

# TESIS DOCTORAL

**Medidas terapéuticas de segundo nivel en  
pacientes con traumatismo craneoencefálico e  
hipertensión intracraneal refractaria.**

**Juan Pérez Bárcena**

# **Medidas terapéuticas de segundo nivel en pacientes con traumatismo craneoencefálico e hipertensión intracraneal refractaria.**

Memoria presentada por Juan Pérez Bárcena para optar al grado de  
Doctor en Medicina y Cirugía.

**El director**

**El doctorando**

**Juan Sahuquillo Barris**

**Juan Pérez Bárcena**

Profesor titular  
Departamento de Cirugía  
Facultad de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona



Departamento de Cirugía  
Facultad de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona, febrero del 2009



Por y para María, Jaume y Teresa.

## **ÍNDICE**

<b>ÍNDICE</b> .....	4
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	6
<b>ABREVIATURAS</b> .....	8
<b>PRESENTACIÓN</b> .....	9
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	12
1. Epidemiología del traumatismo craneoencefálico.....	12
2. Clasificación del traumatismo craneoencefálico.....	13
3. Monitorización del paciente con traumatismo craneal.....	16
3.1. Monitorización sistémica.....	17
3.2. Monitorización cerebral invasiva.....	18
3.3. Monitorización cerebral no invasiva (neuroimagen).....	19
4. Tratamiento del paciente con traumatismo craneal.....	20
4.1 Medidas generales y de primer nivel.....	20
4.2 Tratamientos de segundo nivel: coma barbitúrico.....	23
4.3 Hipotermia moderada como tratamiento de segundo nivel.....	26
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	29
<b>OBJETIVOS</b> .....	30
<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....	31
1. Pacientes.....	31
2. Estudios sobre coma barbitúrico.....	31
3. Estudio sobre hipotermia moderada.....	34
<b>RESULTADOS (ARTÍCULOS PUBLICADOS)</b> .....	38
<b>DISCUSIÓN</b> .....	72
1. Estudios sobre eficacia de los barbitúricos: diferencias entre oxi y tiobarbitúricos.....	72
2. Efectos secundarios del coma barbitúrico.....	75
3. Insuficiencia suprarrenal durante el coma barbitúrico: relación con la hipotensión arterial.....	76
4. Empleo de métodos intravasculares para inducir hipotermia moderada en pacientes con trauma craneal e hipertensión intracraneal.....	79

<b>CONCLUSIONES</b> .....	84
<b>ANEXOS</b> .....	85
1. Escala de Coma de Glasgow.....	85
2. Clasificación radiológica del Traumatic Coma Data Bank.....	86
3. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión intracraneal propuesto por las guías de práctica clínica de la brain trauma foundation.....	87
4. Medidas generales para el manejo del paciente con un TCE grave.....	88
5. Escala de Glasgow Outcome Score.....	89
6. Escala de Injury Severity Score.....	90
<b>REFERENCIAS</b> .....	91

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia: María, Jaume y Teresa, por su comprensión durante los ocho años que me ha llevado realizar este trabajo y por poner buena cara cada vez que tenía que ir al hospital a horas intempestivas.

A nuestros pacientes y sus familias, porque todos los días nos confían lo que más aprecian.

Al Doctor Juan Sahuquillo, director de esta tesis, por su rigor científico y capacidad de trabajo, al que agradezco además habernos permitido poder trabajar con él y su equipo, auténtica referencia en el mundo de la neurotraumatología.

Al Doctor Jordi Ibáñez, Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Son Dureta, por su categoría científica y entusiasmo para que investiguemos en el Servicio.

A los Doctores Joan María Raurich y Jose Ignacio Ayestarán por facilitarme tiempo para hacer esta tesis.

A los Doctores Josep María Abadal, Javier Homar y Juan A Llompart, de la Unidad de Neurocríticos, por dejarme hacer y deshacer.

Al Doctor Pedro Marsé por su permanente e incondicional apoyo.

Al Doctor Julio Velasco por su amistad.

Al resto de médicos del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Son Dureta por su compañerismo y apoyo en las guardias, además de su excelente profesionalidad.

A todo el personal de la UCI del Hospital Son Dureta (enfermería, auxiliares, celadores, técnicos de laboratorio, administrativas etc) por su colaboración en todo momento.

Al Servicio de Neurocirugía del Hospital Son Dureta, y en especial a los Doctores Javier Ibáñez y Marta Brell por su apoyo a cualquier actividad investigadora y su amistad.

A los Doctores Margarita Palmer, María José Picado, Antoni Mas y Apolonia Moll, del Servicio de Radiología, por facilitar el trabajo diario con los pacientes traumáticos.

Al Doctor Guiem Frontera por su ayuda en el análisis de datos.

A todos los participantes en el estudio INTRACOOOL por permitirme emplear el artículo sobre la hipotermia para esta tesis.

A la Doctora Anna Vilalta, Mari Angels Merino y Joana Segura, de la Unidad de Neurotraumatología del Hospital Vall d'Hebrón, por ayudarme desde Barcelona a concluir este trabajo.

A mis padres, que me educaron para que llegara hasta aquí.

**ABREVIATURAS**

<b>BTF</b>	Brain Trauma Foundation
<b>CC</b>	Centímetros cúbicos
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale
<b>HIC</b>	Hipertensión intracraneal
<b>HT</b>	Hipotermia
<b>mm</b>	milímetros
<b>mmHg</b>	milímetros de mercurio
<b>OMS</b>	Organización mundial de la salud
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de anhídrido carbónico
<b>PIC</b>	Presión intracraneal
<b>PPC</b>	Presión de perfusión cerebral
<b>SJO<sub>2</sub></b>	Saturación de oxígeno en el bulbo de la yugular
<b>TAC</b>	Tomografía axial computerizada
<b>TAM</b>	Tensión arterial media
<b>TCDB</b>	Traumatic coma data bank
<b>TCE</b>	Traumatismo craneal

## PRESENTACIÓN

Los traumatismos craneoencefálicos son la primera causa de muerte y discapacidad en la población menor de 40 años en los países industrializados. Aunque las cifras de mortalidad se han reducido de forma significativa en los últimos diez años, el número de pacientes gravemente discapacitados es todavía similar al publicado en 1991 en el estudio cooperativo americano, conocido como Traumatic Coma Data Bank (Levin et al., 1990; Levin et al., 1991). En la mayoría de centros de excelencia los pacientes incluidos en la categoría de malos resultados funcionales es todavía del 40-50%. (Murray et al., 1999)

Actualmente se estima que el 10-15% de los pacientes ingresados por un traumatismo craneal grave (Glasgow Coma Scale score igual o inferior a 8 puntos) presentarán una hipertensión intracraneal refractaria a las medidas generales y medidas terapéuticas denominadas de “primer nivel” en las guías de práctica clínica introducidas por la Brain Trauma Foundation, (Stocchetti et al., 2008) siendo la hipertensión intracraneal la primera causa de muerte en estos pacientes. De hecho los pacientes con hipertensión intracraneal refractaria tienen una mortalidad asociada del 84-100% (Miller et al., 1981; Langfitt et al., 1982; Narayan et al., 1982). Este subgrupo de pacientes con hipertensión intracraneal refractaria a las medidas terapéuticas consideradas de primer nivel, son potenciales candidatos a las denominadas medidas de “segundo nivel”.

Las terapias de segundo nivel incluyen medidas terapéuticas que pueden ser eficaces para disminuir la presión intracraneal pero de las cuales no se ha demostrado todavía su influencia sobre el pronóstico final ni su relación riesgo/beneficio. Estas últimas medidas incluyen el empleo de barbitúricos, la hipotermia moderada, la hiperventilación intensa (presión arterial de anhídrido carbónico inferior a 30 mmHg), la craniectomía descompresiva y la manipulación de la presión de perfusión cerebral mediante la administración de fármacos que aumentan la presión arterial media (“terapia de Rosner”).

Según las Guías de Práctica Clínica de la Brain Trauma Foundation las indicaciones, secuencia temporal y modo de empleo de las terapias de segundo nivel en un paciente determinado dependen siempre de la decisión del médico responsable, lo cual introduce una gran variabilidad en el tratamiento. Los cuatro trabajos aquí presentados pretenden profundizar en el conocimiento de dos de los tratamientos médicos considerados como de segundo nivel: el coma barbitúrico y la hipotermia moderada.

La presente tesis, realizada como compendio de publicaciones, queda justificada por la aportación de los trabajos que la componen, que amplían el conocimiento del papel de las medidas de segundo nivel en el tratamiento de la hipertensión intracraneal refractaria en pacientes con un traumatismo craneoencefálico moderado y grave. En estos trabajos se aporta información novedosa sobre el efecto del coma barbitúrico inducido

y la hipotermia moderada (32-33°C) y su eficacia en el manejo de la hipertensión intracraneal refractaria. El profundizar en los beneficios y efectos adversos de estas intervenciones de segundo nivel puede ser de gran importancia para poder estandarizar el tratamiento de estos pacientes y en definitiva para un problema grave que afecta a la salud pública.

## **INTRODUCCIÓN**

### **1. Epidemiología del traumatismo craneoencefálico**

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) son la primera causa de muerte y discapacidad en la población menor de 45 años en los países de la Unión Europea, y la causa de muerte y discapacidad más frecuente después de un accidente de tráfico. El 10% de los pacientes que sufren un TCE, presentarán un TCE grave, que son aquellos pacientes que tienen una puntuación en la escala de coma de Glasgow igual o inferior a 8 puntos. En este subgrupo de pacientes los malos resultados neurológicos (pacientes gravemente discapacitados, vegetativos o muertos) superan el 50% en muchos centros (Murray et al., 1999). El TCE no solo representa un grave problema socioeconómico en la comunidad económica europea, sino también en todo el mundo (Cole et al., 2004; Ghajar et al., 2000). Además su incidencia global está aumentando debido al mayor empleo de vehículos de motor en los países subdesarrollados (Maas et al., 2008). La organización mundial de la salud (OMS) ha estimado que para el año 2020 los accidentes de tráfico serán la tercera causa más importante de lesiones traumáticas (Finfer et al., 2001). En los países desarrollados las leyes de seguridad vial y las medidas preventivas han reducido la incidencia de TCE por accidentes de tráfico (Redelmeier et al., 2003), mientras que la incidencia de las caídas casuales ha aumentado en la misma medida que la edad de la población. Esto ha provocado que aumente la edad media de la población que ingresa en los hospitales por un TCE.

Las secuelas neurológicas del TCE son consecuencia de la suma de las lesiones primarias (producidas de forma inmediata al impacto) y de las lesiones secundarias que aparecen de forma diferida al impacto mecánico. La hipertensión intracraneal (HIC) es la primera causa de muerte en los pacientes con un TCE grave, debido a que la mayoría de estos pacientes presentan lesiones focales o una tumefacción cerebral difusa uni o bilateral en la tomografía computerizada (TC).

Además ningún tratamiento neuroprotector ha demostrado hasta la fecha eficacia alguna en los diversos ensayos clínicos realizados, y por tanto a pesar de los enormes avances que se han producido en el tratamiento de este tipo de pacientes en la fase aguda, los TCE y especialmente los graves provocan todavía graves discapacidades en los supervivientes con las consiguientes repercusiones médicas, económicas, emocionales, familiares y sociales. Una de las posibles causas de este fracaso podría ser que se incluyeron en dichos ensayos clínicos pacientes con muy mal pronóstico, que en la actualidad se podrían identificar con la aplicación de modelos predictivos como el propuesto por Boto (Boto et al., 2006).

## **2. Clasificación del traumatismo craneoencefálico**

Los TCE constituyen lesiones físicas que generan alteraciones del contenido intracraneal debido a un intercambio brusco de energía provocado por cualquier mecanismo físico (accidente de tráfico, caída casual, agresión, etc). Tradicionalmente se ha clasificado el TCE en

función del mecanismo (cerrado versus penetrante), por la severidad clínica valorada por la puntuación en la escala de coma de Glasgow (Glasgow Coma Scale; GCS) (Teasdale et al., 1974) y en función de la evaluación de las lesiones estructurales detectables por neuroimagen, y fundamentalmente por la TC.

La valoración del nivel de conciencia es probablemente el aspecto más importante a tener en cuenta y el de mayor valor predictivo. Se ha demostrado que la severidad y duración de la disminución del nivel de conciencia es el signo neurológico aislado más importante en la determinación de la alteración de la función cerebral (Frowein et al., 2008).

El sistema más aceptado actualmente para valorar el nivel de conciencia de un paciente que ha sufrido un TCE es el GCS score (**anexo 1**). La exploración neurológica de un paciente que acaba de sufrir un TCE puede estar contaminada por la presencia de agitación psicomotriz, por la intoxicación por alcohol o de drogas o la presencia de fármacos (sedantes y relajantes). En los casos en los que el paciente se encuentre sedado y/o relajado e intubado, la exploración inicial será decisiva para el posterior tratamiento del paciente.

Jennett y Teasdale definieron que un paciente está en coma cuando no es capaz de obedecer órdenes, no puede emitir palabras inteligibles y no abre los ojos ante ningún estímulo doloroso (Jennett et al., 1977). En la

clasificación del GCS, un paciente estará en coma si presenta una puntuación igual o inferior a 8 puntos. En general se acepta que un paciente sale del coma cuando abre los ojos. El GCS también se puede utilizar para clasificar la gravedad del TCE. Así por ejemplo, se define como TCE grave aquellos pacientes que presentan una puntuación en el GCS igual o inferior a 8 puntos dentro de las primeras 48 horas después del traumatismo y después de las maniobras de reanimación no quirúrgicas. Los TCE moderados presentan una puntuación en el GCS entre 9 y 13, y los TCE leves entre 14 y 15 puntos.

La valoración del daño estructural a través de la neuroimagen no presenta las limitaciones previamente mencionadas. Los pacientes neurotraumáticos constituyen un grupo heterogéneo de pacientes que pueden presentar diferentes tipos de lesiones cerebrales. Marshall y colaboradores (Marshall et al., 1991) propusieron en el año 1991 un sistema descriptivo para clasificar las TC, que hoy se conoce como la clasificación del Traumatic Coma Data Bank (TCDB) (**anexo 2**). Esta clasificación se basa en la presencia o ausencia de una lesión ocupante de espacio mayor o menor de 25 centímetros cúbicos (cc), y diferencia las lesiones difusas en base a la presencia de signos indirectos de aumento de la presión intracraneal (PIC), como son la compresión de las cisternas basales y la desviación de la línea media. Se describen cuatro tipos de lesiones difusas (lesiones difusas tipo I,II,III y IV) y dos tipos de lesiones focales (masa evacuada y masa no evacuada).

Las diferentes categorías de esta clasificación son las siguientes:

- lesión difusa tipo I: la TC no muestra ninguna imagen patológica.
- lesión difusa tipo II: las cisternas son visibles. La línea media está centrada o existe una desviación entre 0-5 milímetros (mm). No existen lesiones hemorrágicas superiores a 25 cc.
- lesión difusa tipo III: las cisternas están comprimidas o ausentes. La línea media está centrada o desviada entre 0-5 mm. No existen lesiones hemorrágicas superiores a 25 cc.
- lesión difusa tipo IV: la línea media está desviada más de 5 mm. No existen lesiones hemorrágicas superiores a 25 cc.
- Masa evacuada: lesión que independientemente de su volumen ha sido evacuada quirúrgicamente.
- Masa no evacuada: lesión superior a 25 cc no evacuada quirúrgicamente.

### **3. Monitorización del paciente con traumatismo craneoencefálico**

Las principales razones por las cuales los pacientes con un TCE grave son monitorizados son las siguientes:

- detección de algún deterioro neurológico antes de que la lesión cerebral sea irreversible.
- individualizar las decisiones terapéuticas.
- guiar el tratamiento del paciente.
- analizar la respuesta terapéutica de algunas intervenciones y evitar los efectos secundarios.

-permitir a los clínicos ser capaces de entender la fisiopatología de estos pacientes.

-diseñar y poner en práctica protocolos de tratamiento.

-mejorar el resultado neurológico y la calidad de vida de estos pacientes.

Para conseguir estos objetivos se necesita un personal preparado para interpretar los datos obtenidos de los diversos monitores que de forma rutinaria se emplean. La monitorización clínica (nivel de conciencia y reactividad pupilar) es imprescindible, pero los pacientes con un TCE grave están sedados, intubados y ventilados mecánicamente por lo que requieren una monitorización cerebral objetiva.

### **3.1. Monitorización sistémica**

Dado que las lesiones secundarias pueden ser de origen sistémico o cerebral, la multimonitorización a la que se somete a este tipo de pacientes debe tener un componente sistémico y otro cerebral.

La monitorización sistémica que se aplica a los pacientes con un TCE grave es la que se realiza a cualquier paciente crítico y consiste en monitorizar la morfología del electrocardiograma, la saturación arterial de oxígeno, la presión arterial, la presión venosa central, la temperatura vesical, gasometrías arteriales y niveles de electrolitos en suero frecuentes (Cremer et al., 2005). Además los pacientes que precisan tratamientos de segundo nivel, como los barbitúricos o hipotermia, son

también monitorizados mediante un catéter de termodilución colocado en la arteria pulmonar.

### **3.2. Monitorización cerebral invasiva:**

Entre las variables que se pueden monitorizar de forma invasiva las más frecuentes son la PIC y la saturación de oxígeno en el bulbo de la yugular ( $SjO_2$ ).

La medición de la PIC es imprescindible para aplicar tratamientos dirigidos al control de la HIC (Bullock et al., 2000; Sahuquillo et al., 2002), la cual es un fenómeno muy frecuente en algunas categorías del TCDB (Poca et al., 1998). Además la medición de la PIC también es imprescindible para calcular la presión de perfusión cerebral (PPC), que es la diferencia entre la tensión arterial media (TAM) y la PIC.

Las Guías de Práctica Clínica de la Brain Trauma Foundation (BTF) indican que la PIC constituye el único parámetro encefálico que habría que monitorizar de forma obligada en los pacientes con un TCE grave y que presentan una TC anormal (evidencia clase II; 2007).

La monitorización de la  $SjO_2$  es una técnica que permite estimar el balance entre el aporte cerebral global de oxígeno y su utilización. La técnica consiste en insertar un catéter en el bulbo de la vena yugular interna para así minimizar la contaminación que se produce por el retorno venoso extracraneal, que es de aproximadamente un 3% si el catéter está

colocado correctamente. La medición de la  $SjO_2$  se puede realizar extrayendo directamente una muestra de sangre cada cierto periodo de tiempo y empleando un co-oxímetro para realizar el análisis.

Los valores aceptados como normales para este parámetro son:

- 1) normal:  $SjO_2$  entre 55% y 75%
- 2) isquemia:  $SjO_2$  inferior al 55%
- 3) hiperemia:  $SjO_2$  superior al 75%.

### **3.3 Monitorización cerebral no invasiva (pruebas de neuroimagen):**

Las técnicas de neuroimagen: TC, tomografía computerizada de emisión de positrones, tomografía computerizada por emisión de fotón único, resonancia nuclear magnética, pueden proporcionar información detallada sobre la hemodinámica y el metabolismo cerebral en múltiples regiones de interés. Su principal limitación es que solo proporcionan una información puntual en el momento en el que se realizan y por tanto no sirven para guiar la eficacia de un tratamiento determinado en "tiempo real". Además requieren el traslado del paciente a unas instalaciones especializadas lo cual puede ser perjudicial para ciertos pacientes que no se encuentren estables (Tisdall et al., 2007).

No obstante, la realización secuencial de TCs es una rutina asistencial en los pacientes con un TCE grave, aunque no existe consenso sobre la frecuencia para realizar dichos controles radiológicos sobre todo en pacientes con lesiones difusas tipo I o II. En un estudio realizado por Lobato y colaboradores (Lobato et al., 2005) se analizaron los cambios en

la PIC durante la fase aguda tras un TCE en una serie de pacientes traumáticos con lesiones difusas tipo I y II, con el objetivo de intentar diseñar la pauta más adecuada para la realización de las TCs seriados. Estos investigadores detectaron que más de la mitad de los pacientes con una lesión inicial tipo I o II desarrollaron cambios patológicos en la TC y que casi el 50% presentaron HIC. Este estudio concluyó que es razonable monitorizar la PIC desde el inicio y realizar una TC a las 2-4 horas, 12, 24, 48 y 72 horas después del traumatismo en todos los pacientes y siempre que la evolución clínica o la PIC así lo requieran.

#### **4. Tratamiento del paciente con traumatismo craneoencefálico.**

##### **4.1. Medidas generales y de primer nivel.**

Todos los pacientes incluidos en los diferentes estudios fueron monitorizados y tratados de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento del paciente con TCE grave, publicadas por la BTF y adaptadas a nuestro medio (Bullock et al., 2000; Sahuquillo et al., 2002). En dicho algoritmo de tratamiento para la HIC, el orden de los pasos viene determinado por la relación riesgo/beneficio de cada maniobra terapéutica **(anexo 3)**.

El objetivo principal en el tratamiento de los pacientes con un TCE grave es mantener una PIC inferior a 20 mmHg y una PPC superior a 60 mmHg. Inicialmente y de forma precoz se aplican un conjunto de medidas generales para el tratamiento de la HIC **(anexo 4)**. Éstas incluyen: control de la temperatura corporal, profilaxis de las convulsiones, elevación de la

cabecera de la cama a 20°, evitar la obstrucción del flujo venoso yugular, intentar mantener niveles de hemoglobina por encima de 10 gramos/decilitro, analgesia endovenosa con cloruro mórfico, sedación endovenosa con midazolam y/o propofol, mantenimiento de una adecuada oxigenación arterial y completa reposición de la volemia, a fin de mantener una PPC de 60 mmHg o superior. Para conseguir una TAM de 80 mmHg se emplean por vía intravenosa fármacos vasoactivos (fundamentalmente noradrenalina) cuando el paciente está normovolémico.

Cuando se coloca un catéter ventricular para monitorizar la PIC, debe drenarse líquido cefalorraquídeo como medida inicial para tratar los incrementos de PIC. La ventilación debe ajustarse para establecer una presión arterial de anhídrido carbónico ( $\text{PaCO}_2$ ) en el extremo bajo de la normocapnia (35 mmHg).

Cuando la HIC se mantiene a pesar de estas medidas generales, deben considerarse otras medidas terapéuticas. Si el drenaje del líquido cefalorraquídeo no es eficaz para controlar la PIC o no es posible, se utilizarán por vía intravenosa relajantes musculares, como el cisatracurio y se empleará más intensamente la terapia osmótica (bolos de manitol y/o suero salino hipertónico al 7,5%) cuya administración estará limitada cuando las cifras de osmolaridad sérica alcancen un valor de 320 mOsm/l. Se controlará además cuidadosamente la volemia del paciente durante la administración de las soluciones hiperosmolares y se mantendrá la

euvolemia o ligera hipervolemia con aporte estricto de fluidos. Si la relajación muscular y la administración de manitol y/o suero salino hipertónico resultan ineficaces para controlar la PIC, se aumentará la hiperventilación hasta una  $\text{PaCO}_2$  de 30 a 35 mmHg, recomendándose monitorizar la  $\text{SjO}_2$  cuando se profundize en los niveles de hiperventilación.

Durante el tratamiento de la HIC debe considerarse siempre la posibilidad de que pueda haberse desarrollado una masa tributaria de tratamiento quirúrgico o cualquier nueva lesión intracraneal inesperada. Por tanto, en situación de imposibilidad de tratar o de falta de control de la PIC, o cuando se contemplan terapias de segundo nivel, debe considerarse repetir siempre primero la TC.

Para la HIC refractaria a las técnicas anteriores, se considerarán las terapias de segundo orden (**anexo 3**), siempre que el criterio médico defina que el paciente pueda beneficiarse del control de la PIC. Las terapias de segundo nivel incluyen medidas terapéuticas que son eficaces para disminuir la PIC, pero ninguna de las cuales ha demostrado su influencia sobre el pronóstico final ni el grado exacto de su relación riesgo/beneficio. Las terapias de segundo nivel incluyen: 1) el coma barbitúrico, 2) la hipotermia moderada (32-33°C), 3) la craniectomía descompresiva, 4) la hiperventilación con  $\text{PaCO}_2$  inferior a 30 mmHg y 5) la manipulación de la PPC mediante la administración de fármacos que aumentan la TAM (terapia de Rosner). Las Guías de Práctica Clínica de la

BTF concluyen que las indicaciones, secuencia temporal y modo de empleo de las terapias de segundo nivel en un paciente determinado dependen siempre de la decisión del médico responsable.

#### **4.2. Tratamientos de segundo nivel: coma barbitúrico**

Según las Guías de Práctica Clínica de la BTF, el empleo de barbitúricos a dosis altas puede considerarse en pacientes con TCE grave, con criterios de viabilidad clínica y hemodinámicamente estable, con HIC refractaria al tratamiento médico y quirúrgico de disminución de la PIC (nivel de evidencia II).

Los efectos hipotensores de los barbitúricos a dosis altas sobre la PIC son conocidos desde 1930 (Horsley JS, 1937). Sin embargo, sus riesgos y conocidas complicaciones han limitado sus aplicaciones a las situaciones clínicas más extremas.

Los barbitúricos ejercen su efecto protector cerebral y de disminución de la PIC por diferentes mecanismos: alteraciones del tono vascular, supresión del metabolismo e inhibición de la peroxidación lipídica mediada por radicales libres (Demopoulous et al., 1980; Kasell et al., 1980). Su efecto más importante se relaciona con la adaptación del flujo sanguíneo cerebral a las demandas metabólicas regionales de forma que a menor requerimiento metabólico, menor flujo sanguíneo cerebral y menor volumen sanguíneo cerebral, con el consiguiente beneficio sobre la PIC. Por tanto el uso de los barbitúricos se basa en dos postulados: 1) los

barbitúricos pueden controlar la PIC cuando otros tratamientos han fracasado; 2) el control absoluto de la PIC mejora el resultado clínico.

El estudio en el cual se basa esta recomendación de las guías de práctica clínica es el trabajo publicado por Eisenberg en 1988 (Eisenberg et al., 1988). Este estudio ya clásico fue diseñado como un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y multicéntrico en el que se emplearon los barbitúricos a dosis altas en pacientes con un TCE grave y aumento incoercible de la PIC. La principal variable para valorar el resultado del estudio fue el control de la PIC. Además, los pacientes del grupo control fueron cruzados selectivamente a tratamiento con barbitúricos en valores determinados de fracaso en el control de la PIC. En este estudio se incluyeron 36 controles y 37 pacientes tratados; sin embargo, 32 de los controles se cruzaron al tratamiento con barbitúricos por fallo del tratamiento convencional. El éxito en el control de la PIC fue dos veces mayor en el tratamiento con barbitúricos y cuatro veces mayor al ajustar el beneficio por las complicaciones cardiovasculares. La probabilidad de supervivencia de los pacientes que respondieron a barbitúricos fue del 92% al mes, comparado con el 17% de los que no respondieron. De todas las muertes, el 80% fueron debidas a la falta de control de la PIC. A los seis meses, el 36% de los que respondieron y el 90% de los que no lo hicieron se encontraban en situación vegetativa o habían fallecido.

La existencia de complicaciones cardiacas antes de la aleatorización fue evaluada con detalle y mostró una posible interacción con el

tratamiento con barbitúricos. La hipotensión arterial fue la principal complicación cardiovascular descrita. En los pacientes con hipotensión antes de la aleatorización, el control de la PIC, tanto con el tratamiento con barbitúricos como con el tratamiento convencional, fue muy similar (24% vs 29%).

