fenómenos de inducción enzimática descritos previamente y la existencia de metabolitos activos. Por tanto, los diversos autores recomiendan la utilización del EEG y demostrar la aparición del patrón de ondas supresión^{23,39}. Dicho patrón representa el coma más profundo, excepto el silencio eléctrico. A menos que sea provocado por barbitúricos y por tanto reversible, es un hallazgo de una fase preterminal. Con dicho patrón electroencefalográfico se obtiene casi el máximo grado de reducción del metabolismo cerebral y, por tanto, de FSC.

CONCLUSIONES

El empleo de los barbitúricos en pacientes con TCEG se basa en dos postulados:

a) Los barbitúricos pueden controlar la presión intracraneal cuando otros tratamientos han fracasado. Dicha afirmación se basa en estudios que son series de casos y en un trabajo prospectivo aleatorizado, en cuyo análisis de regresión logística se describe que el coma barbitúrico fue 6 veces más eficaz que el tratamiento convencional en controlar la hipertensión intracraneal refractaria a medidas de primer nivel.

b) La hipertensión intracraneal se asocia con malos resultados neurológicos y mayor mortalidad^{36,37}.

INVESTIGACIONES FUTURAS

Muchas son las dudas por resolver sobre el empleo de los barbitúricos en pacientes con TCEG: identificar a los pacientes con mayor probabilidad de responder al coma barbitúrico y comprobar si una administración precoz en estos subgrupos de pacientes con buena respuesta a los barbitúricos mejora el pronóstico, y determinar la calidad de vida de los supervivientes utilizando diversas pruebas neuropsicológicas, o comparar la eficacia de los diferentes tipos de barbitúricos como el pentobarbital o el tiopental.

El desarrollo de nuevos tratamientos de segundo nivel para la HTIC refractaria, como la hipotermia o la craneotomía descompresiva, hace inevitable que se compare su eficacia con la del empleo de barbitúricos a altas dosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horsley JS. The intracranial pressure during barbital narcosis. *Lancet* 1937;1:141-3.
2. Ishii S. Brain swelling: studies of structural, physiologic, and biochemical alterations. En: Caveness WF, Walker AE, editors. *Head Injury, conference proceedings*. Philadelphia: JB Lippincott 1966; p. 276-83.
3. Rockoff MA, Marshall LF, Shapiro HM. High dose barbiturate therapy in humans: a clinical review of 60 patients. *Ann Neurol* 1979;6:194-9.
4. Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM. The outcome with aggressive treatment in severe head injury. *J Neurosurg* 1979;50:26-30.
5. Shapiro HM, Wyte SR, Loeser J. Barbiturate augmented hypothermia for reduction of persistent intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1974;40:80-100.
6. Rea GL, Rockswold GL. Barbiturate therapy in uncontrolled intracranial hypertension. *Neurosurgery* 1983;12:401-5.
7. Sidi A, Cotev S, Hadani M, Wald U, Feisod M, Perel A. Long term barbiturate infusion to reduce intracranial pressure. *Crit Care Med* 1983;11:478-81.
8. Nordby HK, Nesbakken R. The effect of high dose barbiturate decompression after severe head injury. A controlled clinical trial. *Acta Neurochir (Wien)* 1984;72:157-66.
9. Bohn DJ, Swan P, Sides C, Hoffman H. High dose barbiturate therapy in the management of severe paediatric head injury: a randomised controlled trial. *Crit Care Med* 1989;S118:17.
10. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD. High dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1988;69:15-23.
11. Levy ML, Aranda M, Zelman V, Giannotta SL. Propylene glycol toxicity following continuous etomidate infusion for the control of refractory cerebral edema. *Neurosurgery* 1995;37:363-71.
12. Saul TG, Ducker TB. Effects of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J Neurosurg* 1982;56:498-503.
13. Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, Reid SR, Meguro K, Andrews DF. The University of Toronto Head Injury Treatment Study: a prospective randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci* 1984;11:434-40.
14. Ward JD, Becker DP, Miller JD, Choi SC, Marmarou A, Wood C, et al. Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg* 1985;62:383-8.
15. Cruz J. Adverse effects of pentobarbital on cerebral venous oxygenation of comatose patients with acute traumatic brain swelling: relationship to outcome. *J Neurosurg* 1996;85:758-61.
16. Cormio M, Gopinath S, Valadka A, Robertson CS. Cerebral hemodynamic effects of pentobarbital coma in head injured patients. *J Neurotrauma* 1999;16:927-35.
17. Goodman JC, Valadka A, Gopinath S, Cormio C. Lactate and excitatory amino acids measured by microdialysis are decreased by pentobarbital coma in head injured patients. *J Neurotrauma* 1996;13: 549-56.
18. Stover JF, Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Stocker R, Kossmann T. Thiopental attenuates energetic impairment but fails to normalize cerebrospinal fluid glutamate in brain-injured patients. *Crit Care Med* 1999;27:1351-7.
19. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Use of barbiturates in the control of intracranial hypertension. *J Neurotrauma* 2000;17:527-30.
20. Roberts I. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD 000033.

