

Hipotermia terapéutica en pacientes neurocríticos

E. MIÑAMBRES, M.S. HOLANDA, M.J. DOMÍNGUEZ ARTIGAS Y J.C. RODRÍGUEZ BORREGÁN

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

El uso terapéutico de la hipotermia en el enfermo neurocrítico es una de las terapias de neuroprotección que más interés ha concitado en la última década. Desafortunadamente, los prometedores resultados obtenidos a nivel experimental han tenido un reflejo desigual en las diferentes patologías que afectan al enfermo neurocrítico. Así, el uso de la hipotermia está claramente implantado en los pacientes con un deterioro neurológico tras una parada cardiorrespiratoria. Por el contrario, su uso en pacientes con un traumatismo craneoencefálico grave es muy controvertido. En patología isquémica o hemorrágica no existen estudios suficientes que permitan recomendar su uso más allá de ensayos clínicos.

Actualmente, el mayor conocimiento de la fisiopatología del daño cerebral secundario, los buenos resultados obtenidos en ensayos aleatorizados en pacientes con anoxia cerebral tras fibrilación ventricular y los nuevos métodos que han aparecido para el enfriamiento de pacientes han avivado el interés de la hipotermia en este tipo de pacientes.

La inducción de hipotermia tiene un gran interés en las Unidades de Cuidados Intensivos. Los médicos intensivistas deben familiarizarse con sus efectos fisiológicos, las indicaciones de uso y técnicas y complicaciones derivadas de este tratamiento. Esta revisión pretende exponer la evidencia actual del uso de la hipotermia en el tratamiento del daño cerebral de origen traumático, anóxico, isquémico y hemorrágico.

PALABRAS CLAVE: hipotermia, neuroprotección, Unidades de Cuidados Intensivos, daño cerebral.

THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN NEUROCRITICAL PATIENTS

Induced hypothermia in neurocritical patients is one of the most promising neuroprotective therapies in the last decade. Unfortunately, the promising results obtained in experimental studies have had an unequal reflection in the different diseases that affect the neurocritical patient. The use of therapeutic hypothermia is clearly established in patients with neurological deterioration after cardiac arrest. On the contrary, its use in patients with traumatic brain injury is highly controversial. There is not enough evidence in stroke and hemorrhagic patients to support its use except in clinical trials.

Nowadays, the greater understanding of the pathophysiology of secondary brain damage, the good clinical results obtained in randomized clinical trials in patients with cerebral anoxia after ventricular fibrillation and the new cooling methods that have appeared have improved the interest of hypothermia in neurocritical patients.

Induced hypothermia has a role in the intensive care unit. Critical care physicians should be familiar with the physiologic effects, current indications, techniques, and complications of induced hypothermia. This review elaborates on the clinical implications of hypothermia research in traumatic brain injury, anoxic, brain injury, stroke and intracerebral hemorrhage.

KEY WORDS: hypothermia, neuroprotection, Intensive Care Units, brain injury.

Correspondencia: Dr. E. Miñambres García.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda/ Valdecilla, s/n.
39008 Santander. España.
Correo electrónico: eminambres@yahoo.es

Manuscrito aceptado el 29-I-2008.

INTRODUCCIÓN

El uso de la hipotermia como mecanismo de neuroprotección en pacientes neurocríticos presenta una

TABLA 1. Mecanismos neuroprotectores de la hipotermia

Reducción del metabolismo neuronal
Efecto en el flujo cerebral
Bloqueo de mecanismos excitotóxicos
Antagonismo del calcio
Preservación de la síntesis proteica
Disminución del edema neurogénico
Modulación de la respuesta inflamatoria
Modulación de la apoptosis neuronal

enorme controversia en el momento actual. Su aplicación está avalada por numerosos estudios experimentales que han demostrado que la hipotermia favorece la neuroprotección, influyendo en la cascada bioquímica que se produce tras una agresión cerebral traumática, isquémica, hemorrágica o anóxica. Sin embargo, a pesar de los éxitos observados a nivel experimental, el beneficio obtenido al aplicarse a enfermos neurocríticos ha sido desigual. Diversos estudios multicéntricos han confirmado el éxito de esta terapia en enfermos con anoxia cerebral tras una parada cardiorrespiratoria^{1,2}. Por el contrario, su aplicación en pacientes con traumatismo craneoencefálico es extremadamente controvertida, y no hay datos con suficiente nivel de evidencia que permitan aconsejar su uso en pacientes con un ictus isquémico o una hemorragia cerebral.

A pesar de no haber unanimidad entre los expertos, se acepta considerar hipotermia leve (33-36 °C), moderada (28-33 °C), profunda (10-28 °C) y ultraprofunda (< 5 °C). Sin embargo, en los estudios sobre neuroprotección ha existido una enorme confusión entre los clínicos al referirse al grado de hipotermia. La mayor parte de los ensayos clínicos se han realizado con temperaturas entre 32 y 34 °C, y los términos hipotermia leve, hipotermia moderada e hipotermia leve-moderada se han utilizado indistintamente para referirse a este rango de temperatura.

Los mecanismos fisiopatológicos que se activan tras una agresión cerebral son extremadamente complejos. Se activan mecanismos excitotóxicos, se liberan radicales libres, se producen fenómenos inflamatorios y se produce una lesión celular mediada por el calcio, además de disfunción mitocondrial, fenómenos de apoptosis, etc.³⁻⁶.

La inducción de hipotermia en el cerebro produce diferentes efectos. Aproximadamente, la reducción de la temperatura en 1 °C disminuye el metabolismo cerebral en un 6-7%⁷. Otro de los efectos beneficiosos de la hipotermia es que puede mejorar la relación de aporte y consumo de oxígeno, lo cual es muy beneficioso en áreas cerebrales isquémicas⁸. Igualmente, la inducción de hipotermia disminuye la presión intracraneal (PIC). Este mecanismo fisiopatológico es aún desconocido, aunque parece ser debido a un descenso en el volumen de sangre intracraneal por vasoconstricción⁷. Otro de los mecanismos interesantes de la hipotermia en neuroprotección es que tiene capacidad anticromicial. El mecanismo a través del cual la hipotermia favorece la neuroprotección es multifactorial (tabla 1).