Las investigaciones actuales sobre el empleo de estos fármacos en los pacientes con TCE grave se centran en la identificación de subgrupos de pacientes que puedan responder mejor a esta terapia, gracias a sistemas sofisticados y costosos de monitorización como la microdialisis. Goodman y colaboradores (Goodman et al., 1996) describieron un descenso del lactato, glutamato y aspartato en el espacio extracelular cerebral en 7 pacientes traumáticos tratados con pentobarbital. Cormio y colaboradores (Cormio et al., 1999) comprobaron que los barbitúricos pueden ser un tratamiento eficaz para descender la PIC, sobre todo en aquellos pacientes con un consumo metabólico de oxígeno preservado. Nordstrom y colaboradores (Nordstrom et al., 1988) también describieron una correlación positiva entre los cambios producidos en los valores de PIC, flujo sanguíneo cerebral y consumo metabólico de oxígeno durante el tratamiento con barbitúricos y la situación de la vasorreactividad cerebral. Sin embargo quedan importantes interrogantes a los que dar respuesta. Uno de ellos es si existen o no diferencias entre los dos barbitúricos más empleados: el tiopental (tiobarbitúricos) y el pentobarbital (oxibarbitúricos). Hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio clínico comparativo entre pentobarbital y tiopental. A nivel experimental si se han encontrado

diferencias entre ambos barbitúricos (Hatano et al., 1989; Cole et al., 2001; Shibuta et al., 1998; Almaas et al., 2000; Smith et al., 1980) por lo que se hace todavía más necesario el comparar la eficacia clínica de ambos.

#### **4.3. Hipotermia moderada como tratamiento de segundo nivel**

La hipotermia (HT) es un tratamiento que ha demostrado una gran capacidad neuroprotectora en modelos experimentales, ya que tiene la capacidad de inhibir múltiples cascadas bioquímicas que se producen tras un TCE (Polderman et al., 2008). Esto hizo que en la década de los 1990 diversos investigadores publicaran resultados esperanzadores utilizando este tratamiento (Marion et al., 1997). Sin embargo este entusiasmo se frenó cuando se publicaron en el año 2001 los resultados del estudio multicéntrico americano, conocido como NABISH-I (Clifton et al., 2001). En este estudio, en el que la HT se aplicó de forma profiláctica, no se detectó ningún beneficio en el grupo de pacientes tratados con HT, por lo que se perdió el interés en el potencial uso de esta técnica. La conclusión de este estudio fue que el tratamiento con HT, con una temperatura de 33°C en las primeras 8 horas tras el traumatismo, no es eficaz para mejorar el pronóstico en pacientes con un TCE grave. Basándose fundamentalmente en los resultados del estudio multicéntrico, las guías de práctica clínica de la BTF concluyen que actualmente no es posible recomendar el uso profiláctico de la HT leve (33-36°C) o moderada (28-32°C). Se define como HT profiláctica la que se aplica al ingreso

hospitalario, en todos los pacientes que han sufrido un TCE grave independientemente de los valores iniciales de PIC.

Sin embargo, de los resultados del estudio multicéntrico americano, no se puede inferir que la HT moderada sea ineficaz como medida de segundo nivel para controlar la PIC. De hecho todos los autores que han empleado esta medida terapéutica han descrito descensos del valor de la PIC secundarios a la HT. Además, es interesante comprobar que cuando se analizan por separado los estudios de HT en pacientes con PIC alta, éstos sugieren un efecto beneficioso de este tratamiento (Polderman et al., 2008). Así por ejemplo, Shiozaki y cols (Shiozaki et al., 1993) publicaron los resultados preliminares de un estudio con 33 pacientes en el que la HT se aplicó a pacientes con HIC refractaria incluso a los barbitúricos. En el grupo tratamiento con HT la supervivencia fue del 50% vs el 18% en el grupo control. En la misma línea, Polderman y colaboradores (Polderman et al., 2002) publicaron los resultados de un estudio prospectivo no aleatorizado con 136 pacientes en el que se confirma el valor de la HT terapéutica como tratamiento de la HIC. En ambos estudios (Shiozaki et al., 1993; Polderman et al., 2002) la HT se empleó como tratamiento de ``tercer`` nivel ya que se inició en pacientes que presentaban HIC refractaria a los barbitúricos.

En los estudios previamente comentados se emplearon métodos de superficie (medidas físicas más mantas de agua o aire) para inducir y mantener la HT. Estos métodos de enfriamiento externos suponen una

gran carga de trabajo para el personal de enfermería y además en ocasiones es difícil conseguir la temperatura diana de forma rápida y mantenerla estable una vez alcanzada. Sin embargo, recientemente se han empezado a emplear los métodos intravasculares. Entre las potenciales ventajas de estos sistemas se encuentran que al enfriar directamente el core del paciente el tiempo de inducción necesario para alcanzar la temperatura diana se podría acortar, siendo además el control de la temperatura del paciente más estricto. Una ventaja adicional es que estos métodos permiten hacer un recalentamiento lento y más controlado (Hoedemaekers et al., 2007).

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La hipótesis de trabajo es que el tiopental puede ser más eficaz que el pentobarbital en el control de la PIC en pacientes con TCE grave e HIC refractaria, y que los efectos secundarios graves (hipotensión arterial grave) no son mayores en el tratamiento con tiopental.

Asimismo, se plantea la posibilidad de que el efecto hipotensor provocado por los barbitúricos pueda estar favorecido por la presencia de una insuficiencia suprarrenal durante dicho tratamiento.

Por otro lado en un segundo trabajo de esta tesis también se plantea que se puede inducir la hipotermia moderada (32.5°C) de forma rápida y segura mediante métodos intravasculares, en los pacientes con TCE grave e HIC refractaria, como tratamiento de segundo nivel.

## OBJETIVOS

Los objetivos principales de esta tesis son:

- 1- Comparar la eficacia del pentobarbital y el tiopental en el control de la HIC refractaria en pacientes con un TCE grave.
- 2- Comparar la incidencia de efectos secundarios (principalmente hipotensión arterial) durante el tratamiento con tiopental y pentobarbital
- 3- Evaluar la función suprarrenal en los pacientes con un TCE que requieren ser tratados mediante coma barbitúrico.
- 4- Evaluar la factibilidad y seguridad de los métodos intravasculares para inducir hipotermia moderada (32,5°C) en pacientes con TCE grave e HIC refractaria a las medidas de primer nivel.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### 1. Pacientes

Todos los pacientes incluidos en los diferentes estudios se monitorizaron y trataron de acuerdo con las Guías de Práctica Clínica del tratamiento del paciente con un TCE grave, publicadas por la BTF y adaptadas a nuestro medio (Bullock et al., 2000; Sahuquillo et al., 2002),

El objetivo principal del tratamiento en este tipo de pacientes es mantener una PIC inferior a 20 mmHg y una PPC superior a 60 mmHg mediante un algoritmo de tratamiento (**anexo 3**) donde el orden de los pasos viene determinado por la relación riesgo/beneficio de cada maniobra terapéutica, y que ha sido previamente explicado en la introducción. Cuando la HIC es refractaria las medidas de primer nivel el paciente es tratado mediante coma barbitúrico o hipotermia moderada.

### 2. Estudios sobre coma barbitúrico

Estudio prospectivo, aleatorizado, de intervención terapéutica comparativa entre dos fármacos: pentobarbital y tiopental (**figura 1**). La muestra fue seleccionada a partir de los pacientes que sufrieron un TCE grave y que presentaron HIC refractaria al tratamiento convencional, de acuerdo con las Guías de Práctica Clínica de la BTF.



**Figura 1.** imagen del tiopental (a la izquierda liofilizado) y pentobarbital (a la derecha). El pentobarbital actualmente no está comercializado en España.

Además de comprobar la eficacia en el control de la PIC, también se recogieron los efectos adversos del tratamiento.

En diecisiete pacientes tratados mediante coma barbitúrico, además se evaluó la función suprarrenal y se comparó con un grupo de veintitrés pacientes con TCE con HIC controlada únicamente con medidas de primer nivel y que por tanto no recibieron barbitúricos y que sirvió como grupo control.

La función suprarrenal se evaluó mediante un test de estimulación realizado en las primeras veinticuatro horas tras el ingreso hospitalario en ambos grupos y después de la inducción del coma barbitúrico (en el grupo de tratamiento) y a los 5 días tras el ingreso en el grupo control. Dicho test de estimulación suprarrenal se realizó administrando 250 microgramos de corticotrofina (Synacthen ®). De todos los pacientes incluidos en este estudio se obtuvieron muestras de sangre periférica a través de un catéter arterial para determinar la ACTH y el cortisol basal y a los 30 y los 60 minutos tras la estimulación de la glándula suprarrenal con corticotrofina. El cortisol y la ACTH plasmática se analizaron mediante un análisis de inmunoquimioluminiscencia directa en analizador Advia, Centaur (Bayer, NY, USA) para el cortisol, e Immunolite 2000 (DPC, Los Angeles, USA) para la ACTH.

La insuficiencia suprarrenal relativa se diagnosticó en los pacientes con un incremento menor de 9 microgramos/decilitro de sus concentraciones de cortisol respecto a las basales tras la estimulación con corticotrofina. La insuficiencia suprarrenal absoluta se diagnosticó si el cortisol basal es inferior a 4 microgramos/decilitro, que es una cifra similar a la empleada por Cohan y colaboradores (Cohan et al., 2005), y que supone el rango inferior de la normalidad en individuos no sometidos a stress. Para más detalles ver el apartado de metodología del artículo publicado en el Journal of Endocrinological Investigation.

### 3. Estudio sobre hipotermia moderada

Estudio prospectivo, internacional y multicéntrico realizado en cuatro hospitales universitarios. La muestra fue seleccionada a partir de los pacientes que sufrieron un TCE grave y que presentaron HIC refractaria al tratamiento convencional, de acuerdo con las Guías de Práctica Clínica de la BTF. El grupo de estudio fue tratado mediante HT moderada ( $32,5^{\circ}\pm 0,5$ ) utilizando para su inducción, mantenimiento y recalentamiento métodos intravasculares.

El tratamiento mediante hipotermia se dividió en tres fases:

- 1) Fase de inducción: el objetivo es alcanzar una temperatura central de  $32^{\circ}\text{C}$  lo más rápidamente posible. Para ello se relaja al paciente con cisatracurio y se aumenta la perfusión de propofol hasta 4 miligramos/kilogramo/hora para contrarrestar la vasoconstricción que se produce durante esta fase. Al mismo tiempo se coloca a través de la vena femoral del paciente el catéter ICY® (Aelsius Corporation, Irvine, California, USA). Este catéter es un catéter de 35 centímetros de largo y 8,5 French de grosor, con tres microbalones en su parte distal (**figura 2**). Una vez colocado el catéter se realiza una radiografía simple de abdomen para comprobar su correcta situación en la vena cava inferior (**figura 3**). Posteriormente dicho catéter se conecta a la consola Coolgard 3000® (Aelsius Corporation, Irvine, California, USA), (**figura 4**) la cual inyecta suero fisiológico frío hasta los microbalones para después volver a la consola, estableciéndose así un circuito cerrado, en el que el suero frío no entra en el torrente sanguíneo.



**Figura 2.** Imagen del catéter ICY® (Alsius Corporation, Irvine, California, USA)



**Figura 3.** Radiografía simple de abdomen en la que se comprueba la correcta colocación del catéter de HT en la vena cava inferior.



**Figura 4.** Imagen de la consola Coolgard 3000® (Alsius Corporation, Irvine, California, USA).

A la vez que se realizan estas maniobras se infunden 20 mililitros por kilogramo de suero fisiológico frío a 4°C de acuerdo con la pauta de Rajek, (Rajek et al., 2000) para facilitar la inducción de la hipotermia.

- 2) Fase de mantenimiento: una vez que se alcanzan los 32°C empieza la fase de mantenimiento cuya duración es variable. En esta fase se mantiene al paciente a 32°C hasta que la PIC esté controlada. Se define como control de la PIC el tener una PIC por debajo de 20 mmHg durante por lo menos 12 horas.
- 3) Fase de recalentamiento. En esta fase se decidió que la velocidad de recalentamiento fuese muy lenta: 0.05°C/hora. La hipotermia finalizaba un vez alcanzados los 36.5°C.

Respecto al manejo sistémico de los pacientes en hipotermia, se consensó entre todos los centros participantes un protocolo estricto para intentar prevenir y tratar los efectos secundarios de la misma. Para más detalles ver el apartado de metodología del artículo publicado en Intensive Care Medicine.

Las variables clínicas y radiológicas recogidas en cada estudio están especificadas en cada publicación.

#### **4. Análisis estadístico**

El análisis estadístico de los datos obtenidos en los diferentes estudios se realizó con los programas: Statistical Package for Social Sciences versión 15 (SPSS Inc., Chicago, USA) y SAS versión 9.1 (SAS Insititute Inc., Cary, NC, USA).

En el apartado de metodología de cada uno de los artículos aportados se especifican los análisis estadísticos aplicados en cada caso.

## RESULTADOS

Listado de los artículos que forman parte de la tesis doctoral:

- 1- Comparison of the effectiveness of pentobarbital and thiopental in patients with refractory intracranial hypertension. Preliminary report of 20 patients. *Neurocirugia (Astur)* 2005;16(1): 5-12.
- 2- Effect of barbiturate coma on adrenal response in patients with traumatic brain injury. *J Endocrinol Invest* 2007;30(5):393-8.
- 3- Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2008;12:R112.
- 4- Intravascular cooling for rapid induction of moderate hypothermia in severely head-injured patients: results of a multicenter study (INTRACOOOL). *Intensive Care Med* 2008 (en prensa).

## Comparación de la eficacia del pentobarbital y el tiopental en el control de la hipertensión intracraneal refractaria. Resultados preliminares en una serie de 20 pacientes

J. Pérez-Bárcena; B. Barceló\*; J. Homar; J.M. Abadal; F.J. Molina\*\*; A. de la Peña\*\*\*; J. Sahuquillo\*\*\*\* y J. Ibáñez

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Son Dureta, Palma Mallorca. Departament de Cirurgia, Universitat Autònoma, Barcelona. Servicios de Análisis Clínicos\* y de Neurología\*\*, Hospital Son Dureta, Palma Mallorca. Servicio de Medicina Interna\*\*\*, Hospital Son Llatzer, Palma Mallorca. Servicio de Neurocirugía\*\*\*\*, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona. Departament de Cirurgia, Universitat Autònoma, Barcelona.

### Resumen

**Objetivo.** Comparar la eficacia del pentobarbital y tiopental en el control de la hipertensión intracraneal (HIC) refractaria a las medidas de primer nivel, según las Guías de Práctica Clínica de la "Brain Trauma Foundation", en pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) grave.

**Material y métodos.** Estudio prospectivo de cohorte, aleatorizado, de intervención terapéutica comparativa entre dos fármacos: pentobarbital y tiopental. La muestra fue seleccionada a partir de los pacientes que sufrieron un TCE grave (Glasgow Coma Scale GCS, postresucitación,  $\leq 8$  puntos o deterioro neurológico en la primera semana post traumatismo) y que presentaron HIC (PIC  $>20$  mmHg) refractaria al tratamiento convencional, de acuerdo con las Guías de Práctica Clínica de la "Brain Trauma Foundation". Además de comprobar la eficacia en el control de la PIC, también se recogieron los efectos secundarios del tratamiento.

**Resultados.** Se presentan los resultados de los primeros 20 pacientes reclutados, de los cuales diez recibieron tiopental y diez pentobarbital. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes (edad, sexo, índices de gravedad y comorbilidades). Tampoco hubo diferencias respecto al GCS de ingreso (tiopental seis puntos; pentobarbital siete puntos;  $P=0,26$ ) ni en la tomografía craneal computarizada de ingreso, según la clasificación del "Traumatic Coma Data Bank".

En el grupo de tiopental se controló la PIC en cinco casos y en el grupo de pentobarbital en dos pacientes ( $P=0,16$ ). Cinco pacientes tratados con tiopental fallecieron y ocho en el grupo de pentobarbital ( $P=0,16$ ).

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la incidencia de hipotensión arterial ( $P=1$ ) o complicaciones infecciosas.

**Conclusiones.** los resultados preliminares de este estudio indican que el tiopental podría ser más eficaz

que el pentobarbital en el control de la HIC refractaria a las medidas de primer nivel. Dichos resultados confirman la evidencia experimental que indica que los mecanismos neuroprotectores de ambos fármacos son distintos y justifican el continuar aumentando el tamaño muestral de nuestro estudio para poder definir mejor la eficacia de ambos fármacos.

**PALABRAS CLAVE:** Traumatismo craneal. Hipertensión intracraneal. Pentobarbital. Tiopental.

### Comparison of the effectiveness of pentobarbital and thiopental in patients with refractory intracranial hypertension. Preliminary report of 20 patients

**Objective.** To assess the effectiveness of pentobarbital and thiopental to control raised intracranial pressure (ICP), refractory to first level measures, in patients with severe traumatic brain injury.

**Material and methods.** Prospective, randomized study to compare the effectiveness between two treatments: pentobarbital and thiopental. The patients will be selected from those admitted to the Intensive Care Unit with a severe traumatic brain injury (postresuscitation Glasgow Coma Scale equal or less than 8 points) and raised ICP (ICP  $>20$  mmHg) refractory to first level measures according to the Brain Trauma Foundation guidelines. The adverse effects of both treatments were also collected.

**Results.** We present the results of the first 20 patients included. Ten received pentobarbital and the other ten thiopental. There were no statistically significance

**Abreviaturas.** APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. FSC: flujo sanguíneo cerebral. GCS: Glasgow Coma Scale. HIC: hipertensión intracraneal. ISS: injury severity score. LCR: líquido cefalorraquídeo. PIC: presión intracraneal. SAPS: simplified acute physiology score. SNC: sistema nervioso central. TAM: tensión arterial media. TC: tomografía computarizada. TCE: traumatismo craneoencefálico grave. VSC: volumen sanguíneo central

Recibido: 25-05-04. Aceptado: 18-08-04

differences in patients' characteristics (age, sex, severity of the trauma at admission and comorbidities). There were no differences between both groups neither in the Glasgow Coma Scale at admission (thiopental six points; pentobarbital seven points;  $P=0,26$ ) nor in the admission Cranial Tomography, according to the Traumatic Coma Data Bank classification.

Thiopental treatment controlled raised ICP in five cases and pentobarbital in two cases ( $P=0,16$ ). Five patients in the thiopental group died and eight in the pentobarbital group ( $P=0,16$ ).

There were no statistically differences between both groups regarding to the presence of hypotension ( $P=1$ ) or infectious complications.

**Conclusions.** These preliminary results indicate that thiopental could be more effective than pentobarbital in patients with refractory intracranial hypertension. These results support previous experimental findings that show that both treatments are not equal and justify to continue this study.

KEY WORD: Head injury. Intracranial hypertension. Pentobarbital. Thiopental

## Introducción

Los barbitúricos se han utilizado desde ha décadas en el tratamiento de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico (TCE) grave<sup>13,15-17</sup>. Fue Horsley el primero en demostrar su eficacia en reducir la presión intracraneal (PIC)<sup>10</sup>. Actualmente, el empleo de barbitúricos a altas dosis se utiliza en aquellos pacientes con un TCE grave que presentan hipertensión intracraneal (HIC) refractaria al tratamiento médico y quirúrgico. Esta indicación está recogida en las Guías de Práctica Clínica de la "Brain Trauma Foundation", siendo este proceder el único tratamiento de "segundo nivel" del que existe evidencia clase II para justificar su utilización<sup>2</sup>.

Los barbitúricos son fármacos derivados del ácido barbitúrico, que tienen en común el disminuir la excitabilidad de todas las células excitables del organismo, sobre todo en el sistema nervioso central (SNC). La acción más importante de los barbitúricos sobre el encéfalo está en relación con su capacidad para reducir el metabolismo cerebral y al efecto consecuente de que el metabolismo se encuentra acoplado al flujo sanguíneo cerebral (FSC). Al reducir su metabolismo, el encéfalo reduce de forma casi lineal el FSC y por lo tanto también disminuye el volumen sanguíneo cerebral (VSC). La reducción volumétrica del contenido sanguíneo se acompaña de una reducción de la PIC en aquellos pacientes con HIC<sup>5,12,20,21</sup>.

Los barbitúricos se han clasificado atendiendo a su vida media de eliminación y a su tiempo de acción. La clasi-

ficación tradicional los agrupa en barbitúricos de acción ultracorta, corta, intermedia y larga. La farmacocinética y farmacodinamia de los barbitúricos está en relación con su liposolubilidad, que es el factor que determina su paso, más o menos rápido, a través de la barrera hematoencefálica y por lo tanto su efecto en el SNC. De los fármacos clasificados dentro de la familia de los barbitúricos, destacan los oxibarbitúricos, cuyo principal exponente es el pentobarbital y los tiobarbitúricos, cuyo principal representante es el tiopental.

En los estudios publicados en Estados Unidos, el barbitúrico más utilizado ha sido el pentobarbital mientras que en los europeos, el tiopental ha sido el fármaco más empleado. Las razones de esta variabilidad están en que en Europa, el pentobarbital no esta comercializado.

Hasta el momento, no se ha realizado ningún estudio controlado que compare la eficacia del pentobarbital y el tiopental en el control de la HIC. A nivel experimental sí hay trabajos que demuestran que sus mecanismos de acción difieren<sup>3,4,9,18,19</sup>. Por ello pensamos que es necesario un estudio que compare la eficacia de ambos fármacos en el control de la hipertensión intracraneal refractaria en pacientes con un TCE grave.

## Material y métodos

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Son Dureta (Palma de Mallorca), y fue aprobado por el Comité Ético de las Islas Baleares el 21 de marzo del 2002.

En todos los casos, se solicitó el consentimiento informado por escrito del familiar más cercano o del representante legal del paciente.

### Hipótesis y objetivos

La hipótesis de trabajo fue que el tiopental puede ser más eficaz que el pentobarbital en el control de la PIC en pacientes con TCE grave, y que la incidencia de efectos secundarios no es superior con el tratamiento con tiopental.

El objetivo primario fue por lo tanto comparar la eficacia del pentobarbital y el tiopental en el control de la HIC refractaria en pacientes con TCE. Los objetivos secundarios fueron comparar la incidencia de efectos secundarios, principalmente la hipotensión arterial grave, que se definió como la presencia de una tensión arterial media inferior a 80 mmHg, en algún momento del coma barbitúrico.

### Criterios de inclusión

En el estudio de carácter prospectivo se incluyeron todos los pacientes que ingresaron un nuestro centro entre mayo del 2002 y octubre del 2003, con el diagnóstico de TCE grave (puntuación de la escala de coma de Glasgow postreanimación, no quirúrgica, inferior o igual a 8 puntos)

y que presentaron HIC refractaria a las medidas de primer nivel según las Guías de la Brain Trauma Foundation<sup>1</sup>. El concepto de HIC refractaria se definió de acuerdo con los siguientes criterios: 1) PIC entre 20-29 mmHg durante 30 minutos, 2) PIC entre 30-39 mmHg durante al menos 15 minutos, 3) PIC superior a 40 mmHg durante más de un minuto.

#### *Criterios de exclusión*

No se incluyeron en el estudio los pacientes con una edad inferior a 15 años o superior a 76 años, pacientes con una puntuación en la escala de Coma de Glasgow (GCS) de 3 puntos al ingreso y con exploración compatible con muerte encefálica, pacientes embarazadas, aquellos con alergia o intolerancia a los barbitúricos, pacientes con disfunción ventricular cardíaca grave con fracción de eyección inferior al 35% y todos aquellos que presentaban algún proceso concomitante o previo al ingreso y que, a criterio del investigador, pudiera verse afectado negativamente por la participación del paciente en el estudio.

#### *Intervenciones (protocolo terapéutico general)*

A todos los pacientes con un TCE grave se les realizó al ingreso una tomografía craneal computarizada (TC) y se les categorizó de acuerdo con la clasificación propuesta por el "Traumatic Coma Data Bank"<sup>14</sup>. A todos los pacientes se les monitorizó la PIC mediante un catéter intraparenquimatoso tipo Camino (Integra Neurosciences, Plainsboro, NJ, USA) y también se monitorizó la saturación de oxígeno en el bulbo de la yugular de forma intermitente cada 6 horas. La monitorización sistémica de estos pacientes incluyó: tensión arterial invasiva, pulsioximetría y catéter de Swan Ganz.

Los objetivos generales del tratamiento en los pacientes con TCE grave fueron mantener una tensión arterial media superior a 90 mmHg, una PIC inferior a 20 mmHg y una presión de perfusión cerebral superior a 70 mmHg.

Los aumentos de la PIC por encima de 20 mmHg fueron tratados de acuerdo a un protocolo estandarizado que incluyó: sedación, relajación, drenaje ventricular (cuando el paciente era portador de ventriculostomía), manitol al 20%, suero salino hipertónico e hiperventilación moderada (pCO<sub>2</sub> entre 30-35 mmHg). Este tratamiento estandarizado se puede considerar convencional y está recogido en las Guías de Práctica Clínica de la "Brain Trauma Foundation" como terapias de primer nivel<sup>1</sup>.

En aquellos casos en que el tratamiento convencional fracasó en controlar la HIC, se decidió incluir el paciente en el estudio. Previamente a la aleatorización del paciente, se exigió que el tratamiento médico fuese máximo. Además, se exigió también la realización de una TC durante las 24 horas previas a la inclusión del paciente en el estudio, haber administrado un bolo de manitol de 0,7 gr/kg una

hora antes de la aleatorización, o tener una osmolaridad plasmática medida mayor de 320 mOsm/kg.

#### *Aleatorización*

El diseño del estudio fue prospectivo, de cohortes, aleatorizado y de intervención terapéutica, comparativo entre dos fármacos (tiopental versus pentobarbital). La aleatorización se realizó siguiendo una lista generada por ordenador en la que se intercalaron ambos fármacos. Dicha aleatorización fue realizada por el médico de guardia de UCI, una vez que el paciente cumplía los criterios de inclusión y no presentaba ningún criterio de exclusión. La recogida de datos y el seguimiento de los pacientes fueron realizados por la misma persona (J. Pérez Bárcena) que conocía que fármaco se había administrado.

#### *Enmascaramiento*

El estudio no fue ciego ya que no se pudo enmascarar el tratamiento porque el tiopental se presenta en forma liofilizado y el pentobarbital no.

#### *Forma de administración de los fármacos y monitorización de sus efectos*

El **pentobarbital** se administró mediante una dosis de carga 10 mg/kg en 30 minutos seguida de una perfusión continua en bomba de 5 mg/kg/hora durante 3 horas. A partir de este punto se continuó con una dosis de mantenimiento de 1 mg/kg/h.

El **tiopental** se administró mediante un bolus de 2 mg/kg, administrado durante 20 segundos. En caso de no descender la PIC por debajo del umbral de 20 mmHg, se podía administrar un segundo bolus de 3 mg/kg, que posteriormente se podía repetir si la PIC persistía elevada, a dosis de 5 mg/kg. El mantenimiento se realizó mediante una perfusión continua de tiopental a 3 mg/kg/h.

En aquellos casos en que, después de haber instaurado el tratamiento de mantenimiento con ambos fármacos, no se hubiera conseguido un descenso de la PIC por debajo de 20 mmHg, se podía aumentar la dosis de mantenimiento a razón de 1 mg/kg/h.

