



RECOMENDACIONES

Recomendaciones SOCHIMI para el Control Dirigido de la Temperatura en Pacientes Neurocríticos Adultos

Dr. Carlos Romero¹, Dr. Maximiliano Rovegno², EU. Diana Vilches¹, QF. Milka Darlic³, Dr. Danilo Fischer⁴, Dr. Andrés Reccius⁵, EU. Guido López⁶, QF. Daniel Muñoz⁷, Dr. Pablo Hasbún⁵, QF. Nicolás Severino², Dr. Sergio Aguilera⁸, Dr. Cristian Amudio³, Dr. Patricio Bustos⁹, EU. Alexandra Guerra³, Dr. José Ignacio Moretti¹⁰, Dr. José Miguel Montes¹¹.

Resumen: La aplicación terapéutica de hipotermia es un recurso empleado hace varias décadas con la finalidad de limitar el daño secundario o controlar las elevaciones sostenidas y refractarias de la presión intracraneana en pacientes neurocríticos adultos. La evidencia de mayor repercusión clínica proviene fundamentalmente del traumatismo encéfalocraneano y de pacientes post paro cardiorespiratorio. En la actualidad la terminología que expresa mejor el objetivo de la modulación de la temperatura corporal como intervención para mejorar la recuperación funcional es "Control Dirigido de la Temperatura". El Control Dirigido de la Temperatura hace referencia al manejo de la hipertermia, normotermia controlada e hipotermia terapéutica (inducción, mantención y recalentamiento). En atención a la importancia del Control Dirigido de la Temperatura en los pacientes neurocríticos adultos, la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI) conformó un grupo de trabajo interprofesional, constituido por clínicos nacionales de distintos centros asistenciales del país, para desarrollar un documento operativo con sugerencias y recomendaciones prácticas aplicables a nuestra población. Estas sugerencias y recomendaciones se realizaron en base a un análisis estructurado de la evidencia disponible, otras guías publicadas sobre el tema y las opiniones de un grupo de expertos en el cuidado de pacientes neurocríticos.

Palabras clave: hipertermia, normotermia, hipotermia terapéutica, neuroprotección, hipertensión intracraneana, control dirigido de la temperatura.

Abstract: Induced therapeutic hypothermia is a medical resource used since several decades ago to control the increased intracranial pressure or to reduce the secondary damage in adults neurocritical care patients. Most of evidence comes from patients with traumatic brain injury and post cardiac arrest care. Today, target temperature management (TTM) is a more global concept involved hypothermia (including induction, maintenance and rewarming), normothermia and hyperthermia control. TTM consist of modulation of body temperature to improve functional recovery, demands active care, and it has been evolved to a cornerstone for neuroprotection. The Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI) has founded a multi professional task force formed by national health workers coming from different centers across our country to develop a framework consensus in TTM. This consensus included suggestions and recommendations built using a structured analysis of medical evidence, international guidelines and expert opinions to be used in our country.

Key words: hyperthermia, normothermia, therapeutic hypothermia, neuroprotection, intracranial hypertension, target temperature management.

¹Unidad de Pacientes Críticos, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago. ² Departamento de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica, Santiago. ³ Unidad de Pacientes Críticos, Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo, Santiago. ⁴ Unidad de Pacientes Críticos, Clínica Universidad de los Andes, Santiago. ⁵ Centro de Pacientes Críticos, Clínica Las Condes, Santiago. ⁶ Unidad de Pacientes Críticos, Hospital del Trabajador, Santiago. ⁷ Unidad de Pacientes Críticos, Hospital Base de Valdivia. ⁸ Servicio de Neurocirugía, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar. ⁹ Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago. ¹⁰ Servicio de Neurocirugía, Hospital Clínico Mutual de Seguridad, Santiago. ¹¹ Departamento de Pacientes Críticos, Clínica Alemana de Santiago. **Los autores declaran no tener conflicto de intereses.**

INTRODUCCIÓN

La termorregulación es un aspecto esencial en la homeostasis corporal y es lo que ha permitido a la especie humana adaptarse a una amplia diversidad de climas. En condiciones de calor, las glándulas sudoríparas debajo de la piel secretan sudor para disipar el calor por evaporación; sin embargo, el proceso se asocia a pérdida de agua y, en condiciones extremas, puede llevar a la deshidratación. Al mismo tiempo, los músculos piloerectores se relajan para que los folículos no estén erectos y favorecer el flujo de aire sobre la piel, con el consiguiente incremento de la pérdida de calor por convección. Adicionalmente, se produce vasodilatación de las arteriolas, lo que permite un mayor flujo sanguíneo hacia los capilares superficiales de la piel, aumentando la pérdida de calor por convección y conducción. En contraste en condiciones de frío, el organismo deja de secretar sudor y se produce vasoconstricción. En estas circunstancias, los músculos también reciben mensajes del centro termorregulador en el hipotálamo para provocar escalofríos⁽¹⁾.