Otro de los puntos en los que existe controversia es la duración ideal de la hipotermia en este tipo de pacientes. En los ensayos realizados en pacientes con anoxia cerebral la duración de la hipotermia ha variado entre 12 y 24 horas. Por el contrario, en los ensayos realizados en pacientes con un traumatismo craneoencefálico (TCE) la duración del período de enfriamiento se aumentaba a 24-48 horas. Más aún, diversos autores consideran que este período debiera ser de mayor duración (5-7 días)^{9,10}.

Igualmente, las técnicas de inducción de hipotermia han mejorado en los últimos años, disponiéndose de métodos que permiten una mayor rapidez en la inducción del enfriamiento, y que ofrecen una mayor seguridad para evitar complicaciones como la excesiva hipotermia.

Esta revisión pretende exponer la evidencia actual del uso de la hipotermia en el tratamiento del daño cerebral de origen traumático, anóxico, isquémico y hemorrágico. En la tabla 2 se observa la clasificación de la evidencia hecha por las diferentes sociedades científicas.

HIPOTERMIA EN EL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

La hipotermia inducida leve o moderada se ha utilizado para el tratamiento de los TCE durante más de 50 años. En la década de los 90, varios investigadores obtuvieron resultados alentadores en ensayos clínicos aleatorios de fase II y III¹¹⁻¹³. Estos estudios corroboraban los estudios experimentales que demostraban los efectos neuroprotectores de la hipotermia en modelos de isquemia cerebral. Sin embargo, en 2001 se publicó el mayor ensayo clínico realizado hasta la fecha, el NABISH-I¹⁴. Este ensayo clínico, multicéntrico y aleatorizado, se llevó a cabo entre 1994 y 1998, incluyendo a 392 pacientes con un TCE grave. Se aleatorizaron a tratamiento estándar o tratamiento estándar e hipotermia de 33 °C, iniciada en las primeras 6 horas post-TCE y mantenida durante 48 horas. A diferencia de los estudios previos, no se observaron diferencias entre ambos grupos, ni en la mortalidad ni en la situación funcional a los 6 meses. Los autores de este proyecto observaron un posible factor de confusión en los pacientes que presentaban hipotermia al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En este subgrupo de pacientes se observó un mejor pronóstico en los que fueron aleatorizados al grupo hipotérmico, frente a los pacientes asignados al grupo normotérmico. Para resolver este interrogante se inició el ensayo NABISH-II en pacientes con TCE grave e hipotermia al ingreso en la UCI. Este ensayo ha finalizado el reclutamiento de pacientes.

Diversos metaanálisis realizados posteriormente y publicados de forma casi simultánea mostraron resultados contradictorios entre ellos. Así, dos metaanálisis concluyeron que no existía beneficio, ni en la mortalidad ni en la situación funcional, al aplicar la hipotermia a pacientes con un TCE grave^{15,16}. Por el contrario, otro metaanálisis sí mostró un beneficio de la hipotermia en la reducción de la mortalidad y de las

TABLA 2. Grados de recomendación y niveles de evidencia utilizados por las diferentes sociedades científicas

<p>SEMICYUC²⁸ <i>Grados de recomendación</i> Clase I. Condiciones en las que existe evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento es útil y efectivo Clase II. Condiciones en las que existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión sobre la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento Ia Peso de la evidencia/opinión a favor de la utilidad/eficacia Ib Utilidad/eficacia menos establecida por la evidencia/opinión Clase III. Condiciones en las que existe evidencia o acuerdo general acerca de que el procedimiento no es útil/efectivo, y en algunos casos puede ser nocivo</p> <p><i>Niveles de evidencia</i> A. Datos derivados de múltiples ensayos aleatorizados B. Datos derivados de un único ensayo aleatorizado o de estudios no aleatorizados C. Opinión de expertos</p> <p>Brain Trauma Foundation¹⁹ Nivel de evidencia clase I. Basado en ensayos prospectivos aleatorios bien diseñados Nivel de evidencia clase II. Basado en estudios clínicos no aleatorizados. Se incluyen estudios observacionales, de cohortes y casos controles. También estudios prospectivos aleatorios no perfectamente diseñados Nivel de evidencia clase III. Estudios de casos, registros y opiniones de expertos. También estudios prospectivos aleatorios no perfectamente diseñados</p> <p>American Heart Association³¹ Recomendación clase I. Basada en ensayos clínicos prospectivos y aleatorios. El beneficio claramente supera el riesgo del tratamiento Recomendación clase IIa. El peso de la evidencia apoya el uso del tratamiento, que es considerado útil y recomendado Recomendación clase IIb. El peso de la evidencia que apoya el uso del tratamiento está menos establecido. Su uso puede ser beneficioso Recomendación clase III. Existe evidencia de que el tratamiento no es útil/efectivo, y en algunos casos puede ser nocivo</p>
--

secuelas neurológicas¹⁷. Esta inexplicable contradicción se basó, fundamentalmente, en los criterios de exigencia para incluir a los ensayos analizados. Aún así, confirman la enorme controversia que existía entre los investigadores.

En 2004, la *Cochrane database of systematic reviews*, tras revisar 14 ensayos clínicos que incluyeron a 1.094 pacientes con TCE grave, concluyó que no existía evidencia de que la hipotermia disminuyera la mortalidad o la discapacidad tras un TCE grave. Igualmente, concluyó que el tratamiento con hipotermia incrementaba el riesgo de neumonía en estos pacientes¹⁸. Finalmente, la *Brain Trauma Foundation* (BTF) consideró, en su última revisión y con un nivel de evidencia III, que la hipotermia profiláctica no disminuye la mortalidad en pacientes con un TCE grave, aunque parece asociarse con una mayor tasa de pacientes con buena recuperación funcional (escala pronóstica de coma 4 y 5)¹⁹.

