

Hipotermia en el Neurointensivo

Segunda Parte

Estudios clínicos y tecnología aplicada

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

Si aceptamos que la fiebre es un insulto neurológico secundario en las enfermedades neurológicas catastróficas (ENC) y un factor independiente de mal pronóstico, es posible que la inducción de normotermia o hipotermia puedan tener un efecto neuroprotector (1).

A continuación revisaremos los estudios en pacientes con ENC en los que se han investigado la normotermia, hipotermia leve e hipotermia moderada. Debido a las complicaciones sistémicas graves con hipotermia profunda (< 33°C), esta se reserva sólo para cirugía cardíaca y excepcionalmente neurocirugía (1).

Por último, revisaremos los métodos y tecnologías utilizadas para inducir hipotermia en la práctica clínica.

Normotermia e hipotermia leve

El objetivo es evitar la fiebre o disminuir discretamente la temperatura. Este nivel de normo-hipotermia tiene la ventaja potencial de evitar el ingreso de estos enfermos a una unidad de cuidados intensivos (UCI), evitando el uso de sedantes, relajantes musculares y ventilación mecánica. Así, podría ser un método más extensivo y eventualmente con menos

riesgos y costos. Se han utilizado fármacos antipiréticos y equipos que utilizan técnicas de conducción y convección sobre la piel con aire y agua, además de catéteres intravasculares (ver métodos y tecnología para inducir hipotermia).

Se han sido realizados múltiples estudios con fármacos antipiréticos, la mayoría muestra que el uso de aspirina, incluso por vía intravenosa o de paracetamol, en dosis de hasta 6 gramos al día, tienen un efecto discreto o nulo para mantener la normotermia (2-4).

Un estudio piloto que utilizó el método de convección superficial por aire frío en 17 pacientes por 6 horas logró inducir hipotermia a 35,5°C sin complicaciones (5). También se ha utilizado la convección por agua fría intravascular a través de un catéter venoso central (ver métodos y tecnología para inducir hipotermia).

Podemos concluir que hasta la fecha el uso de fármacos antipiréticos es incapaz de prevenir la fiebre o mantener la normotermia en pacientes con ENC. Se espera para el año 2009 el resultado de un estudio fase III que evalúa el beneficio de 6 gramos de paracetamol al día en pacientes con infarto encefálico. Por otro lado, el uso de técnicas de convección superficial puede ser eficaz en lograr normotermia o hipotermia leve ($>35,5^{\circ}\text{C}$) sin riesgo. Futuros estudios son necesarios para determinar si este grado de normo-hipotermia es eficaz como neuroprotector.

Hipotermia moderada (32°C a 34°C)

Este nivel de hipotermia requiere de hospitalización en una UCI, de sedantes, relajantes musculares y ventilación mecánica para evitar los calofríos, los que pueden ser intensos y potencialmente peligrosos (1).

Se han realizado estudios bien diseñados para evaluar el efecto terapéutico de la hipotermia moderada en diversas ENC. En la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)

provocada por paro cardiaco extrahospitalario ha mostrado ser una medida eficaz y segura, por lo que actualmente se la considera una terapia con un nivel de evidencia clase A (6). En cambio, en pacientes con trauma encefálico (TEC) grave, los resultados fueron decepcionantes. En otras ENC, la hipotermia moderada se encuentra bajo una activa investigación.

Encefalopatía hipóxico-isquémica

Estudios con animales han mostrado que la hipotermia reduce el daño encefálico después de un paro cardiovascular, incluso si la hipotermia es discreta. Un hallazgo interesante de estas investigaciones es que la tolerancia a la isquemia global se incrementa progresivamente conforme aumenta la intensidad de la hipotermia. Por ejemplo, si la temperatura se reduce de 37°C a 25°C, el tiempo sin daño se prolonga 5 veces (7).

Hasta hace pocos años, el tratamiento de pacientes que sufrían un paro cardiaco se basaba en la reanimación cardiovascular y el tratamiento médico general, sin que existiera una terapia específica para la EHI, el pronóstico neurológico de estos pacientes era malo, la mayoría fallecía o evolucionaba a un estado vegetativo (8).

Dos trabajos prospectivos, multicéntricos, randomizados y controlados mostraron que la hipotermia a 33°C es eficaz en disminuir el daño neurológico debido a un paro cardiaco extrahospitalario en comparación al grupo control tratado con normotermia (9,10).