La reducción terapéutica de la temperatura genera fisiológicamente una disminución del metabolismo cerebral y, por ende, un descenso del consumo de oxígeno y glucosa, lo que lleva a una reducción acoplada del flujo y del volumen sanguíneo cerebral (VSC) y, como consecuencia, a una disminución de la presión intracraneana (PIC). No obstante, la hipotermia también puede modular el daño secundario a través de diferentes vías. En primer lugar, la hipotermia ha demostrado interrumpir la vía apoptótica mediante la inhibición de las caspasas, previniendo la disfunción mitocondrial y reduciendo la sobrecarga de neurotransmisores excitatorios. Por otro lado, interrumpe el secuestro intracelular de calcio secundario a la isquemia-reperfusión y la producción de radicales libres. También se ha demostrado que la hipotermia bloquea la producción de numerosas citoquinas proinflamatorias que podrían exacerbar el daño por isquemia, evita la activación de microtrombosis cerebral, incrementa el umbral convulsivante y es capaz de reducir las interrupciones de la barrera hematoencefálica (BHE), disminuyendo la permeabilidad vascular y limitando la producción de edema cerebral⁽²⁻⁶⁾.

El término “hipotermia terapéutica” se refiere a la reducción intencional y controlada de la temperatura central como parte de una estrategia de manejo de

los pacientes neurocríticos. La hipotermia terapéutica ha sido clasificada como leve (34,0°C-35,9°C), moderada (32,0°C-33,9°C), moderada/profunda (30,0°C-31,9°C) y profunda (30,0°C)⁽⁷⁾. No obstante, la aplicación de esta terminología y clasificación no ha sido consistente en los diferentes estudios realizados y no da cuenta de todos los componentes o fases del proceso de enfriamiento (inducción, mantención y recalentamiento), lo que finalmente determinará el perfil de hipotermia entregado al paciente. En este contexto, un panel de expertos ha propuesto emplear el término “*Targeted Temperature Mangement*” o Control Dirigido de la Temperatura (CDT)⁽⁸⁾. La denominación CDT abarca el espectro: tratamiento de la hipertermia (> 37,5°C), normotermia controlada (36°C - 37°C) e hipotermia terapéutica (32°C - 35°C)^(7,9). La hipotermia terapéutica puede ser aplicada en forma profiláctica como medida de neuroprotección o como parte de un abordaje para la reducción de la PIC.

Al inducir hipotermia, es fundamental conocer los efectos adversos que pueden estar asociados a su aplicación, entre los que se cuentan: producción de escalofríos, disminución en la producción de CO₂, lo que puede generar hipocapnia si no se ajustan los parámetros ventilatorios; resistencia a la insulina que puede aumentar significativamente la glicemia, alteraciones electrolíticas del magnesio, fósforo y potasio; disminución de la frecuencia cardíaca, poliuria que puede ocasionar hipovolemia, hipotensión, coagulopatía, disminución de la tasa de metabolismo hepático de algunas drogas, íleo, elevación de la amilasa y lipasa, aumento de la tasa de infecciones e hipertensión intracraneana (HIC) de rebote^(5,8).

En atención a la importancia del CDT en los pacientes neurocríticos, la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI) consideró relevante el desarrollo de un documento operativo con sugerencias y recomendaciones prácticas aplicables a nuestra realidad.

METODOLOGÍA

En enero de 2019, se conformó un grupo de trabajo interprofesional constituido por clínicos nacionales con experiencia en el manejo de pacientes neurocríticos de distintos centros asistenciales (públicos, privados y universitarios). El desarrollo de las recomendaciones se realizó en base a una serie de preguntas clínicamente relevantes, las que se

Tabla 1. Preguntas clínicas para el desarrollo de las recomendaciones.