En todos los casos, la monitorización del coma barbitúrico se realizó a través de la medición de los niveles de los fármacos en sangre y mediante la práctica de un electroencefalograma (EEG) diario. En el EEG se buscó la existencia del patrón denominado de salvas de supresión. Los niveles de pentobarbital y tiopental se midieron mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta y preparación de la muestra con extracción en fase líquida,

#### *Criterios de eficacia*

Se definió que existió una adecuada respuesta al tratamiento si la PIC descendía por debajo de los 20 mmHg, manteniéndose por debajo de este umbral durante al menos

Pérez-Bárcena y col

48 horas.

Se consideró que el tratamiento fracasaba cuando la PIC era incontrolable. Para los propósitos de este protocolo se definió una PIC incontrolable como aquella que a pesar del coma barbitúrico se mantenía en los siguientes umbrales: 1) PIC entre 21-35 mmHg durante cuatro horas, 2) PIC entre 36-40 mmHg durante una hora o 3) PIC > 41 mmHg durante cinco minutos.

#### *Retirada del fármaco*

Cuando la PIC se mantenía controlada (<20 mmHg durante 48 horas) la retirada del coma barbitúrico se realizaba de forma progresiva y escalonada, disminuyendo la dosis a razón del 50% cada 24 horas hasta suspender la perfusión.

#### *Tamaño muestral*

Aceptando un riesgo alfa de 0,02 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste de hipótesis bilateral, se estimó que eran necesarios 47 pacientes en cada grupo para detectar una diferencia igual o superior al 30% en el control de la HIC. Para calcular el tamaño muestral se asumió que la proporción de respuesta terapéutica en el grupo de pentobarbital era del 50% sin pérdidas en el seguimiento.

#### *Análisis estadístico*

Las variables cuantitativas se expresan mediante su media y desviación estándar de la media (DE). Las variables cualitativas están expresadas mediante porcentajes y sus intervalos de confianza al 95% (IC:95%). Para la comparación entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t de Student si la variable seguía una distribución normal. En caso de que su distribución no fuera compatible con la normalidad, se ha utilizado la prueba de la U de Mann-Whitney. Para la comparación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  cuadrado o el test exacto de Fisher. Se ha considerado significación estadística cuando la probabilidad de error alfa en los contrastes de hipótesis fue inferior o igual al 5% ( $P \leq 0,05$ ).

### **Resultados**

Desde mayo del 2002 hasta octubre del 2003 ingresaron en la UCI del Hospital Universitario Son Dureta 136 pacientes con el diagnóstico de TCE. Veinticuatro de estos pacientes presentaron HIC refractaria a las medidas de primer nivel, de los cuales 20 se incluyeron en este estudio. De los otros cuatro casos con HIC refractaria, dos no se incluyeron porque no presentaban todos los criterios de inclusión, otro fue trasladado a otro hospital en las primeras 24 horas del ingreso y el otro paciente fue excluido por una aleatorización incorrecta.

Las características basales de los 20 pacientes inclui-

dos, diez en cada grupo, se presentan en la Tabla 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a los datos epidemiológicos, comorbilidades o lesiones asociadas al TCE.

El GCS de ingreso en el grupo tratado con tiopental fue de seis  $\pm$  tres puntos y en el grupo de pentobarbital de siete  $\pm$  dos puntos ( $P=0,4$ ). Respecto a la TC de ingreso en la UCI, en el grupo del tiopental dos pacientes tenían una lesión difusa tipo II según la clasificación del "Traumatic Coma Data Bank"<sup>14</sup>; cuatro presentaban una lesión difusa tipo III; un caso de lesión difusa IV, y tres de lesión masa evacuada. En el grupo del pentobarbital: tres casos de lesión difusa tipo II; cinco de lesión difusa tipo III y dos de lesión expansiva evacuada.

Los resultados se presentan en la Tabla 2. En cinco, de los diez casos en el grupo que recibió tiopental, se controló la PIC, mientras que la PIC se controló en sólo dos casos tratados con pentobarbital ( $P=0,16$ ). El número de administraciones de tratamiento hiperosmolar (manitol y suero salino hipertónico), durante el coma barbitúrico, fue similar en ambos grupos:  $17 \pm 11$  en el grupo de tiopental y  $14 \pm 12$  en el de pentobarbital ( $P=0,6$ ). La duración del coma barbitúrico con tiopental fue de  $154 \pm 64$  horas y de  $94 \pm 69$  horas con pentobarbital ( $P=0,06$ ). Hubo cinco casos de rebote de la PIC con tiopental y cuatro con pentobarbital ( $P=0,65$ ).

Dos de los diez pacientes tratados con tiopental llevaban soporte inotrópico por inestabilidad hemodinámica antes de iniciarse el coma barbitúrico, mientras que esto no ocurrió en ningún caso en el grupo tratado con pentobarbital ( $P=0,13$ ).

Durante el coma barbitúrico se inició el soporte inotrópico en dos casos de tiopental y en uno de pentobarbital ( $P=0,5$ ). La dosis máxima de noradrenalina en el grupo de tiopental fue de  $2,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , y en el de pentobarbital fue de  $2,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . La dosis media de noradrenalina con tiopental fue de  $0,8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  y de  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  en el grupo de pentobarbital.

En ambos grupos, nueve pacientes presentaron una tensión arterial media inferior a 80 mmHg en algún momento del coma barbitúrico. Todos los pacientes tratados con pentobarbital tuvieron una presión de perfusión cerebral inferior a 60 mmHg en alguna ocasión; y ocho pacientes del grupo de tiopental ( $P=0,13$ ). En un solo caso en cada grupo se detectó una saturación de oxígeno en el bulbo de la yugular inferior al 55%.

Todos los pacientes estuvieron monitorizados con un catéter de Swan Ganz. En líneas generales, los pacientes del grupo de pentobarbital tuvieron una presión de enclavamiento en la arteria pulmonar y un gasto cardíaco mayor, y unas resistencias vasculares sistémicas menores, sobre todo durante el primer y segundo día del coma barbitúrico. No hubo diferencias entre ambos grupos res-

**Tabla 1**  
**Datos epidemiológicos, comorbilidades y lesiones asociadas**

	<b>Tiopental (n=10)</b>	<b>Pentobarbital (n=10)</b>	<b>P</b>
<b>Datos epidemiológicos</b>			
Edad (años) (media $\pm$ DE)	32 $\pm$ 19	34 $\pm$ 14	0,7
Sexo (varón)	7	9	0,2
Peso (Kg)	72 $\pm$ 14	80 $\pm$ 9	0,17
SAPS II	46 $\pm$ 16	44 $\pm$ 10	0,7
APACHE II	21 $\pm$ 6	29 $\pm$ 17	0,2
APACHE III	67 $\pm$ 29	57 $\pm$ 21	0,4
ISS	28,5	30,6	0,6
<b>Lesiones asociadas</b>			
Traumatismo torácico	5	2	0,16
Traumatismo abdominal	3	0	0,06
Trauma extremidades	4	3	0,6
Traumatismo vertebral	0	0	-

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score. APACHE II; APACHE III: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. ISS: índices de gravedad específicos para pacientes traumáticos: Injury Severity Score

**Tabla 2**  
**Resultados: control de la presión intracraneal y supervivencia**

	<b>Tiopental (n=10)</b>	<b>Pentobarbital (n=10)</b>	<b>P</b>
Control de la PIC	5	2	0,16
Necesidad tratamiento hiperosmolar (nº de veces)	17 $\pm$ 11	14 $\pm$ 12	0,6
Éxito hospital	5	8	0,16
Éxito 6 meses	5	8	0,16

PIC: presión intracraneal Necesidad de tratamiento hiperosmolar: número de administraciones de manitol y/o suero salino hipertónico durante el coma barbitúrico.

pecto al valor de la temperatura central, recogida a través del catéter de Swan Ganz. La temperatura en ambos grupos se mantuvo entre 34 y 35°C. (datos no presentados).

No hubo diferencias significativas respecto a la presencia de efectos adversos (Tabla 3) salvo en la presencia de fracaso hepático, que se definió como la presencia de un valor de bilirrubina total superior a 3 mg/dL y/o una GOT o GPT superior a 80 U/L.

Al alta hospitalaria cinco pacientes del grupo del tiopental habían fallecido y ocho en el grupo del pentobarbital (P=0,16). A los seis meses se mantuvo esta supervivencia.

## Discusión

Los resultados preliminares de este estudio indican que el tiopental podría ser más eficaz que el pentobarbital en el control de la HIC refractaria, aunque estos resultados se deben interpretar con cautela dado nuestro reducido tamaño muestral y porque el estudio fue diseñado sin enmascaramiento.

El coma barbitúrico es actualmente la única terapia de la que existe evidencia clase II, según las Guías de Práctica Clínica de la "Brain Trauma Foundation", para el tratamiento de la HIC refractaria a las medidas de primer nivel<sup>2</sup>. Este hecho hace que sea probablemente la medida

**Tabla 3**  
**Efectos secundarios durante el coma barbitúrico**

	<b>Tiopental (n=10)</b>	<b>Pentobarbital (n=10)</b>	<b>P</b>
TAM<80 mmHg	9	9	1
Infección respiratoria	8	7	0,6
Infección urinaria	0	0	
Hemocultivos positivos	2	0	0,13
Infección catéter PIC	4	2	0,3
Infección SNC (LCR)	1	0	0,3
Fracaso renal	3	3	0,87
Fracaso hepático	4	0	0,03
Fracaso hematológico	2	0	0,13

TAM<80 mmHg: detección en algún momento del coma barbitúrico de una cifra de tensión arterial media inferior a 80 mmHg. SNC: sistema nervioso central. LCR: líquido cefalorraquídeo. Fracaso renal: Creatinina>3 mg/dL, y/o requerimiento de diálisis y/o hemodiafiltración veno vena continua. Fracaso hepático: valor de bilirrubina total superior a 3 mg/dL; o un valor de las transaminasas hepáticas superior a 80 U/L. Fracaso hematológico: plaquetopenia inferior a 50000 o presencia de criterios de coagulación intravascular diseminada.

**Tabla 4**  
**Características farmacocinéticas del tiopental y pentobarbital**

	<b>Tiopental</b>	<b>Pentobarbital</b>
Unión a proteínas (%)	60,5-96,7	5
Volumen de distribución (L/kg)	2,2-3,2	0,65-0,95
Aclaración (ml/h/kg)	0,074	0,72
Vida media (horas)	6-46	15-48
Metabolitos activos	Pentobarbital	No

de segundo nivel más utilizada, con una frecuencia en su empleo que oscila en los diferentes estudios entre 13 y 56%<sup>7,8,11</sup>. De aquí la importancia de comprobar la eficacia de los diferentes barbitúricos de que disponemos para controlar la PIC refractaria a medidas de primer nivel.

#### **Diferencias entre los oxibarbitúricos y tiobarbitúricos**

Las características farmacocinéticas (Tabla 4) del tiopental y pentobarbital son distintas ya que su unión a proteínas, volumen de distribución y aclaramiento siguen distintos patrones<sup>21</sup>. Sin embargo, el parámetro farmacológico fundamental, que es su vida media (tiopental: 6-46 horas; pentobarbital 15-48 horas), 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 cinco

metabolitos, de los cuales cuatro son inactivos y uno es activo: el pentobarbital (pentobarbitona). Por tanto, el pentobarbital es un metabolito activo del tiopental. Este hecho, junto con la existencia de una gran variabilidad intra e inter-individual en el metabolismo de estos fármacos, debido a la existencia de fenómenos de inducción enzimática del citocromo p450 hepático, hacen que exista una escasa correlación entre las concentraciones séricas y beneficios terapéuticos, y que por tanto sea más recomendable la monitorización de este tratamiento mediante el electroencefalograma.

A nivel experimental se han realizado varios trabajos que han comparado ambos fármacos. Hatano et al<sup>9</sup>, en un estudio realizado con perros, llegaron a la conclusión de que los tiobarbitúricos provocan vasoconstricción cerebral, lo cual podría favorecer la redistribución del flujo sanguíneo cerebral. Cole et al<sup>4</sup> demostraron que el tiopental

reduce el tamaño del área isquémica más que el pentobarbital, a pesar de que con ambos fármacos se conseguía el patrón electroencefalográfico de salvas de supresión. Shibuta<sup>18</sup> observó que el tiopental, pero no el pentobarbital, era capaz de atenuar el daño citotóxico mediado por el óxido nítrico. Almaas et al.<sup>3</sup> observaron que los diferentes barbitúricos tienen distintos efectos neuroprotectores frente a la privación de oxígeno y glucosa, en un modelo con cultivos de neuronas humanas. El tiopental ejerció un efecto neuroprotector a todas las dosis estudiadas, mientras que el pentobarbital sólo a dosis elevadas. Por último, Smith et al.<sup>19</sup> demostraron en un estudio in vitro, que mientras el tiopental causaba una inhibición del 96% de la peroxidación lipídica, el pentobarbital apenas tenía efecto alguno.

Todos estos estudios demuestran que todos los barbitúricos no son iguales y por tanto su capacidad neuroprotectora puede diferir, por lo que a pesar de las limitaciones metodológicas de nuestro estudio, pensamos que está justificado continuarlo<sup>6</sup>.

#### Efectos secundarios del coma barbitúrico

El efecto secundario detectado con más frecuencia fue, como era de esperar, la hipotensión arterial, que ocurrió en nueve pacientes en cada grupo. Esta incidencia es quizá mayor que la de estudios previos<sup>7</sup>, pero pensamos que es debida a la definición de hipotensión empleada, aunque también puede verse influida por el tamaño de la muestra. Hay que decir que todos los enfermos estaban monitorizados con un catéter de Swan Ganz y los episodios de hipotensión arterial se trataron de forma enérgica con fluidoterapia y drogas vasoactivas. En líneas generales, los pacientes tratados con tiopental tuvieron más efectos secundarios que los que recibieron pentobarbital, quizás porque la duración del coma barbitúrico con tiopental fue mayor que con pentobarbital. De hecho, un efecto secundario que ocurrió en el grupo del tiopental, pero no en el de pentobarbital, fue la aparición de un fracaso hepático, definido por la detección de un valor de bilirrubina total superior a 3 mg/dL o un valor de la GOT y GPT superior a 80 U/L. Sin embargo, la detección de una hiperbilirrubinemia o una elevación de las transaminasas no es infrecuente en los pacientes ingresados en la UCI, y suele ser de origen multifactorial. Además, en el grupo del tiopental hubo tres pacientes con un traumatismo abdominal, mientras que no hubo ninguno en el grupo tratado con pentobarbital, lo que también podría justificar estos hallazgos.

#### Conclusión

Los resultados preliminares de este estudio indican que el tiopental podría ser más eficaz que el pentobarbital en el control de la hipertensión intracraneal refractaria a medidas de primer nivel, según las Guías de Práctica Clínica de la

“Brain Trauma Foundation”. Dichos resultados confirman la evidencia experimental que indica que los mecanismos neuroprotectores de ambos fármacos son distintos y justifican el continuar aumentando el tamaño muestral de nuestro estudio para poder definir la eficacia de ambos fármacos.

*Este trabajo está financiado por la beca Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI020642) concedida al Dr J Pérez Bárcena*

#### Bibliografía

1. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Critical pathway for the treatment of established intracranial hypertension. *J. Neurotrauma* 2000; 17: 537-538.
2. 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: 527-530.
3. Almaas, R., Saugstad, O.D., Pleasure, D., et al.: Effect of barbiturates on hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and hypoxic cell death in human NT2-N neurons. *Anesthesiology* 2000; 92: 764-774.
4. Cole, D.J., Cross, L.M., Drummond, J.C., et al.: Thiopentone and methohexital, but not pentobarbitone, reduce early focal cerebral ischemic injury in rats. *Can. J. Anaesth.* 2001; 48: 807-814.
5. Demopoulos, H.B., Flamm, E.S., Pietronigro, D.D., et al.: The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand.* 1980; Suppl 492: 91-119.
6. Drummond, J.C., Patel, P.M., Cole, D.J.: Cerebral protection: are all barbiturates created equal? *Anesthesiology* 1996; 85: 1504-1505.
7. Eisenberg, H.M., Frankowski, R.F., Contant, C.F., et al.: High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J. Neurosurg.* 1988; 69: 15-23.
8. Ghajar, J., Hariri, R.J., Narayan, R.K., et al.: Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States. *Crit Care Med.* 1995; 23: 560-567.
9. Hatano, Y., Nakamura, K., Moriyama, S., et al.: The contractile responses of isolated dog cerebral and extracerebral arteries to oxybarbiturates and thiobarbiturates. *Anesthesiology* 1998; 71: 80-86.
10. Horsley, J.S.: The intracranial pressure during barbital narcosis. *Lancet* 1937; 1: 141-143.
11. Jeevaratnam, D.R., Menon, D.K.: Survey of intensive care of severely head injured patients in the United Kingdom. *BMJ* 1996; 312: 944-947.

Pérez-Bárcena y col

12. Kassell, N.F., Hitchon, P.W., Gerk, M.K., et al.: Alterations in cerebral blood flow, oxygen metabolism, and electrical activity produced by high dose sodium thiopental. *Neurosurgery* 1980; 7: 598-603.
13. Marshall, L.F., Bruce, D.A., Bruno, L., et al.: Role of intracranial pressure monitoring and barbiturate therapy in malignant intracranial hypertension. Case report. *J. Neurosurg.* 1977; 47: 481-484.
14. Marshall, L.F., Marshall, S.B., Klauber, M.R., et al.: A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg* 1991; 75: S14-S20.
15. Marshall, L.F., Shapiro, H.M.: Barbiturate control of intracranial hypertension in head injury and other conditions: iatrogenic coma. *Acta Neurol.Scand.* 1977; Suppl 64: 156-157.
16. Marshall, L.F., Smith, R.W., Shapiro, H.M.: The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I: the significance of intracranial pressure monitoring. *J. Neurosurg.* 1979; 50: 20-25.
17. Rockoff, M.A., Marshall, L.F., Shapiro, H.M.: High-dose barbiturate therapy in humans: a clinical review of 60 patients. *Ann.Neurol.* 1979; 6: 194-199.
18. Shibuta, S., Kosaka, J., Mashimo, T., et al.: Nitric

oxide-induced cytotoxicity attenuation by thiopentone sodium but not pentobarbitone sodium in primary brain cultures. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 124: 804-810.

19. Smith, D.S., Rehnrona, S., Siesjo, B.K.: Inhibitory effects of different barbiturates on lipid peroxidation in brain tissue in vitro: comparison with the effects of promethazine and chlorpromazine. *Anesthesiology.* 1980; 53: 186-194.

20. Steen, P.A., Michenfelder, J.D.: Cerebral protection with barbiturates: relation to anesthetic effect. *Stroke.* 1978; 9: 140-142.

21. Steen, P.A., Michenfelder, J.D.: Mechanisms of barbiturate protection. *Anesthesiology.* 1980; 53: 183-185.

---

Pérez-Bárcena, J.; Barceló, B.; Homar, J.; Abadal, J.M.; Molina, F.J.; de la Peña, A.; Sahuquillo, J.; Ibáñez, J.: Comparación de la eficacia del pentobarbital y el tiopental en el control de la hipertensión intracraneal refractaria. Resultados preliminares en una serie de 20 pacientes. *Neurocirugía* 2005; 16: 5-13.

---

*Correspondencia postal:* Jon Pérez Bárcena. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Son Dureta. Andrea Doria 55. 07014. Palma Mallorca

**Comentario al trabajo *Comparación de la eficacia del pentobarbital y el tiopental en el control de la hipertensión intracraneal refractaria. Resultados preliminares en una serie de 20 pacientes de Pérez Bárcena y cols.***

Pérez-Bárcena y cols., presentan los resultados preliminares de un estudio prospectivo y aleatorizado en el que se compara la eficacia de dos tipos de barbitúricos en el control de la hipertensión intracraneal (HIC) refractaria al tratamiento médico recomendado por las guías de práctica clínica de la *Brain Trauma Foundation* (BTF)<sup>1</sup>. La presentación del diseño, desarrollo y resultados de este estudio siguen las directrices y recomendaciones del método "CONSORT" (*Consolidated Standards Of Reporting Trials*) en su última revisión<sup>2</sup>. El paradigma CONSORT constituye una herramienta o estrategia metodológica diseñada en la década de los noventa y dirigida a mejorar la calidad de los estudios con distribución aleatoria de los pacientes en los que se compara la eficacia de dos fármacos o medidas terapéuticas. Esta estrategia metodológica implica el seguimiento de un guión o *checklist* de 22 ítems, en el que se incluye una determinada presentación de los diferentes apartados del artículo. Su uso incrementa la transparencia del estudio, al mismo tiempo que ayuda a los revisores y lectores a analizar la idoneidad e interpretación de los resultados.

La administración de barbitúricos en el tratamiento de los pacientes que han presentado un traumatismo

craneoencefálico (TCE) constituye una maniobra frecuente en el contexto de estos pacientes. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones de la BTF, existen todavía controversias en el uso de estos fármacos. En su última revisión, la fundación Cochrane reconoce la eficacia de los barbitúricos en el control de la presión intracraneal (PIC), aunque enfatiza que, hasta el momento, no se ha conseguido objetivar un claro beneficio en el resultado final de los pacientes que presentan una HIC refractaria a las medidas terapéuticas de primer nivel<sup>3</sup>. Esto puede deberse a la escasa literatura que existe en el uso clínico de los barbitúricos, al tamaño de la muestra de estudios que han sido considerados clásicamente como los más relevantes y al hecho de que todavía no se conozcan plenamente los mecanismos de acción de estos fármacos. El presente estudio ha sido correctamente diseñado y estructurado. Los resultados que los autores presentan podrían ser relevantes en el tratamiento de los pacientes neurotraumáticos, si estos datos preliminares se confirmaran en una serie más amplia. El reducido tamaño de la muestra es el principal inconveniente del estudio.

El mecanismo de acción aceptado como básico de los barbitúricos es la reducción del metabolismo cerebral funcional, que resulta de la disminución de la excitabilidad

neuronal por su acción agonista de los receptores GABA. Dado el acoplamiento que existe entre metabolismo y flujo sanguíneo cerebral, a la disminución de las necesidades metabólicas le sigue una disminución del flujo, y por tanto, del volumen sanguíneo cerebral, lo que condiciona una reducción de la PIC. Su efecto máximo se consigue cuando el paciente presenta un patrón electroencefalográfico de "salvas de supresión". A partir de este punto, aumentar las dosis de barbitúricos sólo incrementa los no despreciables efectos secundarios asociados a estos fármacos. Algunos autores han propuesto mecanismos de acción adicionales de los barbitúricos en el descenso de la PIC, como es su potencial efecto vasoconstrictor cerebral<sup>4</sup>. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores<sup>5</sup>. A nivel sistémico, los barbitúricos reducen de forma importante las resistencias vasculares, por lo que uno de sus efectos secundarios más importantes es la inestabilidad hemodinámica y las caídas de la tensión arterial que conllevan descensos de la presión de perfusión cerebral. Posiblemente, el descenso de la tensión arterial en un grupo de pacientes muy graves, con HIC refractaria y que, con toda probabilidad, no autorregulan, contribuye al descenso de la PIC. Otro factor a considerar, y que también han constatado los autores del presente estudio, es que la administración de barbitúricos desciende la temperatura corporal, siendo bien conocido que la hipotermia también disminuye de forma importante la PIC.

En el tratamiento de la HIC refractaria pueden emplearse diferentes tipos de barbitúricos. Hasta hace poco tiempo en España sólo se podía utilizar de forma rutinaria el tiopental. El pentobarbital, utilizado de forma habitual en otros países, constituye el metabolito activo del tiopental y ofrece la ventaja adicional de una mayor facilidad en la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco. No obstante, el tiopental genera otros metabolitos que se han relacionado con un efecto neuroprotector adicional, derivado de su potencial acción en diversos puntos de las cascadas metabólicas anómalas y procesos inflamatorios que

presentan los pacientes con un TCE grave. Sin embargo, los expertos de la BTF<sup>6</sup> reconocen que, en el momento actual, no se dispone de la suficiente información para recomendar el uso de un determinado barbitúrico; de aquí la importancia del presente estudio, a pesar de que en el momento actual sólo constituya una fase preliminar de lo que pretenden realizar los autores.

### Bibliografía

1. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Management and prognosis of severe traumatic brain injury. Part 1: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2000; 17: 451-627.
2. Moher, D., Schulz, K.F., Altman, D.G., et al.: The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001; 357: 1191-1194.
3. Roberts, I.: Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD000033.
4. 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; 71:80-86.
5. Marin, J., Lobato, R.D., Rico, M.L., Salaices, M., Benitez, J.: Effect of pentobarbital on the reactivity of isolated human cerebral arteries. *J. Neurosurg*. 1981; 54: 521-524.
6. Adelson, P.D., Bratton, S.L., Carney, N.S. et al.: Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 13. The use of barbiturates in the control of intracranial hypertension in severe pediatric traumatic brain injury. *Pediatr.Crit.Care*. 2003; 4; S49-S51.

M.A. Poca  
Barcelona

## Effect of barbiturate coma on adrenal response in patients with traumatic brain injury

J.A. Llompart-Pou<sup>1</sup>, J. Pérez-Bárcena<sup>1,2</sup>, J.M. Raurich<sup>1</sup>, B. Burguera<sup>3</sup>, J.I. Ayestarán<sup>1</sup>, J.M. Abadal<sup>1</sup>, J. Homar<sup>1</sup>, and J. Ibáñez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Intensive Care Medicine Service, Son Dureta University Hospital, Palma de Mallorca; <sup>2</sup>Department of Surgery, Autonomous University of Barcelona, Barcelona; <sup>3</sup>Endocrinology Service, Son Dureta University Hospital, Palma de Mallorca, Spain

**ABSTRACT.** *Introduction:* Barbiturate coma is the second tier measure recommended by guidelines to treat post-traumatic refractory intracranial pressure. Systemic hypotension is its most important side effect. Recent evidence suggests that low-dose corticosteroid therapy may be used in a subset of patients with traumatic brain injury (TBI) to avoid hypotension. We evaluated adrenal function in TBI patients undergoing barbiturate coma, as treatment of their refractory intracranial hypertension. *Materials and methods:* We prospectively studied 40 patients with moderate to severe TBI. Group A (17 patients) were treated with barbiturate coma. Group B (23 patients) presented intracranial hypertension controlled with first tier measures, and acted as a control. Adrenal function was evaluated by using the high-dose corticotropin stimulation test within 24 h after brain injury and after barbiturate coma induction. *Results:* Within 24 h after TBI, adrenal function

was similar in both groups. Once barbiturate coma was induced, patients in group A treated with barbiturate coma presented a higher incidence of adrenal insufficiency compared with the control group B (53% vs 22%,  $p=0.03$ ). Patients treated with barbiturates, who developed adrenal impairment, required higher doses of norepinephrine to maintain cerebral perfusion pressure than patients treated with barbiturates without adrenal impairment ( $1.07 \pm 1.04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  vs  $0.31 \pm 0.32 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,  $p=0.03$ ). *Conclusions:* Patients with TBI treated with barbiturate coma are at higher risk of developing adrenal insufficiency. This subset of patients presented higher requirements of vasoactive support to avoid hypotension. In these patients corticosteroid therapy may have potential therapeutic implications to treat hemodynamic instability.