El estudio europeo incluyó a 273 pacientes con paro cardiaco extrahospitalario recuperado, 136 fueron tratados con hipotermia a 32-34°C por 24 horas y 137 con normotermia. A los 6 meses, el 55% de los pacientes tratados estaba en un buen estado neurológico (independiente y trabaja al menos “part-time”), en comparación con el 39% del grupo control [RR= 1.4 (1.08-1.81)], el número necesario para tratar (NNT) fue de 6 [95%

IC = 4-25]. Además, la mortalidad a los 6 meses fue de 41% en el grupo tratado y de 55% en el grupo con normotermia [RR= 0,74 (0,58-0,95)], el NNT fue de 7 [95% IC = 4-33]. No hubo diferencia en las complicaciones médicas entre ambos grupos (9).

El estudio australiano incluyó 77 pacientes reanimados de un paro cardíaco extrahospitalario, 43 fueron tratados con hipotermia a 33°C por 12 horas y 34 con normotermia. Al alta, el 49% de los pacientes tratados con hipotermia presentó un buen estado neurológico (alta a la casa o centro de rehabilitación) y sólo un 26% en el grupo control ($p = 0.046$). No hubo diferencia estadística en la mortalidad (51% en hipotermia y 68% en normotermia). No hubo complicaciones médicas significativas en el grupo tratado con hipotermia (10).

Llama la atención que en ambos estudios, casi todos los pacientes tratados con hipotermia fallecen (41% y 51% respectivamente) o quedan sin secuelas neurológicas graves (55% y 49% respectivamente).

Un metaanálisis reciente determinó que la hipotermia a 33°C en pacientes con paro cardíaco extrahospitalario reanimado aumenta estadísticamente la posibilidad de dar de alta a un paciente con una recuperación neurológica favorable OR de 1.68 (1.29 - 2.07), con un NNT de entre 4 y 13 (11). Basados en estos estudios, en el año 2003, el Comité de Enlace Internacional sobre Resucitación (ILCOR) incorporó la hipotermia moderada a 32-34°C por 12 a 24 horas como una recomendación para pacientes que han sido reanimados de un paro cardíaco extrahospitalario (6).

Futuros estudios deben evaluar la eficacia y seguridad de la hipotermia moderada en pacientes que son reanimados de un paro cardíaco intrahospitalario.

Trauma encefálico grave

En la década del 50 se reportaron pacientes con TEC tratados con hipotermia, sin embargo, debido a las graves complicaciones médicas, esta terapia fue abandonada transitoriamente (12). Posteriormente, estudios con animales sometidos a TEC demostraron consistentemente que la hipotermia era eficaz y segura (13), además se incrementó el conocimiento sobre la fisiopatología de la hipotermia y el tratamiento de sus complicaciones, resurgiendo así el interés por utilizar la hipotermia en pacientes con TEC grave (escala de Glasgow < 9).

Un estudio randomizado y controlado estudió a 33 pacientes con TEC grave e hipertensión intracraneana que fueron tratados con hipotermia a 34°C por 48 horas o normotermia, el grupo tratado con hipotermia presentó una disminución de la presión intracraneana, un aumento de la presión de perfusión encefálica y una mortalidad significativamente menor al grupo control con normotermia (14). Otro trabajo con 82 pacientes con TEC grave que fueron randomizados a hipotermia a 32-33°C (n=40) por 24 horas o normotermia (n=42) mostró que los tratados con hipotermia presentaron una disminución significativa de la hipertensión intracraneana. A los 3 meses, el grupo tratado tuvo una tendencia a un mejor pronóstico neurológico (15). Un tercer estudio con 46 enfermos con TEC grave que fueron sometidos a hipotermia a 32-33°C por 48 horas mostró resultados similares (16). Por último, un trabajo con 87 pacientes con TEC grave randomizados a hipotermia a 33-35°C (n=43) y normotermia (n=44) mostró una morbimortalidad al año estadísticamente menor para el grupo tratado ($p < 0.05$) (17).