Existen varias razones que justifican las discrepancias observadas entre la revisión Cochrane y la revisión de la BTF. En la revisión de la BTF solamente se analizaron ensayos clínicos con niveles de evidencia I y II, descartándose aquéllos con niveles de evidencia III o superiores. Igualmente, se excluyó a aquellos ensayos en los que la hipotermia no se administrara de forma inmediata, o en los que se administrara cuando la PIC era incontrolada. A juicio de esta Fundación, sólo 6 ensayos cumplieron estos requisitos^{11,13,14,20-22}. En la tabla 3 se pueden observar los ensayos analizados por la BTF, y los ensayos de mayor calidad analizados por la revisión Cochrane^{11,13,14,20-25}. El estudio de Qiu et al²², publicado en 2005, no se incluyó en la revisión Cochrane y sí en la BTF (este estudio, que incluyó 86 pacientes, presentó resultados favorables a la hipotermia). La revisión Cochrane incluyó 14 ensayos, aceptando que la hipotermia se administrara al ingreso en la UCI o que no se administrara hasta que la PIC fuera incontrolable mediante las terapias convencionales. La disparidad entre estos estudios debe ser analizada con cautela. Los estudios incluidos presentaban una gran heterogeneidad entre sí, además de ser todos, excepto uno, de pequeño tamaño muestral. A este respecto, conviene reflejar que el estudio de Clifton et al¹⁴ prácticamente abarca el 40% de los pacientes analizados en la revisión Cochrane, y más del 50% de los pacientes incluidos en el metaanálisis de las guías de la BTF. Todos los ensayos incluidos en la revisión de la BTF fueron unicéntricos, a excepción de los dos estudios de Clifton et al^{11,14}. En un análisis post hoc se observó que la hipotermia se asociaba con una menor mortalidad (riesgo relativo [RR] 0,64; intervalo de confianza [IC] 95% 0,46-0,89) y una mayor probabilidad de buen pronóstico (RR 1,70; IC 95% 1,33-2,17) en los ensayos realizados en un único centro hospitalario. En la tabla 3 se puede observar que ninguno de los 3 ensayos multicéntricos analizados demostró diferencias entre los pacientes asignados a hipotermia o a normotermia^{11,14,25}. Finalmente, aún siendo el estudio de mayor calidad metodológica, el gran peso del estudio de Clifton et al¹⁴, en las casuísticas analizadas, obliga a interpretar los datos con cautela.

Otro de los puntos más controvertidos es la duración ideal de la hipotermia en pacientes con un TCE grave. La mayoría de los estudios se realizó con períodos de enfriamiento de 24-48 horas. Sin embargo, algunos investigadores consideran que este período debiera ser mayor. La hipótesis de estos autores es que el rebote de la hipertensión endocraneal es más frecuente en los pacientes en los que la hipotermia se ha aplicado durante períodos cortos de tiempo (48 horas o menos)¹⁰. Así, en el metaanálisis realizado por McIntyre et al¹⁷ se observó que en los 9 estudios en

TABLA 3. Principales ensayos clínicos sobre hipotermia y traumatismo craneoencefálico grave

Referencia	Descripción	Estudio	Objetivos	Conclusiones
Clifton 1992 ²³	Unicéntrico Asignación oculta, evaluación no cegada de los resultados	HT (32-33 °C/24 h) (n = 5) frente al NT (n = 5)	Muerte y GOS a los 3 meses	Mejoría del GOS a los 3 meses en el grupo HT
Clifton 1993 ¹¹	Multicéntrico. Asignación y evaluación de los datos cegada	HT (32-33 °C/48 h) (n = 24) frente a NT (n = 22)	Muerte y GOS a los 3 meses Complicaciones	No diferencias entre ambos grupos
Shiozaki 1993 ¹²	Unicéntrico Ocultamiento incierto de la asignación pero evaluación cegada	HT (33,5-34,5 °C/48 h y PIC < 20) (n = 16) frente a NT (n = 17) Hipotermia diferida	Muerte y GOS a los 6 meses Complicaciones y control de PIC	Mejoría en la morbi-mortalidad y en el control de PIC en el grupo HT
Marion 1997 ¹³	Unicéntrico Asignación y evaluación de los datos cegada	HT (32-33 °C/24 h) (n = 40) vs NT (n = 42)	GOS a los 3 y 6 meses y al año	En pacientes con ECG 5-7 la hipotermia mejora el GOS a 3 y 6 meses
Shiozaki 1999 ²⁴	Ocultamiento incierto de la asignación y desconocido de la evaluación cegada	HT (34 °C/48 h) (n = 8) frente a NT (n = 8)	Muerte y GOS a los 6 meses Complicaciones	No diferencias entre ambos grupos. Aumento de complicaciones en el grupo
Jiang 2000 ²⁰	Unicéntrico Ocultamiento incierto pero evaluación cegada	HT (33-35 °C/3-14 días hasta PIC normal durante 24 h) (n = 43) frente a NT (n = 44)	Mortalidad y GOS al año	Mejoría de mortalidad y del GOS en el grupo HT
Aibiki 2000 ²¹	Unicéntrico Ocultamiento incierto pero evaluación cegada	HT (32-33 °C/3-4 días) (n = 15) frente a NT (n = 11)	Mortalidad y GOS a los 6 meses	Mejores resultados en el grupo de HT
Clifton 2001 ¹⁴	Multicéntrico Asignación y evaluación de los datos cegada	HT (33 °C/48 h) (n = 199) frente a NT (n = 193)	Mortalidad y GOS a los 6 meses	No diferencias entre ambos grupos
Shiozaki 2001 ²⁵	Multicéntrico Ocultamiento incierto de la asignación y no indica si la evaluación se cegó	HT (33,5-34,5 °C/48 h) (n = 45) frente a NT (n = 46)	Mortalidad y GOS a los 3 meses. Complicaciones	No diferencias entre ambos grupos. Aumento de complicaciones en el grupo HT
Qiu 2005 ²²	Unicéntrico	HT (33-35 °C/3-5 días) (n = 43) frente a NT (n = 43)	Mortalidad y GOS a los dos años Complicaciones	Mejoría de mortalidad y del GOS en el grupo HT Aumento de complicaciones en el grupo de HT

GOS: Glasgow Outcome Scale; HT: hipotermia; NT: normotermia.

