

Hipotermia en el Neurointensivo

Primera Parte

Bases Fisiológicas y Fisiopatología

Dr. Patricio Mellado ¹, Dra. Aitziber Aleu ², Dr. Thorsten Steiner ³

1. Departamento de Neurología. Pontificia Universidad Católica de Chile
2. UCSD. Stroke Center. Neurology Department. University of California. San Diego.
3. Neurologische Intensivmedizin. Heidelberg Universität.

Introducción

La hipotermia ha sido utilizada como una herramienta terapéutica desde la antigüedad. Sin embargo, de forma rigurosa, se la utiliza desde hace no más de 60 años. En animales de experimentación la hipotermia es el neuroprotector más potente. En los últimos años, ha sido evaluada en pacientes con diversas enfermedades neurológicas catastróficas (ENC), con resultados excepcionales en pacientes con paro cardiaco extrahospitalario por fibrilación ventricular.

En esta primera parte revisaremos las bases fisiológicas y fisiopatológicas de la hipotermia. En la segunda parte detallaremos la experiencia clínica con hipotermia en diferentes ENC y la tecnología utilizada.

Fisiología de la termorregulación

El mantenimiento de la temperatura en animales homeotermos es esencial para la vida, pues permite mantener: la actividad enzimática, la tasa metabólica, la contracción muscular y optimizar la conducción eléctrica en el sistema nervioso central y periférico. La

denaturación proteica se inicia sobre los 42°C y la formación de cristales de hielo intracelulares bajo -1°C (1).

La temperatura corporal depende de la relación entre la producción y pérdida de calor. La temperatura central (tronco y cabeza) normal en humanos varía entre 36°C en la mañana y 37,5°C en la tarde, siguiendo un ciclo circadiano, esto se correlaciona bien con el 10 a 15% de reducción de la tasa metabólica durante el sueño fisiológico. La temperatura periférica (extremidades y piel) tiene una mayor variación, especialmente en ambientes fríos. El 90% del calor se disipa a través de la piel y sólo 10% por los pulmones (1,2).

El intercambio de calor se realiza a través de 4 mecanismos: radiación, conducción, convección y evaporación. El más eficiente es la radiación (60%), este consiste en la transmisión de energía calórica a distancia por radiación infrarroja desde un cuerpo más caliente a uno más frío, incluso a través de aire caliente. El cuerpo humano desnudo es una excelente fuente de radiación.

La conducción es el traspaso de calor por contacto directo entre dos objetos a diferente temperatura, su eficacia depende directamente de la superficie de contacto y de la diferencia de temperatura entre los dos objetos. A través de la piel, la pérdida de calor por esta vía es de sólo un 5%, debido a que la piloerección favorece la formación de una capa de aire inmóvil en la superficie de la piel, la cual rápidamente adquiere la temperatura corporal, produciendo así un aislante térmico.

La convección o conducción facilitada se refiere a la pérdida de calor a través de conducción ayudada por el movimiento de aire, el cual retira el aire inmóvil aislante de la superficie de la piel. Factores determinantes de su eficacia son la temperatura y velocidad del aire.

La evaporación es responsable de un 20% de la pérdida de calor del cuerpo humano, su eficiencia depende de la humedad ambiental, superficie de piel expuesta y presencia de diaforesis. La evaporación es el único mecanismo por el cual el cuerpo humano puede eliminar el exceso de calor cuando la temperatura ambiental es mayor a la corporal. Un individuo puede producir hasta 700 ml/hr de sudor, y con la exposición continua al calor, puede llegar a 1500 ml/hr, lo que aumenta en 10 veces la pérdida de calor corporal (1).

La termorregulación se produce mediante mecanismos de reentrada cuyo centro integrador es el hipotálamo. Los receptores térmicos se localizan en la piel, tejidos profundos y médula espinal. Existen centros moduladores de la vía aferente en la médula espinal y troncoencéfalo. Además, el núcleo preóptico del hipotálamo tiene sus propios receptores térmicos y recibe vías aferentes de receptores térmicos localizados en el mismo encéfalo. En respuesta al frío, el hipotálamo posterior desencadena vasoconstricción, piloerección y calofrío. En respuesta al calor, el hipotálamo anterior produce vasodilatación y sudoración (1).