Sin embargo, otros estudios mostraron resultados adversos. Un estudio prospectivo y randomizado con 82 pacientes con TEC grave sometidos a hipotermia (32-33°C) mostró que a los 3 y 6 meses el pronóstico neurológico fue significativamente mejor para el grupo

tratado, pero esta diferencia se perdía a los 12 meses (18). Esto sugiere que probablemente la hipotermia sólo aceleró la recuperación neurológica. Otro estudio con 45 pacientes con TEC grave e hipertensión intracraneana tampoco mostró beneficio en el grupo tratado con hipotermia a 34°C por 48 horas, además, el grupo tratado presentó mayor incidencia de infecciones y de diabetes insípida (19).

Por último, Clifton et al. publicaron un estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado con 392 pacientes con TEC grave, Los enfermos fueron tratados con hipotermia a 33°C por 48 horas, con una ventana terapéutica de 6 horas o normotermia. A los 6 meses, no hubo diferencia estadísticamente significativa en el pronóstico neurológico de ambos grupos (20). En un análisis post hoc se observó un beneficio potencial de la hipotermia en pacientes menores de 45 años que ingresaron hipotérmicos al hospital (21).

Dos metaanálisis recientes han confirmado la ausencia de beneficio de la hipotermia moderada en pacientes con TEC grave (22,23). Sin embargo, algunos autores aún sostienen que esta terapia puede ser beneficiosa (24), entre sus argumentos sostienen que en el trabajo de Clifton et al, el promedio de inicio de la hipotermia por el trauma fue demasiado alto (8 horas), que los pacientes fueron recalentados a las 48 horas independientemente de su presión intracraneana y que hubo una gran diferencia en el tratamiento médico general de los pacientes en los diversos centros.

Es posible que en el futuro se realicen nuevos estudios con hipotermia en pacientes con TEC grave en donde el control de múltiples variables sea más prolijo y la selección de los pacientes más estricta.

Infarto encefálico

Estudios experimentales con animales han mostrado que la hipotermia reduce el tamaño del infarto encefálico y que una temperatura objetivo de 33°C tiene una baja incidencia de complicaciones. Sin embargo, si la hipotermia se inicia tardíamente o se utiliza por un período breve de tiempo es ineficaz (25).

Existen 6 estudios clínicos con un total de 128 pacientes en donde se ha utilizado hipotermia para el tratamiento del infarto encefálico. La mayoría corresponde a pacientes con un infarto extenso del territorio carotídeo. Sin embargo, se utilizaron técnicas de enfriamiento diferentes, con velocidades de inducción y duración de la hipotermia también diferentes, lo que impide llegar a conclusiones (26-31).

Uno de los estudios mostró que los pacientes tratados con hipotermia presentaron una disminución de la presión intracraneana y menor riesgo de fallecer debido a una hernia encefálica (26).

Así, el efecto de la hipotermia en pacientes con infartos encefálicos puede ser dual: neuroprotector y un arma terapéutica en contra de la hipertensión intracraneana debido al edema maligno de los infartos extensos. Por último, se ha postulado que la hipotermia puede aumentar la ventana terapéutica para el uso de trombolíticos (32). Se esperan estudios que evalúen cada una de estas interrogantes.

Otras indicaciones de hipotermia

Dos estudios experimentales mostraron beneficio de la hipotermia en animales con falla hepática aguda (33,34). Existen 4 trabajos con 5, 9, 14 y 16 pacientes con falla hepática fulminante e hipertensión intracraneana en los cuales se utilizó hipotermia a 33°C para controlar la hipertensión intracraneana antes de realizar el trasplante. En la mayoría de

los pacientes la hipotermia fue eficaz y segura (35-38). Se espera el inicio trabajos bien diseñados (39).

Han sido reportados 7 pacientes con encefalitis tratados con hipotermia, los autores concluyen que esta terapia fue probablemente eficaz (40-42). En meningitis bacteriana sólo ha sido usada en forma experimental y con resultados inciertos (43,44).

La hipotermia en diversos grados ha sido utilizada durante neurocirugía vascular (45,46). Un trabajo con 114 pacientes sometidos a cirugía de aneurismas encefálicos que fueron randomizados a hipotermia (33°C) o normotermia mostró una tendencia a un mejor pronóstico en el grupo con hipotermia (47). Sin embargo, otro estudio reciente, multicéntrico y randomizado con 1000 pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática tratados quirúrgicamente no mostró beneficio de la hipotermia a 33°C durante la cirugía en comparación con normotermia a 36,5°C (48).