(J. Endocrinol. Invest. 30: 393-398, 2007)

©2007, Editrice Kurtis

### INTRODUCTION

Barbiturate coma is the recommended therapy to control refractory intracranial hypertension (ICH) in patients with traumatic brain injury (TBI). The Brain Trauma Foundation Guidelines support its use in this situation, with an evidence level class II (1). Its use to control post-traumatic refractory ICH ranges from 13 to 56% (2-5). A high incidence of neuroendocrine disturbances in patients with TBI has been recently demonstrated (6), and the study of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in TBI patients has become

a scientific topic of major interest. Consensus Guidelines on screening of pituitary disturbances to reduce long-term sequelae after TBI have been published recently (7). Although there is some controversy in the literature, several recent reports have found a significant relationship between HPA response in the early phase after TBI and outcome (8, 9). The HPA response appears to be impaired when barbiturates are used (8), a circumstance also described in recent animal studies, which suggest that the suppression of HPA axis occurs if high doses of barbiturates are administered (10). The aim of our work was to prospectively study the effect of barbiturate coma on HPA axis response, in TBI patients with refractory ICH.

*Key-words:* Traumatic brain injury, barbiturate coma, adrenal insufficiency, hypotension, corticosteroids.

*Correspondence:* J.A. Llompart Pou, MD, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain.

*E-mail:* jallompart@hds.es

Accepted November 23, 2006.

### MATERIALS AND METHODS

#### *Patients and management*

We prospectively studied 40 patients with moderate to severe TBI admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of a third level Univer-

Table 1 - Clinical characteristics of groups treated with or without barbiturates. Data are shown as median and interquartiles 25<sup>th</sup> -75<sup>th</sup> unless noted.

	Group A (barbiturates) No.=17	Group B (control) No.=23	p
Age (yr)	35 (22-62)	27 (19-52)	0.50
Sex (male/female), n	16/1	20/3	0.62
GCS	7 (3-10)	7 (5-8)	0.74
ISS	25 (18-35)	20 (17-27)	0.22
Day of study	5 (4-6)	6 (5-6)	0.32
Mortality, n (%)	9 (53%)	1 (4%)	0.001

GCS: Glasgow coma scale; ISS: injury severity score; Day of study: day after traumatic brain injury.

Table 2 - Plasma ACTH and baseline and stimulated cortisol values in both groups. Results are shown in mean±SD. Early: studies performed within 24 h after traumatic brain injury. Late: studies performed when patients underwent barbiturate coma (group A) or control determination (group B).

	Group A (barbiturates) No.=17	Group B (control) No.=23	p
ACTH (pg/ml)			
early	23.3±28.3	21.5±50.0	0.09
late	13.2±9.4	17.1±21.1	0.69
Baseline cortisol (µg/dl)			
early	18.0±9.8	15.1±9.4	0.39
late	14.5±8.8	20.6±7.3	0.02
Cortisol 30 min (µg/dl)			
early	27.9±7.6	27.9±8.8	0.80
late	24.9±9.0	34.8±10.2	0.004
Cortisol 60 min (µg/dl)			
early	30.6±6.6	31.3±9.1	0.94
late	25.7±9.0	37.6±10.1	0.001

$p=0.82$ ). However, the presence of adrenal impairment in group A was correlated with a higher requirement of NE doses ( $1.07 \pm 1.04 \mu\text{g/kg/min}$  vs  $0.31 \pm 0.32 \mu\text{g/kg/min}$ ,  $p=0.03$ ) to maintain CPP at pre-deter-

mined levels. We also compared the incidence of adrenal insufficiency in patients treated with thiopental (no.=10) and pentobarbital (no.=7). A trend to a higher incidence of adrenal insufficiency was found

Table 3 - Number (%) of patients in both groups presenting adrenal impairment. Early: studies performed within 24 h after traumatic brain injury. Late: values when patients underwent barbiturate coma (group A) or control determination (group B).

	Group A no.=17	Group B no.=23	p
Absolute adrenal insufficiency early, no. (%)	0 (0%)	2 (9%)	0.50
late, no. (%)	3 (18%)	0 (0%)	0.03
Relative adrenal insufficiency early, no. (%)	4 (23%)	4 (17%)	0.70
late, no. (%)	7 (41%)	5 (22%)	0.30
Global adrenal insufficiency early, no. (%)	4 (23%)	6 (26%)	1.0
late, no. (%)	9 (53%)	5 (22%)	0.05
Norepinephrine late, no. (%)	16 (94%)	9 (39%)	0.001

in patients treated with pentobarbital than in those treated with thiopental (71% vs 40%,  $p=0.20$ ). The main results of the study are summarized in Table 4.

## DISCUSSION

The results of our study suggest that patients with TBI who present refractory ICH treated with barbiturate coma are at an increased risk of developing adrenal impairment.

The possibility of developing hypopituitarism after TBI constitutes an increasingly recognized pathology (15, 16). Consensus guidelines on screening of these endocrine abnormalities in mid- and long-term post-TBI have been recently published (7, 16). However, the study of these patients in the acute phase remains controversial. The association between HPA axis response and outcome after TBI has been recently studied with contradictory findings (6, 8, 9, 14). A good understanding of the hormonal changes occurring after TBI is challenging, because of the complexity of its different components and its modulation by different hormones and cytokines (15, 17). In addition, several tests and criteria have been used in these reports (8, 9, 15, 18). A recent study proposes the 60 min response after HDCST as the best method to evaluate adrenal gland function in acute TBI patients. This study reviews the variable incidence of adrenal insufficiency that can be detected, depending on the different diagnostic criteria used (19).

Barbiturates have a well-known neuroprotector effect accomplished through different mechanisms. The most significant may be related to coupling of cerebral blood flow to regional metabolic demands, with subsequent beneficial effects on ICP and global cerebral perfusion (1, 2, 5, 20). Near maximal reductions in cerebral metabolism and cerebral blood flow occur when EEG burst suppression is induced (1).

Studies concerning influence of barbiturates in adrenal axis in humans are limited. Recently, therapy with barbiturates has been suggested to play a role

in post-traumatic adrenal insufficiency (8). In a study which evaluated adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of thiopental, the incidence of adrenocortical insufficiency evaluated by cortisol increment after HDCST was 29% (21). This suppressive effect has been suggested to be more likely to occur when high doses of barbiturates are used in animal models (10). A previous study in dogs anesthetized with thiopental showed that cortisol response to ACTH was significantly decreased when compared to control animals (22). Barbiturates have been suggested to affect adrenal response by mediating two different mechanisms:

- increasing corticosteroid metabolism inducing liver P450 cytochrome enzyme system (23, 24) and
- inhibiting steroidogenesis by interacting with the neurotransmitter  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) receptor (25).

In our study, we found that a significant percentage of the patients studied under barbiturate therapy presented adrenal insufficiency. The need to use NE to maintain CPP over 60 mmHg was higher in the group of patients treated with barbiturates than in the control group, as could be expected. The most important finding in those patients treated with barbiturates who developed adrenal impairment was their higher requirements of NE therapy, compared to those patients treated with barbiturates, who presented a normal adrenal response.

These findings raise an important question. A well-known and most frequent side effect of barbiturate coma therapy is systemic hypotension (1, 2, 5, 20). The incidence of hypotension when barbiturate coma was used was higher than 60%, depending on the definition used (2, 5). Hypotension is one of the main causes of secondary insults and the worst outcome in patients with TBI (26). Hypotension is also one of the main clinical features of adrenal failure; treatment with low doses of steroids has been associated with an important improvement in hemodynamic status and decreased mortality in patients with septic shock (27). Barbiturate-induced hypo-

Table 4 - Main results of the study, summarizing the incidence of adrenal insufficiency in patients treated or not with barbiturates and the vasopressor requirements in barbiturate-treated patients presenting with or without adrenal insufficiency.

Adrenal insufficiency	
Barbiturate group 53%	Control group 22%
Vasopressor requirements in barbiturate group	
With adrenal insufficiency 1.07±1.04 $\mu$ g/kg/min	Without adrenal insufficiency 0.31±0.32 $\mu$ g/kg/min

tension is mediated by a reduction of peripheral resistances and cardiac index (19). Corticosteroids are known to enhance myocardial contractility and vascular smooth tone, in response to adrenergic stimuli, by increasing adrenoreceptor sensitivity to catecholamines (28).

Several authors have previously supported a possible role of low-dose corticosteroid therapy in TBI patients (8, 19). The subsets of TBI patients who would benefit from steroid therapy in the early phase has yet to be determined (19). Considering the higher incidence of systemic hypotension in TBI patients treated with barbiturate coma (2, 5), we postulate that TBI patients undergoing barbiturate therapy would benefit from low-dose corticosteroid therapy to avoid barbiturate-associated hemodynamic instability. This therapy may result in a decrease in secondary ischemic insults.

The use of low-dose steroids could be extrapolated to other subsets of TBI patients. However, it must be considered that a multicenter randomized trial evaluating the effects of high-dose methylprednisolone in TBI patients demonstrated a higher mortality and disability in patients treated with methylprednisolone compared with placebo (29). However, the doses and the anti-inflammatory effects of methylprednisolone and low-dose hydrocortisone are not comparable.

We must acknowledge the limitations of this study. First, this is a small sample size of TBI patients who underwent therapeutic barbiturate coma. In addition, it was difficult to find an adequate TBI population of control cases because ICH was refractory and had to be actively treated. We decided to compare patients with refractory ICH treated with barbiturates with patients with ICH controlled with first tier measures, so we cannot definitively exclude a potential role of the worsening of the ICH itself, in the adrenal response impairment. However patients in both groups were initially comparable in several well-known prognosis factors, such as age, GCS score and ISS.

Secondly, we did not measure corticosteroid binding globulin levels, which are known to decrease during the acute phase of brain injury (30), and the calculated free cortisol index could not be obtained and correlated with total serum cortisol. However, the use of calculated free cortisol is a standard measurement in daily clinical practice (8) since the measurement of corticosteroid binding globulin is not available in many laboratories.

Thirdly, we performed a single HDCST within 24 h of TBI and after initiating barbiturate coma. Other authors have performed serial determinations of baseline cortisol to evaluate adrenocortical function (8) and also adrenal reserve has been studied by low-

dose corticotropin stimulation test, which appears to be more sensitive in non-critically ill patients (6, 31). However, its use when evaluating critically ill patients has been recently criticized (32) because the low-dose test induces supramaximal stimulation of the adrenal glands for only 30 min and may not appropriately evaluate the capacity of the adrenal glands to maintain maximal cortisol production in response to a major ongoing stress, as shown in a recent study including TBI patients (19).

In conclusion, TBI patients who develop refractory ICH treated with barbiturate coma risk developing adrenal insufficiency and associated hemodynamic instability. The use of a low-dose steroid therapy may have potentially important therapeutic implications in the treatment of hemodynamic status in these patients. Ongoing studies will help to further elucidate this question.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Professor Juan Sahuquillo (University of Barcelona, Spain) for his helpful comments in the review of the manuscript.

#### REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Ghajar J, Hariri RJ, Narayan RK, Iacono LA, Firlik K, Patterson RH. Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States. *Crit Care Med* 1995, 23: 560-7.
4. Jeevaratnam DR, Menon DK. Survey of intensive care of severely head injured patients in the United Kingdom. *BMJ* 1996, 312: 944-7.
5. Pérez-Bárcena J, Barceló B, Homar J, et al. Comparison of the effectiveness of pentobarbital and thiopental in patients with refractory intracranial hypertension. Preliminary report of 20 patients. *Neurocirugia (Astur)* 2005, 16: 5-13.
6. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Theodorakopoulou M, et al. Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe head trauma: incidence, pattern and predisposing factors. *Intensive Care Med* 2004, 30: 1051-7.
7. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005, 19: 711-24.
8. Cohan P, Wang C, McArthur DL, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med* 2005, 33: 2358-66.

J. Endocrinol. Invest. 30: 393-398, 2007  
 ©2007, Editrice Kurtis.

*Barbiturate coma and adrenal response*

9. Llompart-Pou JA, Raurich JM, Ibáñez J, et al. Relationship between plasma ACTH and ICU survival in early traumatic brain injury. *J Trauma* (in press).
10. Broadbear JH, Winger G, Woods JH. Self-administration of methohexital, midazolam and ethanol: effects on the pituitary-adrenal axis in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 2005, 178: 83-91.
11. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974, 2: 81-4.
12. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974, 14: 187-96.
13. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg* 1991, 75: S14-20.
14. Agha A, Phillips J, O'Kelly P, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med* 2005, 118: 1416.
15. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, De Marinis L, degli Uberti EC. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2005, 152: 679-91.
16. Casanueva FF, Ghigo E, Popovic V; Athens TBI and Hypopituitarism Study Group. Hypopituitarism following traumatic brain injury (TBI): a guideline decalogue. *J Endocrinol Invest* 2004, 27: 793-5.
17. DeLong WG Jr, Born CT. Cytokines in patients with polytrauma. *Clin Orthop Relat Res* 2004, 422: 57-65.
18. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Kouyalis AT, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in critically ill patients with traumatic brain injury: incidence, pathophysiology, and relationship to vasopressor dependence and peripheral interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004, 32: 404-8.
19. Bernard F, Outtrim J, Menon DK, Matta BF. Incidence of adrenal insufficiency after severe traumatic brain injury varies according to definition used: clinical implications. *Br J Anaesth* 2006, 96: 72-6.
20. Pérez-Bárcena J, Abadal-Centellas JM, Marsé-Milla P, Ibáñez-Juvé J. Use of high dose barbiturates in severe head injury. *Med Intensiva* 2002, 26: 407-12.
21. Absalom A, Pledger D, Kong A. Adrenocortical function in critically ill patients 24 hours after a single dose of etomidate. *Anaesthesia* 1999, 54: 861-7.
22. Toso CF, Rodríguez RR, Renaud AR, Marquez AG, Linares LM. Adrenocorticotrophic hormone, cortisol and catecholamine concentrations during insulin hypoglycaemia in dogs anaesthetized with thiopentone. *Can J Anaesth* 1993, 40: 1084-91.
23. Whitehouse BJ, Purdy SJ, Abayasekara DR. Inhibition of corticosteroid production by sodium pentobarbitone in rat adrenocortical preparations. *J Endocrinol* 1993, 136: 75-83.
24. Putignano P, Kaltsas GA, Satta MA, Grossman AB. The effects of anti-convulsant drugs on adrenal function. *Horm Metab Res* 1998, 30: 389-97.
25. Illera JC, González Gil A, Silván G, Illera M. The effects of different anaesthetic treatments on the adreno-cortical functions and glucose levels in NZW rabbits. *J Physiol Biochem* 2000, 56: 329-36.
26. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The joint section on Neurotrauma and Critical Care. Hypotension. *J Neurotrauma* 2000, 17: 591-5.
27. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002, 288: 862-71.
28. Besse JC, Bass AD. Potentiation by hydrocortisone of responses to catecholamines in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1966, 154: 224-38.
29. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial on intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet* 2005, 365: 1957-9.
30. Savaridas T, Andrews PJ, Harris B. Cortisol dynamics following acute severe brain injury. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1479-83.
31. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72: 773-8.
32. Annane D. Low-dose adrenocorticotrophic hormone test is not ready for routine adrenal function in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005, 33: 2688-9.

## Research

## Open Access

**Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial**Jon Pérez-Bárcena<sup>1,2</sup>, Juan A Llompарт-Pou<sup>1</sup>, Javier Homar<sup>1</sup>, Josep M Abadal<sup>1</sup>, Joan M Raurich<sup>1</sup>, Guillem Frontera<sup>3</sup>, Marta Brell<sup>4</sup>, Javier Ibáñez<sup>4</sup> and Jordi Ibáñez<sup>1</sup><sup>1</sup>Intensive Care Medicine Department, Son Dureta University Hospital, Andrea Doria 55, Palma de Mallorca, 07014, Spain<sup>2</sup>Surgery Department, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, 08193, Spain<sup>3</sup>Investigation Unit, Son Dureta University Hospital, Andrea Doria 55, Palma de Mallorca, 07014, Spain<sup>4</sup>Neurosurgery Department, Son Dureta University Hospital, Andrea Doria 55, Palma de Mallorca, 07014, SpainCorresponding author: Jon Pérez-Bárcena, [jperez@hds.es](mailto:jperez@hds.es)

Received: 1 Jul 2008 Revisions requested: 14 Jul 2008 Revisions received: 20 Aug 2008 Accepted: 29 Aug 2008 Published: 29 Aug 2008

*Critical Care* 2008, **12**:R112 (doi:10.1186/cc6999)This article is online at: <http://ccforum.com/content/12/4/R112>© 2008 Pérez-Bárcena *et al.*; licensee BioMed Central Ltd.This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.**Abstract**

**Introduction** Experimental research has demonstrated that the level of neuroprotection conferred by the various barbiturates is not equal. Until now no controlled studies have been conducted to compare their effectiveness, even though the Brain Trauma Foundation Guidelines recommend that such studies be undertaken. The objectives of the present study were to assess the effectiveness of pentobarbital and thiopental in terms of controlling refractory intracranial hypertension in patients with severe traumatic brain injury, and to evaluate the adverse effects of treatment.

**Methods** This was a prospective, randomized, cohort study comparing two treatments: pentobarbital and thiopental. Patients who had suffered a severe traumatic brain injury (Glasgow Coma Scale score after resuscitation  $\leq 8$  points or neurological deterioration during the first week after trauma) and with refractory intracranial hypertension (intracranial pressure  $> 20$  mmHg) first-tier measures, in accordance with the Brain Trauma Foundation Guidelines.

**Results** A total of 44 patients (22 in each group) were included over a 5-year period. There were no statistically significant differences in baseline characteristics, except for admission computed cranial tomography characteristics, using the

Traumatic Coma Data Bank classification. Uncontrollable intracranial pressure occurred in 11 patients (50%) in the thiopental treatment group and in 18 patients (82%) in the pentobarbital group ( $P = 0.03$ ). Under logistic regression analysis – undertaken in an effort to adjust for the cranial tomography characteristics, which were unfavourable for pentobarbital – thiopental was more effective than pentobarbital in terms of controlling intracranial pressure (odds ratio = 5.1, 95% confidence interval 1.2 to 21.9;  $P = 0.027$ ). There were no significant differences between the two groups with respect to the incidence of arterial hypotension or infection.

**Conclusions** Thiopental appeared to be more effective than pentobarbital in controlling intracranial hypertension refractory to first-tier measures. These findings should be interpreted with caution because of the imbalance in cranial tomography characteristics and the different dosages employed in the two arms of the study. The incidence of adverse effects was similar in both groups.

**Trial Registration** (Trial registration: US Clinical Trials registry NCT00622570.)

**Introduction**

High dosages of barbiturates are used in patients with severe traumatic brain injury (TBI) who present with refractory intracranial

hypertension (ICH) after medical and surgical treatment. This practice is recommended in the Brain Trauma Foundation (BTF) Guidelines, because this is the only second-level meas-

AUC: area under the curve; BTF: Brain Trauma Foundation; CI: confidence interval; ICH: intracranial hypertension; ICP: intracranial pressure; MAP: mean arterial pressure; SD: standard deviation; SOFA: Sepsis related Organ-Failure Assessment; TBI: traumatic brain injury.

ure for which there is class II evidence that it can reduce intracranial pressure (ICP) [1]. Nevertheless, its effect on outcome is unproven [2], mainly because of severe medical complications.

Within the family of barbiturates the oxibarbiturates and thiobarbiturates stand out, their primary representatives being pentobarbital and thiopental. Until now no controlled studies have been reported that compare the effectiveness of pentobarbital and thiopental in controlling ICH. At the experimental level, research has demonstrated that mechanisms of action and levels of neuroprotection differ between these agents [3-6]. For this reason, research is needed to compare the effectiveness of these two drugs in terms of controlling refractory ICH in patients with severe TBI.

Based on various studies conducted in laboratory animals [3-6], suggesting that the neuroprotective capacity of thiopental is superior, our working hypothesis was that thiopental is more effective than pentobarbital in controlling ICP in patients with severe TBI, with a similar incidence of adverse side effects. In support of our work in the present study, the BTF Guidelines recommend that studies be undertaken to compare the effectiveness of the different barbiturates that are currently used in TBI patients [1].

## Materials and methods

We conducted a prospective, randomized cohort study comparing two treatments: pentobarbital and thiopental. Our primary objective was to compare the effectiveness of these agents in controlling refractory ICH in patients with severe TBI. Secondary objectives were to compare the incidence of secondary effects, especially arterial hypotension, which was defined as the presence of mean arterial pressure (MAP) under 80 mmHg at any point during barbiturate therapy.

This study was conducted at Son Dureta University Hospital (Palma de Mallorca, Spain) and was approved by the Ethics Committee of the Balearic Islands on 31 March 2002. It is registered with the US Clinical Trials Registry, with the number NCT00622570.

In all cases, the patient's closest relative, legal representative, or guardian gave written informed consent for their inclusion in the study.

## Inclusion criteria

Patients admitted to our intensive care unit (ICU) between May 2002 and July 2007 with a severe TBI (Glasgow Coma Scale [GCS] score after nonsurgical resuscitation  $\leq 8$ ) and presenting with refractory ICH (ICP  $> 20$  mmHg), and who underwent first-level measures in accordance with the BTF Guidelines [7], were included. Refractory ICH was defined as follows: ICP 21 to 29 mmHg for 30 minutes or more, ICP of 30 to 39 mmHg for 15 minutes or more, or ICP greater than 40 mmHg

for more than 1 minute, in the absence of external interventions. Included patients were required to be haemodynamically stable at the point of inclusion in the study; haemodynamic stability was defined as systolic blood pressure of 100 mmHg or greater.

## Exclusion criteria

We did not include in the study patients who were younger than 15 or older than 76 years; patients with a GCS score of 3 upon admission and neurological signs of brain death (bilateral arreactive midriasis and loss of brainstem reflexes); and patients who were pregnant, had barbiturate allergy or intolerance, or had a history of severe cardiac ventricular dysfunction with an ejection fraction under 35%.

## General therapeutic protocol

All patients with severe TBI underwent cranial computed tomography (CT) upon admission and were categorized in accordance with the classification proposed by the Traumatic Coma Data Bank [8]. We also recorded findings of CTs conducted before inclusion of the patients in the study. The CT findings on inclusion were regarded to be the worst of the hospital stay; the prognostic value of such CT findings have been described by other authors [9]. CTs were independently reviewed and categorized by two neurosurgeons (JI and MB) who were unaware of the treatment group to which the patients had been assigned. In cases of disagreement between these investigators, a third investigator reviewed the CT images.

All patients' ICP was monitored using an intraparenchymal Camino catheter (Integra Neurosciences, Plainsboro, NJ, USA). The ICP catheter was placed in the frontal region of the hemisphere with more radiological lesions on the CT. The systemic monitoring of these patients included invasive blood pressure, pulse oximetry, and a pulmonary artery thermodilution catheter. The ICP, MAP and cerebral perfusion pressure data were gathered on an hourly basis (one value every full hour) throughout the study using the Care Vue® clinical monitoring system (Phillips, Eindhoven, The Netherlands).

The general treatment objectives in patients with severe TBI were to maintain MAP above 80 mmHg, ICP below 20 mmHg, and cerebral perfusion pressure above 60 mmHg. To achieve these objectives, we used liquids and/or vasoactive support with norepinephrine (noradrenaline).

In patients with ICP greater than 20 mmHg, initial treatment included elevation of the head of the bed, keeping the neck straight, appropriate sedation, muscular paralysis, ventricular drainage (if the patient had visible ventricles on the CT), 20% mannitol (0.25 to 0.75 mg/kg), 7.5% hypertonic saline (2 ml/kg) and moderate hyperventilation (partial carbon dioxide tension of 30 to 35 mmHg). Neurosurgical interventions were undertaken when necessary to evacuate surgical lesions. This

approach can be considered conventional treatment and is included in the BTF Guidelines as first-tier therapy [7].

Patients whose ICP remained high with conventional treatment were included in the study. Before randomization of the patient to a study group, we required that patient to have received maximal medical treatment (first-level measures). In addition, we required a CT to have been conducted within 24 hours before inclusion of the patient in the study; intravenous administration of 0.7 g/kg mannitol 1 hour before randomization; or a plasmatic osmolarity measurement above 320 mOsm/kg, in order to ensure that hyperosmolar therapy had been optimized before inclusion.

### Randomisation

Randomization was based on a computer-generated list that intercolated the two drugs. Allocation was done by the intensive care unit physician who was on duty, once the patient had been found to meet the inclusion criteria and none of the exclusion criteria. Data collection and patient follow up were conducted by the same investigator (JPB).

### Blinding of treatment groups

The study was not blinded because it was difficult for us to mask treatment; thiopental is liophilized for administration and pentobarbital is not.

### Administration of barbiturates and monitoring of effects

Pentobarbital was administered in accordance with the protocol established by Eisenberg and coworkers [10], using a loading dose of 10 mg/kg over 30 minutes followed by a continuous perfusion of 5 mg/kg per hour for 3 hours. This was followed by a maintenance dosage of 1 mg/kg per hour.

Thiopental was administered in the form of a 2 mg/kg bolus administered over 20 seconds. If the ICP was not lowered to below 20 mmHg, then the protocol permitted a second bolus of 3 mg/kg, which could be readministered at 5 mg/kg if necessary to reduce persistently elevated ICP. The maintenance dosage was an infusion of thiopental at a rate of 3 mg/kg per hour.

In both treatment groups, for cases in which the maintenance dosage did not achieve the reduction in ICP to below the 20 mmHg threshold, the maintenance dosage for both drugs could be increased by 1 mg/kg per hour, while looking for electroencephalographic burst suppression or even the flat pattern, in order to ensure that different doses of the two barbiturates were equipotent. Electroencephalography was conducted daily in a noncontinuous manner (Nicolet; Viasys Healthcare, Verona Road, Madison, WI, USA). Results were analyzed by an experienced neurologist who was blinded to the treatment of the patients.

In those patients in whom barbiturate coma did not control ICP, we used decompressive craniotomy and/or external lumbar drainage, in accordance with the Munch criteria, as life-saving measures [11,12].

### Effectiveness criteria

Adequate response to treatment was defined as a decrease in ICP to below 20 mmHg, and maintenance below this threshold for at least 48 hours. To describe the ICP, we also followed the criteria previously employed by Stocchetti and coworkers [13]; the arithmetic mean of ICP data recorded during every 24-hour period, after filtering to exclude inaccurate readings, was calculated and expressed as 'mean ICP'. Three ICP blocks were considered for further analysis: less than 20 mmHg, 20 to 30 mmHg, and more than 30 mmHg.

Uncontrollable ICP was defined as follows: ICP of 21 to 35 mmHg for 4 hours, ICP of 36 to 40 mmHg for 1 hour, or ICP above 41 mmHg for 5 minutes, in the absence of external interventions. We also defined as unresponsive to treatment those cases in which, because of refractory ICP, the patient needed some other treatment (surgery and/or lumbar drainage) and cases in which the patient progressed to brain death.

Although it was not a main objective of the study, patients were evaluated 6 months after injury using the Glasgow Outcome Scale [14].

### Withdrawal of treatment

When ICP was controlled (<20 mmHg for 48 hours), we conducted a step-wise reduction in the barbiturate coma in steps that reduced the dosage by 50% every 24 hours until the infusion was suspended. In the event of ICP values rising to the study's inclusion values during the withdrawal of barbiturate treatment, the perfusion dosage was once again increased to achieve control of the patient's ICP.