Fiebre en el neurointensivo

La incidencia de fiebre, definida como una temperatura axilar mayor a 38°C, es alta en pacientes con ENC. Un estudio retrospectivo mostró que el 47% de los enfermos hospitalizados en un neurointensivo presentó fiebre (3). Otro estudio con pacientes con ataque vascular encefálico mostró una incidencia de 43% (4).

Numerosos estudios experimentales en animales con trauma encefálico, infarto encefálico y encefalopatía hipóxico isquémica han mostrado que la fiebre es un factor independiente de mal pronóstico neurológico (5).

En pacientes con infarto encefálico, la presencia de fiebre también se asocia a mal pronóstico neurológico (4, 6-9). Un metaanálisis con 3790 enfermos confirmó esta asociación ($p < 0.001$), así como también la relación entre fiebre y muerte ($p < 0.00001$) (10). Por otro lado, un estudio sugirió que la fiebre era un efecto del infarto encefálico, y por lo tanto, sólo un epifenómeno y no la causa del mal pronóstico (11).

Un trabajo con 196 enfermos con hemorragia encefálica espontánea también mostró una correlación entre mal pronóstico y fiebre (12), al igual que otro estudio con 38 pacientes con hemorragia subaracnoidea (13). Resultados similares se han obtenido en pacientes con trauma encefálico (14) y encefalopatía hipóxico isquémica (15).

Se puede concluir que existe una relación directa entre la presencia de fiebre y mal pronóstico en pacientes con ENC, sin embargo, esta asociación no indica causalidad, aunque tampoco la niega. Existen dos métodos para determinar la causalidad de la fiebre en el mal pronóstico neurológico: 1. Inducir fiebre en animales de experimentación con un daño neurológico controlado y comparar el pronóstico con un grupo control. 2. Evaluar en pacientes con un daño encefálico grave si la mantención de la normotermia disminuye la morbimortalidad respecto a un grupo control con fiebre.

Teniendo en cuenta lo mencionado, parece lógico asumir, o al menos investigar, si la hipotermia leve a moderada mejora el pronóstico neurológico de estos pacientes (16).

Definición de hipotermia

No existe en la literatura una definición universal para los diversos grados de hipotermia (17). Algunos los definen como: Leve: $> 32^{\circ}\text{C}$, moderada: $28-32^{\circ}\text{C}$, severa: $20-28^{\circ}\text{C}$ y profunda: $< 20^{\circ}\text{C}$ (18). Sin embargo, en la literatura neurológica es más frecuente considerar hipotermia leve entre 34 y 36°C y moderada entre 32 y 34°C (16).

La hipotermia sobre 34°C se puede realizar en pacientes despiertos tratados con fármacos para evitar calofríos y con mínima monitorización debido a la escasa respuesta sistémica (19), en cambio, en la más profunda se requiere de sedación, relajación y ventilación mecánica invasiva (16).

Historia de la hipotermia

La hipotermia fue utilizada con propósitos curativos por egipcios, griegos y romanos (20). En el siglo XIX fue usada en procedimientos quirúrgicos debido a sus propiedades como anestésico local (21).

El primer intento terapéutico con hipotermia inducida se realizó en 1937 en una paciente con cáncer metastásico, se basó en la observación de que las células neoplásicas no presentaban mitosis en hipotermia (22). El mismo autor fue el primero en describir el uso de hipotermia en pacientes con trauma encefálico grave (23).

En 1950, Bigelow et al. iniciaron la protección neurológica con hipotermia durante cirugía cardíaca, la cual sigue vigente en la actualidad (24). Sin embargo, se debe reconocer que a pesar de su uso rutinario, no existen trabajos bien diseñados que la avalen (17).

Desde su introducción como neuroprotector en la cirugía cardíaca, se ha intentado utilizar la hipotermia en pacientes con ENC, pero debido a las graves complicaciones sistémicas los ensayos fueron suspendidos (25). Durante la segunda guerra mundial los Nazis realizaron experimentos con hipotermia en víctimas de los campos de concentración (26).

