

Hipotermia terapéutica en la lesión traumática cerebral

Hernando Raphael Alvis-Miranda¹, Gabriel Alcalá-Cerra², Willem Calderon-Miranda³, Luis Rafael Moscote-Salazar¹

¹ Médico, Grupo de Investigación en Ciencias de la Salud y Neurociencias. Universidad de Cartagena, Colombia.

² Neurocirujano, Grupo de Investigación en Ciencias de la Salud y Neurociencias. Universidad de Cartagena, Colombia.

³ Médico, Grupo de Investigación en Ciencias de la Salud y Neurociencias. Universidad del Magdalena, Colombia.

Rev. Chil. Neurocirugía 41: 83-88, 2015

Resumen

El trauma craneoencefálico severo es una causa importante de mortalidad en pacientes jóvenes a nivel internacional. La hipertensión intracraneal es la causa de más del 80% de los pacientes con lesión traumática cerebral. Al presentar una traumática secundaria, se inician una serie de mecanismos metabólicos que incrementan la lesión al tejido cerebral, la inducción de hipotermia ha demostrado que puede alterar el curso natural del proceso patológico. Los fundamentos biológicos apuntan a que la hipotermia puede tener un potencial beneficio, aunque algunas publicaciones no han demostrado mejoría, es claro que en un grupo de pacientes principalmente jóvenes, la hipotermia temprana puede ser beneficiosa. Presentamos una práctica revisión de la literatura sobre esta temática.

Palabras clave: Hipotermia, lesión traumática cerebral, hipertensión intracraneal.

Abstract

The severe head trauma is a major cause of mortality in young patients worldwide. Intracranial hypertension is the cause of more than 80% of patients with traumatic brain injury. When a traumatic secondary presenter, begin a series of mechanisms that increase metabolic injury to brain tissue, induction of hypothermia has been shown to alter the natural course of the disease process. The biological foundations suggest that hypothermia may have a potential benefit, although some publications have not shown improvement, it is clear that in a group of mostly young patients, early hypothermia may be beneficial. We present a practical review of the literature on this subject.

Key words: Hypothermia, traumatic brain injury, intracranial hypertension.

Introducción

La morbilidad y mortalidad debidas a lesiones traumáticas en general, son reconocidas como un problema de salud severo, y en constante desarrollo, estas lesiones se encuentran entre las causas líderes de muerte, ocurre en todas las regiones, afectando personas de todas las edades y estratos sociales¹. La lesión traumática cerebral (TBI) es un problema de salud mundial², de acuerdo a las predicciones, el

neurotrauma seguirá representando un número creciente de muertes a nivel mundial para el 2020³.

Entre las lesiones secundarias a la TBI se incluyen, el incremento de la presión intracraneana (HIC), liberación de mediadores proinflamatorios y radicales libres, disminución del flujo sanguíneo cerebral debido a hipotensión sistémica y la hipoxia, todos son factores de riesgo reconocidos de pobre resultado (poor outcomes)^{4,5}.

Una terapia potencial que mejora el

pronóstico en poblaciones de pacientes específicas es la hipotermia terapéutica (HT)⁶⁻¹⁰. La hipotermia ha sido usada terapéuticamente por siglos^{11,12}, y ha sido estudiada ampliamente en TBI¹³⁻²⁵, como estrategia para mejorar los resultados neurológicos posterior al evento traumático², sin embargo, es uno de los pocos tópicos que ha causado tal debate y ausencia de consenso sobre su rol en este tipo de lesiones²⁶. Aunque hay mucha información respecto a la fisiopatología de la TBI^{27,28}, aún no se ha

alcanzado el traspaso satisfactorio de las intervenciones terapéuticas observadas como promisorias en modelos animales, a la práctica clínica²⁹.

La HT, actualmente está recomendada por la Sociedad Americana del corazón (AHA), como tratamiento neuroprotector en el post paro cardiaco^{12,30}. En teoría está indicada para el tratamiento de las complicaciones asociadas a la TBI tales como hipertensión intracraneana (> 20 mm Hg) y el *status epilepticus*³¹, pero no se considera como primera línea de tratamiento para la TBI en USA, sin embargo, está en uso para TBI en 47% de los centros de neurotrauma de Japón³².