### Sample size

Accepting an  $\alpha$  error of 0.05 and a  $\beta$  error of 0.2 in a bilateral hypothesis contrast, we estimated that 47 patients were needed in each group to detect differences of 30% or greater in the control of ICH. To calculate sample size, we assumed that the therapeutic response rate in the pentobarbital group would be 50%, excluding patients lost to follow up.

### Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as the mean and standard deviation from the mean (SD) in normal distributions, and as median and interquartile range in cases that were not normally distributed. Qualitative variables are expressed as percentages, along with 95% confidence interval (CI). To determine whether variables followed a normal distribution, we used the Shapiro Wilks test. For the comparison of quantitative variables, Student's *t*-test was used if the variable followed a normal distribution. In other cases, we used the Mann-Whit-

ney U-test. For the comparison of qualitative variables, we used  $\chi^2$  or Fisher's exact test, as appropriate.

Given that the randomization did not create groups that were similar in terms of types of intracranial lesions shown on the CT results, which is a prognostic variable that influences the effectiveness of barbiturate treatment in controlling ICP, we conducted a multivariate analysis using binary logistic regression, so that we would include the prognostic variables with the most plausible association with the dependent variable 'uncontrollable ICP'. These are variables such as age, GCS score at admission, and the worst CT obtained within 24 hours before inclusion of the patient in the study, as well as the type of barbiturate administered. To achieve this multivariate analysis, and given the small number of cases in each of the five groups in Marshall's classification, the CT data were grouped into focal and diffuse lesions. We also included in the model the minimum daily MAP during barbiturate treatment, given that in the second and third days of treatment there were statistically significant differences between the groups in the univariate analysis. The significant variables identified by the 'likelihood ratio'  $\leq 0.1$  test were used, along with those whose inclusion affected the calculation of the effect of the 'treatment group' variable.

Both treatment groups were very similar in terms of other known prognostic variables, such as the presence of hypoxia, hypotension before hospital admission and pupil reactivity, and the univariate analysis did not identify differences between them, so these were not included in the multivariate analysis.

To analyze the variable ICP, which was determined on an hourly basis, we calculated the area under the curve (AUC) at 24, 48 and 72 hours, and also standardized by time [15].

For all comparisons, we considered statistical significance to have been achieved if the two-tailed  $\alpha$  error probability was 5% or less ( $P \leq 0.05$ ). Statistical analyses were conducted using SPSS version 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Results

Preliminary results for the first 20 patients have already been published elsewhere [16].

From May 2002 to July 2007, 480 TBI patients were admitted to the intensive care unit of the Son Dureta University Hospital. Of these 480 patients, 71 (14.8%) presented with ICH refractory to first-level measures, of whom 44 were included in the study. The study was concluded prematurely because of the unexpected and slow inclusion rate; this could have modified some uncontrollable environmental factors that may affect results. The reasons for not including the remaining 27 refractory ICH cases were as follows: 13 patients were included in other studies, six were older than 76 years, five were admitted with nonreacting midriatic pupils and with clinical evidence of

brain death, two presented with haemodynamic instability at the time of randomization, and one patient was transferred to a different hospital during the first 24 hours of admission, which excluded that patient from follow-up analysis. On average, the barbiturate coma was initiated in the thiopental group at  $89 \pm 15.5$  hours after admission and in the pentobarbital group at  $61 \pm 14.3$  hours after admission ( $P = 0.33$ ).

The baseline characteristics of the 44 patients included in the study, 22 randomized to each group, are presented in Table 1. There were no statistically significant differences with respect to epidemiological data, co-morbidity (data not shown) or lesions associated with TBI, although there were differences in the CT classification.

The summary of prognostic variables for the 44 patients is shown in Table 2. As in Table 1 the characteristics of the worst CT conducted before inclusion in the study differed between the two groups.

### Effectiveness criterion: control of intracranial pressure

The distribution of the ICP during the first 3 days of treatment, according to Stocchetti's criteria, is summarized in Table 3. The missing cases during these 3 days were due to brain deaths or to receipt of rescue treatment for uncontrollable ICP. Finally ICP was uncontrollable in 11 cases (50%) in the thiopental group and in 18 patients (82%) in the pentobarbital group ( $P = 0.03$ ). In nonresponding patients, we chose to place a lumbar drainage in five, in three we opted for surgical treatment, and in three other patients we combined both treatments, drainage and surgery. Surgical decompression was conducted in four patients in the thiopental group and in two of the patients in the pentobarbital group. The number of hyperosmolar treatments administered (mannitol and/or hypertonic saline) during the barbiturate coma was similar in both groups: 16.5 (8.0 to 24.2) in the thiopental group and 16.5 (3.0 to 21.5) in the pentobarbital group ( $P = 0.9$ ). The mean  $\pm$  SD duration of the barbiturate coma was  $156 \pm 60$  hours for thiopental and  $108 \pm 100$  hours for pentobarbital ( $P = 0.06$ ). Seven (31.8%) patients presented an ICP rebound with thiopental and six (27.3%) with pentobarbital ( $P = 0.74$ ) during treatment withdrawal.

Figure 1 presents the AUC for ICP above 20 mmHg, standardized over time, as follows. The ICP value of  $AUC_{0-24\text{ h}}$  was 458.00 mmHg-hour (95% CI = 421.84 to 494.16) in the thiopental group and 550.63 mmHg-hour (95% CI = 411.31 to 689.95) in the pentobarbital group. The  $AUC_{0-48\text{ h}}$  was 913.18 mmHg-hour (95% CI = 814.08 to 1,012.27) in the thiopental group and 997.27 mmHg-hour (95% CI = 757.10 to 1,237.43) in the pentobarbital group. The  $AUC_{0-72\text{ h}}$  in the thiopental group was 1,291.69 mmHg-hour (95% CI = 1,172.27 to 1,411.12) and 1,399.73 mmHg-hour (95% CI = 1,291.11 to 1,508.35) in the pentobarbital group. Standardized over time, the AUC per hour in the thiopental group was 23.90

**Table 1**

<b>Baseline characteristics of patient population</b>			
Characteristic	Thiopental (n = 22)	Pentobarbital (n = 22)	P
Sex (male; n)	19	19	1
Age (years)	26 (20 to 41)	32 (22 to 43)	0.45
ISS	25 (24 to 34)	25 (25 to 38)	0.77
SAPS II	42 (28 to 54)	43 (38 to 46)	0.95
APACHE II	23 (15 to 25)	20 (18 to 26)	0.27
APACHE III	60 (38 to 73)	52 (32 to 76)	0.41
Associated lesion (n)			
Thoracic injury	7	2	0.13
Abdominal injury	4	1	0.34
Extremities injury	9	5	0.20
Admission CT (n)			
Diffuse injury without brain swelling	12	4	0.046
Diffuse bilateral brain swelling	6	12	
Diffuse unilateral brain swelling with midline shift	1	0	
Any mass lesion > 25 ml	3	6	

Age, ISS, SAPS II, APACHE II and APACHE III are expressed as median and interquartile range. APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; admission CT, admission computed tomography (according to the Traumatic Coma Data Bank); ISS, Injury Severity Score; SAPS, Simplified Acute Physiology.

mmHg (95% CI = 22.00 to 25.81) and in the pentobarbital group it was 29.39 mmHg (95% CI = 23.20 to 35.59).

Both treatment groups were similar in terms of known prognostic variables, such as presence of hypoxia, hypotension

before hospital admission and pupil reactivity, and the univariate analysis did not identify differences between them. Therefore, these were not included in the multivariate analysis. The logistic regression analysis showed that, after adjusting for the worst CT and the type of barbiturate used, thiopental was five

**Table 2**

<b>Prognostic variables of patient population</b>			
Variable	Thiopental (n = 22)	Pentobarbital (n = 22)	P
Admission GCS score	6.5 (3.0 to 7.2)	7 (4.7 to 10.0)	0.38
Out-of-hospital hypoxia (n)	5	7	0.63
Out-of-hospital hypotension (n)	5	4	1
Pupillary reactivity (n) <sup>a</sup>			
One reacting	3	5	0.66
Both reacting <sup>b</sup>	12	14	
Pre-enrolment CT (n)			
Diffuse injury without brain swelling	8	5	0.04
Diffuse bilateral brain swelling	1	8	
Diffuse injury unilateral brain swelling with midline shift	5	1	
Any mass lesion evacuated	7	5	
Nonevacuated mass lesion	1	3	

Admission GCS is expressed as median (interquartile range). <sup>a</sup>Pupillary reactivity at hospital admission. <sup>b</sup>Miotic pupils were considered as reactive. CT, computed tomography; GCS, Glasgow Coma Scale.

**Table 3****Mean ICP recorded per day during the first 3 days of barbiturate coma**

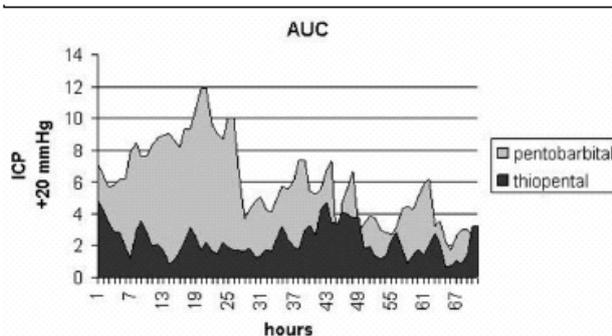
Drug	Day	Mean ICP (n[%])					
		<20 mmHg		20 to 30 mmHg		>30 mmHg	
Thiopental	1	10	46	11	50	1	5
	2	15	71	4	19	2	10
	3	12	63	6	32	1	5
Pentobarbital	1	9	41	8	36	5	23
	2	8	38	9	43	4	19
	3	6	43	8	57	0	0

Mean intracranial pressure (ICP) is the arithmetic mean of ICP data recorded during every 24-hour period, according to Stocchetti's criteria [13]. Data are presented as number of cases and as a percentage of the total number of cases each day.

times more likely than pentobarbital to control ICP (odds ratio = 5.1, 95% CI = 1.2 to 21.9;  $P = 0.027$ ). The Hosmer-Lemeshow test indicated that the fit of the model was good ( $P = 0.799$ ). The association of focal lesions in the pre-inclusion CT with ICP control was 3.6 times higher than that for the diffuse lesions. The relative risk for good control of ICP in the thiopental versus pentobarbital group was 2.26 for patients with focal lesions and 3.52 for those who presented with diffuse lesions. The other variables analyzed did not exhibit a significant relationship to ICP control, and did not modify the effect of the barbiturate treatment, including the third day minimum MAP, which was significantly different between the two treatments (data not shown).

**Adverse side effects during the barbiturate coma**

The secondary effects during the barbiturate coma are presented in Table 4. In both groups almost all patients presented with at least one MAP measurement below 80 mmHg. There were no differences between groups with respect to the inci-

**Figure 1**

AUC of ICP data. Presented are areas under the curve (AUCs) of the intracranial pressure (ICP) data, standardized by time, with a base value of 20 mmHg.

dence of infections, Sepsis related Organ-Failure Assessment (SOFA) scores before initiation of treatment, or the maximum SOFA value [17] during the entire period of barbiturate coma.

A thermodilution catheter was placed in 42 patients to facilitate haemodynamic control. The haemodynamic changes produced during the barbiturate coma are presented in Table 5. Differences of note include the minimum MAP, the pulmonary wedge pressure value, and the maximum norepinephrine dosage on days 2 and 3.

**Six-month outcomes**

In the thiopental group, the neurological outcomes at 6 months (in accordance with Glasgow Outcome Scale score) were as follows: death in nine patients, vegetative state in two, severe disability in two, moderate disability in four and good recovery in four. In the pentobarbital group, the 6-month outcome was death in 16 patients, vegetative state in one, moderate disability in two and good recovery in two. In both groups one case was missing from the 6-month follow up analysis

**Discussion**

The results of this study indicate that thiopental is five times more effective than pentobarbital in controlling refractory ICH. However, these findings must be interpreted with caution, given the small sample size and the fact that the study was unable to mask assignment to treatment groups.

Barbiturate coma is at present the only therapy for which we have class II evidence, under BTF Guidelines [1], of efficacy in treating refractory ICH. Hence, it is perhaps the case that barbiturate coma is the most used second-level measure, with a usage frequency reported in the literature that varies from 13% to 56% [18,19]. Therefore, it is important to test the effectiveness of the various barbiturates available for controlling ICP refractory to first-level measures.

**Differences between oxibarbiturates and thiobarbiturates**

The pharmacokinetic characteristics of thiopental and pentobarbital are different because their protein binding, distribution volume and clearance differ [20]. Nevertheless, the mean half life (thiopental 6 to 46 hours and pentobarbital 15 and 48 hours), which is the fundamental pharmacological parameter, differs little between the two agents. It therefore does not appear that these pharmacokinetic differences have clinical repercussions.

One difference between these two groups of barbiturates is the presence of active metabolites. Thiopental has five metabolites, of which four are inactive and one (pentobarbital, or pentobarbitone) is active. Therefore, pentobarbital is an active metabolite of thiopental. This fact, along with the great intra-individual and inter-individual variability in the metabolism of these agents (caused by the existence of enzymatic induction

**Table 4****Adverse events during barbiturate coma**

Adverse event	Thiopental (n = 22)	Pentobarbital (n = 22)	P
Hypotension <sup>a</sup>	21	20	1
Respiratory infection <sup>b</sup>	18	17	1
Urinary infection <sup>c</sup>	0	2	0.49
Positive blood culture	4	1	0.34
ICP catheter colonization	7	5	0.5
CNS infection (CSF) <sup>d</sup>	3	0	0.23
SOFA pre <sup>e</sup>	7 (4.5 to 9.5)	8.0 (5.5 to 9.0)	0.57
SOFA maximum <sup>f</sup>	11 (10 to 12)	11 (10 to 12)	0.94

<sup>a</sup>Hypotension is defined as detection of a medium arterial blood pressure below 80 mmHg at any time during barbiturate coma. <sup>b</sup>Respiratory infection: presence of a positive sputum culture. <sup>c</sup>Urinary infection: presence of a positive urine culture. <sup>d</sup>Central nervous system infection (CNS) infection (cerebrospinal fluid [CSF]): infection of the CNS with a positive culture in the CSF. <sup>e</sup>SOFA pre: value of the Sepsis related Organ-Failure Assessment (SOFA) score before the beginning of the barbiturate coma. <sup>f</sup>SOFA maximum: maximum value of the SOFA during the barbiturate coma, according the indication by Moreno and coworkers [16].

phenomena associated with hepatic cytochrome P450), results in a weak correlation between serum concentrations and pharmacological effect. For this reason, monitoring this treatment with electroencephalography is strongly recommended.

At the experimental level, various studies have compared these two medications. Hatano and coworkers [21], in a study conducted in a dog model, concluded that thiobarbiturates provoke cerebral vasoconstriction, which could help to redistribute cerebral blood flow toward ischaemic zones. Cole and colleagues [4] demonstrated that thiopental reduced the size of the ischaemic area more than did pentobarbital, even though both drugs achieved electroencephalographic burst suppression patterns. Shibuta [5] observed that thiopental, but not pentobarbital, was capable of limiting the cytotoxic damage caused by nitric oxide. Almaas and coworkers [3] observed that the different barbiturates had different neuroprotective effects with respect to oxygen and glucose deprivation in a model using human neurone cultures. Thiopental exhibited a neuroprotective effect at all the dosages studied, whereas pentobarbital was neuroprotective only at elevated dosages. Finally, in an *in vitro* study, Smith and colleagues [6] demonstrated that although thiopental provoked 96% inhibition of lipid peroxidation, pentobarbital had almost no effect.

These experimental studies demonstrate that not all barbiturates are equal and that their neuroprotective capacity and effectiveness may differ [22]. Therefore, despite the unavoidable methodological limitations of the present study, we believe that our results may have clinical relevance.

#### Secondary effects of barbiturate coma

The most frequently detected secondary effect in our study, as might be expected, was arterial hypotension, which occurred

in 21 patients in the thiopental group and 20 patients in the pentobarbital group. Although this incidence may be greater than that in previous studies [10], we attribute this to the definition of hypotension used (detection at any time in the barbiturate coma of MAP < 80 mmHg), which did not take the 'time' variable into account. For that reason, we collected data on other variables, such as maximum daily norepinephrine dosage and minimum daily MAP. Nearly all patients were monitored using a pulmonary artery thermodilution catheter, and arterial hypotension episodes were rigorously managed with fluid therapy and vasoactive drugs.

We would note that the changes produced by pentobarbital at the cardiac and respiratory level were, in general terms, greater than those produced by thiopental. This is because (as shown in Table 5) cardiac output, cardiac index, and partial oxygen tension/fraction of inspired oxygen ratio exhibited greater changes during treatment with pentobarbital than with thiopental. This observation contrasts with the findings of previous experimental studies [23], in which it appeared that at high doses pentobarbital was safer and better tolerated than thiopental.

Other complications (mostly infections) and the incidence of multiple organ dysfunction (identified using maximum SOFA) were similar in the two groups.

#### Limitations of the study

As previously noted, this study has two important limitations. First, it was not a blinded study because the pentobarbital was not lyophilized and thiopental was. Second, the sample size was small, so that small changes in the principal variable studied, namely ICP control, could significantly affect the statistical analysis.

Table 5

## Systemic changes during barbiturate coma

Parameter	Pretreatment	1st day	2nd day	3rd day	4rd day
Cardiac output (l/minute) <sup>a</sup>					
Thiopental	6.8 ± 1.4	6.4 ± 1.5	6.0 ± 1.4	6.7 ± 1.5	6.6 ± 1.8
Pentobarbital	7.4 ± 2.2	7.1 ± 1.9	6.5 ± 2.0	7 ± 1.4	6.1 ± 1.3
Cardiac index (l/minute per m <sup>2</sup> )					
Thiopental	3.6 ± 0.6	3.4 ± 0.6	3.1 ± 0.6	3.6 ± 1.6	3.5 ± 0.9
Pentobarbital	3.8 ± 1.2	3.8 ± 0.8	3.4 ± 0.8	3.6 ± 0.7	3.2 ± 0.6
Peripheral venous resistance (dines/m <sup>2</sup> )					
Thiopental	1,015 ± 325	1,022 ± 347	1,140 ± 429	1,089 ± 289	1,029 ± 253
Pentobarbital	952 ± 257	893 ± 210	1,003 ± 322	939 ± 261	914 ± 188
Pulmonary artery wedge pressure (mmHg)					
Thiopental	10.4 ± 4.5	9.6 ± 3.6	10.1 ± 4.1*	10.9 ± 4.6*	11.4 ± 3.5*
Pentobarbital	11.6 ± 4.0	11.4 ± 3.1	12.8 ± 3.1	13.2 ± 2.1	13.9 ± 3.1
mBP (mmHg) <sup>b</sup>					
Thiopental	92 ± 11	75 ± 7	76 ± 9*	76 ± 6*	76 ± 8
Pentobarbital	94 ± 10	74 ± 1	68 ± 10	70 ± 1	70 ± 10
NAD (µg/kg per minute) <sup>c</sup>					
Thiopental	0.18 ± 0.33	0.28 ± 0.27	0.37 ± 0.3*	0.46 ± 0.39	0.56 ± 0.63
Pentobarbital	0.19 ± 0.18	0.55 ± 0.68	0.73 ± 0.69	0.60 ± 0.44	0.96 ± 0.79
PO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> <sup>d</sup>					
Thiopental	284 ± 130	300 ± 139	293 ± 132	285 ± 138	254 ± 119
Pentobarbital	317 ± 127	304 ± 116	262 ± 125	211 ± 77	184 ± 92
Haemoglobin					
Thiopental	10.9 ± 1.6	10.7 ± 1.3	11 ± 1.2	10.8 ± 0.9	10.7 ± 1.4
Pentobarbital	10.6 ± 1.2	10.1 ± 1.0	10.4 ± 1.1	10.5 ± 1.1	10.2 ± 1.2
Temperature (°C) <sup>e</sup>					
Thiopental	35.8 ± 0.5	34.6 ± 1.3	34.6 ± 3.4	34.9 ± 1.0	34.9 ± 1.0
Pentobarbital	35.7 ± 1.0	34.6 ± 1.2	34.3 ± 1.3	34.4 ± 1.3	34.2 ± 1.1

<sup>a</sup>Cardiac output, cardiac index, peripheral venous resistance and pulmonary artery wedge pressure: the values are the mean values over 24 hours. <sup>b</sup>mBP: minimum value of the medium blood pressure during the day. <sup>c</sup>NAD: maximum dose of Noradrenaline bitartrate during the day. <sup>d</sup>PO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>: ratio of partial oxygen tension to inspired fractional oxygen tension at 8:00 am. <sup>e</sup>Temperature: value of the minimum central temperature. \**P* < 0.05.

The classical view is that ICP response to barbiturates varies from 30% to 50%, and so it is possible that part of the difference found between drugs is due to poor response by the pentobarbital group as a result of any confounding bias. The randomization process is a potent mechanism that tends to eliminate bias by randomly distributing the values of all of the variables to the experimental groups. Nonetheless, the tool is not perfect and the groups frequently exhibit an imbalance in some confounding variable, especially when working with samples that are not very large. For this reason, in this study we used logistic regression analysis to eliminate any possible

bias, and separate, independent analyses of the CT data were also conducted by two investigators who did not know the experimental group to which the patients belonged.

Another limitation is that the dosages in the two groups were not the same. This leaves the possibility that the reason for the difference between agents that we identified is inadequate pentobarbital dose. Although in the two groups barbiturates were used with the end-point of ICP control, in this type of patient we also employ daily noncontinuous electroencephalographic monitoring. In this way, we believe that – despite dif-

ferent doses – the effect of the two barbiturates can be considered as equipotent because we looked for burst suppression or even the flat electroencephalographic pattern if the ICP was not controlled and the patients remained haemodynamically stable.

## Conclusion

In this patient sample, thiopental appeared to be more effective than pentobarbital in controlling ICH refractory to first-level measures, according to the BTF Guidelines. Nevertheless, these findings should be interpreted with caution because of the imbalance in CT characteristics and the different dosages employed in the two arms of the study. However, the present study is useful as a hypothesis testing exercise and will help to inform the design of future studies. These findings corroborate experimental evidence suggesting that there are differences in the neuroprotective mechanism between the two treatments, and this study may be a first step toward translating evidence from animal models to clinical disease.

The incidence of secondary effects during treatment was similar between groups.

### Key messages

- High doses of barbiturates are used in those patients with severe TBI who present with refractory ICH, and this recommendation is included in the BTF Guidelines.
- Until now no controlled studies have been conducted to compare the effectiveness of pentobarbital and thiopental in controlling refractory ICH. Nevertheless, at the experimental level, research has demonstrated that their mechanisms and levels of neuroprotection differ.
- Thiopental appeared to be more effective than pentobarbital in controlling ICH refractory to first-tier measures, although these results should be interpreted with caution because of the imbalance in CT characteristics and other limitations of the study.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

JPB was responsible for study design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, and writing of the manuscript. JALP was responsible for acquisition of data and patient randomization. JH acquired data and conducted patient randomization. JMA acquired data and conducted patient randomization. JMR conducted statistical analyses. GF conducted statistical analyses. MB was responsible for designing the study and reviewing CT findings. JI was responsible for designing the study and reviewing CT findings. JI revised the article critically and gave final approval to the version to be published.

## Acknowledgements

This research was supported by a public grant from the Spanish government's Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI020642), awarded to Dr J Pérez Bárcena. This public institution will not gain or lose financially from the publication of this manuscript in any way.

The preliminary results of the first 20 patients have already been published elsewhere [16].

## References

1. The Brain Trauma Foundation: The American Association of Neurological Surgeons, The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Anesthetics, analgesics, and sedatives. *J Neurotrauma* 2007, **24**(suppl 1):S71-S76.
2. Roberts I: Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, **2**:CD000033.
3. Almaas R, Saugstad OD, Pleasure D, Rootwelt T: Effect of barbiturates on hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and hypoxic cell death in human NT2-N neurons. *Anesthesiology* 2000, **92**:764-774.
4. 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**:807-814.
5. Shibuta S, Kosaka J, Mashimo T, Fukuda Y, Yoshiya I: Nitric oxide-induced cytotoxicity attenuation by thiopentone sodium but not pentobarbitone sodium in primary brain cultures. *Br J Pharmacol* 1998, **124**:804-810.
6. Smith DS, Rehnchrona S, Siesjo BK: Inhibitory effects of different barbiturates on lipid peroxidation in brain tissue in vitro: comparison with the effects of promethazine and chlorpromazine. *Anesthesiology* 1980, **53**:186-194.
7. The Brain Trauma Foundation: The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Critical pathway for the treatment of established intracranial hypertension. *J Neurotrauma* 2000, **17**:537-538.
8. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou A, Foulkes MA: The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 1992, **9**:S287-S292.
9. Servadei F, Murray GD, Penny K, Teasdale GM, Dearden M, Iannotti F, Lapiere F, Maas AJ, Karimi A, Ohman J, Persson L, Stocchetti N, Trojanowski T, Unterberg A: The value of the worst computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. European Injury Consortium. *Neurosurgery* 2000, **46**:70-75.
10. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshal LF, Walker MD: High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1988, **69**:15-23.
11. Munch EC, Bauhuf C, Horn P, Roth HR, Schmiedek P, Vajkoczy P: Therapy of malignant intracranial hypertension by controlled lumbar cerebrospinal fluid drainage. *Crit Care Med* 2001, **29**:976-981.
12. Abadal-Centelles JM, Llompert-Pou JA, Homar-Ramirez J, Pérez-Bárcena J, Rosselló-Ferrer A, Ibáñez-Juvé J: Neurologic outcome of posttraumatic refractory intracranial hypertension treated with external lumbar drainage. *J Trauma* 2007, **62**:282-286.
13. Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, Citerio G, Beretta L, Ghisoni L, Zanier ER, Canavesi K: Refractory intracranial hypertension and second tier therapies in traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2008, **34**:461-467.
14. Teasdale GM, Pettigrew LE, Wilson JT, Murray G, Jennett B: Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurotrauma* 1998, **15**:587-597.
15. Matthews JNS, Altman DG, Campbell MJ, Royston P: Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990, **300**:230-235.
16. Pérez-Bárcena J, Barceló B, Homar J, Abadal JM, Molina FJ, De la Peña A, Sahuquillo J, Ibáñez J: Comparison of the effectiveness of pentobarbital and thiopental in patients with refractory

- intracranial hypertension. Preliminary report of 20 patients. *Neurocirugia (Astur)* 2005, **16**:5-12.
17. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Wilatts S: **The use of SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective multicentre study.** *Intensive Care Med* 1999, **25**:686-696.
  18. Ghajar J, Hariri RJ, Narayan RK, Iacono LA, Firlik K, Patterson RH: **Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States.** *Crit Care Med* 1995, **23**:560-567.
  19. Jeevaratnam DR, Menon DK: **Survey of intensive care of severely head injured patients in the United Kingdom.** *BMJ* 1996, **312**:944-947.
  20. Steen PA, Michenfelder JD: **Mechanisms of barbiturate protection.** *Anesthesiology* 1980, **53**:183-185.
  21. 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**:80-86.
  22. Drummond JC, Patel PM, Cole DJ: **Cerebral protection: are all barbiturates created equal?** *Anesthesiology* 1996, **85**:1504-1505.
  23. Roesch C, Haselby KA, Paradise RR, Krishna G, Dierdoff S, Wolfe TM, Rao CC: **Comparison of cardiovascular effects of thiopental and pentobarbital at equivalent levels of CNS depression.** *Anesth Analg* 1983, **62**:49-53.