1. ¿Por qué es importante evitar y tratar la hipertermia?
2. ¿Cuándo se debe implementar normotermia controlada?
3. ¿Hipotermia profiláctica o solo para el control de la hipertensión intracraneana?
4. ¿Qué métodos de enfriamiento han demostrado ser efectivos y seguros para el control de la temperatura?
5. ¿Dónde se debe medir la temperatura?
6. ¿Son necesarios los cuidados especiales de la piel?
7. ¿La hipotermia terapéutica afecta los resultados de algunos exámenes de laboratorio?
8. ¿Se altera la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos durante la hipotermia terapéutica?
9. ¿Cuánto tiempo debe durar la hipotermia terapéutica?
10. ¿Cuál es la importancia de monitorizar y tratar los escalofríos?

enumeran en la tabla 1.

Las Recomendaciones SOCHIMI sobre el Control Dirigido de la Temperatura en Pacientes Neurocríticos Adultos, se encuentran basadas en un análisis independiente de los estudios clínicos más influyentes publicados en esta área en los últimos 10 años (Enero 2008 – Diciembre 2018). Además, fueron consideradas las conferencias de consenso de la *Neurocritical Care Society* y la *French Intensive Care Society* ^(10,11). Para las conclusiones

definitivas, se incluyeron también los estudios más relevantes publicados durante el año 2019. La calidad de la evidencia fue categorizada según las recomendaciones del *American College of Physician* (Tabla 2) ⁽¹²⁾. Cada recomendación propuesta fue revisada y aprobada por cada miembro del equipo, con la libertad de agregar sugerencias y comentarios, los que fueron incluidos en el documento final. Los miembros del grupo declararon sus conflictos de interés y no se utilizaron aportes de la industria para elaborar ninguna de las recomendaciones (Tabla 3).

1. ¿Por qué es importante evitar y tratar la hipertermia?

La hipertermia tiene una incidencia que puede superar el 90% en pacientes neurocríticos, siendo más común en los casos de traumatismo encéfalo craneano (TEC) y de hemorragia intracerebral ⁽¹³⁾. Se considera como temperatura corporal normal un valor central de 37°C con una variación circadiana de $\pm 0,5^\circ\text{C}$. La temperatura central hace referencia a la medición de la temperatura en el compartimiento compuesto por órganos y tejidos profundos con elevada perfusión cuya temperatura es uniforme. Sin embargo, no existe consenso en la definición de hipertermia, con diferentes umbrales reportados en la literatura: $> 37,6^\circ\text{C}$, 38°C o $38,3^\circ\text{C}$ ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Además, es importante resaltar que existe un gradiente de temperatura entre el cerebro y la temperatura central de entre 0,5 y 2°C. Por otra parte, la tasa metabólica cerebral de oxígeno se encuentra íntimamente ligada a la temperatura y se calcula que por cada 1°C que aumente por sobre su valor normal, el consumo de oxígeno se incrementará un 5 a 7% ⁽¹⁷⁾.

Tabla 2. Sistema de graduación de calidad de la evidencia propuesto por el *American College of Physicians* (ACP).

Calidad de la evidencia	Definición
Evidencia de alta calidad	Estudio(s) clínico(s) aleatorizado(s) sin importantes limitaciones o abrumadora evidencia de estudios observacionales.
Evidencia de moderada calidad	Estudio(s) clínico(s) aleatorizado(s) con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos) o fuerte evidencia de estudios observacionales.
Evidencia de baja calidad	Estudios observacionales o series de casos.

* Adaptado de Qaseem y cols. *Ann Intern Med* 2010;153:194-99 (12).

Tabla 3. Resumen de las Recomendaciones SOCHIMI para el Control Dirigido de la Temperatura en Pacientes Neurocríticos Adultos.

1. ¿Por qué es importante evitar y tratar la hipertermia?

- La hipertermia amplifica la lesión cerebral aguda en los pacientes neurocríticos y se asocia a un incremento en la probabilidad de un mal desenlace clínico (Calidad de la evidencia: Alta).
- Se recomienda evitar una temperatura central mayor de 37,5°C en todos los pacientes neurocríticos adultos (Calidad de la evidencia: Moderada).
- En el período post paro cardiorespiratorio (PCR) se recomienda mantener una temperatura central no mayor a 36°C (Calidad de la evidencia: Alta).
- Se sugiere la administración de antipiréticos de manera profiláctica y no en respuesta a la aparición de hipertermia (Calidad de la evidencia: Baja).