Las referencias 11, 13, 14, 20, 21 y 22 fueron incluidas en la revisión de la *Brain Trauma Foundation*. Todos los ensayos, excepto la referencia 22, fueron incluidos en la revisión Cochrane.

los que la duración de la hipotermia fue de 48 horas o menos no hubo diferencias entre ambos grupos. Por el contrario, en los 3 estudios en los que la hipotermia fue superior a las 48 horas (rangos de 3 a 14 días) los pacientes asignados al grupo hipotérmico presentaron una reducción significativa de la morbilidad y mortalidad. En la tabla 3 se pueden observar los 3 ensayos con una duración de la hipotermia superior a 48 horas²⁰⁻²². En esta línea, en un estudio multicéntrico reciente, 215 pacientes con TCE grave e hipertensión endocraneal fueron aleatorizados en dos grupos (hipotermia de corta duración [media de 2 días] e hipotermia prolongada [media de 5 días]). Los pacientes asignados al grupo de hipotermia prolongada presentaron una mejor situación funcional los 6 meses⁹. El mayor inconveniente de este ensayo es la ausencia de un grupo control, dado que estos autores parten de la premisa, discutida, del beneficio de la hipotermia en pacientes con un TCE grave.

Recomendación

Es evidente que los resultados inicialmente prometedores de la hipotermia en el TCE grave no han sido confirmados de forma inequívoca. Actualmente, no es posible recomendar con un buen nivel de evidencia el uso profiláctico de la hipotermia leve o moderada en

los pacientes que han sufrido un TCE grave. Sin embargo, el mayor conocimiento de la fisiopatología del TCE, la aparición de nuevos datos de estudios básicos, los buenos resultados obtenidos en ensayos aleatorios en pacientes con anoxia cerebral tras fibrilación ventricular (FV), y los nuevos métodos que han aparecido para el enfriamiento de pacientes permiten que el uso de la hipotermia en el TCE sea nuevamente planteado. Es necesario reevaluar las razones por las que fracasó esta terapia, y diseñar estudios multicéntricos y aleatorios que de forma definitiva confirmen o descarten el uso potencial de este tratamiento en el manejo de los pacientes con un TCE grave.

HIPOTERMIA EN LA PARADA CARDÍACA

El pronóstico de un paciente que, tras ser reanimado de una parada cardíaca súbita extrahospitalaria, llega vivo a un centro hospitalario, depende en gran medida de la afectación neurológica que ha sufrido. Desafortunadamente, una vez recuperado el pulso, y persistiendo un estado de deterioro neurológico, no existe ningún signo clínico que permita de forma inequívoca distinguir a aquellos pacientes que presentarán una buena recuperación neurológica de aquellos que sufrirán secuelas neurológicas permanentes debido a la anoxia cerebral. Booth et al, en un metaanálisis

sis de 11 estudios que incluyó a 2.000 enfermos, concluyó que no existía ningún signo clínico inmediato capaz de predecir el pronóstico neurológico de estos pacientes²⁶. Existen casos documentados en la década de los 50, en los que se utilizó hipotermia moderada como mecanismo de neuroprotección tras la recuperación de una parada cardíaca²⁷.

En el año 2002 se publicaron de forma simultánea dos ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos y aleatorizados, que comparaban la hipotermia leve con la normotermia en pacientes comatosos tras sufrir una parada cardiorrespiratoria fuera del hospital^{1,2}. Los criterios de inclusión fueron similares para los dos: FV o taquicardia ventricular sin pulso como primer ritmo analizado, recuperación espontánea de la circulación y persistencia del coma después de la parada cardíaca. Ambos excluían paradas de probable etiología no cardíaca y pacientes en situación de shock cardiogénico. Uno de ellos fue un estudio multicéntrico¹ realizado en Europa, en el que participaron nueve centros de cinco países diferentes. Incluyeron 275 pacientes que fueron aleatorizados para tratamiento con normotermia, o para recibir hipotermia terapéutica de 32-34 °C durante 24 horas, y posterior recalentamiento pasivo en las siguientes 8 horas. El 55% de los pacientes tratados con hipotermia presentó una recuperación neurológica favorable frente al 39% de los pacientes asignados al grupo de normotermia (RR 1,40; IC 95% 1,08-1,81). Igualmente, la mortalidad a los seis meses mostró una disminución del 14% en el grupo de pacientes tratados con hipotermia (RR 0,74; IC 95% 0,58-0,95).

El otro estudio se realizó en cuatro hospitales de Australia². Se incluyeron 77 pacientes que fueron pseudo-aleatorizados (hipotermia, los días pares y normotermia los días impares). La pauta hipotérmica fue conseguir una temperatura de 33 °C, mantenida durante 12 horas desde su llegada al hospital, iniciándose el recalentamiento de forma activa en las siguientes 6 horas.

El 49% de los pacientes asignados al grupo tratado con hipotermia presentó una recuperación neurológica favorable, frente al 26% de los pacientes asignados al grupo de normotermia ($p = 0,046$). La mortalidad en el grupo de pacientes tratados con hipotermia fue del 51%, frente al 68% del grupo normotérmico, no alcanzando la significación estadística ($p = 0,145$).