Juan Sahuquillo  
Jon Pérez-Bárcena  
Alberto Biestro  
Elizabeth Zavala  
Mari-Angels Merino  
Anna Vilalta  
Maria Antonia Poca  
Angel Garnacho  
Ramon Adalia  
Javier Homar  
Juan Antonio LLompart-Pou

## Intravascular cooling for rapid induction of moderate hypothermia in severely head-injured patients: results of a multicenter study (IntraCool)

Received: 16 May 2008  
Accepted: 26 October 2008

© Springer-Verlag 2008

**Electronic supplementary material**  
The online version of this article (doi:10.1007/s00134-008-1357-4) contains supplementary material, which is available to authorized users.

J. Sahuquillo (✉) · M. A. Poca  
Department of Neurosurgery,  
Vall d'Hebron University Hospital,  
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB),  
Passeig Vall d'Hebron 119-129,  
08035 Barcelona, Spain  
e-mail: sahuquillo@neurotrauma.net  
Tel.: +34-932746213  
Fax: +34-933931930

M. A. Poca  
e-mail: pocama@neurotrauma.net

J. Pérez-Bárcena · J. Homar ·  
J. A. LLompart-Pou  
Intensive Care Unit, Son Dureta University  
Hospital, Palma de Mallorca, Spain  
e-mail: jperez@hsd.es

J. Homar  
e-mail: jhomar@hsd.es

J. A. LLompart-Pou  
e-mail: jallompart@hsd.es

J. Pérez-Bárcena  
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB),  
Barcelona, Spain

A. Biestro  
Intensive Care Unit, Hospital de Clínicas,  
Montevideo, Uruguay  
e-mail: mapibies@adinet.com.uy

E. Zavala · R. Adalia  
Surgical ICU, Department  
of Anesthesiology, Clinic University  
Hospital, Barcelona, Spain  
e-mail: ezavala@clinic.ub.es

R. Adalia  
e-mail: 30717rab@comb.es

M.-A. Merino · A. Vilalta  
Neurotraumatology Research Unit,  
Vall d'Hebron University Hospital,  
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB),  
Barcelona, Spain  
e-mail: mamerino@neurotrauma.net

A. Vilalta  
e-mail: annavilalta@neurotrauma.net

A. Garnacho  
Neurotraumatology ICU, Vall d'Hebron  
University Hospital, Universitat Autònoma  
de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain  
e-mail: garnacho@neurotrauma.net

**Abstract Objectives:** To evaluate the feasibility, safety and effectiveness of a new method of intravascular temperature management for inducing moderate hypothermia (MHT).

**Design and settings:** Prospective, international-multicenter clinical trial conducted in four university hospitals.

**Patients:** In a 2-year period 24 patients with severe head injury and refractory high ICP were treated with MHT (32.5°C) by intravascular methods. **Results:** Seventeen were males and seven females, with a median age of 25 years (range 15–60). The median Glasgow Coma Scale upon admission was 7 (range 3–13)

and the median Injury Severity Score was 22 (range 13–43). A total of 75% of patients presented a diffuse lesion in the pre-enrollment computed tomography. Median time from injury until reaching refractory high ICP was 71.5 h after injury (minimum 14 h, maximum 251 h). Twelve patients (50%) reached this situation within the first 72 h after injury. MHT was attained in a median time of 3 h. Pre-enrollment median ICP was 23.8 mmHg and was reduced to 16.8 mmHg upon reaching target temperature. At 6 months after injury, nine patients had died (37.5%), six were severely disabled (25%), two moderately disabled (8.3%) and seven had a good recovery (29.2%). Of the nine patients who died, in four the cause was rebound ICP during rewarming, one death was attributed to accidental potassium overload, two to septic shock, one to cardiac arrest of unknown origin and the ninth to a pulmonary embolism. **Conclusion:** Intravascular methods to induce MHT combined with precooling with cold saline at 4°C appear to be feasible and effective in reducing ICP in patients with high ICP refractory to first-line therapeutic measures.

**Keywords** Intravascular temperature management · Moderate hypothermia · Pilot study · Refractory high ICP · Severe head injury · Traumatic brain injury

## Introduction

Refractory high intracranial pressure (ICP) is a frequent cause of death and disability after severe head injury. All second-tier therapeutic measures for treating high ICP indicated in the last edition of the Brain Trauma Foundation (BTF) guidelines, with the exception of barbiturates, have been included under the umbrella term *options* [1]. Barbiturates are considered to be within the category of level II recommendations and should be used as a second-tier measure in patients with high ICP refractory to maximum medical therapy. However, a systematic review by the Cochrane Collaboration found no evidence of improved outcome through the use of barbiturates in severe head trauma [2].

Induced mild-to-moderate hypothermia has been used since the early 1940s, both in experimental brain injuries and in non-controlled clinical studies of TBI [3–6]. In 1990s, several investigators reported encouraging results from non-controlled studies and phase II and III randomized clinical trials in patients with severe TBI. In these studies hypothermia was used either prophylactically or as a treatment for high ICP [7–11]. The excellent results obtained with prophylactic moderate hypothermia by Marion et al. [11] in severely head-injured patients generated renewed interest in the use of this therapeutic modality. However, this enthusiasm was tempered by the results of both the North American and Japanese trials [12, 13]. In these two trials, hypothermia induced immediately after admission did not improve outcome in patients with severe TBI. However, a potential limitation of both studies was that in the Japanese trial hypothermia was only induced in patients with normal ICP, and in both trials, the target temperature was reached quite late after injury. However, in the single-center randomized study conducted by Zhi et al. [14] in 396 patients, mild-to-moderate hypothermia significantly reduced mortality and increased favorable outcome rate when compared with controls. Because of the conflicting evidence regarding its efficacy and the complexity of its application, hypothermia has been almost abandoned in the management of severe TBI. However, in the opinion of many, hypothermia deserves a second chance as a neuroprotective agent. In fact, the five systematic reviews on this topic have shown that the efficacy of moderate prophylactic hypothermia cannot be completely ruled out. In the systematic review by McIntyre et al. [15], 13 randomized clinical trials were reviewed and the results showed a significant reduction in both the risk of death and poor neurological outcome when using therapeutic hypothermia compared with normothermia. These authors also concluded that clinical trials were highly heterogeneous in the way they induced hypothermia, in the hypothermia depth and in rewarming rates [15]. In the last meta-analysis conducted by Peterson et al. [16], it was concluded that hypothermic

therapy constitutes a beneficial treatment of TBI in specific circumstances. Accordingly, the BTF guidelines issued a Level III recommendation for the use of hypothermia in adults with TBI [17]. In addition, several pilot and non-randomized clinical studies have shown that moderate hypothermia is effective in controlling high ICP [7, 8]. This evidence and the lack of effective second-line therapies to control refractory ICP provides the rationale for reconsidering moderate hypothermia as an alternative to barbiturates [18].

Surface cooling methods using blankets or convective cool air together with adjuvant measures (antipyretic therapy, ice water gastric lavages, cold intravascular fluids, etc.) have been used exclusively to induce and maintain MHT in all previous clinical trials involving severe TBI. These methods are labor intensive and require an expert team to reach the target temperature fast. Further disadvantages of traditional surface cooling methods (cooling blankets and cool air) are the difficulty in obtaining a stable core temperature and the high workload for the ICU nursing staff. Intravascular methods to induce hypothermia have recently been introduced. The potential advantages of these methods over surface cooling are that they cool the core rather than the surface of the patient, reduce the time necessary to reach the target temperature, allow a more precise control of the temperature and permit a slow and smooth rewarming.

The aim of this pilot study was to evaluate the feasibility and safety of inducing fast moderate hypothermia (32.5°C) by intravascular cooling methods in patients with severe TBI and high ICP refractory to first-line therapeutic measures.

## Patients and methods

This trial was conducted in four centers, three in Spain and one in Uruguay and initiated in August 2003. All participating centers obtained approval from their respective internal review boards and complied with country-specific regulations. Written informed consent was obtained from patients' families or their legal representatives. The Neurotraumatology Research Unit of the Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona, Spain was the coordinating center. Patients with a non-penetrating head injury were potential enrollment candidates when meeting all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria listed in Table 1.

### General medical management during treatment phase

The general management of all patients with severe TBI was standardized according to a protocol agreed upon by

consensus among participating centers [20]. In summary, the focus of the critical care of patients with severe TBI was to maintain a cerebral perfusion pressure (CPP) above 60 mmHg and an ICP below or equal to 20 mmHg. The vasopressor of choice in hypothermic patients was noradrenaline. If bradycardia occurred (cardiac frequency  $\leq 45$  bpm), noradrenaline was substituted with adrenaline, dobutamine or dopamine. Hemoglobin concentration was maintained at a minimum of 11 g/dl. Barbiturates and/or decompressive craniotomy were optional therapies used only if hypothermia failed to control high ICP.

Other general medical measures applied to hypothermic patients included: (1) maintaining serum potassium concentrations between 2.0 and 2.8 mEq/l, (2) moderate hyponatremia daily chest X-rays, (4) maintaining serum glucose below 180 mg/dl, (5) feeding within 24 h after injury either by parenteral nutrition or enteral nutrition, and (6) giving all patients intravenous  $H_2$  blockers or omeprazole.

#### Routine brain and systemic monitoring

All patients underwent ICP, invasive blood pressure monitoring, and a jugular bulb catheter for continuous or discontinuous jugular oxygen saturation ( $SjO_2$ ) monitoring. Gasometric samples were taken at least every 6 h and central core temperature in the bladder and lower esophagus was monitored.

#### Screening phase

A written log for all patients screened for the study by the investigators was maintained at each site. For each patient not enrolled, the specific inclusion or exclusion criteria were recorded and sent to the coordinating center.

#### Overview of hypothermic treatment and phases

The Coolgard 3000<sup>®</sup> temperature control system and the Icy<sup>™</sup> catheter (Model IC-3585AE, Alsius Corporation, Irving, CA, US) were used in this study. Once the patient was selected for the study, the hypothermic period was divided into four different phases:

##### 1. Hypothermia induction

The induction phase started when cooling maneuvers began and was considered complete once the target core temperature (32.5°C) was reached. The bladder temperature was monitored continuously through a Foley catheter. An additional temperature probe was inserted

**Table 1** Inclusion and exclusion criteria

#### Inclusion criteria

1. Patients with a severe closed head injury and a post-resuscitation Glasgow Coma Scale (GCS) score below or equal to 8
2. Age between 16 and 60 years (inclusive)
3. High ICP (>20 mmHg) refractory to first-tier therapeutic measures according to BTF guidelines [11]
4. CT scan before entering the study that excluded lesions with a volume above 25 ml and/or other focal lesions considered for surgical evacuation
5. A systolic blood pressure of at least 100 mmHg or above at the moment of entering the trial
6. Males and non-pregnant females
7. Written informed consent obtained from next-of-kin or the patient's legally authorized representative

#### Exclusion criteria

1. Life-threatening extracranial injuries
2. Hypothermia (core temperature  $< 35^\circ\text{C}$  at baseline)
3. Normal CT scan according to the Marshall classification [19]
4. Cardiac arrest or previously known ischemic heart lesions or arrhythmias
5. Bilateral dilated and unreactive pupils and a GCS of 3
6. Known history of permanent neurological impairment or suspected concomitant spinal cord injury
7. Any type of coagulopathy at the moment of inclusion in the protocol
8. Suspected or confirmed hypoxemia ( $paO_2 < 60$  mmHg)
9. Known history of hematological abnormalities or significant peripheral artery diseases
10. An age-corrected body mass index (BMI) above 33 kg/m<sup>2</sup>
11. Enrolment in any other clinical trial

into the esophagus as a backup probe. An Icy<sup>™</sup> catheter was inserted in all patients by experienced intensivists into the inferior vena cava via a femoral vein using a standard Seldinger percutaneous technique. The following general steps were taken while the cooling system was prepared and the catheter inserted: (1) as recommended by Rajek et al. 20 ml/kg of 0.9% cool saline at 4°C was infused through a peripheral venous line to reduce core temperature [21], (2) room temperature was maintained at approximately 20°C, (3) muscular paralysis with non-depolarizing drugs was induced to avoid shivering, (4) muscular paralysis was monitored using the train-of-four method, (5) propofol was used until the target temperature was reached as it reduces the vasoconstriction and shivering thresholds [22, 23].

##### 2. Hypothermia maintenance phase and rewarming

The hypothermia maintenance phase began when the core temperature reached 32.5°C and lasted until rewarming was initiated. The Icy<sup>™</sup> catheter was maintained in place for a maximum of 9 days. In patients needing further temperature control, the femoral catheter was removed and a Cool Line<sup>™</sup> catheter inserted into the subclavian vein (Manufactured by Alsius Corporation, Irvine, California, USA). Hypothermia was maintained until the

patient's ICP was under control (<20 mmHg) for at least 12 h, after which a slow and controlled active rewarming (at a rate of 1°C/day) was initiated until the patient's temperature reached 36.5°C.

#### Study endpoints

The main study endpoints were the following: (1) feasibility: assessed by the time required to reach the core temperature of 32.5°C. (2) Safety: evaluated by monitoring the frequency of predefined clinically relevant systemic complications related to hypothermia by intravascular cooling. In addition to mortality, the following complications were chosen as primary safety indicators: sepsis, arrhythmias, cardiac ischemia, coagulopathy and new lesions shown by CT scan during the time the patient was below 35°C.

A secondary endpoint was to evaluate the efficacy of MHT in controlling ICP. This was evaluated by analyzing the mean ICP before and after 24 h of inducing hypothermia.

#### Patient outcome

Patients were evaluated 6 months after injury and were included in one of the Glasgow Outcome Extended scale categories by an independent neuropsychologist [24]. Patients who died, those who were vegetative or in any of the severe disability categories were included in the unfavorable outcome group and patients in any of the good or moderate disability categories were included in the favorable outcome group.

#### Data collection and statistical analysis

All demographic data, CT scan variables and outcome data were sent to the coordinating center at the end of the study. Data on temperature, adverse events and complications were introduced in a database specially designed for the study. All descriptive statistics were analyzed and summarized by using the SAS package version 9.1 (supplied by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The assumption that data was normally distributed was tested using the Shapiro-Wilks test. In normally distributed data, the mean  $\pm$  SD was used to summarize the variables. In skewed samples, the median and the interquartile range were used.

## Results

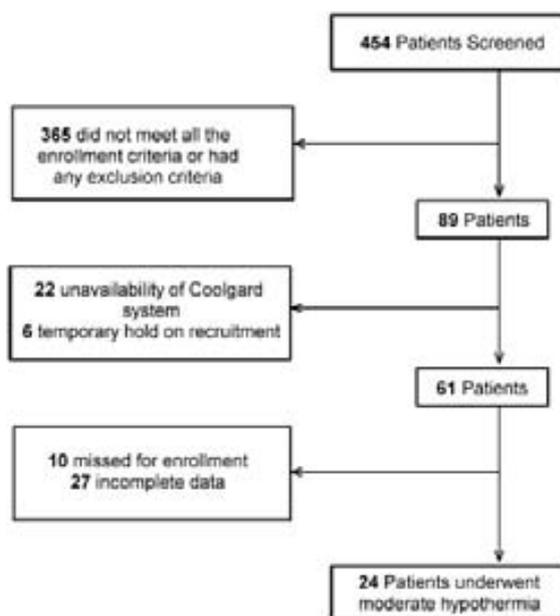
#### Analysis of the included and excluded patients

The trial was open for enrollment from 13 August 2003 to 30 October 2005. In total, 454 patients were screened for

eligibility, of which 430 were excluded and 24 included (Fig. 1). The reason for exclusion in 365 of the 430 patients (84.9%) was that they did not meet all the enrollment criterion or had at least one exclusion criterion. The remaining 65 patients were not enrolled for the following reasons: 22 patients because of the unavailability of the CoolGard 3000<sup>®</sup>, 6 patients because of a temporary hold on recruitment and 10 patients because they were missed for enrollment. In 27 patients, the reason for exclusion could not be determined because of incomplete data on the screening logs.

#### Age, sex and cause of injury

Mean age for the group of 24 patients included was 30.6  $\pm$  13 years (range 15–60). Of the 24 patients included 17 were males (71%) and 7 females (29%). These data are shown on Table 2 together with other demographic and clinical characteristics of the patients. Eighteen patients (75%) had an enrollment CT scan with a diffuse injury according to the Marshall classification [19]. In six patients raised ICP developed after a mass lesion was evacuated. In all cases the control CT scan showed signs of diffuse brain swelling but in all patients the progression of mass lesions or the appearance of new lesions were ruled out before inclusion.



**Fig. 1** Diagram representing the number of patients who were screened and enrolled in the study. The reasons for excluding patients from the study are also listed

### Body mass index, core temperature and ICP before hypothermia

Mean BMI was  $25.1 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$ . Eleven of the 24 patients (45.8%) had a BMI between 25.0 and  $30 \text{ kg/m}^2$  and therefore were considered overweight. Mean basal core temperature (bladder or esophagus) was  $36.8 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . The highest temperature before inducing hypothermia was  $38.0^\circ\text{C}$ . Median time from injury until reaching refractory high ICP was 71.5 h after injury (minimum 14 h, maximum 251 h). Twelve patients (50%) reached this situation within the first 72 h after injury.

All patients had refractory high ICP to maximal first-tier medical treatment and were treated aggressively before inducing hypothermia. Therefore, to have a representative prehypothermia ICP value, the ICP for the last 4 h before initiating the precooling with cold saline was averaged. With this criteria, ICP at the moment of

inclusion was  $24.8 \pm 6.0 \text{ mmHg}$ . The patient in whom hypothermia was induced 10 days after injury had a diffuse injury type II at admission with multiple small bilateral contusions. In this patient there was a CT scan progression with significant increase of the contusions' perilesional edema but without any single lesion reaching criteria for surgical evacuation.

### Feasibility endpoints

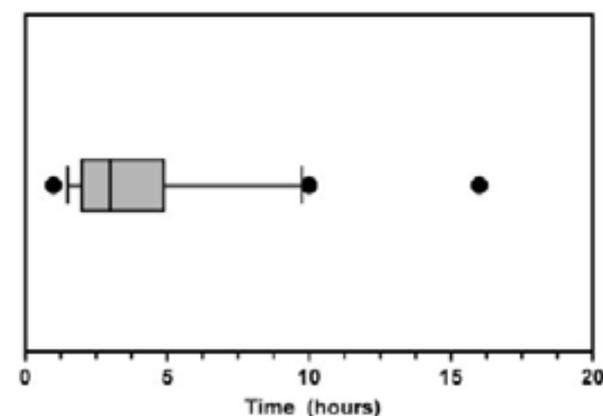
Moderate hypothermia was attained in all but three patients within the first 5 h after the intravascular catheter was placed. The median time was 3.0 h with a minimum time of 1.0 h and a maximum of 16.0 h (Fig. 2). Three patients were considered failures. In the first, it took 9.5 h to reach the target temperature, 10 h in the second and 16 h in the third. In these patients an analysis of the clinical data was not able to provide any reasonable explanation for such failures. The BMI for the three patients was 23.9, 25.4, and  $27.6 \text{ kg/m}^2$ .

Hypothermia was maintained until ICP was below 20 mmHg for 12 h or until the patient died. Patients were hypothermic for a minimum of 15 min to a maximum of 14 days ( $155.3 \pm 73.9 \text{ h}$  on average). The patient who was hypothermic for only 15 min died of severe hyperkalemia immediately after reaching the target temperature. This patient presented refractory hypotension, widened QRS complex and cardiac arrest. Extreme hyperkalemia with serum potassium levels of  $17.5 \text{ mmol/l}$  was detected. After reviewing all possible causes, hyperkalemia was attributed to an accidental potassium overload.

**Table 2** Baseline characteristics of patients population

	Study group (n = 24)
<b>Demographics</b>	
<b>Sex</b>	
Men	17 (71%)
Women	7 (29%)
<b>Cause of injury</b>	
Road traffic injury	17 (71%)
Falls	4 (17%)
Other	3 (12%)
<b>Baseline prognostic variables</b>	
Mean Injury Severity Score (ISS)	$23.7 \pm 9$
Mean age	$30.6 \pm 13$
<b>Qualifying GCS motor score</b>	
1. No response	3 (12.5%)
2. Abnormal extension	5 (20.8%)
3. Abnormal flexion	1 (4.2%)
4. Flexion withdrawal	2 (8.3%)
5. Localizing	10 (41.6%)
6. Obeys commands	3 (12.5%)
<b>Pupillary reactivity</b>	
One reacting	2 (8%)
Both reacting <sup>a</sup>	22 (92%)
<b>Pre-enrolment CT classification</b>	
Diffuse injury without brain swelling	10 (42%)
Diffuse bilateral brain swelling	5 (21%)
Shift, no mass lesion	3 (12%)
Any mass lesion >25 ml evacuated	6 (25%)
<b>Pre-enrolment hypoxia</b>	
Present	2 (8%)
Absent	22 (92%)
<b>Pre-enrolment hypotension</b>	
Present	4 (17%)
Absent	20 (83%)
<b>Pre-enrolment craniectomy</b>	
Yes	4 (17%)
No	20 (83%)

<sup>a</sup> Miotic pupils (<2 mm) were considered as reactive  
Data are number (%), unless otherwise stated



**Fig. 2** Box and whiskers plot in which we see the distribution of the time taken to reach the target temperature in all patients. Moderate hypothermia was attained in all but three patients within the first 5 h after the intravascular catheter was placed

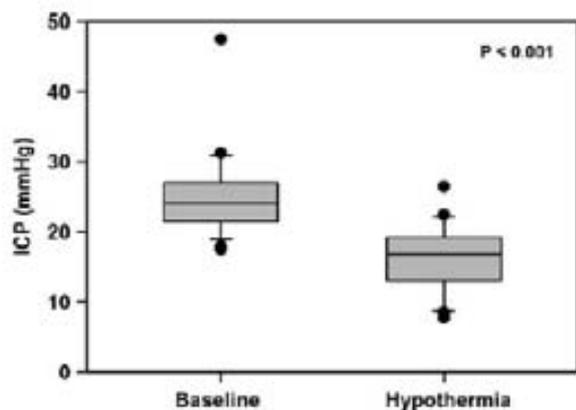
### Efficacy endpoints

The analysis of hypothermia-induced ICP changes was conducted excluding the patient who died during hypothermia induction. After excluding this patient, median ICP was 23.8 mmHg at baseline and was reduced to 16.8 mmHg when the target temperature was reached. Median ICP values after reaching hypothermic target were statistically significant (Mann-Whitney  $U$  test = 45.0,  $P < 0.001$ ) (Fig. 3). Of the 23 patients, 15 had an ICP below 20 mmHg at 24 h of reaching target temperature. In 19 patients ICP was below the 20 mmHg threshold at 48 h. Four patients underwent a decompressive craniectomy for intractable intracranial hypertension despite hypothermia.

Of the 24 patients, 9 died within 6 months after injury (37.5%). Of the 15 survivors, 6 (25%) were included in the severe disability category, 2 (8.3%) in the moderate disability category and 7 (29.2%) in the good recovery group. In total, 9 of the 24 patients (37.5%) presented a favorable outcome, while 15 patients were included in the category of unfavorable outcome (62.5%).

### Safety endpoints: analysis of serious adverse events

We detected only one complication related to the placement of the intravascular catheter, consisting of venous thrombosis without pulmonary embolism. Predefined serious adverse events were reported in 25% of the patients enrolled. These predefined serious adverse events were: death, cardiac arrhythmias, infectious complications, especially pneumonia and septic shock, electrolytic alterations (mainly hypokalemia and hypernatremia), thrombocytopenia, hyperamylasemia and an undesired fall in target temperature below 31°C (Table 3). The



**Fig. 3** Box and whiskers plot in which we see the distribution of the median ICP values before hypothermia induction and after reaching the hypothermia target temperature (32°C)

incidence of pneumonia was 50%. This was similar to other studies of MHT, despite the fact that in our study MHT was maintained longer.

Of the nine patients who died, in four the cause was rebound ICP during rewarming, in one a possible accidental potassium overload, in two septic shock, in one cardiac arrest of unknown origin during rewarming (core temperature 35.2°C) and in one a massive pulmonary embolism. The patient who died of cardiac arrest during the rewarming phase presented repolarization abnormalities (wide QRS complexes and low voltages) followed by a diffuse ST segment elevation and finally asystolia. In this patient neither the blood analysis, including sodium, potassium, magnesium, calcium, creatine phosphokinase, troponin and arterial blood gases, nor the echocardiogram, nor the autopsy revealed the origin of these alterations.

### Discussion

The present study shows that the intravascular device used in this study together with precooling with cold saline is a feasible method to reach the target temperature after a median time of 3.0 h in most patients with refractory high ICP. External cooling systems usually allow body temperature to be decreased at a rate of 0.3–0.5°C/h [15], whereas the endovascular device used in our patients induced hypothermia at a mean rate of 1.4°C/h, which is similar to the results reported by both Pichon et al. in patients with cardiac arrest and Georgiadis et al. in acute stroke patients using the same device [25, 26]. Some recent studies performed in TBI patients also achieved very fast cooling rates by using other methods (selective brain cooling or a water-circulating cooling blanket with a coadjuvant cooling cap) although the starting time for MHT, the duration and, mainly, the rewarming rates differ significantly with the methodology used in our study [27, 28]. The Icy™/Coolgard™ system proved to be user-friendly and we detected only one deep venous thrombosis as a device-related complication. However, we did not conduct any systematic ultrasound screening of non-symptomatic patients. The catheter was easy to insert and the system functioned smoothly. Hypothermia maintenance could be done steadily and no overshooting of the target temperature occurred.

Moderate hypothermia was shown to induce a statistically significant ICP reduction. This finding is in agreement with previous TBI patient reports. Although this study was not designed to assess the efficacy of MHT, it must be noted that the 6-month mortality was 38%, which is considerably lower than in other series of patients with refractory high ICP, in which mortality rates were around 65% [29, 30]. Our findings encourage proceeding with further controlled trials of the effects of HT in TBI patients with high intracranial pressure refractory

**Table 3** Serious and minor adverse events

Serious adverse events						
Description	n/N <sup>a</sup>	Outcome <sup>b</sup>				
		1	2	3	4	5
Possibly or probably related to procedure						
Pneumonia	4/24	2				2
Septic shock	3/24	1				2
Deep venous thrombosis	1/24			1		
Coagulopathy	1/24					1
Renal failure	1/24	1				
Unrelated to procedure						
High intracranial pressure	7/24	5				2
Appearance of mass lesion in CT	2/24	2				
Extense ischemic brain lesion	1/24				1	
Bleeding due to carotid-cavernous fistula	1/24	1				
Increase in brain swelling	1/24	1				
Multiorgan failure	1/24	1				
Cardiac arrest with asistole	1/24					1
Cardiac arrest and hyperkalemia	1/24					1
Coolgard system failure <sup>c</sup>	1/24				1	
Overshooting <sup>d</sup>	0/24					
Minor adverse events						
Description	n/N <sup>a</sup>					
Possibly or probably related to procedure						
Bradycardia	8/24					
Hyperglycemia	7/24					
Thrombocytopenia	6/24					
Hypernatremia	6/24					
Pneumonia	5/24					
Hypokalemia	5/24					
Polyuria	5/24					
Sepsis	3/24					
Leucocytosis	2/24					
Tracheobronchitis	3/24					
Hyperamylasemia	2/24					
Hematuria	1/24					
Leukopenia	1/24					
Tachycardia	1/24					
Unrelated to procedure						
High intracranial pressure	8/24					
Atelectasis	4/24					
Paralytic ileus	8/24					
Pneumonia	3/24					
Anemia	2/24					
Pleural effusion	2/24					
Hypernatremia	2/24					
Tracheobronchitis	2/24					
Bacteriemia	1/24					
Coagulopathy	1/24					
Hypoalbuminemia	1/24					
Renal failure	1/24					
Pancytopenia	1/24					
Toxicodermatosis	1/24					
Thrombocytopenia	1/24					

<sup>a</sup> n events; N patients

<sup>b</sup> 1: recovered; 2: recovered with residuals; 3: condition improving; 4: condition unchanged; 5: condition deteriorating; 6: death

<sup>c</sup> All events that occurred after the Coolgard failure were not analyzed

<sup>d</sup> Overshooting was defined as the percentage of observations demonstrating temperature variations around the target temperature above or below 0.2°C

to first-line therapeutic measures as the only treatment or as an adjuvant treatment to other first or second-tier therapeutic measures.