Métodos y tecnología para inducir hipotermia

En la actualidad existen diversos métodos para inducir hipotermia en humanos: fármacos antipiréticos, enfriamiento con métodos de conducción y convección superficiales, infusión de sueros fríos, cascos que enfrían selectivamente la cabeza y catéteres intravasculares.

Fármacos antipiréticos

Hasta la fecha no han mostrado eficacia para evitar la fiebre o mantener la normotermia en pacientes con ENC (ver normotermia e hipotermia leve).

Métodos de conducción y convección superficial

Un estudio experimental con voluntarios sometidos a anestesia general comparó diversas técnicas de hipotermia: Por convección superficial con aire y agua fría (ambos eficaces), lavado gástrico con 500 cc de agua fría cada 10 minutos (ineficaz y provocó diarrea), lavado vesical con 300 cc de suero Ringer lactato cada 10 minutos (ineficaz) e inmersión en agua fría (eficaz pero con grandes dificultades prácticas) (49).

Los únicos métodos demostrados eficaces en trabajos bien diseñados fueron los utilizados en los estudios con pacientes con EHI post paro cardíaco extrahospitalario, en ellos se utilizó el enfriamiento externo con las técnicas de convección con aire frío y de conducción con hielo sobre la piel (9,10). Sin embargo, existen objeciones a estas técnicas: el enfriamiento fue lento (0,3-0,9°C/ hora) (9,12), consume mucho tiempo del personal médico y paramédico, es difícil acceder al paciente y el recalentamiento es complejo (12,50).

Recientemente ha sido incorporado al mercado un equipo que se adhiere a la piel del tórax y muslos bilateralmente y que produce hipotermia a través de convección por agua fría (Arctic Sun, Medivance, Inc., Colorado, USA). Su eficacia y seguridad se encuentran en estudio (51).

Infusión intravenosa de sueros fríos

Este método logra rápidamente hipotermia (52). Un trabajo con 22 pacientes reanimados de un paro cardíaco fueron enfriados con suero Ringer lactato a 4°C en una infusión de 30 ml/kg en 30 minutos. Se logró disminuir la temperatura en 1,6°C en 30 minutos sin efectos adversos (12). Otro estudio evaluó el efecto de 2000 cc de cloruro de sodio frío inyectado rápidamente a 17 pacientes que fueron reanimados de un paro cardíaco

extrahospitalario. La temperatura disminuyó en $1,4^{\circ}\text{C}$ a los 30 minutos y no se presentaron complicaciones (53). Debido al gran volumen de suero utilizado en estos estudios, es posible que en futuros trabajos se presenten complicaciones cardíacas.

Un estudio prospectivo con 134 pacientes con diversas ENC utilizó métodos superficiales de inducción de hipotermia asociado al uso de suero fisiológico intravenoso a 4° , en 50 minutos (2340 +/- 890 cc). Se logró un descenso de la temperatura de $2,3^{\circ}\text{C}$ en 30 minutos y de 4°C en 1 hora. No hubo complicaciones médicas, en particular, no hubo edema pulmonar (54).

Cascos para hipotermia selectiva del encéfalo

Este método también se encuentra en investigación. Un estudio reciente utilizó un casco con tecnología desarrollada en la NASA en 8 pacientes con infarto encefálico o TEC. Se comparó la temperatura cerebral (sustancia blanca subcortical frontal) con la sistémica (vesical). La cerebral fue $1,6^{\circ}\text{C}$ más baja que la sistémica, lo que fue estadísticamente significativo. Se requirió de 3,4 horas (rango de 2 a 6 horas) para lograr una temperatura cerebral de 34°C (55). Se esperan resultados de nuevos estudios.

Sistemas de hipotermia intravascular por catéteres

Las ventajas de inducir hipotermia por medio de catéteres intravasculares son su simplicidad y el rápido y eficiente control de la temperatura. Sin embargo, existen algunas consideraciones: estos equipos son caros, requieren de personal entrenado y son de instalación lenta.