2. ¿Cuándo se debe implementar normotermia controlada?

- Se sugiere considerar la normotermia controlada profiláctica en pacientes con alto riesgo de desarrollar isquemia encefálica o hipertensión intracraneana (HIC) (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda el empleo de normotermia controlada con sistemas avanzados de enfriamiento, de superficie o intravasculares, cuando la administración de antipiréticos sea insuficiente para mantener la temperatura central por debajo de 37,5°C (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda un adecuado monitoreo y un oportuno manejo de los escalofríos durante la aplicación de normotermia controlada (Calidad de la evidencia: Moderada).

3. ¿Hipotermia profiláctica o solo para el control de la hipertensión intracraneana?

- No se recomienda el empleo de hipotermia profiláctica en pacientes con traumatismo encéfalo craneano (TEC) grave (Calidad de la evidencia: Alta).
- Ante un cuadro de HIC refractaria a medidas de primer y segundo nivel, se sugiere considerar el uso de hipotermia terapéutica (32°C-35°C) (Calidad de la evidencia: Moderada).

4. ¿Qué métodos de enfriamiento han demostrado ser efectivos y seguros para el control de la temperatura?

- Para la fase de inducción de normotermia controlada o hipotermia terapéutica intrahospitalaria se recomienda el empleo de solución salina 0,9% refrigerada (4°C), enfriamiento transnasal, equipos de enfriamiento de superficie servocontrolados, dispositivos intravasculares o una combinación de estos métodos con la finalidad de alcanzar la meta de temperatura en el menor tiempo posible (Calidad de la evidencia: Alta).
- De utilizarse bolsas con hielo para acelerar la fase de inducción, se recomienda un monitoreo estricto de la temperatura central con la finalidad de evitar el sobreenfriamiento (< 32°C) (Calidad de la evidencia: Baja).
- El sistema de almohadillas adhesivas recubiertas con hidrogel y los dispositivos intravasculares son los métodos servocontrolados que alcanzan la mayor estabilidad en el control dirigido de la temperatura (CDT) durante las fases de mantención y recalentamiento (Calidad de la evidencia: Alta).
- No se recomienda el empleo de solución salina refrigerada, bolsas con hielo, compresas frías, enfriamiento con ventiladores o mantas con circulación de aire como intervenciones únicas o exclusivas para la fase de mantención de hipotermia terapéutica en pacientes neurocríticos, debido a su menor efectividad y mayor variabilidad para el CDT (Calidad de la evidencia: Moderada).
- En caso de utilizarse una combinación de métodos de enfriamiento que no dispongan de tecnología servocontrolada, se sugiere un monitoreo térmico continuo para evitar oscilaciones peligrosas de la temperatura central (Calidad de la evidencia: Baja).

5. ¿Dónde medir la temperatura?

- Se recomienda la medición continua de la temperatura central en todos los pacientes neurocríticos (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere el monitoreo continuo de la temperatura a nivel vesical dada su exactitud. No obstante, el monitoreo a nivel esofágico puede ser una alternativa válida y de fácil implementación en pacientes sedados e intubados (Calidad de la evidencia: Baja).

6. ¿Son necesarios los cuidados especiales de la piel?

- Se recomienda inspeccionar la piel debajo y alrededor de los dispositivos clínicos, al menos dos veces al día para identificar signos de presión en el tejido circundante. Además, se recomienda usar escalas validadas para la evaluación de riesgo y prevención de lesiones por presión (LPP) (Calidad de la evidencia: Moderada).
- En toda terapia que involucre la aplicación de hielo, se recomienda que la piel quede protegida con una capa que evite su contacto directo con el hielo para prevenir quemaduras. Además, se recomienda evaluar la talla, el dispositivo a usar y los puntos de presión que contenga, a fin de usar apósitos protectores para prevenir el desarrollo de LPP (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere implementar estrategias para prevenir alteraciones de la circulación distal aplicando calor en las extremidades para mejorar su perfusión. Además, se recomienda mantener la piel limpia y seca bajo los dispositivos clínicos (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda realizar cambios de posición del paciente y/o el dispositivo clínico cada 2 a 3 horas para redistribuir la presión y disminuir las fuerzas de cizalla (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda la evaluación diaria para establecer la necesidad de mantener los dispositivos clínicos de normo-hipotermia (Calidad de la evidencia: Baja).