El objetivo de esta revisión es presentar los aspectos generales de la hipotermia terapéutica y análisis su potencial efecto para el manejo de los pacientes con lesión traumática cerebral.

Definición

La HT es una modalidad de tratamiento conducida por el médico con el objetivo de disminuir la temperatura central¹². Hipotermia se define como una temperatura corporal por debajo de 35° C (95° F). Se puede clasificar por su severidad en varios grupos³⁴:

- Hipotermia leve: 32 a 34° C.
- Hipotermia moderada: 28 a 31,9° C.
- Hipotermia intensa: 11 a 28° C.
- Hipotermia profunda: 6 - 10 °C.
- Hipotermia ultraprofunda: ≤ .5 °C.

Historia

El uso de la hipotermia fue descrito por los antiguos egipcios, griegos y romanos. Hipócrates aconsejaba cubrir con hielo y nieve en heridas con mala cicatrización para reducir las pérdidas sanguíneas. Galeno también describió algunos usos de la hipotermia.

En la década de los 50, se realizaron varios estudios acerca de los efectos fisiológicos de la hipotermia en humanos, en entre las décadas 50-60, se realizaron series de casos y estudios experimentales con hipotermia moderada o profunda, hasta este momento ningún ensayo clínico aleatorizado. En 1972 Robert Boyle, James Curie en 1798 y posteriormente William Osler intentaron usar la hipotermia en el tratamiento de la fiebre tifoidea, sumergiendo al paciente en agua de mar y

salmuera helada. Osler reportó una reducción del 17% de las muertes de sus pacientes en el Hospital Johns Hopkins³³. En 1814, el cirujano general de Napoleón Bonaparte, Baron Larrey, describió que los soldados heridos que eran puestos cerca a las fogatas morían primero que aquellos que no eran recalentados³⁴. El primer intento de refrigeración general se hizo en 28 de Noviembre de 1938^{35,36}. El efecto benéfico potencial de la HT en el tratamiento de la lesión traumática cerebral se ha reportado desde mediados de 1940³⁶. Durante la Segunda Guerra Mundial, los Nazi condujeron estudios en hombres judíos, para simular las condiciones que sufrían la armada y los pilotos caídos durante el tiempo de guerra, con los objetivos de determinar la causa de muerte por hipotermia (cardíaca o metabólica), para establecer la temperatura exacta a la cual la muerte ocurría, determinar los mejores métodos de resucitación, y determinar el tipo de ropa protectora más adecuada³⁷⁻³⁹. Posteriormente con los trabajos de Bigelow, se usó la hipotermia intracquirúrgica desde 1950⁴⁰. Quizá, la más importante enseñanza de la historia de la HT es que no sólo se trata de reducir el metabolismo, que la HT leve, es suficiente, que siempre es necesario el cuidado intensivo en estos pacientes, y que se necesita la implementación de estrategias.

Mecanismo de acción

Para facilitar el uso de la HT en poblaciones específicas con TBI es importante la comprensión no sólo de los mecanismos de lesión secundaria en los que media la HT, sino también los mecanismos potencialmente reparadores que pueden ser regulados por la hipotermia^{41,42}.

La HT reduce el daño histopatológico causado derivado de la lesión cerebral, al mediar múltiples y específicos mecanismos de la lesión secundaria producto del TBI, tales como el incremento de la presión intracraneana y la inflamación^{9,13,31,43-45}, pero los mecanismos exactos por los cuales la HT tiene efectos benéficos son desconocidos.

Antes de 1990 se consideraba que la neuroprotección mediada por la HT era debida a la reducción del metabolismo cerebral¹³. A pesar de que tal reducción sí existe, hay otros mecanismos neu-

roprotectores de la HT. AL disminuir la temperatura central, lo hace la tasa metabólica, y a su vez el consumo de oxígeno y glucosa, disminuye también la producción de dióxido de carbono, hecho que, al interrumpirse o limitarse la entrega de oxígeno, puede ayudar a prevenir o mejorar la lesión⁴⁶. Los niveles de electrolitos se afectan debido a disfunción tubular o por el movimiento de fluido entre los espacios intra y extracelular. A pesar de que la HT parece bloquear las vías apoptóticas en estadios iniciales, hay una pequeña ventana terapéutica por la que la HT puede afectar este proceso⁴⁷. También la HT disminuye o mejora la lesión producida por la neurotransmisión excitatoria.