Moderate hypothermia was associated with serious side effects that occurred despite the use of a strict and homogeneous protocol. As in other studies, we observed cardiac arrhythmias [31]. In addition, two patients died unexpectedly. The first had a cardiac arrest secondary to severe hyperkalemia attributed to an accidental potassium overload, and the second had a cardiac complication of unknown origin that consisted of repolarization abnormalities followed by a diffuse ST segment elevation and asystolia. We hypothesize that this second death was probably related to the brain injury itself and not to hypothermia, since the patient's core temperature at the moment of the adverse event was 35.2°C. Several studies show that cardiac effects of isolated diffuse cerebral injury may be harmful and even fatal despite correction of secondary factors, such as anoxia and raised ICP [32]. Bradyarrhythmias occur less frequently than tachycardias after brain injury, but first to third-degree atrioventricular blocks and a case similar to ours have been previously described [33, 34]. Although sympathetic overstimulation has been proposed as the cause, the exact physiopathological mechanisms involved in arrhythmias occurring after head injury are still unknown [35].

The safety of MHT has been previously demonstrated in patients with cardiac arrest, acute stroke and TBI. The Heidelberg group showed that induction of moderate hypothermia in patients with massive hemispheric stroke is feasible and safe [36]. In their study, adverse effects included mild reversible thrombocytopenia, slight increases in activated partial thromboplastin time and serum lipase increases without pancreatitis. Hemodynamically and clinically non-significant cardiac arrhythmias were noted in 15 patients [36]. In the Cleveland moderate hypothermia study, this technique was well tolerated by most patients [37]. Except for sinus bradycardia, there were no significant differences in complication rates. In most patients, bradycardia was transient and asymptomatic. None of the other complications associated with hypothermia therapy resulted in significant morbidity.

Marion et al. [11] studied the feasibility and preliminary efficacy of MHT in 82 patients with severe TBI and did not find any serious adverse effects and no differences in platelet count, amylase, creatinine or hematocrit, or an increase in the frequency of intracranial hemorrhages [11, 38]. In the NABISH-I trial mean serum potassium concentrations and white cell counts were higher in the normothermia group. No clinically relevant differences were found between groups in any other laboratory value [13, 39]. Ten percent of the patients in the hypothermia group and 3% of those in normothermia had significant hypotension for 2 or more consecutive hours ( $P = 0.01$ ). Bradycardia associated with hypotension occurred in 16% of the patients in the hypothermia group

and in 4% of those in the normothermia group ( $P = 0.04$ ) [13, 39].

In summary, intravascular cooling methods represents a treatment option for patients with refractory high ICP. This technique appears to be feasible and effective. However, well-designed, adequately powered, randomized, controlled clinical trials are still needed to evaluate the benefit of moderate hypothermia to control refractory ICP and improve outcome compared to other second-tier therapies.

### Limitations of the study

The present observational study has several limitations. In the absence of randomization, the potential benefits of MHT in terms of neurological outcome cannot be evaluated. Furthermore, the size of our series was underpowered, making it meaningless to look at some very important variables, such as the incidence of rebound ICP after rewarming. The most challenging issue in our study was the unexpected deaths that occurred in two of our patients. In the first patient the cause of death was not related to hypothermia and was caused by an accidental potassium overload. In the second patient, although our data discards hypothermia as the cause of death, we cannot completely exclude it as a contributing factor.

### Conclusions

Intravascular cooling methods, combined with precooling with cold saline, allow inducing fast MHT in severely head-injured patients with high ICP refractory to first-line therapeutic measures. Apart from being feasible, MHT seems effective in reducing ICP. The information obtained in our study will be important for designing larger phase II/III clinical trials in severe TBI patients in

whom intravascular cooling is used. Because of some potential serious adverse effects, the application of moderate hypothermia should be limited to specialized units where a strict and homogeneous protocol must be followed.

**Acknowledgments** We greatly appreciate the generous help in designing the protocol provided by Prof. Daniel I. Sessler, M.D., Chair of Department of Outcomes Research at the Cleveland Clinic, L&S Weakley professor and Director of the Outcomes Research Institute at the University of Louisville, Kentucky, USA. We thank Bessy Benjam, neuropsychologist who evaluated our patients' 6-month outcome and collected the outcome data for all the participating centers. We also thank Sabrina Voss for correcting the manuscript. This study is supported in part by grants number PI030153 and PI051092 from Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) awarded to Dr. J. Sabuquillo, Anna Vilalta and Mari-Angels Merino are funded by grants from the Institut de Recerca Vall d'Hebron.

**Conflicts of interest** The Neurotraumatology Research Unit of the Vall d'Hebron University Hospital received a grant from the Alsius Corporation (Irvine, California, USA) to develop software used for data collection in this multicenter trial. The Alsius Corporation also donated all the disposables and catheters that were used in the study. The full responsibility for the scientific conduct of the study, data collection and statistical analysis was assumed by the coordinating center. Alsius Corporation neither participated in the design of the study, nor in the analysis of the results, nor in the writing of the manuscript. No restrictions were imposed by the sponsor on the scientific conduct and interpretation of the trial. The corresponding author owns the original data and made the decision to submit the study for publication. None of the participants in the clinical trial have received payment for consultancy and/or advisory work, honoraria for educational or other purposes, including travel or other expenses. None of the participants hold stocks or shares in Alsius Corporation. Dr. Daniel I. Sessler, who provided assistance in reviewing the IntraCool study protocol, is a consultant for Radiant Medical, Inc. Alsius Corporation did not participate in the design of the study, in the preparation of the manuscript or in data analysis. Alsius Corporation did not receive a copy of the manuscript for review. At the beginning of the study, Alsius Corporation was informed of the three patients who failed to undergo hypothermia within the expected time. The main reason for doing this was to have their feedback regarding potential causes of failure. They also received a graph similar to Fig. 1 for their internal use.

### References

1. The Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS (2007) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury III. Anesthetics, analgesics, and sedatives. *J Neurotrauma* 24(Suppl 1):S71-S76
2. Roberts I (2005) Barbiturates for acute traumatic brain injury (Cochrane review). Update Software, Oxford
3. Fay T (1945) Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma. *Res Publ Assoc Nerv Ment Diseases* 24:611-619
4. Laskowski EJ, Klato I, Baldwin ME (1960) Experimental study on the effects of hypothermia on local brain injury. *Neurology* 45:499-505
5. Clasen RA, Pandolfi S, Russell J, Stuart D, Hass GM (1968) Hypothermia and hypotension in experimental cerebral edema. *Arch Neurol* 19:472-486
6. Shapiro HM, Wyte SR, Loeser J (1974) Barbiturate-augmented hypothermia for reduction of persistent intracranial hypertension. *J Neurosurg* 40:90-100

7. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, Sugimoto T (1993) Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 79:363-368
8. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Oda J, Tanaka H, Hiraide A, Shimazu T (1998) Selection of severely head injured patients for mild hypothermia therapy. *J Neurosurg* 89:206-211
9. Clifton GL, Allen S, Barrodale P, Plenger P, Berry J, Koch S, Fletcher J, Hayes RL, Choi SC (1993) A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 10:263-271
10. Clifton GL (1995) Systemic hypothermia in treatment of severe brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 7:152-156
11. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, Wisniewski SR, Dekosky ST (1997) Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 336:540-546
12. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, Nakajima Y, Hashiguchi N, Fujimi S, Nakamori Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H (2001) A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. Mild Hypothermia Study Group in Japan. *J Neurosurg* 94:50-54
13. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, Muizelaar JP, Wagner FC, Marion DW, Luerssen TG, Chesnut RM, Schwartz M (2001) Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 344:556-563
14. Zhi D, Zhang S, Lin X (2003) Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol* 59:381-385
15. McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchinson JS (2003) Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 289:2992-2999
16. Peterson K, Carson S, Carney N (2008) Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 25:62-71
17. The Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS (2007) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury III Prophylactic hypothermia. *J Neurotrauma* 24(Suppl 1):S21-25
18. Polderman KH, Ely EW, Bardr AE, Girbes ARJ (2003) Induced hypothermia in traumatic brain injury: considering the conflicting results of meta-analyses and moving forward. *Intensive Care Med* 29:1637-1644
19. Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg HM, Jane J, Luerssen TG, Marmarou A, Marshall LF, Foulkes MA (1991) A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg (Suppl)* 75:14-20
20. Sahuquillo J, Biestro A, Mena MP, Amoros S, Luna M, Poca MA, de Nadal M, Baguena M, Panzardo H, Mira JM, Garnacho A, Lobato RD (2002) First tier therapeutic measures in the management of high intracranial pressure after severe head injury. Rationale and proposal for a protocol. *Neurocirugia* 13:78-100
21. Rajek A, Greif R, Sessler DI, Baumgardner J, Lacin S, Bastanmehr H (2000) Core cooling by central venous infusion of ice-cold (4°C and 20°C) fluid: isolation of core and peripheral thermal compartments. *Anesthesiology* 93:629-637
22. Kurz A, Sessler DI, Birnbauer F, Illievich UM, Spiss CK (1995) Thermoregulatory vasoconstriction impairs active core cooling. *Anesthesiology* 82:870-876
23. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C (1995) Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 82:1169-1180
24. Teasdale GM, Pettigrew LEL, Wilson JTL, Murray G, Jennett B (1998) Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurotrauma* 15:587-597
25. Pichon N, Amiel JB, Francois B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P (2007) Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 28:R71
26. Georgiadis D, Schwarz S, Kollmar R, Schwab S (2001) Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke: first results of a novel approach. *Stroke* 32:2550-2553
27. Qui W, Shen H, Zhang Y, Wang W, Liu W, Jiang Q, Luo M, Manou M (2006) Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci* 13:995-1000
28. Qui W, Zhang Y, Sheng H, Zhang J, Wang W, Liu W, Chen K, Zhou J, Xu Ba Z (2007) Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. *J Crit Care* 22:229-236
29. Perez-Barcena J, Barcelo B, Homar J, Abadal JM, Molina FJ, de la Pena A, Sahuquillo J, Ibanez J (2005) Comparison of the effectiveness of pentobarbital and thiopental in patients with refractory intracranial hypertension. Preliminary report of 20 patients. *Neurocirugia* 16:5-12
30. Polderman KH, Tjon Tjin Joe R, Peederman SM, Vandertop WP, Girbes AR (2002) Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 28:1563-1573
31. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger P, Graffagnino C, Mayer SA (2001) Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 32:2033-2035
32. Leod AA, Neil-Dwyer G, Meyer CH, Richardson PL, Cruikshank J, Barlett J (1982) Cardiac sequelae of acute head injury. *Br Heart J* 47:221-226
33. Grosse-Wortmann L, Bindl L, Seghaye MC (2006) Multiple types of cardiac arrhythmias in a child with head injury and raised intracranial pressure. *Pediatr Cardiol* 27:286-288
34. Wittebole X, Hantson P, Laterre PF, Galvez R, Duprez T, Djonghe D, Renkin J, Gerber BL, Brobet CR (2005) Electrocardiographic changes after head trauma. *J Electrocardiol* 38:77-81
35. Samuels MA (2007) The brain-heart connection. *Circulation* 116:77-84
36. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W (1998) Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 29:2461-2466
37. Krieger DW, DeGeorgia MA, AbouChebl A, Andrejsky JC, Sila CA, Katzan IL, Mayberg MR, Furlan AJ (2001) Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID). An open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 32:1847-1854
38. Resnick DK, Marion DW, Darby JM (1994) The effect of hypothermia on the incidence of delayed traumatic intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 34:252-255
39. Clifton GL, Choi SC, Miller ER, Levin HS, Smith KR, Muizelaar JP, Wagner FC, Marion DW, Luerssen TG (2001) Intercenter variance in clinical trials of head trauma: experience of the National Acute Brain Injury Study Hypothermia. *J Neurosurg* 95:751-755

## DISCUSIÓN

### **Estudios sobre eficacia de los barbitúricos: diferencias entre oxi y tiobarbitúricos**

Los resultados del ensayo clínico comparativo entre barbitúricos sugieren que el tiopental es cinco veces más eficaz que el pentobarbital para controlar la PIC en los pacientes con HIC refractaria. Sin embargo estos resultados se deben de interpretar con cautela dado el reducido tamaño muestral y porque el estudio fue diseñado sin enmascaramiento (**figura 1**). Sin embargo y a pesar de estas limitaciones pensamos que estos resultados son relevantes ya que el coma barbitúrico es el único tratamiento de segundo nivel para el cual las Guías de Práctica Clínica de la BTF recomiendan su empleo con un nivel de evidencia clase II. Es por este motivo por el cual este tratamiento es probablemente la medida de segundo nivel más empleada en este tipo de pacientes con una frecuencia en su empleo que oscila entre el 13% y el 56% (Ghajar et al., 1995; Jeevaratnam et al., 1996).

Clásicamente la respuesta de la PIC a los barbitúricos oscila entre el 30 y 50% por lo que es posible que las diferencias encontradas se deban a que la respuesta en el grupo del pentobarbital fue excesivamente baja (tan solo un 18%) debido a la presencia de algún sesgo de selección que no se pudo controlar por la aleatorización. En este estudio se aprecia un sesgo de selección en las características de la TC ya que en el grupo tratado con pentobarbital nueve pacientes presentaban un swelling cerebral por tan sólo seis en el grupo de tiopental, y 3 pacientes del grupo

de pentobarbital presentaban una lesión masa no evacuada por tan solo uno en el grupo de tiopental. Por este motivo, y a pesar de que el estudio es aleatorizado, se realizó un análisis de regresión logística para intentar corregir este sesgo. Además la clasificación de las TCs fue realizada por dos investigadores de forma independiente y que desconocían a que grupo de tratamiento fue asignado el paciente.

Otra posible limitación de este ensayo clínico es que las dosis de ambos barbitúricos empleadas no fuese la misma. Esta razón puede abrir la posibilidad de que las diferencias observadas sean debidas a una dosis inadecuada sobre todo en el grupo del pentobarbital. Sin embargo y a pesar de que el objetivo del tratamiento era el control de la PIC, en este tipo de pacientes se emplea el electroencefalograma para monitorizar el coma barbitúrico. Por tanto y a pesar de que las dosis de ambos fármacos fueron diferentes, estas dosis pueden considerarse como equipotentes ya que en todos los casos se trató de conseguir el patrón de salvas de supresión o incluso el electroencefalograma plano si la PIC no estaba controlada y el paciente permanecía hemodinamicamente estable.

Las características farmacocinéticas del tiopental y el pentobarbital son distintas ya que su unión a proteínas, volumen de distribución y aclaramiento siguen patrones distintos. Sin embargo, el parámetro farmacológico fundamental, que es la semivida (tiopental 6-46 horas; pentobarbital 15-48 horas), apenas varía de un fármaco a otro 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. El tiopental tiene cinco metabolitos, uno de los cuales es el pentobarbital, que además es activo. Sin embargo el pentobarbital no tiene ningún metabolito. Este hecho, junto con la existencia de una gran variabilidad intra e interindividual en el metabolismo de estos fármacos, y a la existencia de fenómenos de inducción enzimática del citocromo p450 hepático, hacen que exista una escasa correlación entre las concentraciones séricas y los beneficios terapéuticos, y por tanto sea más recomendable la monitorización de este tratamiento con criterios electroencefalográficos.

A nivel experimental se han realizado varios trabajos que han comparado la capacidad neuroprotectora de ambos fármacos. Así por ejemplo, Hatano y colaboradores (Hatano et al., 1989) en un estudio realizado con perros, llegaron a la conclusión de que los tiobarbitúricos provocan vasoconstricción cerebral, lo cual podría favorecer la redistribución del flujo sanguíneo cerebral. Cole y colaboradores (Cole et al., 2001) demostraron que el tiopental reduce más el tamaño del área isquémica que el pentobarbital, a pesar de que con ambos fármacos se conseguía el patrón electroencefalográfico de salvas de supresión. Shibuta y colaboradores (Shibuta et al., 1998) observaron que el tiopental, pero no el pentobarbital, era capaz de atenuar el daño citotóxico mediado

por el óxido nítrico. Almaas y colaboradores (Almaas et al., 2000) observaron que los diferentes barbitúricos tienen distintos efectos neuroprotectores frente a la privación de oxígeno y glucosa. El tiopental ejerció un efecto neuroprotector a todas las dosis estudiadas, mientras que el pentobarbital solo a dosis elevadas. Por último Smith y colaboradores (Smith et al., 1980) demostraron en un estudio in vitro que mientras el tiopental causaba una inhibición del 96% de la peroxidación lipídica, el pentobarbital apenas tenía efecto alguno. Estos estudios experimentales demuestran que todos los barbitúricos no son iguales y por tanto parece necesario realizar ensayos clínicos que comparen su eficacia clínica (Drummond et al., 1996).

### **Efectos secundarios del coma barbitúrico**

El efecto secundario más frecuentemente encontrado en este estudio fue, como era de esperar, la presencia de hipotensión arterial que ocurrió en 21 pacientes del grupo de tiopental y en 20 pacientes del grupo de pentobarbital. Aunque esta incidencia es superior a la descrita en estudios previos (Eisenberg et al., 1988) pensamos que se debe a la definición de hipotensión arterial empleada: detección en cualquier momento del tratamiento de alguna cifra de TAM inferior a 80 mmHg. Por este motivo también recogimos otras variables de interés como por ejemplo la dosis máxima diaria de noradrenalina o la TAM mínima diaria. Además prácticamente todos los pacientes incluidos en este estudio fueron monitorizados mediante un catéter de termodilución colocado en la arteria pulmonar y los episodios de hipotensión arterial fueron enérgicamente

tratados mediante la administración de cristaloides y/o fármacos vasoactivos.

En este estudio observamos que los cambios producidos a nivel sistémico fueron en general mayores en el grupo de pentobarbital que en el grupo de tiopental. Los cambios producidos en el gasto cardiaco, índice cardiaco y el cociente  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  fueron superiores durante el tratamiento con pentobarbital que durante el tratamiento con tiopental (ver tabla 5 del artículo publicado en Critical Care). Esta observación contrasta con lo publicado previamente por Roesch y colaboradores (Roesch et al., 1983) los cuales describieron a nivel experimental que a dosis altas el pentobarbital era más seguro y mejor tolerado que el tiopental. El resto de complicaciones, fundamentalmente las infecciones, y la incidencia de disfunción de algún órgano, que se identificó según los criterios del SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment; Moreno et al., 1999) fueron similares en ambos grupos.

### **Insuficiencia suprarrenal durante el coma barbitúrico: relación con la hipotensión arterial**

Los resultados de este estudio sugieren que los pacientes con un TCE grave, que se complican con una HIC refractaria y que son tratados con barbitúricos tienen un mayor riesgo de desarrollar una insuficiencia suprarrenal. Además se pudo comprobar que las necesidades de noradrenalina, para mantener una PPC superior a 60 mmHg, fueron mayores en el grupo de pacientes tratados con barbitúricos comparado con el grupo control, como era de esperar. Sin embargo otro hallazgo

importante fue comprobar que aquellos pacientes tratados con barbitúricos y que además desarrollaron una insuficiencia suprarrenal, requirieron también dosis superiores de noradrenalina ( $1,07 \pm 1,04$  microgramos/kilogramo/minuto) comparado con los pacientes en coma barbitúrico pero sin insuficiencia suprarrenal ( $0,31 \pm 0,32$  microgramos/kilogramo/minuto). Este resultado plantea una importante cuestión basándonos en una serie de postulados: 1) La hipotensión arterial es una de las causas de lesión secundaria que se asocia con peor pronóstico en los pacientes con TCE y por tanto debe ser evitada y rápidamente tratada si ocurre; 2) Es bien conocido el efecto hipotensor provocado por los barbitúricos; 3) La hipotensión es también una de las complicaciones que ocurren en la insuficiencia suprarrenal. En esta última situación, el tratamiento con dosis bajas de corticoides ha demostrado mejorar el cuadro hemodinámico, principalmente en pacientes con shock séptico (Annane et al., 2002).

Es sabido que la hipotensión producida por los barbitúricos se produce por una disminución de las resistencias vasculares periféricas y del índice cardiaco. Además también es sabido que los corticoides aumentan la contractilidad cardiaca y el tono de la musculatura lisa vascular, a través de un estímulo adrenérgico, ya que aumentan la sensibilidad de los receptores adrenérgicos a las catecolaminas (Annane et al., 1998; Besse et al., 1966). Con todas estas premisas es tentador especular que los pacientes con un TCE grave y que requieran barbitúricos, se podrían beneficiar de ser tratados con dosis bajas de corticoides para evitar la

inestabilidad hemodinámica que se produce durante este tratamiento, y reducir por tanto la incidencia de hipotensión arterial. El corticoide empleado en los estudios de sepsis con esta indicación fue la hidrocortisona a dosis de 50 miligramos cada seis horas (Annane et al., 2002).

La asociación entre barbitúricos e insuficiencia suprarrenal ha sido previamente publicada por otros grupos. Así por ejemplo Cohan y colaboradores (Cohan et al., 2005) publicaron recientemente un estudio en el que sugieren que el tratamiento barbitúrico se puede asociar con la presencia de insuficiencia suprarrenal. Además este subgrupo de pacientes complicados con una insuficiencia suprarrenal presentó una mayor incidencia de lesiones isquémicas, hipotensión arterial y una mayor necesidad de fármacos vasoactivos. Absalom y colaboradores (Absalom et al., 1999) describieron una incidencia de insuficiencia suprarrenal del 29% en un grupo de pacientes críticos que recibieron una dosis única de tiopental. En modelos animales se ha descrito que este efecto supresor de los barbitúricos sobre la función suprarrenal ocurre con mayor frecuencia si se emplean dosis elevadas de estos fármacos (Broadbear et al., 2005). También a nivel experimental se ha demostrado que el incremento de cortisol tras la administración de tiopental fue inferior en el grupo de animales anestesiados con tiopental comparado con un grupo control (Toso et al., 1993).

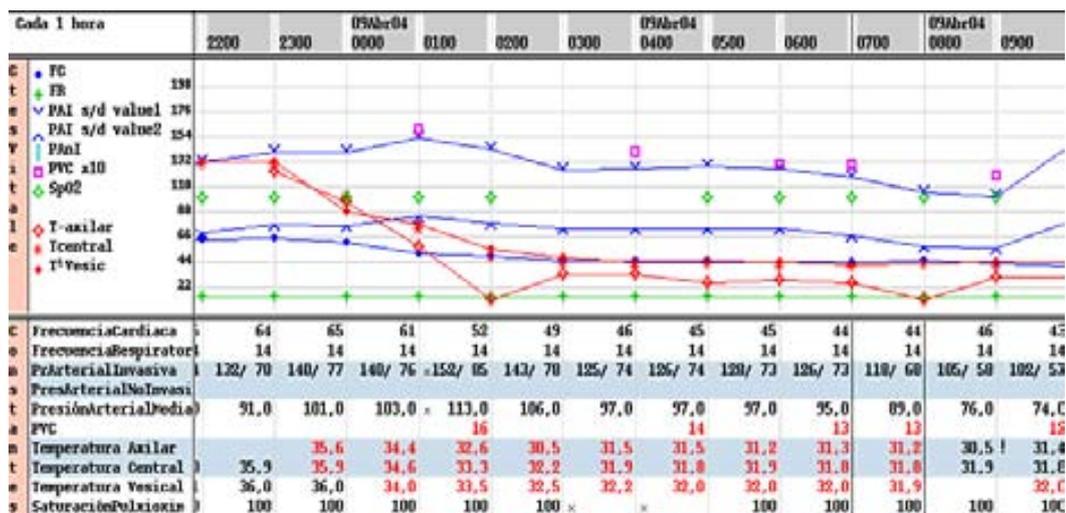
Se han descrito dos posibles mecanismos por los cuales los barbitúricos podrían provocar una insuficiencia suprarrenal: el primer mecanismo sería por un aumento del metabolismo de los corticoesteroides mediado por el citocromo p450 hepático (Whitehouse et al., 1993; Putignano et al., 1998) y el segundo por una inhibición de la génesis de esteroides debido a una interacción con el receptor del ácido gamma-aminobutírico (Illera et al., 2000).

Varias son las limitaciones de este estudio. En primer lugar el tamaño muestral es reducido, especialmente el grupo de pacientes tratados con barbitúricos. Además es discutible la elección que se hizo del grupo control. Dado que elegimos como grupo control pacientes con HIC que solo precisaron medidas de primer nivel, no se puede excluir que la causa de la insuficiencia suprarrenal no sea el propio TCE, sobre todo porque no disponemos de mediciones de la función suprarrenal justo antes del inicio del tratamiento con barbitúricos.

### **Empleo de métodos intravasculares para inducir HT moderada en pacientes con TCE e HIC refractaria**

Este estudio muestra que el empleo de métodos intravasculares, junto con la infusión de suero fisiológico frío, factibles para inducir una HT moderada (32,5°C) de forma rápida (mediana de 3 horas) en los pacientes con un TCE grave e HIC refractaria a las medidas de primer nivel. Los sistemas de enfriamiento externos empleados en otros estudios producen un descenso de la temperatura corporal a una velocidad de 0,3-0,5°C a la

hora. Sin embargo en este estudio la velocidad de enfriamiento conseguida fue de 1,4°C a la hora, la cual es similar a la publicada por Pichon y colaboradores en pacientes con paro cardiaco (Pichon et al., 2007) y por Georgiadis y colaboradores en pacientes con ictus (Georgiadis et al., 2001), empleando el mismo sistema intravascular. En estudios recientemente publicados en pacientes con TCE tratados mediante HT, también se han descrito velocidades de inducción rápidas con métodos que no son intravasculares, pero la indicación del tratamiento, la duración del mismo y la velocidad de recalentamiento fueron diferentes a los de nuestro estudio (Qui et al., 2006; Qui et al., 2007). El catéter Icy® y el sistema Coolgard® empleados en este estudio fueron fáciles de manejar, pudiéndose mantener la temperatura diana de forma sencilla y lográndose un recalentamiento lento y controlado en todo momento, sin que se produjeran oscilaciones reseñables (over-under-shooting) de la temperatura durante todo el proceso (figura 5 y 6).



**Figura 5.** Ejemplo de inducción rápida de hipotermia moderada mediante métodos intravasculares y suero fisiológico frío. Se inicia el tratamiento a las 23:00 horas (temperatura vesical 36°C) y a las 03:00 horas el paciente ya ha alcanzado los 32,2°C.



**Figura 6.** Ejemplo de mantenimiento y recalentamiento lento y controlado, que se empieza el día 10 de septiembre y finaliza el día 14 de septiembre.