Un estudio multicéntrico y randomizado con 296 pacientes con ENC hospitalizados en una UCI comparó la eficacia y seguridad de dos métodos para controlar la fiebre: el

convencional, usando antipiréticos y enfriadores superficiales, y el uso de un catéter intravascular. El grupo tratado con el catéter evitó la fiebre un 64% más que el grupo control ($p < 0.0001$), sin diferencias en las complicaciones médicas (56). Otros dos estudios mostraron resultados similares (57,58).

A continuación describiremos los principios generales de los 3 equipos más frecuentemente utilizados para inducir hipotermia por medio de catéteres.

1. Sistema CoolGard®/Cool Line™ (Alsius Corporation, Irvine, CA)

En diversos estudios ha mostrado ser eficaz y seguro por lo que ha sido aprobado por la “Food and Drug Administration” en Estados Unidos de Norteamérica para el tratamiento adyuvante en la reducción de la fiebre en pacientes con infarto o hemorragia encefálica (59). Hasta la fecha, no ha sido aprobado para inducir hipotermia moderada.

Consiste en un catéter de doble lumen de 8,5 Fr que se instala por una vía central: venas yugular, subclavia o femoral; un equipo de enfriamiento externo (CoolGard 3000), y un sistema que los conecta. Uno de los lúmenes del catéter corresponde a un sistema cerrado con balones instalados coaxialmente a través de los cuales se produce el intercambio de temperatura entre la sangre del paciente y el suero del equipo externo. Se debe recalcar que este suero no ingresa al torrente sanguíneo sino que retorna por el sistema cerrado al equipo externo (59). El segundo lumen se puede utilizar para infundir sueros o drogas al paciente. Existe una variante de este catéter que se utiliza para inducir normotermia, este posee ambos lúmenes pero sólo un balón para la transmisión de calor, a través del otro lumen se dirigen tres vías utilizables como un catéter central clásico de 3 lúmenes.

La instalación del catéter presenta la misma incidencia de complicaciones que otros catéteres centrales. Se recomienda no utilizarlo por más de 7 días y para retirarlo se debe asegurar que los balones estén desinflados (59). Con este equipo se ha logrado una temperatura de 33°C en 3.5 a 6.2 hr (60,61). En un futuro cercano se esperan catéteres más poderosos, capaces de reducir la temperatura en 3 a 4°C por hora (50).

El equipo de enfriamiento externo (CoolGard 3000) recibe continuamente la temperatura corporal del paciente vía un termómetro, el cual frecuentemente se localiza en la vejiga (sonda Foley). Al equipo se le programa la temperatura que debe tener el paciente y dependiendo de la temperatura real de éste, inicia el enfriamiento o recalentamiento. Además, se puede elegir la velocidad del cambio de temperatura, siendo lo más frecuente utilizado, un enfriamiento lo más rápido posible y un recalentamiento lento y controlado.

2. *Sistema Celsius ControlTM (Innercool Therapies, Inc.)*

También ha sido recientemente aprobado por la “Food and Drug Administration” para inducir, mantener y revertir hipotermia leve en pacientes sometidos a neurocirugía u hospitalizados en una UCI.

En general, el sistema funciona en forma similar al CoolGard[®]/Cool LineTM. Algunas diferencias son el diámetro del catéter, que puede ser de 10.7 Fr y 14 Fr, además en el extremo del catéter existe un dispositivo metálico, que si bien permite la rápida transferencia de temperatura, se asocia a una mayor incidencia de trombosis venosa profunda y migración del catéter (62). Con este equipo se puede alcanzar 33°C en 30 a 60 minutos (46).

3. *Sistema Radiant Medical Reprieve™ Endovascular Temperature Therapy System*
(Redwood City, CA)

El catéter se instala por vía femoral y es de 10 Fr, no tiene vías alternativas para la infusión de drogas. También utiliza el principio de traspaso de temperatura por conducción aunque sin el uso de sueros (63). Estudios preliminares en pacientes con infarto al miocardio, neurocirugía e infarto encefálico no ha mostrado complicaciones (64).

Cabe destacar que con excepción de los métodos de inducción de hipotermia por convección con aire frío y conducción con hielo, los otros métodos no han sido evaluados en trabajos bien diseñados. Por otro lado, se debe considerar el uso combinado de estos métodos, por ejemplo, inducir una hipotermia rápida con sueros fríos por vía intravenosa y utilizar catéteres intravenosos para mantener la hipotermia y lograr un recalentamiento lento y controlado.