La evidencia experimental sugiere que la HT disminuye la PIC al modular las reacciones inflamatorias, al disminuir la rata metabólica cerebral, las descargas epilépticas y la producción de especies reactivas de oxígeno⁴⁸⁻⁵¹.

Desafortunadamente, tales beneficios teóricos permanecen en los estudios clínicos como inconclusivos².

Metodología para aplicación de la hipotermia

Hay tres fases comúnmente reconocidas en el manejo de la hipotermia: Inducción, mantenimiento y recalentamiento. El objetivo de la fase de inducción es reducir la temperatura tan rápido como sea posible. En la TBI, la evidencia clínica indica que el rango de temperatura asociado a mejores outcomes parece ser de 32-35 °C^{45,47}. Es preferible llegar a la fase de mantenimiento rápidamente, porque la fase de inducción se puede asociar con efectos secundarios inmediatos tales como desordenes electrolíticos, hiperglicemia y temblor⁵², por ello se requiere monitoreo continuo de la ventilación, de la tensión arterial, sedación, glicemia y de los electrolitos.

Hay varios métodos para la inducción de la HT⁵²:

Enfriamiento superficial con aire: métodos tradicionales como la exposición de la piel al aire, que puede combinarse con baños de esponja son efectivos, las mantas de enfriamiento con circulación de aire las hay disponibles.

Enfriamiento superficial con fluidos: aquí se incluyen las bolsas de hielo, almohadillas o trajes con mantas de enfriamiento con circulación de aire,

también almohadillas con circulación de agua recubiertas de hidrogel.

Enfriamiento central: su usan fluidos enfriados con hielo en infusión. También se usan dispositivos más invasivos como catéteres intravasculares con balones llenos de solución salina fría o con componentes metálicos fríos y los medicamentos antipiréticos.

Se alcanza más rápidamente la temperatura deseada combinando métodos⁵². En la fase de mantenimiento, se debe controlar con precisión la temperatura central, para mantener la estabilidad del paciente. Una vez en esta etapa, se deben tomar las medidas de precaución contra efectos colaterales de la HT, como las infecciones nosocomiales, o las úlceras por presión, más aún si la terapia será por tiempo prolongado.

La fase de recalentamiento involucra el incremento lento de la temperatura a rangos normales. Debe ser lento para:

- Minimizar las alteraciones electro-líticas producto del movimiento de líquido entre los compartimientos intra y extracelular.
- Reducir la insulinosensibilidad y el riesgo de hipoglicemia en el caso de estar recibiendo insulina el paciente⁵³.
- Prevenir la exacerbación de los mecanismos de injuria en el cerebro lesionado producto del rápido recalentamiento.
- Minimizar el grado de vasodilatación por calentamiento con el objetivo de mantener la tensión arterial y la presión de perfusión cerebral.

Es muy común que después de la fase de recalentamiento se produzca hipertermia. Hay que mantener normotermia, debido a que la fiebre se asocia independientemente con outcomes adversos en distintas formas de lesión cerebral^{52,54-56}.

Muy fácilmente ocurren tras la TBI, la crisis energética y la degradación de fosfolípidos en el tejido perilesional. Se ha demostrado mediante estudios de microdialisis en pacientes con TBI severo que la HT leve protege mejor a los tejidos perilesionales que al tejido cerebral normal, al disminuir las relaciones lactato/glucosa, lactato/piruvato y los niveles de glicerol en tales zonas⁵⁷.

Al parecer, una alta temperatura cerebral parece no alterar la neuroquímica de los sustratos y la entrega de oxígeno

no permanece adecuada⁵⁸, sin embargo, se ha visto que en pacientes críticamente enfermos que se someten a hipotermia tienen menor relación glutamato y lactato/piruvato, indicando que la hipotermia también puede participar. En un modelo animal de TBI leve se observó que la hipertermia a 39 °C durante 15 minutos antes de ocurrir la lesión exacerbaba la patología de la lesión, haciendo que la TBI leve fuese vulnerable a procesos cerebrovasculares y metabólicos agudos, como el incremento del glutamato extracelular, de los niveles de calcio intracelular, de disrupción de la barrera hematoencefálica y de incremento en la inflamación⁵⁹.