Tras la publicación de estos dos estudios, diferentes sociedades científicas recomendaron la aplicación precoz de hipotermia leve/moderada (32-34 °C) durante 12-24 horas en pacientes comatosos que recuperaron la circulación tras una parada cardíaca causada por FV o taquicardia ventricular sin pulso. Así, la VI Conferencia de Consenso de la SEMICYUC sobre estado vegetativo persistente postanoxia en el adulto recomendó la aplicación de este tratamiento con un Grado de recomendación I y un nivel de evidencia A en pacientes comatosos tras una parada cardíaca causada por FV o taquicardia ventricular sin pulso. En los otros tipos de paro cardíaco se consideró la aplicación de dicha medida con un grado de recomendación IIb y un nivel de evidencia C²⁸.

Actualmente, el *Internacional Liaison Comité on Resuscitation* (ILCOR)²⁹, el Consejo Europeo de Resucitación (ERC)³⁰ y la *American Heart Association Advisory Committee for Cardiopulmonary Resuscitation*³¹ indican, con un grado de recomendación IIa, el uso de la hipotermia leve en pacientes inconscientes tras la recuperación de la circulación espontánea, debido a una parada cardíaca causada por FV.

En el año 2003 se fundó *The European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry* con el fin de controlar la puesta en marcha de la terapia hipotérmica, viabilidad y adherencia a las guías, así como documentar sus efectos en términos de resultados y efectos adversos. Los datos iniciales de este registro, que incluyó 587 pacientes, de 19 centros hospitalarios, se publicaron recientemente³². Los datos de este registro, en los que se incluyeron paradas cardíacas por asistolia y disociación electromecánica, además de por FV, mostraron que el uso de la hipotermia es seguro, y que las complicaciones y efectos adversos atribuibles a la hipotermia no son demasiado importantes como para no aplicar esta terapia; así sólo el 3% presentó un episodio hemorrágico y el 6% presentó alguna arritmia en la primera semana tras el ingreso. Ningún paciente presentó alguna complicación fatal atribuible a la hipotermia.

A pesar del elevado nivel de evidencia acerca del beneficio de este tratamiento en esta patología, diversos estudios confirman el escaso entusiasmo que este tratamiento ha despertado entre los intensivistas³³. Igualmente, aún quedan muchos interrogantes por resolver, como cuál es el método para inducir y mantener la hipotermia, la temperatura ideal, la duración de la hipotermia o el ritmo de recalentamiento. Es necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos que aclaren estos interrogantes.

Recomendación

La inducción de hipotermia leve o moderada (32-34 °C) durante 12-24 horas debe ser aplicada a todo paciente que tras recuperar el pulso después de una parada cardíaca causada por una FV persiste con un bajo nivel de conciencia (evidencia IIa). En aquellos pacientes en los que la parada cardíaca no se debió a una FV, el uso de la hipotermia también parece ser beneficioso (evidencia IIb).

HIPOTERMIA EN EL ICTUS ISQUÉMICO

Numerosos estudios experimentales han demostrado los beneficios de la hipotermia en el tratamiento de la isquemia cerebral³⁴. La hipotermia parece disminuir el volumen total de tejido infartado y aumentar el tiempo que tiene el cerebro para soportar la isquemia antes de que el daño tisular sea permanente (lo que se conoce como «ventana terapéutica»). Los ensayos de laboratorio indican que el máximo beneficio se produce cuando la hipotermia se inicia antes de transcurridas 3 horas desde la isquemia cerebral³⁵.

Hasta la década de los 90 no hubo un gran interés por el empleo de la hipotermia como tratamiento del ictus, fundamentalmente por las dificultades técnicas que podía suponer someter a temperaturas tan bajas a pacientes mayores con múltiples comorbilidades y, particularmente, por el gran impacto que en ese momento se suponía al tratamiento farmacológico del ictus, todavía en desarrollo. El hecho de que numerosos estudios clínicos basados en la terapia farmacológica fracasaran y no resultaran tan prometedores como parecía, junto con la positiva evidencia de que la hipotermia resulta protectora desde el punto de vista neurológico en supervivientes de paradas cardíacas ha renovado el interés de la hipotermia en el tratamiento del ictus.

El estudio COOL AID Pilot³⁶ que concluyó que la hipotermia inducida era factible y segura en pacientes con infarto isquémico agudo, incluso tras la trombolisis, supuso el inicio de todos los demás ensayos que se han iniciado y que en este momento se están llevando a cabo. Actualmente, hay abiertos varios ensayos en fase I y II sobre el uso de la hipotermia leve/moderada en pacientes con ictus isquémico. En el año 2003 se inició el estudio CHILF³⁷ (*Controlled hypothermia in large infarction*), multicéntrico en fase II y que actualmente está abierto. El objetivo de este ensayo es demostrar que la hipotermia leve/moderada utilizando un método de enfriamiento externo es un procedimiento seguro y factible, además de proporcionar los primeros resultados preliminares acerca de su eficacia. El grupo de Copenhague ha puesto en marcha el NOCSS³⁸ (*Nordic Cooling Stroke Study*) un estudio multicéntrico, multinacional, randomizado y controlado, cuyo objetivo es demostrar la eficacia de la hipotermia moderada en pacientes con ictus agudo, estudiando los resultados a los 90 días; este ensayo planea reclutar 1.000 pacientes, incluyendo 25 hospitales de Escandinavia. El ICTuS-L³⁹ (*Intravascular Cooling for the Treatment of Stroke-Longer Window*) es un ensayo multicéntrico, controlado, prospectivo y randomizado (actualmente abierto) diseñado para investigar la factibilidad y seguridad de la combinación de la hipotermia terapéutica, junto con la trombolisis, en pacientes con ictus isquémico en las primeras 6 horas desde su aparición.

Es evidente, que el uso de la hipotermia es un área de interés en el enfermo con un ictus. Sin embargo, aún no se dispone de ensayos suficientemente acreditados para confirmar el posible beneficio de la hipotermia en pacientes con un ictus isquémico⁴⁰. Igualmente, y a la espera de resultados concluyentes, quedan por determinar ciertas características claves del uso de la hipotermia en el tratamiento del ictus, como el período ventana, el tiempo desde el evento isquémico y el inicio de la terapia, la temperatura diana, las características del recalentamiento, la monitorización de los efectos secundarios, etc.