Recalentamiento

Este período ha sido reconocido como una fase crítica para el pronóstico del paciente (60,61). Un estudio observó que la presión intracraneana puede volver a aumentar durante el recalentamiento, incluso a valores mayores a los previos (26,27). Las complicaciones sistémicas más frecuentes durante el recalentamiento son hipotensión arterial debido a vasodilatación y la aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (61). En base a estas observaciones, en la actualidad la mayoría de los centros prefieren un recalentamiento lento y controlado, por ejemplo 0,1°C por hora. Otros autores recomiendan el recalentamiento rápido (1°C/hora) para pacientes en los cuales no existía riesgo de hipertensión intracraneana (12).

Hipotermia Plus

Estudios experimentales con animales han investigado el uso combinado de hipotermia y un neuroprotector farmacológico, los resultados han sido contradictorios (65). También se ha postulado asociar la hipotermia a trombolíticos farmacológicos para el tratamiento del infarto encefálico. Se debe considerar que la actividad del activador tisular del plasminógeno disminuye un 50% cuando la temperatura baja de 40 a 30°C (66). Un estudio con 9 pacientes tratados con hipotermia después de trombólisis intravenosa o intraarterial mostró una mortalidad de 33% y una escala de Rankin modificado de 3.1+/-2.3 a los 3 meses (28). Por último, se ha asociado la hipotermia a craniectomía descompresiva en pacientes con infarto maligno de la arteria cerebral media. Un estudio prospectivo y randomizado con 25 pacientes con un infarto supratentorial extenso mostró que la terapia combinada (hipotermia a 35°C) no presentó más complicaciones (67).

Conclusiones

La investigación básica y clínica sobre los efectos terapéuticos de la hipotermia han comenzado a cambiar nuestra práctica médica, siendo el paradigma el paro cardiovascular extrahospitalario recuperado. Si bien es cierto que en pacientes con TEC grave, el estudio fase III no mostró beneficio de la hipotermia, se esperan futuros trabajos en los cuales se cumplan criterios más estrictos de hipotermia. En otras ENC la hipotermia ha mostrado que no es peligrosa y futuros estudios bien diseñados, muchos de ellos ya planeados, deberán mostrar su eficacia.

Por otro lado, se deben contestar varias interrogantes para cada una de las ENC: cuál es la temperatura ideal, cuáles son la velocidad de inducción y de recalentamiento óptimas y cuánto tiempo debe estar el paciente en hipotermia.

Por último, la tecnología aplicada para la inducción de hipotermia es muy diversa, estudios bien diseñados deben comparar su eficacia y seguridad.

Referencias

1. Mellado P, Aleu A, Steiner T. Hipotermia en el Neurointensivo. Primera Parte: Bases Fisiológicas y Fisiopatología. Cuad Neurol. 2006. En prensa.
2. Sulter G, Elting JW, Maurits N, Luyckx GJ, De Keyser J. Acetylsalicylic acid and acetaminophen to combat elevated body temperature in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 17: 118-122.
3. Kasner SE, Wein T, Piriyaawat P, Villar-Cordova CE, Chalela JA, Krieger DW, et al. Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke: A randomized clinical trial. *Stroke.* 2002; 33: 130-135.
4. Mayer S, Commichau C, Scarneas N, Presciutti M, Bates J, Copeland D. Clinical trial of an aircirculating cooling blanket for fever control in critically ill neurologic patients. *Neurology.* 2001; 56: 292-298.
5. 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.
6. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation.* 2003; 108: 118-121.
7. 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.* Humana Press. Totowa. 2004: 17-38.
8. Maramattom BV, Wijdicks EFM. Postresuscitation Encephalopathy: Current Views, Management, and Prognostication. *The Neurologist.* 2005; 11: 234-243.
9. 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.