La hipotermia reduce el metabolismo cerebral durante el estrés, reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios, atenúa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica⁶⁰.

Complicaciones

La hipotermia puede llevar a diversas complicaciones, entre ellas aumento en el riesgo de infecciones, alteraciones electrolíticas como hipocalemia, hipercalemia, aumento del tiempo de coagulación, trombopenia, neutropenia, insuficiencia renal aguda, sepsis, disminución del pulso, disminución del gasto cardíaco, hipoventilación, depresión del SNC, hiporreflexia o arreflexia, bradicardia, fibrilación auricular, edema agudo de pulmón, fibrilación ventricular y hasta asistolia.

Es importante recalcar que muchas de estas complicaciones solo aparecen en casos de hipotermia severa, algunas se han documentado en hipotermia moderada, por lo cual, la recomendación actual es el uso de la hipotermia leve.

Evidencia

Los efectos neuroprotectores de la HT en lesiones aisladas, más a menudo TBI o en lesión de médula espinal han producido resultados conflictivos (mortalidad y outcome funcional) en los ensayos clínicos^{61,62}. Una explicación parcial de tales resultados conflictivos deriva de los diferentes diseños metodológicos usados en los ensayos clínicos, básicamente estos estudios pueden dividirse en aquellos en los que la HT

fue usada para tratar la HIC o en estudios en los que la HT tenía por objetivo actuar como neuroprotector al mediar el cese de la cascada bioquímica e inflamatoria producto de la lesión⁶², por lo que comparaciones entre estos estudios terminan en controversia. Específicamente en TBI, Harris et al⁶³ en su metanálisis sobre el rol de la HT en el manejo de la BTI severa no reportaron beneficio alguno, más aún, Clifton et al⁶⁴ reportaron un efecto negativo sobre el outcome de pacientes con la misma severidad de TBI. Polderman et al⁶⁵ demostraron la efectividad de la HT para el tratamiento de la hipertensión intracraneal en pacientes con TBI severo. En su metanálisis, Peterson et al⁶⁶ reportaron una reducción estadísticamente significativa en mortalidad y un incremento de outcomes neurológicos favorables, los beneficios fueron más grandes en la HT mantenida por más de 48 horas, sin embargo, el incremento del riesgo de desarrollar neumonía opaca los hallazgos favorables. Hutchinson et al⁶⁷ en su estudio multicéntrico internacional demostraron que en niños con TBI severo, la HT iniciada dentro de las 8 horas siguientes al evento lesivo y que se continua por 24 horas no mejora el outcome neurológico, e incluso, puede aumentar la mortalidad. También se ha demostrado la no efectividad de sistemas de enfriamiento selectivo para lograr los gradientes de temperatura deseados⁶⁸.

Hallazgos como estos son los que generan la controversia, especialmente porque hay evidencia de peso que muestra beneficios de la HT en modelos animales^{13,69}, y los estudios clínicos en humanos han mostrado el impacto benéfico de la HT al reducir la PIC, uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la TBI^{26,70,71}.

Georgiou et al⁷² en su metanálisis sobre el efecto de la HT iniciada inmediatamente al ingreso, en la mortalidad y los outcomes neurológicos en pacientes con TBI reportaron la asociación de la HT con alteraciones cerebrovasculares en la fase de recalentamiento, y no identificaron beneficios sobre la mortalidad o morbilidad neurológica⁷².

En un estudio de 37 pacientes con TBI severo admitidos a UCI, Childs et al⁶⁶ monitorizaron el comportamiento de la temperatura cerebral con respecto a supervivencia. Los resultados sustentan la generalizada visión de que un incremento temprano en la tempera-

tura de pacientes con TBI puede estar asociado a pobre pronóstico, pero también sugiere un incremento del riesgo de muerte cuando la temperatura está persistentemente por debajo de lo "normal" durante las primeras 48 h.