Recomendación

Actualmente, no se puede establecer con un buen grado de evidencia lo que los trabajos preliminares parecen presuponer: que la hipotermia inducida y

controlada tiene efectos beneficiosos en la recuperación de los territorios cerebrales dañados en el ictus, sobre todo cuando se utiliza como coadyuvante de otros tratamientos claramente demostrados como la trombolisis. Por lo tanto, y a la espera de resultados concluyentes, no existe una evidencia clara que avale la recomendación de su uso en este tipo de pacientes, quedando su utilización en el ictus relegado exclusivamente a pacientes incluidos en ensayos clínicos.

HIPOTERMIA EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La aparición de vasoespasmo tras la hemorragia subaracnoidea (HSA) constituye una complicación mayor, y supone aproximadamente el 30% de la mortalidad y morbilidad asociada a esta patología. Diversos estudios en animales han observado que la hipotermia leve revierte de manera experimental el vasoespasmo inducido en la HSA⁴¹. Tres series de casos con un total de 47 pacientes parecen sugerir que la hipotermia moderada puede ser utilizada para prevenir el vasoespasmo en pacientes con HSA y/o para reducir el vasoespasmo si éste ya se ha instaurado. Todos esos pacientes fueron tratados con hipotermia cuando la terapia convencional había fracasado (incluyendo la angioplastia) y los síntomas de vasoespasmo mejoraron o desaparecieron en todos ellos^{42,43}. Desde un punto de vista empírico, la evidencia del efecto beneficioso de la hipotermia en el vasoespasmo procedía de su uso intraoperatorio durante la cirugía de clipaje del aneurisma cerebral. Para confirmar este aspecto se desarrolló el ensayo IHASt2⁴⁴ (*Intraoperative Hypothermia for aneurysm Surgery Trial, Part 2*), un estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado, que incluyó a 1.001 pacientes, y que fue diseñado para determinar si la hipotermia inducida intraoperatoriamente lograba mejorar el pronóstico de los pacientes con HSA sometidos a craneotomía abierta y clipaje del aneurisma. Los resultados de este ensayo demostraron que la hipotermia no mejoraba la situación funcional de estos pacientes, sino que incluso se incrementaba la tasa de bacteriemia en el grupo de pacientes asignados a recibir hipotermia durante la intervención.

Recomendación

Actualmente, no hay datos que permitan recomendar el uso de la hipotermia como tratamiento en la HSA. Por lo tanto, su utilización en la HSA queda relegada exclusivamente a pacientes incluidos en ensayos clínicos.

HIPOTERMIA EN OTRAS PATOLOGÍAS

Existen estudios experimentales sobre el uso de la hipotermia en la encefalopatía hepática, encefalitis, meningitis bacteriana, etc. Sin embargo, los resultados son extremadamente preliminares, por lo que no

es posible la consideración del uso de la hipotermia en este tipo de pacientes.

MÉTODOS DE ENFRIAMIENTO DE LOS PACIENTES

La mejora en los métodos de enfriamiento de los pacientes neurocríticos es un punto clave en el renovado interés de este tratamiento. La técnica de enfriamiento ideal sería aquella que permitiera conseguir la temperatura objetivo de forma rápida, que posibilitara de forma sencilla mantener la temperatura elegida sin oscilaciones, que fuese no invasiva y que permitiera un amplio margen de seguridad, evitando complicaciones como la hipotermia excesiva. Teóricamente, sólo el enfriamiento del cerebro debiera producir beneficios, dado que se evitarían las complicaciones sistémicas de la hipotermia. Desafortunadamente, los estudios con enfriamiento local (con casos de hipotermia cerebral) no han demostrado ningún beneficio⁷.

La decisión del método de enfriamiento depende, principalmente, de la tecnología disponible en cada hospital. Las técnicas usadas pueden ser divididas en métodos de enfriamiento externo (o de superficie) o internos.

Métodos de enfriamiento externo

1. Aunque relativamente barato e intuitivo, el uso de hielo en la cabeza y cuello es ineficaz. El enfriamiento externo de la cabeza, cuello y torso produce un enfriamiento lento (0,3 a 0,9 °C/hora). El mantenimiento de la temperatura objetivo es dificultoso, exigiendo una vigilancia exhaustiva para evitar hipotermias más profundas. Se ha observado que este tipo de enfriamiento presenta, frecuentemente, un exceso de hipotermia (< 32 °C) con los riesgos que conlleva⁴⁵.

2. Manta de aire frío. Su principal inconveniente es el tiempo que se tarda en conseguir la temperatura objetivo. En el estudio europeo sobre hipotermia en la parada cardíaca¹ se utilizó este método de enfriamiento, precisándose 8 horas en conseguir la temperatura objetivo de 32-34 °C.

3. La manta convencional de enfriamiento con circulación de agua puede ser usada, encima y debajo del paciente, pero tiene una pobre superficie de contacto con él.

4. Más recientemente, han aparecido en el mercado técnicas basadas en la conducción de agua circulante a través de planchas adheridas mediante hidrogel a la superficie de los enfermos como el sistema Arctic Sun (Medivance, Inc., Louisville, CO)⁴⁶. Este sistema presenta un control sencillo tanto para conseguir la temperatura objetivo como para su mantenimiento⁴⁷. Su principal inconveniente es que no debe adherirse a la piel si existen heridas o erosiones, por lo que su uso en pacientes con un traumatismo es limitado.

5. Mecanismos de enfriamiento de casco (*helmet*). Este método se basa en el enfriamiento selectivo de

cabeza y cuello. En teoría, se evitan las complicaciones sistémicas de la hipotermia. Diversos estudios experimentales y algunos en seres humanos han utilizado este sistema de enfriamiento local de la cabeza con intención neuroprotectora⁴⁸.