10. 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.
11. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med.* 2005; 33: 414-418.
12. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine. A Review. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2041-2051.
13. Levy EI, Marion DW. Management of traumatic brain injury with moderate hypothermia. En: Maier CM, Steinberg GK. (eds). *Hypothermia and cerebral ischemia: Mechanisms and clinical applications.* Humana Press. Totowa. 2004: 119-143.
14. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, Sugimoto T. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg.* 1993; 79: 363-368.
15. Marion DW, Obrist WD, Carlier PM, Penrod LE, Darby JM. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. *J Neurosurg.* 1993; 79: 354-362.
16. Clifton GL, Allen S, Barrodale, Plenger P, Berry J, Koch S, et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma.* 1993; 10: 263-271.
17. 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: 546-549.
18. Marion DW, Penrod 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: 540-546.
19. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, Nakajima Y, Hashiguchi N, Fujimi S, et al. A multicentric 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: 50-54.
20. 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: 556-563.
21. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR Jr, et al. Hypothermia on admission in patients with severe brain injury. *J Neurotrauma.* 2002; 19: 293-301.

22. Harris OA, Colford JM, Good MC, Matz PG. The role of hypothermia in the management of severe brain injury: a metaanalysis. *Arch Neurol.* 2002; 59: 1077-1083.
23. Alderson P, Gadkary C, Signorini DF. Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006: Issue 1.
24. Sahuquillo J, Mena MP, Vilalta A, Poca MA. Moderate hypothermia in the management of severe traumatic brain injury: a good idea proved ineffective? *Curr Pharm Des.* 2004; 10: 2193-3004.
25. Maier CM. Mild hypothermia in experimental focal cerebral ischemia. En: Maier CM, Steinberg GK. (eds). *Hypothermia and cerebral ischemia: Mechanisms and clinical applications.* Humana Press. Totowa. 2004: 39-63.
26. Schwab S, Schwarz S, Aschoff A, Keller E, Hacke W. Moderate hypothermia and brain temperature in patients with severe middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochir.* 1998; 71: S131-S134.
27. 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.
28. 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: 1847-1854.
29. Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, Schwab S. Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke.* 2002; 33: 1584-1588.
30. De Georgia M, Krieger D, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, Davis SM, et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): A feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology.* 2004; 63: 312-317.
31. Correia M, Silva M, Veloso M. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006: Issue 1.
32. Lyden PD, Krieger D, Yenari M, Dietrich WD. Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Inter J Stroke.* 2006; 1: 9-19.
33. Rose C, Michalak A, Pannunzio M, Chatauret N, Rambaldi A, Butterworth RF. Mild hypothermia delays the onset of coma and prevents brain edema and extracellular brain glutamate accumulation in rats with liver failure. *Hepatology.* 2000; 31: 872-877.

34. Cordoba J, Crespin J, Gottstein J, Blei AT. Mild hypothermia modifies ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis. *Gastroenterology*. 1999; 116: 686-693.
35. Jalan R, Damink SW, Deutz NE, Lee A, Hayes PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet*. 1999; 354: 1164-1168.
36. Roberts DR, Manas D. Induced hypothermia in the management of cerebral oedema secondary to fulminant liver failure. *Clin Transplant*. 1999; 13: 545-547.
37. Jalan R, Olde Damink SWM, Deutz NEP, Davies NA, Garden OJ, Madhavan KK, et al. Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation*. 2003; 75: 2034-2039.
38. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Hayes PC, Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1338-1346.
39. Vaquero J, Rose C, Butterworth RF. Keeping cool in acute liver failure: Rationale for the use of mild hypothermia. *Journal of Hepatology*. 2005; 43: 1067-1077
40. Takata T, Hirakawa M, Sakurai M, Kanazawa I. Fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis: Successful treatment with hypothermia. *J Neurol Sci*. 1999; 165: 94-97.
41. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T, Ito S, Nakajima S, Nezu A, Mori M. Hypothetical pathophysiology of acute encephalopathy and encephalitis related to influenza virus infection and hypothermia therapy. *Pediatr Int*. 2000; 42: 197-203.
42. Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Haginoya K, Tanaka Y, Kayaba J, Kato T, et al. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy. *Brain Dev*. 2000; 22: 373-377.
43. Angstwurm K, Reuss S, Freyer D, Arnold G, Dirnagl U, Schumann RR, Weber JR. Induced hypothermia in experimental pneumococcal meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000; 20: 834-838.
44. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Zingarelli B, Xue V, Zemlan F. Modulation of nuclear factor kappa-B activation and decreased markers of neurological injury associated with hypothermic therapy in experimental bacterial meningitis. *Crit Care Med*. 2002; 30: 2553-2559.
45. Steinberg GK, Grant G, Yoon E. Deliberate hypothermia. En: Andrews RJ. (ed). *Intraoperative Neuroprotection*. Williams and Wilkins. Baltimore. 1995: 65-85.