El ensayo clínico aleatorizado 'National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II' (NABIS II trial)⁴¹ no demostró efecto benéfico en el uso temprano de la HT en pacientes con TBI, sin embargo, un punto interesante a considerar es el hecho de que se indujo el recalentamiento muy tempranamente, probablemente

te incrementando la PIC y empeorando los outcomes²².

Actualmente siguen en curso algunos estudios, como el ensayo europeo 'EUROTHERM' (ISRCTN34555414)⁷³, el Prophylactic Hypothermia Trial to Lessen Traumatic Brain Injury (POLAR-RCT; NCT00987688).

De acuerdo a lo emitido por las guías de la Brain Trauma Foundation/American Association of Neurological Surgeons, el uso opcional y cauteloso de HT en adultos con TBI es una recomendación nivel III⁵.

Conclusiones

La mayoría de la evidencia de los efectos neuroprotectores de la HT leve a moderada deriva de investigación con modelos animales, su rol clínico es aún indefinido, se necesitan estudios en humanos para poder clarificar su efecto terapéutico actual⁶¹.

Recibido: 2 de octubre de 2014

Aceptado: 27 de noviembre de 2014

Bibliografía

- Hyder AA, Aggarwal A. The increasing burden of injuries in Eastern Europe and Eurasia: making the case for safety investments. *Health Policy* 2009; 89: 1-13.
- Bukur M, Kurtovic S, Berry C, Tanios M, Ley EJ, Salim A. Pre-hospital hypothermia is not associated with increased survival after traumatic brain injury. *J Surg Res* 2012; 175: 24-29.
- Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
- Enríquez P, Bullock R. Molecular and cellular mechanisms in the pathophysiology of severe head injury. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2131-2143.
- Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1: S21-5.
- 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.
- Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulseay TC, Bass WT, Kaufman DA, Horgan MJ, Languani S, Bhatia JJ, Givelichian LM, Sankaran K, Yager JY. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 11-17.
- Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Müllner M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33: 414-418.
- Marion D, Bullock MR. Current and future role of therapeutic hypothermia. *J Neurotrauma* 2009; 26: 455-467.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 1574-1584.
- Varon J, Sternbach GL. Cardiopulmonary resuscitation: lessons from the past. *J Emerg Med* n.d.; 9: 503-507.
- Alzaga AG, Cerdan M, Varon J. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2006; 70: 369-380.
- Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008; 371: 1955-1969.
- Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, Yamaguchi S, Ishikawa K, Shigemori M. Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism. *Neurosurgery* 2007; 61: 256-265; discussion 265-266.
- Hachimi-Idrissi S, Huyghens L. Therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in children: to cool or not to cool? *Resuscitation* 2008; 79: 185-186.
- Christian E, Zada G, Sung G, Giannotta SL. A review of selective hypothermia in the management of traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2008; 25: E9.
- Abate MG, Cadore B, Citerio G. Hypothermia in adult neurocritical patients: a very hot" strategy not to be hibernated yet! *Minerva Anestesiol* 2008; 74: 425-430.
- Clifton GL. Is keeping cool still hot? An update on hypothermia in brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 116-119.
- Honeybul S, Ho K, Lind C, Gillett G. Hypothermia in patients with brain injury: the way forward? *Lancet Neurol* 2011; 10: 405-6; author reply 406-407.
- Lee H-C, Chuang H-C, Cho D-Y, Cheng K-F, Lin P-H, Chen C-C. Applying cerebral hypothermia and brain oxygen monitoring in treating severe traumatic brain injury. *World Neurosurg* 2010; 74: 654-660.
- Nichol AD, Trapani T, Murray L, Vallance S, Cooper DJ. Hypothermia in patients with brain injury: the way forward? *Lancet Neurol* 2011; 10: 405; author reply 406-407.
- Polderman KH, Andrews PJD. Hypothermia in patients with brain injury: the way forward? *Lancet Neurol* 2011; 10: 404-5; author reply 406-407.
- Potapov A. Applying cerebral hypothermia and brain oxygen monitoring in treating severe traumatic brain injury: a preliminary study. *World Neurosurg* 2010; 74: 259-260.
- Schibler A, Humphreys S. Increased brain tissue oxygen tension in children with traumatic brain injury using temperature-corrected guided ventilation during prophylactic hypothermia. *Crit Care Resusc* 2012; 14: 20-24.