En general, las técnicas de enfriamiento externo son sencillas pero lentas, ya que la perfusión cutánea puede descender desde 200 ml/min/m² hasta 4 ml/min/m², disminuyendo la conductibilidad térmica⁷. Igualmente, precisan de una mayor vigilancia para el mantenimiento de la temperatura objetivo, y para evitar el sobreenfriamiento.

Métodos de enfriamiento interno

1. Se trata de canalizar un catéter intravascular en el paciente, produciéndose el intercambio de temperatura entre el suero salino frío que circula por el interior del catéter y la sangre que fluye por la superficie externa del catéter. Estos métodos de enfriamiento son más rápidos en conseguir la temperatura objetivo que los métodos externos. Sin embargo, no hay evidencia que permita recomendar los sistemas intravasculares frente a los sistemas externos. Actualmente, hay dos sistemas intravasculares aceptados por la FDA: el *Celsius Control System* (Innercool, Inc., San Diego, CA) y el *Cool Line System* (Alsium, Inc., Irvine, CA).

2. Infusión intravenosa de grandes volúmenes fríos. La infusión masiva de líquidos a una temperatura de 4 °C ha demostrado ser un método eficaz de inducir hipotermia. Diversos autores han utilizado este método en pacientes con parada cardiorrespiratoria^{49,50}. A pesar de conseguir una disminución rápida de la temperatura, este método presenta varias contraindicaciones, debido a la infusión masiva de líquidos. Sin embargo, algunos autores han planteado que el uso de soluciones frías en la reanimación inicial (a 4 °C) podría ser beneficioso, dado que permitiría llegar a la temperatura objetivo en la UCI más rápidamente.

3. *By-pass* cardio-pulmonar. Es el método más rápido en conseguir la temperatura objetivo, y el más invasivo (disminuye la temperatura 1-2 °C cada 5 minutos). Sin embargo, no es operativo en pacientes neurocríticos. Precisa un equipamiento muy complejo, así como anticoagular al paciente. No está recomendado su uso en pacientes con enfermedades cerebrovasculares, TCE, epilépticos ni cirugía previa sobre la carótida.

4. *By-pass* percutáneo venovenoso continuo. Se realiza mediante la cateterización de la vena femoral con un catéter de doble luz y la conexión a un dispositivo de depuración extrarrenal, con un flujo de 100-300 ml/min y retornando la sangre por un circuito de enfriamiento. Es un método simple y eficaz, con una buena tolerancia hemodinámica, que puede realizarse en pequeños hospitales y no requiere anticoagulación sistémica. Su principal inconveniente es la pérdida de control de la hipotermia ante un incidente en el hemofiltro.

TABLA 4. Resumen de las principales recomendaciones

Traumatismo craneoencefálico

1. Actualmente, no es posible recomendar con un buen nivel de evidencia el uso profiláctico de la hipotermia leve o moderada en los pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico grave
2. Es posible que el uso de hipotermia leve se asocie con una mejor situación funcional (evidencia III)
3. Es necesario, reevaluar las razones por las que fracasó esta terapia y diseñar estudios multicéntricos y aleatorios que de forma definitiva confirmen o descarten el uso potencial de este tratamiento en el manejo de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico grave

Parada cardiorrespiratoria

1. La inducción de hipotermia (32-34 °C) durante 12-24 horas debe ser aplicada a todo paciente que tras recuperar el pulso después de una parada cardíaca causada por una fibrilación ventricular persiste con un bajo nivel de conciencia (evidencia IIa)
2. La aplicación de este tratamiento cuando la parada cardíaca no sea una fibrilación ventricular, también parece ser beneficioso (evidencia IIb)

Ictus isquémico

1. El uso de la hipotermia en el ictus isquémico sólo debe utilizarse en centros experimentados y en el contexto de ensayos clínicos

Hemorragia subaracnoidea

1. El uso de la hipotermia en la hemorragia subaracnoidea sólo debe utilizarse en centros experimentados y en el contexto de ensayos clínicos

Recomendación

Actualmente, no existe evidencia suficiente que permita recomendar un método de enfriamiento. Es necesario determinar cuál es el mejor método para inducir y mantener la hipotermia, la temperatura ideal de mantenimiento, la duración de la hipotermia y el ritmo de recalentamiento.

En la tabla 4 se incluye un resumen de las principales recomendaciones.

RESUMEN Y PUNTOS CLAVE

1. La inducción de hipotermia tiene un gran interés en las UCI. Los médicos intensivistas deben familiarizarse con sus efectos fisiológicos, las indicaciones de uso, técnicas y complicaciones derivadas de este tratamiento.

2. La inducción de hipotermia (32-34 °C) durante 12-24 horas debe ser aplicada a todo paciente que tras recuperar el pulso después de una parada cardíaca causada por una FV persiste con un bajo nivel de conciencia. Su uso parece ser eficaz en paradas ocasionadas por causas distintas a la FV.

3. Es necesario, reevaluar las razones por las que fracasó esta terapia en pacientes con TCE grave y diseñar estudios multicéntricos y aleatorios que de forma definitiva confirmen o descarten el uso potencial de este tratamiento en el manejo de estos pacientes.

4. El uso de la hipotermia en pacientes con un ictus isquémico o con una HSA sólo debe utilizarse en centros experimentados y en el contexto de ensayos clínicos.