Basándose en el beneficio observado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, su eficacia como neuroprotector en animales de experimentación y casos aislados de niños

sumergidos en agua fría por hasta 40 minutos con indemnidad neurológica; resurgió el interés en el uso de la hipotermia como neuroprotector (27).

Mecanismos de neuroprotección de la hipotermia

Los mecanismos físico-bioquímicos que explican la neuroprotección de la hipotermia son desconocidos y probablemente multifactoriales. Además, se ha observado que éstos tienen distinta relevancia según la intensidad de la hipotermia así como del tipo de daño encefálico (21).

Basados en estudios experimentales con animales, se ha determinado que los mecanismos más probables de neuroprotección son: 1. Disminución de la tasa metabólica. 2. Disminución de la secreción de neurotransmisores excitatorios. 3. Disminución de la actividad enzimática intracelular. 4. Aumento de la síntesis de proteínas reparadoras. 5. Estabilización de la barrera hematoencefálica. 6. Reducción del edema vasogénico. 7. Disminución de la cascada inflamatoria. 8. Disminución de la síntesis de radicales libres. 9. Inhibición de la apoptosis (16, 21, 28-30).

Respuesta fisiológica a la hipotermia

La primera respuesta al frío es conductual, la persona evita el ambiente frío y tiende a abrigarse. En la intoxicación por alcohol, frecuentemente acompañada de hipotermia, ésta se debe a la pérdida de la respuesta conductual y no la acción directa del alcohol en la capacidad de generar calor (31). Bajo 36,5°C se produce vasoconstricción superficial debido a la activación de “shunts” arterio-venosos de 100 μ m de diámetro en la dermis. Su efecto concreto es la reducción de la pérdida de calor en un 25% (32). Al llegar a 35,5°C se produce calofrío, el cual puede aumentar transitoriamente la tasa metabólica 4 a 5 veces

(31). Primero se observa en los músculos pectorales, siendo los más eficientes los de las extremidades (33).

La hipotermia afecta el funcionamiento de todos los órganos del cuerpo, los más trascendentes para el clínico son los siguientes:

Sistema nervioso central

Por cada 1°C que disminuye la temperatura encefálica se reduce la tasa metabólica del encéfalo en un 6 a 7% (34). Por otro lado, la hipotermia ha demostrado que reduce la presión intracraneana (35) y que puede tener una acción anticonvulsivante (36). Un estudio con 14 pacientes con infarto hemisférico sometidos a hipotermia a 33°C fueron evaluados con Doppler transcraneano (DTC), determinándose la indemnidad de la autorregulación hidráulica del hemisferio contralateral (37). Otros estudio con 18 voluntarios sanos sometidos a hipotermia a 34,5°C y evaluados con DTC mostró que la velocidad de la arteria cerebral media aumenta y el índice de pulsatibilidad disminuye (38).

Estudios observacionales entre 1930 y 1950 describen que a los 34°C aparecen amnesia retrógrada y disartria, a los 27°C afasia, y a los 26°C pérdida del reflejo pupilar y en algunas oportunidades muerte súbita, probablemente debido a fibrilación ventricular (28).

Sistema Cardiovascular

Entre 36 y 34°C se producen calofríos intensos y se incrementa la concentración de noradrenalina en un 700%, esto aumenta significativamente la tasa metabólica y la demanda de oxígeno (31), lo que puede explicar la alta incidencia de infarto miocárdico en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria (39). Por otro lado, cuando la

hipotermia se realiza con fines terapéuticos y se previenen los calofríos con sedación y relajantes musculares, la hipotermia entre 32 y 34°C disminuye la frecuencia cardíaca e incrementa la resistencia vascular periférica por lo que el débito cardíaco y la presión arterial media se mantienen relativamente estables (40).

La vasoconstricción periférica incrementa la presión arterial media en 14 +/- 5 mmHg. (39). Algunos autores han sugerido que esto puede explicar el incremento del riesgo cardíaco, sin requerir la presencia de calofrío (39).

Se debe considerar que la vasoconstricción de las arteriolas superficiales disminuye el flujo sanguíneo cutáneo, por lo que el uso de fármacos subcutáneos puede tener un efecto sistémico discreto. Así, es aconsejable utilizar temporalmente la vía intravenosa, por ejemplo, heparina intravenosa para reemplazar las heparinas subcutáneas de uso profiláctico e insulina intravenosa para el control de la hiperglicemia.