25. Takeuchi S, Nawashiro H, Otani N. Hypothermia in patients with brain injury: the way forward? *Lancet Neurol* 2011; 10: 404; author reply 406-407.
26. Rubiano AM, Sánchez AI, Estebanez G, Peitzman A, Sperry J, Puyana JC. The effect of admission spontaneous hypothermia on patients with severe traumatic brain injury. *Injury* 2012.
27. Bigler ED, Maxwell WL. Neuroimaging and neuropathology of TBI. *Neuro Rehabilitation* 2011; 28: 63-74.
28. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 133-150.
29. Maas AIR, Roozenbeek B, Manley GT. Clinical trials in traumatic brain injury: past experience and current developments. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 115-126.
30. Part 7.5: Postresuscitation Support. *Circulation* 2005; 112 :IV-84-IV-88.
31. Jiang J-Y, Xu W, Li W-P, Gao G-Y, Bao Y-H, Liang Y-M, Luo Q-Z. 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: 771-776.
32. Suehiro E, Fujisawa H, Koizumi H, Yoneda H, Ishihara H, Nomura S, Kajiwara K, Fujii M, Suzuki M. Survey of current neurotrauma treatment practice in Japan. *World Neurosurg* n.d.; 75: 563-568.
33. Osler W. The cold-bath treatment of Typhoid fever. *Medical News Philadelphia* 1892.
34. Cushing J. *Memoirs of Military Surgery, and Campaigns of the French Armies, on the Rhine, in Corsica, Catalonia, Egypt, and Syria; at Boulogne, Ulm, and Austerlitz; in Saxony, Prussia, Poland, Spain, and Austria. Memoirs of military surgery and campaigns of the French Armies*, Baltimore: 1814, pp. 156-164.
35. Fay T. Observations on prolonged human refrigeration. *N Y St J Med* 1940; 40: 1351-1354.
36. Fay T. Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma. *Assoc Res Nerv Ment Dis Proc* 1943; 24: 611-619.
37. Tierney E. The Nazi hypothermia experiments: forbidden data? *Anaesthesia* 2005; 60: 413.
38. Post SG. The echo of Nuremberg: Nazi data and ethics. *Journal of Medical Ethics* 1991; 17: 42-44.
39. Pozos R. Nazi hypothermia research: Should the data be used? *Military medical ethics*, n.d., pp. 437-461.
40. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA. General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Ann Surg* 1950; 132: 531-539.
41. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, Janis LS, Wilde E, Taylor P, Harshman K, Conley A, Puccio A, Levin HS, McCauley SR, Bucholz RD, Smith KR, Schmidt JH, Scott JN, Yonas H, Okonkwo DO. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 131-139.
42. Dietrich WD, Atkins CM, Bramlett HM. Protection in animal models of brain and spinal cord injury with mild to moderate hypothermia. *J Neurotrauma* 2009; 26: 301-312.
43. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1: S14-20.
44. Dietrich WD, Bramlett HM. The evidence for hypothermia as a neuroprotectant in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 43-50.
45. Qiu W, Zhang Y, Sheng H, Zhang J, Wang W, Liu W, Chen K, Zhou J, Xu Z. Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. *J Crit Care* 2007; 22: 229-235.
46. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37: S186-202.
47. Moore EM, Nichol AD, Bernard SA, Bellomo R. Therapeutic hypothermia: benefits, mechanisms and potential clinical applications in neurological, cardiac and kidney injury. *Injury* 2011; 42: 843-854.
48. Wang GJ, Deng HY, Maier CM, Sun GH, Yenari MA. Mild hypothermia reduces ICAM-1 expression, neutrophil infiltration and microglia/monocyte accumulation following experimental stroke. *Neuroscience* 2002; 114: 1081-1090.
49. Jiang J-Y, Xu W, Yang P-F, Gao G-Y, Gao Y-G, Liang Y-M, Yin X-L, Zhu C. Marked protection by selective cerebral profound hypothermia after complete cerebral ischemia in primates. *J Neurotrauma* 2006; 23: 1847-1856.
50. Ehrlich MP, McCullough JN, Zhang N, Weisz DJ, Juvonen T, Bodian CA, Griep RB. Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 191-197.
51. Maier CM, Sun GH, Cheng D, Yenari MA, Chan PH, Steinberg GK. Effects of mild hypothermia on superoxide anion production, superoxide dismutase expression, and activity following transient focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis* 2002; 11: 28-42.
52. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009; 37: 1101-1120.
53. Van den Broek MPH, Groenendaal F, Egberts ACG, Rademaker CMA. Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 277-294.
54. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdés I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 729-738.
55. Dietrich WD, Alonso O, Halley M, Busto R. Delayed posttraumatic brain hyperthermia worsens outcome after fluid percussion brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *Neurosurgery* 1996; 38: 533-41; discussion 541.
56. Childs C, Vail A, Leach P, Rainey T, Protheroe R, King A. Brain temperature and outcome after severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2006; 5: 10-14.
57. Wang Q, Li A, Zhi D, Huang H. Effect of mild hypothermia on glucose metabolism and glycerol of brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. *Chin J Traumatol* 2007; 10: 246-249.
58. Spiotta AM, Stiefel MF, Heuer GG, Bloom S, Maloney-Wilensky E, Yang W, Grady MS, Le Roux PD. Brain hyperthermia after traumatic brain injury does not reduce brain oxygen. *Neurosurgery* 2008; 62: 864-72; discussion 872.
59. Sakurai A, Atkins CM, Alonso OF, Bramlett HM, Dietrich WD. Mild hyperthermia worsens the neuropathological damage associated with mild traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 2012; 29: 313-321.
60. Curry P, Viernes D, Sharma D. Perioperative management of traumatic brain injury. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2011; 1: 27-35.
61. Dietrich WD. Therapeutic hypothermia for acute severe spinal cord injury: ready to start large clinical trials?. *Crit Care Med* 2012; 40: 691-692.
62. Tomura S, De Rivero Vaccari JP, Keane RW, Bramlett HM, Dietrich WD. Effects of therapeutic hypothermia on inflammasome signaling after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 1939-1947.
63. Harris OA, Colford JM, Good MC, Matz PG. The role of hypothermia in the management of severe brain injury: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2002; 59: 1077-1083.
64. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, Muizelaar JP, Wagner FC, Marion DW, Luerssen TG, Chesnut RM,