5. Es necesario determinar cuál es el mejor método para inducir y mantener la hipotermia, la temperatura ideal de mantenimiento, la duración de la hipotermia y el ritmo de recalentamiento.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group: Mild hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346:549-56.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557-63.
3. Sahuquillo J, Vilalta A. Cooling the injured brain: how does moderate hypothermia influence the pathophysiology of traumatic brain injury. *Curr Pharm Des.* 2007;13:2310-22.
4. Miñambres E, Cemborain A, Sánchez-Velasco P, Gandarillas M, Díaz-Regañón G, Sánchez U, et al. Correlation between transcranial interleukin-6 (IL-6) gradient and outcome in patients with acute brain injury. *Crit Care Med.* 2003;31:933-8.
5. Ballesteros MA, López-Hoyos M, Muñoz P, Marín MJ, Miñambres E. Apoptosis of neuronal cells induced by serum of patients with acute brain injury: a new in vitro prognostic model. *Intensive Care Med.* 2007;33:58-65.
6. Miñambres E, Ballesteros MA, Mayorga M, Marín MJ, Muñoz P, Figols J, et al. Cerebral apoptosis in severe traumatic brain injury patients: an in vitro, in vivo and postmortem study. *J Neurotrauma.* En prensa 2008.
7. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med.* 2003;31:2041-51.
8. Kawamura S, Suzuki A, Hadeishi H, Yasui N, Hatazawa J. Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2000;142:1117-21.
9. Jiang JY, Xu W, Li WP, Gao GY, Bao YH, Liang YM, et al. Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:771-6.
10. Jiang JY, Yang XF. Current status of cerebral protection with mild-to-moderate hypothermia after traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:153-5.
11. Clifton GL, Allen S, Barrodale P, Plenger P, Berry J, Koch S, et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma.* 1993;10:263-71.
12. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, et al. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg.* 1993;79:363-8.
13. Marion DW, Peron LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med.* 1997;336:540-6.
14. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR Jr, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med.* 2001;344:556-63.
15. Harris OA, Colford JM Jr., Good MC, Matz PG. The role of the hypothermia in the management of severe brain injury: a meta-analysis. *Arch Neurol.* 2002;59:1077-083.

16. Henderson WR, Dhingra VK, Chitto DR, Fenwick JC, Ronco JJ. Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2003;29:1637-44.
17. McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchison JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA.* 2003;289:2992-9.
18. Alderson P, Gadkary C, Signorini DF. Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD001048.
19. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S21-5.
20. Jiang J, Yu M, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg.* 2000;93:546-9.
21. Aibiki M, Maekawa S, Yokono S. Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans. *Crit Care Med.* 2000;28:3902-6.
22. Qiu WS, Liu WG, Shen H, Wang WM, Hang ZL, Zhang Y, et al. Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury. *Chin J Traumatol.* 2005;8:27-32.
23. Clifton GL, Allen S, Berry J, Koch SM. Systemic hypothermia in treatment of brain injury. *J Neurotrauma.* 1992;9 Suppl 2: S487-95.
24. Shiozaki T, Kato A, Taneda M, Hayakata T, Hashiguchi N, Tanaka H, et al. Little benefit from mild hypothermia therapy for severely head injured patients with low intracranial pressure. *J Neurosurg.* 1999;91:185-91.
25. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, Nakajima Y, Hashiguchi N, Fujimi S, et al. 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.* 2001;94:50-4.
26. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? *JAMA.* 2004;291:870-9.
27. Feldman E, Rubin B, Surks SN. Beneficial effects of hypothermia after cardiac arrest. *JAMA.* 1960;173:499-501.
28. de la Cal MA, Latour J, de los Reyes M, Palencia E. Recomendaciones de la VI Conferencia de Consenso de la SEMICYUC sobre estado vegetativo persistente postanoxia en el adulto. *Med Intensiva.* 2004;28:173-83.
29. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation.* 2003;57:231-5.
30. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 4. Adult advance life support. *Resuscitation.* 2005; 67:S39-86.
31. EEC Committee, Subcommittees and Task Force of the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2005;112(24)Suppl:IV1-203.
32. Arrich J, The European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2007;35:1041-7.
33. Wolfrum S, Radke PW, Pischon T, Willich SN, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. A nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units. *Resuscitation.* 2007;72:207-13.
34. Sacco RL, Ychong Ji, Prabhakaran S, Elkind MSV. Experimental treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet.* 2007;369: 331-41.
35. Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? *Stroke.* 2004;35:1482-9.
36. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2001;32:1847-54.
37. [Http://www.strokecenter.org/trials/trialdetail.aspx?tid=573](http://www.strokecenter.org/trials/trialdetail.aspx?tid=573)
38. [Http://www.strokecenter.org/trials/trialdetail.aspx?tid=479](http://www.strokecenter.org/trials/trialdetail.aspx?tid=479)
39. Clinicaltrials.gov identifier nct00283088. Acceso, 10 septiembre de 2007.
40. Hemmen TM, Lyden PD. Induced hypothermia for acute stroke. *Stroke.* 2007;38(part 2):794-9.
41. Piepgras A, Elste V, Frietsch T, Schmiedeck P, Reith W, Schilling L. Effect of moderate hypothermia on experimental severe subarachnoid hemorrhage, as evaluated by apparent diffusion coefficient changes. *Neurosurgery.* 2001;48:1128-35.
42. Nagao S, Irie K, Kawai N, Kunishio K, Ogawa T, Nakamura T, et al. Protective effect of mild hypothermia on symptomatic vasospasm: a preliminary report. *Acta Neurochir.* 2000;Suppl 76: 547-50.
43. Nagao S, Irie K, Kawai N, Nakamura T, Kunishio K, Matsumoto, et al. The use of mild hypothermia for patients with severe vasospasm: a preliminary report. *J Clin Neurosc.* 2003;10:208-12.
44. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC; Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med.* 2005;352:135-45.
45. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, Soar J, Ong ME, Schmidt GA, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med.* 2006;34Suppl12:S490-4.
46. Mayer S, Commichau C, Scarmeas N, Presciutti M, Bates J, Copeland D. Clinical trial of an air-circulating cooling blanket for fever control in critically ill neurologic patients. *Neurology.* 2001;56:292-8.
47. Miñambres E, González-Castro A, Ots E, Ballesteros MA, Suberviola B, Ortiz-Melón F. Mild hypothermia induction after cardiac arrest using water-circulating cooling device. *Am J Emerg Med.* 2007;25:730-2.
48. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation.* 2001;51:275-81.
49. Bernard SA, Buist MD, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluids in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation.* 2003;56:9-13.
50. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes AR. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volume of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med.* 2005;33:2744-51.