46. Bell-Stephens TE, Jaffe RA, Steinberg GK. Intraoperative and intensive care management of the patient undergoing mild hypothermia. En: Maier CM, Steinberg GK. (eds). *Hypothermia and Cerebral Ischemia: Mechanisms and Clinical Applications*. Humana Press. Totowa. 2004: 103-118.
47. Hindman BJ, Todd MM, Gelb AW, Loftus CM, Craen RA, Schubert A, et al. Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial. *Neurosurgery*. 1999; 44: 23-32.
48. 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: 135-145.
49. Plattner O, Kurz A, Sessler DI, Ikeda T, Christensen R, Marder D, Clough D. Efficacy of intraoperative cooling methods. *Anesthesiology*. 1997; 87: 1089-1095.
50. Schwab S, Kollmar R. Rise of the machines controlling the body temperature of critically ill patients by endovascular catheters. *Neurocrit Care*. 2004; 2: 127-130.
51. Mayer S. Surface cooling for fever control in brain-injured patients. *Crit Care Med*. 2005; 33: 1891-1895.
52. Rajek A, Greif R, Sessler DI, Baumgardner J, Laciny S, Bastanmehr H. Core cooling by central venous infusion of ice-cold (4 degrees C and 20 degrees C) fluid: isolation of core and peripheral thermal compartments. *Anesthesiology*. 2000; 93: 629-637.
53. Kim F, Olsufka M, Carlbom D, Deem S, Longstreth WT Jr, Hanrahan M, et al. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2005; 112: 715-719.
54. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes AR. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2744-2751.
55. Wang H, Olivero W, Lanzino G, Elkins W, Rose J, Honings D, et al. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg*. 2004; 100: 272-277.
56. Marion DW. Controlled normothermia in neurologic intensive care. *Crit Care Med*. 2004; 32 (S): S43-S45.
57. Schmutzhard E, Engelhardt K, Beer R, Brossner G, Pfausler B, Spiss H, et al. Safety and efficacy of a novel intravascular cooling device to control body temperature in neurologic intensive care patients: a prospective pilot study. *Crit Care Med*. 2002; 30: 2481-2488.

58. Badjatia N, O'Donnell J, Baker J, Huang D, Ayata C, Greer DM, et al. Achieving normothermia in febrile subarachnoid hemorrhage patients: feasibility and safety of a novel intravascular cooling catheter. *Neurocrit Care*. 2004; 1: 145-156.
59. Aiyagari V, Diringner MN. CoolGard/Cool Line™ Catheter System. *Neurocrit Care*. 2004; 2: 209-212.
60. Steiner T, Friede T, Aschoff A, Schellinger, PD, Schwab S, Hacke W. Effect and feasibility of controlled rewarming after moderate hypothermia in stroke patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *Stroke*. 2001; 32: 2833-2835.
61. Steiner T, Meisel F, Mayer SA. Complications of rewarming. En: Mayer S, Sessler DI. (Eds). *Therapeutic Hypothermia*. Marcel Decker. New York. 2005: 211-227.
62. Badjatia N. Celsius Control™ System. *Neurocrit Care*. 2004; 2: 201-204.
63. Krieger DW. Radiant Medical Reprieve™ Endovascular Temperature Therapy System. *Neurocrit Care*. 2004; 1: 205-208.
64. Doufas AG, Akca O, Barry A, Petrusca DA, Suleman MI, Morioka N, et al. Initial experience with a novel heat-exchanging catheter in neurosurgical patients. *Anesth Analg*. 2002; 95: 1752–1756.
65. Tong DC, Yenari MA. Combination therapy with hypothermia and pharmaceuticals for the treatment of acute cerebral ischemia. En: Maier CM, Steinberg GK. (eds). *Hypothermia and Cerebral Ischemia: Mechanisms and Clinical Applications*. Humana Press. Totowa. 2004: 93-102.
66. Schwarzenberg H, Muller-Hulsbeck S, Brossman J, Gluer CC, Bruhn HD, Heller M. Hyperthermic fibrinolysis with rt-PA: in vitro results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1998; 21: 142–145.
67. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J. Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21: 79–85.