La HT moderada produjo un descenso significativo de la PIC y este hallazgo está en concordancia con lo descrito por otros grupos y con lo publicado en recientes revisiones sobre el tema (Polderman et al., 2008). Aunque este estudio no se diseñó para estudiar la eficacia de la HT moderada como medida de segundo nivel, es reseñable que la mortalidad a los 6 meses de este grupo de pacientes fue del 38%, la cual es muy inferior al 65% publicado por otros investigadores en este tipo de pacientes (Polderman et al., 2002). Estos resultados confirman la necesidad de realizar ensayos clínicos, prospectivos y aleatorizados que evalúen la eficacia de la HT moderada como tratamiento de segundo nivel para controlar la HIC refractaria, bien como tratamiento único o asociado a otras medidas, como la craneotomía descompresiva.

En este estudio, al igual que en otros, el empleo de la HT moderada se asoció con la presencia de numerosos efectos secundarios, a pesar de que se consensuó entre los diferentes centros participantes un protocolo estricto y homogéneo de manejo del paciente hipotérmico. De hecho se produjeron dos muertes inesperadas: la primera de ellas se debió a la aparición de una parada cardíaca secundaria a una hiperpotasemia

severa por una sobrecarga accidental de potasio; y la segunda fue por una complicación cardíaca de etiología desconocida. Este segundo paciente presentó alteraciones de la repolarización en el electrocardiograma seguida de una elevación difusa del segmento ST y asistolia. La causa más probable de este segundo éxitus es probablemente el propio TCE, y no la HT ya que la temperatura central del paciente en el momento de presentarse esta complicación era de 35,2°C. Diversos trabajos previos han descrito las complicaciones cardíacas que se producen tras una lesión cerebral (Leod et al., 1982). Aunque las bradiarritmias ocurren con menos frecuencia que las taquiarritmias, otros grupos han descrito casos de bloqueos auriculo ventriculares y casos similares al presentado aquí (Grosse-Wortmann et al., 2006; Wittebole et al., 2005). Si bien se ha propuesto la existencia de una sobreestimulación del sistema nervioso simpático como etiología de estas alteraciones cardíacas en los pacientes neurocríticos, el mecanismo exacto por el cual se producen estas complicaciones es desconocido (Samuel et al., 2007). Sin embargo y a pesar de que tras analizar el caso pensamos que la HT moderada no fue la causa del éxitus, no se puede excluir que dicho tratamiento hubiera sido un factor contribuyente para la aparición de esta complicación cardíaca.

En resumen, el empleo de los métodos intravasculares para inducir y mantener la HT moderada en pacientes con TCE e HIC refractaria es factible y eficaz para controlar la PIC, aunque se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para evaluar su posible beneficio sobre el

pronóstico final en este tipo de pacientes. Sin embargo y debido a la presencia de efectos secundarios, la aplicación de este tratamiento se debe restringir a unidades especializadas en las que se debe seguir un protocolo estricto para prevenir y/o tratar la aparición de dichos efectos secundarios.

## CONCLUSIONES

1- El tiopental es más eficaz que el pentobarbital para controlar la HIC refractaria a medidas de primer nivel. Estos resultados deben ser interpretados con cautela debido a las limitaciones del estudio.

2- La incidencia de efectos adversos del tiopental y el pentobarbital fueron similares.

3- Los pacientes con TCE que son tratados mediante coma barbitúrico tienen un mayor riesgo de presentar una insuficiencia suprarrenal. Los pacientes tratados mediante barbitúricos y que además se complicaron con una insuficiencia suprarrenal requirieron dosis mayores de soporte vasoactivo.

4- El empleo de métodos intravasculares, junto con la infusión de suero fisiológico frío, permite inducir una HT moderada de forma rápida en pacientes con TCE grave e HIC refractaria a medidas de primer nivel. Además de ser un método factible, la HT moderada parece eficaz para descender la PIC. Sin embargo y dada la existencia de efectos secundarios durante el tratamiento, la aplicación de este tratamiento se debe restringir a unidades especializadas y aplicando un protocolo estricto de manejo del paciente hipotérmico.

## ANEXOS

## 1. Escala de coma de Glasgow (GCS)

**Cuadro 212-3. Evaluación del nivel de la conciencia  
con la escala del coma de Glasgow**

<i>Medición</i>	<i>Respuesta</i>	<i>Calificación</i>
Abertura de ojos	Los abre:	
	Espontáneamente	4
	Ante instrucciones verbales	3
	Ante estímulos dolorosos	2
Respuesta verbal	No hay respuesta	1
	Orientado y conversa	5
	Desorientado y conversa	4
	Palabras incoherentes	3
	Sonidos incomprensibles	2
	Sin respuesta	1
	Respuesta motora	Obedece instrucciones verbales
Ante estímulo doloroso:		
Localiza el dolor		5
Flexión-retracción		4
Flexión anormal (rigidez de descorticación)		3
Extensión (rigidez de descerebración)		2
Sin respuesta		1

## 2. Clasificación radiológica del Traumatic coma data bank



Lesión difusa I: TAC sin patología



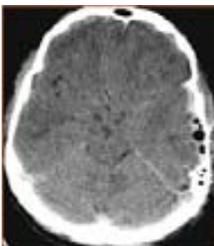
Lesión difusa II: cisternas visibles. Línea media centrada



Lesión difusa III: cisternas comprimidas o ausentes



Lesión difusa IV: línea media desviada más de 5 mm

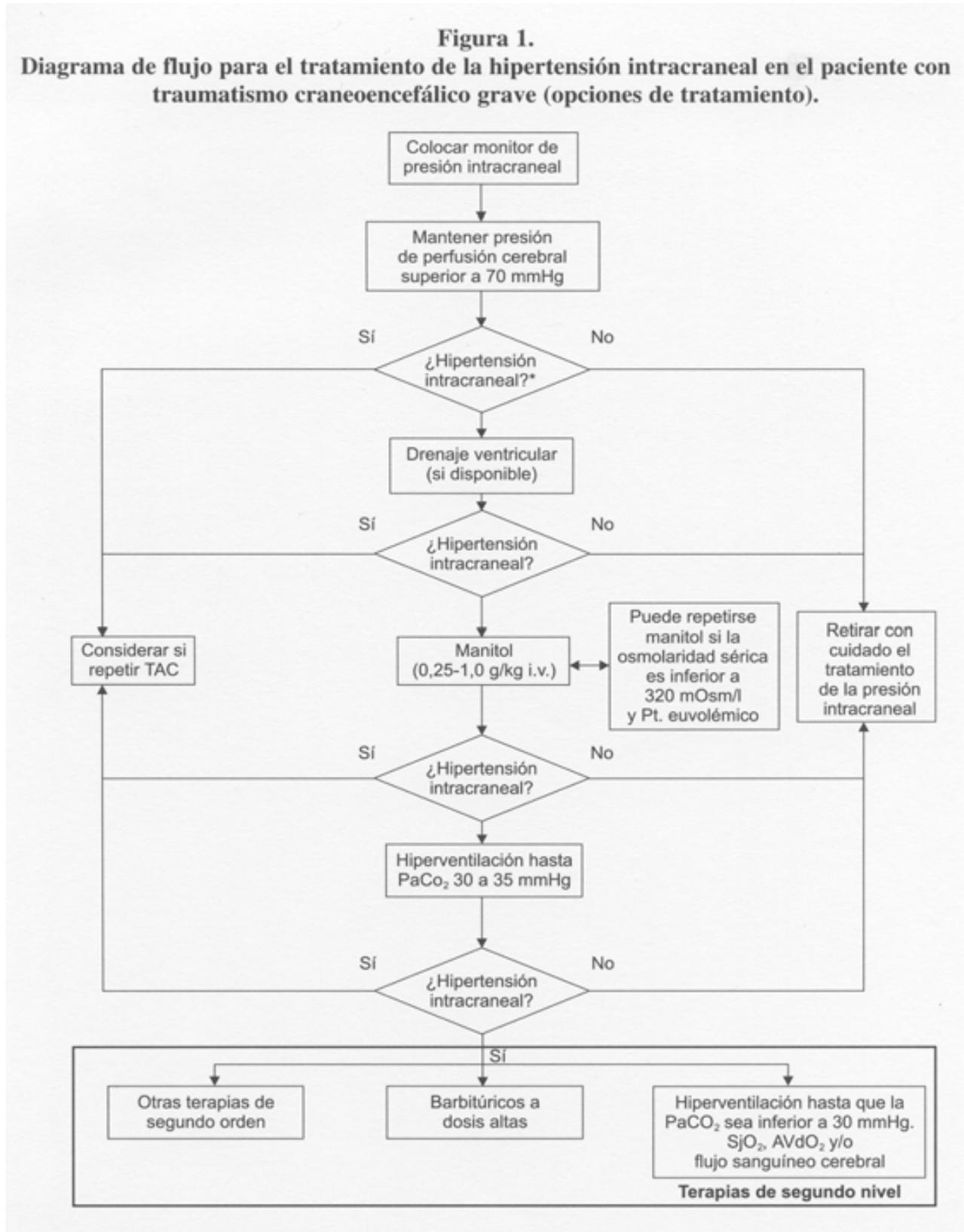


Masa evacuada: lesión evacuada quirúrgicamente



Masa no evacuada: lesión superior a 25 ml no evacuada

3. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión craneal propuesto por las guías de práctica clínica de la brain trauma foundation



#### 4. Medidas generales para el manejo del paciente con un TCE grave

<p><b>Posición paciente:</b></p> <p>cama a 20°</p>	<p><b>iones:</b></p> <p>Na=135-145 mEq/L</p> <p>(max 155 mEq/L)</p>
<p><b>Correcta analgesia y sedación</b></p> <p>Cloruro mórfico Midazolam Propofol</p>	<p><b>Glicemia</b> ≤ 180 mg/dl</p>
<p><b>Manejo hemodinámico:</b></p> <p>PAM≥80 mmHg PVC 7-11 mmHg PCP 12-18 mmHg Droga vasoactiva de elección: noradrenalina</p>	<p><b>Osmolaridad plasmática (medida):</b></p> <p>285-320 mOsm/kg</p>
<p><b>Optimización aporte cerebral de O<sub>2</sub>:</b></p> <p>cTHb≥11 g/dl SaO<sub>2</sub>&gt;95% paCO<sub>2</sub>=35-40 mmHg paO<sub>2</sub>=100-120 mmHg</p>	<p><b>Nutrición precoz:</b></p> <p>Enteral (preferible) o parenteral</p>
<p><b>Sueroterapia:</b></p> <p>Cristaloide de elección: NaCl al 0,9% Coloide: hidroxí-etil almidón de bajo PM No soluciones glucosazas</p>	<p><b>Temperatura:</b></p> <p>normotermia (≤37°C vesical)</p>
<p><b>Profilaxis anticómicial:</b></p> <p>Fenitoína en: Fractura hundimiento Contusiones sugestivas de laceración cerebral Hematoma subdural</p>	<p><b>No administración rutinaria de corticoides</b></p>

## **5. Glasgow outcome scale**

- 1. Buena recuperación:** adecuada integración social y podrían volver a trabajar aunque no lo hayan hecho; no significa sin secuelas ya que pueden tener algún par craneal afectado, leve paresia de una extremidad o leve alteración de la personalidad
- 2. Moderada discapacidad:** (independiente pero con discapacidad); pueden cuidar de sí mismos, pueden salir solos de casa y alguno puede trabajar; pueden tener déficits de memoria, alteraciones de la personalidad, hemiparesia, disfasia, ataxia, epilepsia postraumática o alteración grave de un par craneal
- 3. Discapacidad grave:** siempre dependientes para algunas actividades diarias (alimentación, higiene, deambulación...) aunque no para todas
- 4. Estado vegetativo persistente**
- 5. Fallecido**

**6. Escala de AIS para calcular el Injury Severity Score**

	menor	moderado	grave	amenaza vida	supervivencia incierta	no supervivencia	puntos AIS
Cabeza/cuello	1	2	3	4	5	6	
Cara	1	2	3	4	5	6	
Tórax	1	2	3	4	5	6	
Abdomen/pelvis	1	2	3	4	5	6	
Extremidades/pelvis ósea	1	2	3	4	5	6	
General/externa	1	2	3	4	5	6	

- 1 leve
- 2 moderada
- 3 grave pero no pone en juego la supervivencia
- 4 pronóstico vital comprometido con alta probabilidad de supervivencia
- 5 escasa probabilidad de supervivencia
- 6 supervivencia, a priori, imposible

**ISS; injury severity score**

Suma de los cuadrados de los escores máximos de las tres regiones más afectadas  
 Puntuación de 1 a 75 (3x25)  
 Relación casi lineal entre mortalidad y ISS. Por debajo de 10 puntos la mortalidad es casi nula; ningún paciente traumático con ISS>50 ha sobrevivido

clasificación	puntos ISS
traumatismo leve	1-15
traumatismo moderado	16-24
traumatismo grave	25
<b>Traumatismo crítico &gt; 15</b>	

## **BIBLIOGRAFÍA**

The Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS. (2007). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury III. Anesthetics, analgesics, and sedatives. *J Neurotrauma* 24 Suppl 1:S71-76.

The Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons, Congreso of Neurological Súrgenos; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS. (2007). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury III. Prophylactic hypothermia. *J Neurotrauma* 24 Suppl 1:S21-25.

The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Critical pathway for the treatment of established intracranial hypertension. *J Neurotrauma* 2000, 17:537-538.

Absalom, A., Pledger, D., Kong. A. (1999). Adrenocortical function in critically ill patients 24 hours after a single dose of etomidate. *Anaesthesia* 54: 861-867.

Almaas, R., Saugstad, O.D., Pleasure, D., Rootwelt, T. (2000). Effect of barbiturates on hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and hypoxic cell death in human NT2-N neurons. *Anesthesiology*. 92:764-774.

Annane, D., Bellissant, E., Seville, V., Lesieur, O., Mathieu, B., Raphael, J.C., Gajdos, P. (1998). Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol*. 46:589-597.

Annane, D., Sebille, V., Charpentier, C., Bollaert, P.E., Francois, B., Korach, J.M., Capellier, G., Cohen, G., Cohen, Y., Azoulay, E., Troche, G., Chaumet-Riffaud, P., Bellissant, E. (2002). Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 288: 862-871.

Besse, J.C., Bass, A.D. Potentiation by hydrocortisone of responses to catecholamines in vascular smooth muscle. (1966). *J Pharmacol Exp Ther*. 154: 224-238.

Boto, G.R., Gomez, P.A., De La Cal, C.J., and Lobato, R.D. (2006). Severe head injury and the risk of early death. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry* 77, 1054-1059.

Bullock, M.R., Randall, M., Clifton, G.L., Ghajar, J., Marion, D., Narayan, R.K., Newel, J.C., Pitts, L.H., Rosner, M.J., and Walters, B.C. (2000). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. In *Journal of neurotrauma*, Mary Ann Liebert Inc., pp. 450-553.

Broadbear, J.H., Winger, G., Woods, J.H. (2005). Self-administration of methohexital, midazolam and ethanol: effects on the pituitary-adrenal axis in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 178: 83-91.

Clifton, G.L., Miller, E.L., Choi, S.C., Levin, H.S., Mc Cauley, S., Smith, K.R., Muizelaar, J.P., Wagner, F.C., Marion, D.W., Luerssen, T.G., Chesnut, R.M., Schwartz, M. (2001). Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med*. 344: 556-563.

Cohan, P., Wang, C., Mc Arthur, D.L., Cook, S.W., Dusick, J.R., Armin, B., Swerdloff, R., Vespa, P., Muizelaar, J.P., Cryer, H.G., Christenson, P.D., Kelly, D.F. (2005). Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med.* 33: 2358-2366.

Cole, T.B. (2004). Global road safety crisis remedy sought: 1.2 million killed, 50 million injured annually. *JAMA* 291, 2531-2532.

Cole, D.J., Cross, L.M., Drummond, J.C., Patel, P.M., Jacobsen, W.K., (2001). Thiopentone and methohexital, but not pentobarbitone, reduce early focal cerebral ischemic injury in rats. *Can J Anaesth.* 48:807-814.

Cormio, M., Gopinath, S.P., Valadka, A., Robertson, C.S. (1999). Cerebral hemodynamic effects of pentobarbital coma in head-injured patients. *J Neurotrauma* 10: 927-936.

Cremer, O.L., Van Dijk, G.W., Van Wesen, E., Brekelmans, G.J., Moons, K.G., Llenen L.P., and Kalkman, C.J. (2005). Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 33, 2207-2213.

Demopoulous, H.B., Flamm, E.S., Pietronigro, D.D. (1980). The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand Suppl.* 492, 91-119.

Drummond, J.C., Patel, P.M., Cole, D.J. (1996). Cerebral protection: are all barbiturates created equal? *Anesthesiology.* 85:1504-1505.

Eisenberg, H.M., Frankowski, R.F., Contant, C.F., Marshal, L.F., and Walker, M.D. (1988) High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg.* 69:15-23.

Finfer, S.R., and Cohen, J. (2001). Severe traumatic brain injury. *Resuscitation* 48, 77-90.

Frowein, R.A. and Firsching, R. (2008). Handbook of clinical neurology. Head injury. R. Braakman, ed., pp. 101-122.

Georgiadis, D., Schwarz, S., Kollmar, R., Schwab, S. (2001). Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke: first results of a novel approach. *Stroke.* 32: 2550-2553.

Ghajar, J. (2000). Traumatic brain injury. *Lancet* 356, 923-929.

Ghajar, J., Hariri, R.J, Narayan, R.K., Iacono, L.A., Firlik, K., Patterson, R.H., (1995). Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States. *Crit Care Med.* 23:560-567.

Goodman, J.C., Valadka, A.B., Gopinath, S.P., Cormio, M., Robertson, C.S. (1996). Lactate and excitatory amino acids measured by microdialysis are decreased by pentobarbital coma in head-injured patients. *J Neurotrauma.* 13: 549-556.

Grosse-Wortmann, L., Bindl, L., Seghaye, M.C. (2006) Multiple types of cardiac arrhythmias in a child with head injury and raised intracranial pressure. *Pediatr Cardiol* 27: 286-288.

Hatano, Y., Nakamura, K., Moriyama, S., Mori, K., Toda, N. (1989). The contractile responses of isolated dog cerebral and extracerebral arteries to oxybarbiturates and thiobarbiturates. *Anesthesiology* 71:80-86.

Horsley, J.S. (1937). The intracranial pressure during barbiturate narcosis. *Lancet* 1, 141-143.

Hoedemaekers, C.C., Ezzahti, M.M., Gerritsen, A.A., Van der Hoeven, J.G. (2007). Comparison of different cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in ICU patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 11:R91.

Illera, J.C., Gonzalez Gil, A., Silvan, G., Illera, M. (2000). The effects of different anaesthetic treatments on the adreno-cortical functions and glucosa levels in NZW rabbits. *J Physiol Biochem.* 56: 329-336.

Jeevaratnam. D.R., Menon, D.K. (1996). Survey of intensive care of severely head injured patients in the United Kingdom. *BMJ.* 312:944-947.

Jennet, B. and Teadale, G. (1977). Aspects of coma after severe head injury. *Lancet* 1, 878-881.

Kassell, N.F., Hitchon, P.W., Gerk, M.K. (1980). Alterations in cerebral blood flow, oxygen metabolism, and electrical activity produced by high dose sodium thiopental. *Neurosurgery* 7, 598-603.

Langfitt, T.W., Genarelli, T.A. (1982). Can the outcome from head injury be improved. *J Neurosurg.* 56: 19-25.

Leod, A.A., Neil –Dwyer, G., Meyer, C.H., Richardson, P.L., Cruikshank, J., Barlett, J. (1982) Cardiac sequelae of acute head injury. *Br Heart J.* 47 (3): 221-226.

Levin, H.S., Gary, H.E. Jr., Eisenberg, H.M., Ruff, R.M., Barth, J.T., Kreutzer, J., High. W.M. Jr., Portman, S., Foulkes, M.A., Jane, J.A. (1990). Neurobehavioral outcome 1 year after severe head injury. Experience of the traumatic coma data bank. *J Neurosurg* 73: 699-709.

Levin, H.S., Saydjari, C., Eisenberg, H.M., Foulkes, M.A., Marshall, L.F., Ruff, R.M., Jane, J.A., Marmarou, A. (1991). Vegetative state after severe closed head injury. A traumatic coma data bank report. *Arch Neurol.* 48: 580-585.

Lobato, R.D., Alen, J.F., Perez-Nunez, A., Alday, R., Gomez, P.A., Pascual, B., Lagares, A., Miranda, P., Arrese, I., and Kaen, A. (2005). Value of serial CT scanning and intracranial pressure monitoring for detecting new intracranial mass effect in severe head injury patients showing lesions type I-II in the inicial CT scan. *Neurocirugia (Astur.)* 16, 217-234.

Maas, A.I., Stocchetti, N., and Bullock, M.R. (2008). Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 7, 728-741.

Marion, D.W., Penrod, L.E., Kelsey, S.F., Obrist, W.D., Kochanek, P.M., Palmer, A.M., Wisniewski, S.R., Dekosky, S.T. (1997). Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med.* 336:540-546.

Marshall, L.F., Eisenberg, H.M., Jane, J.A., Luerssen, T.G., Marmarou, A., and Foulkes, M.A., (1991). A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg* 75, S14-S20.

Miller, J.D. Butterworth, J.F., Gudeman, Faulkner, J.E., Choi, S.C., Selhorst, J.B., Harbison, J.W., Lutz, H.A., Young, H.F., Becker, D.P. (1981). Further experience for the management of severe head injury. *J Neurosurg.* 54: 289-299

Moreno, R., Vincent, J.L., Matos, R., Mendonca, A., Cantraine, F., Thies, L., Takala, J., Sprung C., Antonelli, M., Bruining, H., Willatts, S. (1999). The use of SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of multicenter study. *Intensive Care Med.* 25: 686-696.

Murray, G.D., Teadale, G.M., Braakman, R., Cohadon, F., Dearden, M., Iannotti, F., Karimi, A., Lapierre, F., Maas, A., Ohman, J., Persson, L., Servadei, F., Stocchetti, N., Trojanowski, T., and Unterberg, A. (1999). The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir (Wien)* 141, 223-236.

Narayan, R.K., Kishore, P.R.S., Becker, D.P., Ward, J.D., Enas, G.G., Greenberg, R.P., Dominguez da Silva, A., Lipper, M.H., Choi, S.C., Mayhall, C.G., Lutz, H.A., Young, H.F. (1982). Intracranial pressure: to

monitor or not to monitor. A review of our experience with severe head injury. *J Neurosurg.* 650-659.

Nordstrom, C.H., Messeter, K., Sundbarg, G., Schalen, W., Werner, M., Ryding E. (1988). Cerebral blood flow, vasoreactivity, and oxygen consumption during barbiturate therapy in severe traumatic brain lesions. *J Neurosurg* 68: 424-431.

Pichon, N., Amiel, J.B., Francois, B., Dugard, A., Etchecopar, C., Vignon, P. (2007). Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care.* 28;11(3):R71.

Poca, M.A., Sahuquillo, J., Baguena, M., Pedraza, S., Gracia, R.M., and Rubio, E. (1998). Incidente of intracranial hipertensión alter severe head injury: a prospective study using the Traumatic Coma Data Bank classification. *Acta Neurochir Suppl* 71, 27-30.

Polderman, K.H., Tjon Tjin Joe, R., Peederman, S.M., Vandertop, W.P., Girbes, A.R. (2002). Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med.* 28: 1563-1573.

Polderman, K.H. (2008). Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet.* 371: 1893-1895.

Putignano, P., Kaltsas, G.A., Satta, M.A., Grossman, A.B. (1998). The effect of anti-convulsivants drugs on adrenal function. *Horm Metab Res.* 30: 389-397.

Qui, W., Shen, H., Zhang, Y., Wang, W., Liu, W., Jiang, Q., Luo, M., Manou, M. (2006). Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci* 13: 995-1000.

Qui, W., Zhang, Y., Shen, H., Zhang, J., Wang, W., Liu, W., Chen, K., Zhou, J., Xu Ba, Z. (2007). Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. *J Crit Care* 22: 229-236.

Rajek, A., Greif, R., Sessler, D.I., Baumgardner, J., Laciny, S., Bastanmehr, H. (2000). Core cooling by central venous infusion of ice-cold (4°C and 20°C) fluid: isolation of core and peripheral thermal compartments. *Anesthesiology* 93: 629-637.

Redelmeier, D.A., Tibshirani, R.J., and Evans, L. (2003). Traffic-law enforcement and risk of death from motor-vehicle crashes: case-crossover study. *Lancet* 361, 2177-2182.

Roesch, C., Haselby, K.A., Paradise, R.R., Krishna, G., Dierdoff, S., Wolfe, T.M., Rao, C.C. (1983). Comparison of cardiovascular effects of thiopental and pentobarbital at equivalent levels of CNS depression. *Anesth Analg.* 62:49-53.

Sahuquillo, J., Biestro, A., Mena, M.P., Amoros, S., Luna, M., Poca, M.A., De Nadal, M., Panzardo, H., Mira, J.M., Garnacho, A., and Lobato, R.D. (2002). First tier measures in the treatment of intracranial hypertension in the patient with severe craniocerebral trauma. Proposal and justification of a protocol. *Neurocirugia (Astur.)* 13,78-100.

Samuels, M.A. (2007). The Brain-Heart Connection. *Circulation* 116:77-84.

Shibuta, S., Kosaka, J., Mashimo, T., Fukuda, Y., Yoshiya, I. (1998). Nitric oxide-induced cytotoxicity attenuation by thiopentone sodium but not pentobarbitone sodium in primary brain cultures. *Br J Pharmacol.* 124:804-810.

Shiozaki, T., Sugimoto, H., Taneda, M., Yoshida, H., Iwai, A., Yoshioka, T., Sugimoto, T. (1993). Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg.* 79: 363-368.

Smith, D.S., Rehncrona, S., Siesjo, B.K. (1980). Inhibitory effects of different barbiturates on lipid peroxidation in brain tissue in vitro: comparison with the effects of promethazine and chlorpromazine. *Anesthesiology.* 53:186-194.

Stocchetti, N., Zanaboni, C., Colombo, A., Citerio, G., Beretta, G., Ghisoni, L., Zanetti, E.R., Canavesi, K. (2008). Refractory intracranial hypertension and second tier therapies in traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 34: 461-467.

Teasdale, G., and Jennet, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2, 81-84.

Tisdall, M.M., and Smith, M. (2007). Multimodal monitoring in traumatic brain injury: current status and future directions. *Br. J Anaesth.* 99, 61-67.

Toso, C.F., Rodriguez, R.R., Renauld, A.R., Marque, A.G., Linares, L.M. (1993). Adrenocorticotrophic hormona, cortisol and catecholamine concentrations during insulin hypoglycaemia in dogs anaesthetized with thiopentone. *Can J Anaesth.* 40: 1084-1091.

Whitehouse, B.J., Purdy, S.J., Abayasekara, D.R. (1993). Inhibition of corticosteroid production by sodium pentobarbitone in rat adrenocortical preparations. *J Endocrinol.* 136: 75-83.

Wittebole, X., Hantson, P., Laterre, P.F., Galvez, R., Duprez, T., Djonghe, D., Renkin, J., Gerber, B.L., Brohet, C.R. (2005) Electrocardiographic changes after head trauma. *J Electrocardiol.* 38: 77-81.