7. ¿La hipotermia terapéutica afecta los resultados de algunos exámenes de laboratorio?

- La hipotermia dependiendo de su magnitud y duración afecta varios exámenes de laboratorio. Los principales cambios reportados son: prolongación en los tiempos de sangría, disminución de la $p\text{CO}_2$, aumento de la $p\text{O}_2$ y pH, saturaciones venosas más altas, disminución de los niveles plasmáticos de potasio, magnesio, calcio y fósforo (Calidad de la evidencia: Alta).
- Los trastornos de la coagulación no se asocian a una mayor mortalidad, por lo que no se recomienda su corrección profiláctica (Calidad de la evidencia: Baja).
- Con la finalidad de homogenizar la comparación de los resultados, se sugiere que cada centro realice una estandarización del análisis y manejo de los gases arteriales: α – Stat vs. pH – Stat (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda el monitoreo plasmático seriado de potasio y magnesio. Durante las fases de inducción y mantenimiento de hipotermia terapéutica se puede tolerar un nivel plasmático de potasio entre 3,0 y 3,5 mEq/L, para evitar hiperkalemia de rebote durante la fase de recalentamiento (Calidad de la evidencia: Alta).

8. ¿Se altera la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos durante la hipotermia terapéutica?

- La hipotermia terapéutica puede reducir la absorción de los fármacos, por lo que se sugiere privilegiar la vía de administración intravenosa (Calidad de la evidencia: Baja).
- La hipotermia terapéutica reduce el volumen de distribución de gran parte de los fármacos utilizados, lo que ocasiona un incremento en sus concentraciones plasmáticas. Se sugiere considerar una reducción de dosis y/o un seguimiento más estricto de los efectos adversos (Calidad de la evidencia: Baja).
- En hipotermia terapéutica, el metabolismo de gran parte de los fármacos se verá disminuido, lo que ocasiona un incremento en sus concentraciones plasmáticas. Por el contrario, los fármacos que son administrados como prodroga experimentan el efecto opuesto. Se sugiere realizar un seguimiento más estricto de la respuesta clínica (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Durante hipotermia terapéutica, se produce una alteración de las concentraciones plasmáticas de aquellos fármacos que utilizan secreción y/o reabsorción tubular, situación que no ocurre en el caso de aquellos fármacos que se excretan por filtración glomerular. Se sugiere realizar un seguimiento estricto del efecto terapéutico de los fármacos utilizados (Calidad de la evidencia: Baja).
- La hipotermia terapéutica puede producir una alteración en la acción de algunos fármacos, fundamentalmente opiáceos y drogas vasoactivas, secundaria a modificaciones en la actividad fármaco-receptor. Se sugiere realizar un seguimiento más estricto de la respuesta clínica (Calidad de la evidencia: Baja).

9. ¿Cuánto tiempo debe durar la hipotermia terapéutica?

- En pacientes post PCR se recomienda mantener un CDT (32°C - 36°C) por 24 horas, realizar un recalentamiento activo a una velocidad no mayor a $0,25$ - $0,5^\circ\text{C}/\text{hora}$ y asegurar un control estricto de la temperatura ($<37,5^\circ\text{C}$) en toda la fase aguda de la enfermedad (Calidad de la evidencia: Alta).
- En pacientes en que se utilice hipotermia para el tratamiento de la HIC, la duración de la hipotermia dependerá del control de la presión intracraneana (PIC). Se sugiere un lapso de al menos 48-72 horas y un periodo de 24 horas de estabilidad de la PIC antes de comenzar la fase de recalentamiento (Calidad de la evidencia: Baja).
- En pacientes sometidos a hipotermia terapéutica por HIC, se sugiere una velocidad de recalentamiento $< 0,25^\circ\text{C}/\text{hora}$ con monitorización continua de la PIC. De presentarse un rebote de la HIC, se debe considerar reducir la temperatura del paciente (Calidad de la evidencia: Baja).

10. ¿Cuál es la importancia de monitorizar y tratar los escalofríos?