Las arritmias cardíacas severas son infrecuentes sobre 33°C, incluso en pacientes con isquemia miocárdica (41). Sin embargo, bajo 30°C los extrasístoles ventriculares y la fibrilación ventricular son frecuentes (42). Una excepción sobre 33°C es la presencia de bradicardia, la cual se observó en un estudio multicéntrico en el 62% de los casos (43). La frecuencia puede ser menor a 30 latidos por minuto y no es raro que se requiera de atropina intravenosa y rara vez de marcapaso transitorio. A 33°C se puede observar en el electrocardiograma una escotadura en el complejo QRS denominado onda Osbourne (44).

La anestesia general asociada a relajantes musculares es el método más eficaz para prevenir la termogénesis y calofríos, este método ha sido utilizada con éxito durante décadas en la cirugía cardiovascular y neurocirugía (31).

El midazolam disminuye levemente el umbral de vasoconstricción y calofríos (0,6°C) (45). En cambio, los opiáceos tienen un efecto inhibitorio de la termorregulación

similar a la anestesia general pero a una dosis en la cual producen también una inhibición del centro respiratorio, requiriéndose de ventilación mecánica invasiva (31). Una excepción dentro de los opiáceos es la meperidina, el fármaco más eficaz para controlar los calofríos (0,6ug/ml reduce el umbral de calofríos en 2,3°C). Su mecanismo de acción se debe probablemente a su actividad agonista en los receptores opiáceos kappa y adrenorreceptores centrales alfa 2b (31). La meperidina es parcialmente metabolizada a normeperidina, un metabolito que baja el umbral convulsivante. Por esta razón, se recomienda no utilizar dosis altas de meperidina por más de 24 horas (46). La combinación sinérgica entre meperidina y bupiróna (agonista parcial de serotonina 1a) es el tratamiento farmacológico más eficaz para controlar la termogénesis después de la anestesia general. La mitad de la dosis habitual de ambos fármacos reduce el umbral de calofríos en 2.3°C (47). Esta combinación farmacológica puede ser utilizada en pacientes sometidos a hipotermia leve y a quienes no se desea conectar a un ventilador mecánico invasivo.

Sistema Respiratorio

Para prevenir los calofríos, todos los pacientes sometidos a hipotermia a 33°C deben ser sedados, relajados y ventilados invasivamente. Habitualmente se utiliza el modo ventilatorio controlado por presión y se regulan los parámetros ventilatorios para obtener gases sanguíneos arteriales normales (ver equilibrio ácido-base). Se recomienda el uso de una presión positiva al final de la espiración (peep) de al menos 5 cm de agua.

El riesgo de neumonía en pacientes con hipotermia moderada depende directamente de la duración de esta. En pacientes tratados por 12 a 24 horas la neumonía es infrecuente, en cambio, aquellos tratados por 7 días, el riesgo es de 45% (48). Un estudio multicéntrico

detectó 48% de neumonía en pacientes tratados con hipotermia a 33°C durante menos de 4 días (43).

Equilibrio ácido-base

En hipotermia, la solubilidad de los gases sanguíneos aumenta, es decir, la presión parcial de CO₂ disminuye (4,5% por cada 1°C) y consecuentemente, el pH se alcaliniza (0,015 unidades de pH por cada 1°C) (49).

Existen dos estrategias para el manejo de los gases sanguíneos en hipotermia, en la primera se corrige la presión parcial de CO₂ con el aporte de este gas (pH-stat) y en la segunda se decide no corregirlo (alfa-stat). Ambas estrategias tienen beneficios y riesgos (ver tabla) (49, 50).

En la estrategia de pH-stat se busca normalizar la presión parcial de CO₂ y el pH, para esto, se suministra CO₂ o bien se regulan los parámetros ventilatorios, esto produce un incremento relativo del CO₂, el cual ante un sistema de autorregulación metabólico funcional, produce un incremento del flujo sanguíneo encefálico (FSE). Esto último puede ser teóricamente beneficioso para el área penumbra de un infarto encefálico. Un estudio reciente con ratas con infarto encefálico en el cual se compararon ambas estrategias mostró que el uso de pH-stat se asoció a un aumento del FSE, menor volumen del infarto y menor edema post infarto (51). Estudios en humanos que comparen ambas estrategias son necesarios.