- Schwartz M. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; 344: 556-563.
65. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med* 2004; 30: 556-575.
 66. Peterson K, Carson S, Carney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2008; 25: 62-71.
 67. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, Hébert PC, Barnes MA, Bohn DJ, Dirks PB, Doucette S, Fergusson D, Gottesman R, Joffe AR, Kirpalani HM, Meyer PG, Morris KP, Moher D, Singh RN, Skippen PW. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 2008; 358: 2447-2456.
 68. Harris OA, Muh CR, Surles MC, Pan Y, Rozycki G, Macleod J, Easley K. Discrete cerebral hypothermia in the management of traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2009; 110: 1256-1264.
 69. Sahuquillo J, Vilalta A. Cooling the injured brain: how does moderate hypothermia influence the pathophysiology of traumatic brain injury. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 2310-2322.
 70. Gal R, Cundrle I, Zimova I, Smrcka M. Mild hypothermia therapy for patients with severe brain injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 318-321.
 71. Lavinio A, Timofeev I, Nortje J, Outtrim J, Smielewski P, Gupta A, Hutchinson PJ, Matta BF, Pickard JD, Menon D, Czosnyka M. Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming. *Br J Anaesth* 2007; 99: 237-244.
 72. Georgiou AP, Manara AR. Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review. *Br J Anaesth* 2013.
 73. Andrews PJD, Sinclair HL, Battison CG, Polderman KH, Citerio G, Mascia L, Harris BA, Murray GD, Stocchetti N, Menon DK, Shakur H, De Backer D. European society of intensive care medicine study of therapeutic hypothermia (32-35 °C) for intracranial pressure reduction after traumatic brain injury (the Eurotherm3235Trial). *Trials* 2011; 12:8.

Correspondencia a:

Dr. Luis Rafael Moscote

Grupo de Investigación en Ciencias de la Salud y Neurociencias. Universidad de Cartagena.

E-mail. mineurocirujano@aol.com