- Los escalofríos deben ser monitorizados en forma seriada en todos los pacientes sometidos a CDT (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda el uso de una herramienta estandarizada para el diagnóstico y seguimiento de los escalofríos. Se sugiere implementar un protocolo institucional de manejo de los escalofríos (Calidad de la evidencia: Baja).
- Los escalofríos deben ser tratados precoz y efectivamente en todos los pacientes con una lesión cerebral aguda sometidos a CDT (Calidad de la evidencia: Baja).

La hipertermia y los escalofríos aumentan la demanda metabólica y el consumo cerebral de oxígeno, lo que lleva por un lado a mayor lesión secundaria y, por otro, al aumento del VSC con el consiguiente aumento de la PIC ⁽¹⁰⁾. En una cohorte mixta de 15 pacientes hipertérmicos con TEC y hemorragia subaracnoidea (HSA), sometidos a normotermia controlada, se evidenció que los escalofríos se asociaron a una disminución significativa de la presión tisular de oxígeno cerebral ($p < 0,001$), independientemente del desarrollo de HIC. Este estudio fisiológico demostró el impacto negativo

directo de los escalofríos sobre la oxigenación cerebral ⁽¹⁸⁾. Otros efectos nocivos de la hipertermia en pacientes neurocríticos son: aumento de la permeabilidad vascular, alteraciones de la BHE, despolarizaciones corticales propagadas, daño por isquemia-reperfusión y apoptosis ⁽¹⁹⁾.

Merece una consideración especial el CDT en el período post resucitación de los pacientes que sufren un paro cardiorespiratorio (PCR). Nielsen y cols. ⁽²⁰⁾, en su estudio TTM demostraron la importancia de mantener la normotermia en este contexto. La hipotermia terapéutica (33°C) no fue

superior a la normotermia controlada (36°C) en mejorar el pronóstico de los pacientes que sobrevivían a un PCR extrahospitalario (cualquier ritmo ECG inicial) (OR: 1,06; 95% CI: 0,89–1,28; p=0,51).

Además, hay que señalar que en los dos primeros estudios de hipotermia en PCR extra hospitalario publicados en el año 2002, la temperatura de los grupos de “normotermia” fue francamente superior a la normal ^(21,22). Recientemente, se publicaron los resultados del estudio HYPERION ⁽²³⁾, ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, que evaluó la aplicación de hipotermia terapéutica (33°C) en comparación a normotermia controlada (37°C) en pacientes post PCR intra o extrahospitalario con ritmo no desfibrilable (asistolia y actividad eléctrica sin pulso). Los autores encontraron que el grupo hipotermia presentó una mejor recuperación neurológica a 90 días (10,2% vs. 5,7%; p=0,04). Lo que refuerza la idea de mantener un CDT entre 32°C y 36°C en pacientes post PCR. No solo la presencia de hipertermia sino también su duración se ha asociado a malos resultados en los pacientes neurológicos, como la prolongación de la estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y una mayor mortalidad ⁽¹³⁾. Un estudio retrospectivo comparó una población de 268 pacientes no neurológicos con otra de igual número de pacientes neurocríticos (TEC, hemorragia intracerebral, ictus isquémico). La presencia de hipertermia fue mayor en los pacientes neurocríticos (59% vs. 47%; p=0,007). Además, la presencia de hipertermia se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria solo en este grupo de enfermos (OR 1,9; 95% IC 1,04-3,6; p=0,04) ⁽²⁴⁾.

Un metaanálisis documentó que la mortalidad en la fase aguda del ictus isquémico se duplicó cuando la hipertermia se produjo en las primeras 24 horas de hospitalización ⁽²⁵⁾. Se ha observado que incluso aumentos de la temperatura por encima de 37,5°C se asocian con malos resultados, independientemente de su causa ⁽¹³⁾. Saxena y cols. ⁽²⁶⁾, desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado fase II para evaluar la eficacia y seguridad de la administración precoz de paracetamol intravenoso (6g/día), comparado con placebo, en la reducción de la temperatura corporal de pacientes con TEC grave. Los autores encontraron que el grupo intervención tuvo una discreta menor temperatura corporal que el grupo placebo (-0,3°C), pero sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa (p=0,09). Otros investigadores han reportado que la combinación

de antipiréticos (paracetamol + ibuprofeno) puede incrementar su efectividad ⁽²⁷⁾. Por esta razón, aunque no existan estudios clínicos aleatorizados que hayan documentado un impacto positivo sobre la mortalidad o desenlace funcional, se sugiere evitar la hipertermia mediante la administración profiláctica de antipiréticos ^(11,28-30).