Tabla
Diferencias entre pH-stat y Alfa-stat

	pH-stat	Alfa-stat
Agregar CO ₂	Sí	No
Función enzimática	Disminuida	Normal
Flujo sanguíneo encefálico	Aumentada	Normal
Necesidad de corregir la temperatura de los GSA	Sí	No
Curva de disociación de la hemoglobina	A la izquierda	Muy a la izquierda

CO₂: dióxido de carbono / GSA: Gases en sangre arterial

Hígado y Páncreas

La hipotermia leve reduce el metabolismo y clearance hepático de los fármacos, aumentando su vida media. Esto debe ser considerado durante la hipotermia y el recalentamiento (52).

Se ha observado la elevación de lipasa y amilasa plasmática en pacientes sometidos a hipotermia a 33°C, habitualmente no acompañada de otras manifestaciones de pancreatitis. Esta elevación enzimática revierte espontáneamente después del recalentamiento (53).

Sistema Renal

Durante la hipotermia moderada puede aumentar la diuresis debido a una disminución de la reabsorción de soluto en el brazo ascendente del asa de Henle (54). Se debe intentar mantener un balance neutro o ligeramente positivo.

Electrolitos

Durante hipotermia, el potasio se transporta desde el extracelular al intracelular, provocando hipocalemia, durante el recalentamiento se produce el proceso inverso. Es trascendente evaluar periódicamente la calemia pues el incremento del aporte de potasio durante la hipotermia puede desencadenar hipercalemia durante el recalentamiento, la que puede provocar arritmias y ser potencialmente mortal (55).

Hidratación y nutrición

La hidratación debe buscar un balance neutro o ligeramente positivo. La nutrición por vía enteral se ve retardada en pacientes con hipotermia debido a que ésta induce parálisis intestinal (48). En caso de hipotermia por más de 48 horas se recomienda el uso de nutrición parenteral parcial o total.

Por otro lado, la hipotermia puede disminuir la secreción de insulina, provocando hiperglicemia (56). Esta debe ser corregida pues se ha establecido que la hiperglicemia en pacientes en una unidad de cuidados intensivos es un factor independiente de mal pronóstico (57). Como se mencionó, debe preferirse el uso de insulina intravenosa en infusión continua a la vía subcutánea debido al bajo flujo sanguíneo subcutáneo en hipotermia.

Sistema Hematológico

Durante la hipotermia moderada se puede producir leucopenia y disfunción leucocitaria, lo que ha sido implicado en el aumento de la incidencia de sepsis, especialmente de origen respiratorio (48).

También se puede observar trombocitopenia, disfunción plaquetaria y alteración de las pruebas de coagulación (48, 58). En un estudio multicéntrico se detectó un 70% de pacientes con trombocitopenia (43). Afortunadamente, la hemorragia es infrecuente en la práctica clínica.

Localización del termómetro

Se han utilizado diversos sitios para determinar la temperatura corporal y correlacionarla con la encefálica. Las más frecuentes son: axilar, bulbo yugular, bucal, rectal, timpánica, vesical, esofágica, arterial y venosa central. Ninguna tiene una correlación exacta con la temperatura encefálica, la que habitualmente es 0,3 a 1,1°C mayor (53, 59). Por otro lado, se debe considerar que esta diferencia se ve incrementada en pacientes con lesiones encefálicas o fiebre (60, 61).

Si bien un estudio no mostró diferencia de la temperatura encefálica en diversas localizaciones intracraneanas (62), otro trabajo determinó que la temperatura es ligeramente mayor en la profundidad del encéfalo (63). Además, en pacientes con infarto encefálico se ha detectado una diferencia de 0,8°C entre el hemisferio infartado y el contralateral (64).