21. Wollman H, Marshall BE, Harvey SC. En: Gilman AC, Goodman LS, Gilman A, editors. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York: Macmillan 1980. p 292-5.
22. Michenfelder JD. The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anaesthesiology* 1974;41:231-6.
23. Reilly P. Management of intracranial pressure and cerebral perfusion. In: Chapman and Hall, editors. Head Injury. Pathophysiology and Management of severe closed injury. London, 1997; p. 385-405.
24. Blaustein MP, Ector AC. Barbiturate inhibition of calcium uptake by depolarised nerve terminals. *Molecular Pharmacology* 1975;11:369-78.
25. Smith DS, Rehnrona S, Siesjo BK, et al. Inhibitory effects of different barbiturates on lipid peroxidation in brain tissue in vitro. Comparison with the effects of promethazine and chlorpromazine. *Anesthesiology* 1980;53:186-94.
26. Yoshida S, Inoh S, Asano T. Brain free fatty acids, aedema and mortality in gerbils subjected to transient bilateral ischaemia, and effects of barbiturate anesthesia. *J Neurochemistry* 1983;40:1278.
27. Kimbro JR, Kelly PJ, Cole DJ, Patel PM. Isoflurane and pentobarbital reduce AMPA toxicity in vivo in the rat cerebral cortex. *Anesthesiology* 2000;92:806-12.
28. Amakawa K, Adachi N, Liu K, Ikemunek K, Fujitani T, Arai T. Effects of pre- and postschismic administration or thiopental on transmitter amino acid release and histologic outcome in gerbils. *Anesthesiology* 1996;85:1422-30.
29. Schalen W, Messeter K, Nordstrom CH. Complications and side effects during thiopentone therapy patients with severe head injuries. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:369-77.
30. Traeger SM, Henning RJ, Dobkin W, Giannotta S, Weil MH, Weis M. Hemodynamic effects of pentobarbital therapy for intracranial hypertension. *Crit Care Med* 1983;11:697-701.
31. Barbiturate-induced coma in head injury patients. In: Hutchinson TA, Shanan DR, editors. *Drugdex®* (System. Micromedex Inc., Greenwood Village (Colorado) (June 2001).
32. Hatano Y, Nakamura K, Moriyama S, Mori K, Toda N. The contractile responses of isolated dog cerebral and extracerebral arteries to oxybarbiturates and thiobarbiturates. *Anesthesiology* 1989;71:80-6.
33. Cole DJ, Cross LM, Drummond JC, Patel PM, Jacobsen WK. Thiopentone and methohexital, but not pentobarbitone, reduce early focal cerebral ischemic injury in rats. *Can J Anaesth* 2001;48:807-14.
34. Shibuta S, Kosaka J, Mashimo T, Fukada Y, Yoshiya I. Nitric oxide induced cytotoxicity attenuation by thiopentone sodium but not pentobarbitone sodium in primary brain cultures. *Br J Pharmacol* 1998;124:804-10.
35. Roesch C, Haselby KA, Paradise RR, Krishna G, Dierdorf S, Wolfe TM, et al. Comparison of cardiovascular effects of thiopental and pentobarbital at equivalent levels of CNS depression. *Anesth Analg* 1983;62:749-53.
36. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, Choi SC, Young HF. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurgery* 1991;75:S159-S66.
37. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma* 2000;17: 670-80.
38. Murillo F, Muñoz MA, Domínguez JM, Ruano JJ, Gonzalez E, Albert P, et al. Barbitúricos a altas dosis en la hipertensión endocraneal incontrolable. *Med Intensiva* 1986;10:164-8.
39. Chesnut RM. Medical management of intracranial pressure. In: Head injury. 4th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2000; p. 229-63.
40. Winer JW, Rosenwasser RH, Jimenez F. Electroencephalographic activity and serum and cerebrospinal fluid pentobarbital levels in determining the therapeutic end point during barbiturate coma. *Neurosurgery* 1991;29:739-41.
41. Wermeling DP, Blouin RA, Porter WH, Rapp RP, Tibbs PA. Pentobarbital pharmacokinetics in patients with severe head injury. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:459-63.
42. Lobato RD, Sarabia R, Cordobés F, Rivas J, Adrados A, Cabrera A, et al. Posttraumatic cerebral hemispheric swelling. Analysis of 55 cases studied with computerized tomography. *J Neurosurg* 1988;68:417-23.
43. Nordstrom CH, Messeter K, Sundbarg G, Schalen W, Werner M, Ryding E. Cerebral blood flow, vasoreactivity, and oxygen consumption during barbiturate therapy in severe traumatic brain lesions. *J Neurosurg* 1988;68:424-31.