Considerando los estudios comparativos, riesgos, costos y facilidad de uso de las diversas localizaciones, parece razonable utilizar la temperatura vesical cuando la temperatura encefálica no se encuentra disponible (50, 65). Además los 2 estudios que demostraron eficacia de la hipotermia en la encefalopatía hipóxico-isquémica utilizaron la temperatura vesical (40, 66).

Referencias

1. Stoelting RK, Hillier SC. Thermoregulation. En: Stoelting RK, Hillier SC. (eds) *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. Philadelphia. Lippicott Williams and Wilkins. 2006: 688-695.
2. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit: Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality—Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 757-769.
3. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, Yonas H, Marion DW. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*. 2000; 47: 850-885.
4. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, D'Alessandro R. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke*. 1995; 26: 2040-2043.
5. Marion DW. Controlled normothermia in neurologic intensive care. *Crit Care Med*. 2004; 32 (S): S43-S45.
6. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet*. 1996; 347: 422-425.
7. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, Reith J, Nakayama H, Weber UJ, et al. Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 2002; 33: 1759-1762.
8. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998; 29: 2455-2460.
9. Fukuda H, Kitani M, Takahashi K. Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand*. 1999; 100: 385-390.
10. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke*. 2000; 31: 410-414.
11. Boysen G, Christensen H. Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke*. 2001; 32: 413-417.
12. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2000; 54: 354-361.

13. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage. Relationship to vasospasm and outcome. *Neurology*. 2001; 56: 1299-1303.
14. Jiang JY, Gao GY, Li WP, Yu MK, Zhu C. Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2002; 19: 869-874.
15. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schorkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 2007-2012.
16. Georgiadis D, Schwab S. Hypothermia in acute stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2005; 7: 119-127.
17. Lyden PD, Krieger D, Yenari M, Dietrich WD. Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Inter J Stroke*. 2006; 1: 9-19.
18. Hammer MD, Krieger DW. Acute ischemic stroke: Is there a role for hypothermia? *Clev Clin J Med*. 2002; 69: 770-785.
19. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 2000; 31: 2251-2256.
20. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 556-575.
21. Maier CM, Steinberg GK. Resurgence of hypothermia as a treatment of brain injury. En: Maier CM, Steinberg GK. (eds). *Hypothermia and cerebral ischemia: Mechanisms and clinical applications*. Totowa. Humana Press. 2004: 1-15.
22. Fay T. Observations on prolonged human refrigeration. *N Y State J Med*. 1940; 40: 1351-1354.
23. Fay T. Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma. *Res Publ Assos Res Nerv Dis*. 1945; 4: 611-619.
24. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia: Its possible role in cardiac surgery. *Ann Surg*. 1950; 132: 849-866.
25. Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY, Dietrich WD, Busto R. Therapeutic modulation of brain temperature: Relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1992; 4: 189-225.

26. Berger RL. Nazi science. The Dachau hypothermia experiments. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1435-1446.
27. Siebke H, Rod T, Breivik H, Link B. Survival after 40 minutes submersion without cerebral sequel. *Lancet.* 1975; 1: 1275-1277.
28. Ginsberg MD, Belayev L. The effects of hypothermia and hyperthermia in global cerebral ischemia. En: Maier CM, Steinberg GK. (eds). *Hypothermia and cerebral ischemia: Mechanisms and clinical applications.* Totowa. Humana Press. 2004: 17-38.
29. Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? *Stroke.* 2004; 35: 1482-1489.
30. Berger C, Schabitz WR, Georgiadis D, Steiner T, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypothermia on excitatory amino acids and metabolism in stroke patients: A microdialysis study. *Stroke.* 2002; 33: 519-524.
31. Doufas AG, Sessler DI. Physiology and clinical relevance of induced hypothermia. *NeuroCrit Care.* 2004; 1: 489-498.
32. Sessler DI, Moayeri A, Stoen R, Glostén B, Hynson J, McGuire J. Thermoregulatory vasoconstriction decreases coetaneous heat loss. *Anesthesiology.* 1990; 73: 656-660.
33. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: Physiology and pharmacology. *Anesthesiology.* 2002; 96: 467-484.
34. Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol.* 1954; 179: 85-92.
35. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke.* 1998; 29: 2461–2466.
36. Orłowski JP, Erenberg G, Lüders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. *Crit Care Med.* 1984; 12: 367-372.
37. Georgiadis D, Schwarz S, Evans DH, Schwab S, Baumgartner RW. Cerebral autoregulation under moderate hypothermia in patients with acute stroke. *Stroke.* 2002; 33: 3026-3029.
38. Mahmood MA, Voorhees ME, Parnell M, Zweifler RM. Transcranial Doppler ultrasonographic evaluation of middle cerebral artery hemodynamics during mild hypothermia. *J Neuroimaging.* 2005; 15: 336-340.

39. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, Beattie C. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomised clinical trial. *JAMA*. 1997; 277: 1127-1134.
40. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002; 346: 557-563.
41. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1928-1934.
42. Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1756-1760.
43. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke*. 2001; 32: 2033-2035.
44. Osbourne JJ. Experimental hypothermia: Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol*. 1953; 175: 389-398.
45. Matsukawa T, Hanagata K, Ozaki M, Iwashita H, Koshimizu M, Kumazawa T. IM Midazolam as premedication produces a concentration dependent decrease in core temperature in male volunteers. *Br J Anaesth*. 1997; 78: 396-399.
46. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. *Am J Ther*. 2002; 9: 53-68.
47. Mokhtarani M, Mahgoub AN, Morioka N, Doufas AG, Dae M, Shaughnessy TE, et al. Buspirone and meperidine synergistically reduce the shivering threshold. *Anesth Analg*. 2001; 93: 1233-1239.
48. Bernard SA, MacC Jones B, Buist MD. Experience with prolonged induced hypothermia in severe head injury. *Crit Care*. 1999; 3: 167-172.
49. Stoelting RK, Hillier SC. Acid-Base Balance. En: Stoelting RK, Hillier SC. (eds) *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2006: 794-802.
50. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine. A Review. *Crit Care Med*. 2003; 31: 2041-2051.
51. Kollmar R, Frietsch T, Georgiadis D, Schäbitz WR, Waschke KF, Kuschinsky W, Schwab S. Early effects of acid-base management during hypothermia on cerebral

- infarct volume, edema, and cerebral blood flow in acute focal cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*. 2002; 97: 868-874.
52. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg*. 1995; 80: 1007-1014.
 53. Schwab S, Hacke W. Hypothermia: Clinical experience in stroke patients. En: Maier CM, Steinberg GK. (eds) *Hypothermia and cerebral ischemia: Mechanisms and clinical applications*. Totowa. Humana Press. 2004: 145-160.
 54. Wong KC. Physiology and pharmacology of hypothermia. *West J Med*. 1983; 138: 227-232.
 55. Koht A, Cane R, Cerullo LJ. Serum potassium levels during prolonged hypothermia. *Int Care Med*. 1983; 9: 275-277.
 56. Curry DL, Curry KP. Hypothermia and insulin secretion. *Endocrinology*. 1970; 87: 750-753.
 57. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1359-1367.
 58. Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, Tinney R, Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit Care Med*. 1995; 23: 698-704.
 59. Henker R, Brown D, Marion M. Comparison of brain temperature with core (rectal and bladder) temperatures in head injured adults. *Crit Care Med*. 1997; 25: A73.
 60. Henker RA, Brown SD, Marion DW. Comparison of brain temperature with bladder and rectal temperatures in adults with severe head injury. *Neurosurgery*. 1998; 42: 1071-1075.
 61. Mellergard P, Nordstroem C-H. Intracerebral temperature in neurosurgical patients. *Neurosurgery*. 1991; 28: 709-713.
 62. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Feltes CH, Smisson HF III, Johnston KW, Robinson JS Jr. Intracranial temperature. Is it different throughout the brain? *Neurocrit Care*. 2004; 2: 195-200.
 63. Mellergard P. Intracerebral temperature in neurosurgical patients: Intracerebral temperature gradients and relationships to consciousness level. *Surg Neurol* 1995; 43: 91-95.

64. Schwab S, Spranger M, Aschoff A, Steiner T, Hacke W. Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. *Neurology*. 1997; 48: 762-767.
65. Schwab S. Therapy of severe ischemic stroke: Breaking the conventional thinking. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20 (S2): 169-178.
66. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002; 346: 549–556.