Recomendaciones:

- La hipertermia amplifica la lesión cerebral aguda en los pacientes neurocríticos y se asocia a un incremento en la probabilidad de un mal desenlace clínico (Calidad de la evidencia: Alta).
- Se recomienda evitar una temperatura central mayor de 37,5°C en todos los pacientes neurocríticos adultos (Calidad de la evidencia: Moderada).
- En el período post PCR se recomienda mantener una temperatura central no mayor a 36°C (Calidad de la evidencia: Alta).
- Se sugiere la administración de antipiréticos de manera profiláctica y no en respuesta a la aparición de hipertermia (Calidad de la evidencia: Baja).

2. ¿Cuándo se debe implementar normotermia controlada?

La fuerte asociación que existe entre la presencia de hipertermia y un peor desenlace clínico, en los pacientes neurocríticos, es bien reconocida ^(24,31-33). Sin embargo, se cuenta con escasa información sobre el impacto de la normotermia controlada (36°C - 37°C), en comparación al manejo convencional, en esta población de enfermos ^(13,34).

Diferentes guías de práctica clínica en diversas patologías neurocríticas reconocen la importancia del manejo de la hipertermia, pero sin hacer recomendaciones específicas sobre el abordaje o intensidad del tratamiento ⁽³⁵⁻³⁷⁾, con excepción del consenso para el manejo de la HSA desarrollado por la *Neurocritical Care Society*, en que se exponen algunas directrices más detalladas ⁽³⁸⁾. El uso de antipiréticos es ampliamente recomendado en la literatura para el control de la hipertermia en pacientes neurocríticos, pese a su documentada baja efectividad ⁽³⁹⁻⁴²⁾, aunque la combinación de fármacos puede incrementar su acción antitérmica ⁽²⁷⁾. Por otra parte, varios estudios han documentado que los sistemas avanzados para el control de la temperatura (dispositivos servocontrolados de

superficie o intravasculares) son más efectivos para alcanzar la normotermia que los sistemas convencionales (dispositivos de circulación de aire frío, mantas de enfriamiento, ventiladores), en pacientes refractarios a los antipiréticos ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Las guías norteamericanas y francesas sobre CDT concuerdan en el uso de sistemas avanzados de enfriamiento cuando los antipiréticos resultan insuficientes ^(10,11).

Un estudio prospectivo aleatorizado asignó 154 pacientes neurocríticos con temperatura vesical > 38°C a un manejo convencional de la hipertermia (paracetamol y mantas de enfriamiento) y 142 pacientes a un sistema de enfriamiento intravascular ⁽⁴³⁾. Los autores documentaron que en el grupo intervención se produjo una reducción del 64% en el tiempo en que los pacientes permanecieron con una temperatura > 38°C ($p < 0,0001$). Badjatia y cols. ⁽⁴⁶⁾, en un estudio retrospectivo de pacientes con HSA, encontraron que un control avanzado de la hipertermia con un sistema de superficie (almohadillas adhesivas recubiertas con hidrogel) o un dispositivo intravascular fue superior al manejo convencional en reducir la carga térmica ($0,9 \pm 0,5$ °C x h vs. $0,2 \pm 0,7$ °C x h; $p < 0,001$) y se asoció a una reducción del riesgo de experimentar un mal desenlace neurológico. No obstante, el desarrollo de escalofríos es más frecuente cerca de los 36°C que a 33°C y su presencia incrementa el estrés metabólico cerebral, lo que reduciría los efectos neuroprotectores del control de la temperatura ^(7,18,47,48). Por esta razón, es muy importante una evaluación sistemática y un manejo apropiado de los escalofríos durante la inducción y el mantenimiento de normotermia controlada.

Broessner y cols. ⁽⁹⁾, aleatorizaron 102 pacientes críticos con patología cerebrovascular aguda (ictus isquémico, hemorragia intracerebral o HSA) a normotermia controlada profiláctica (36,5°C) versus manejo reactivo ante la presencia de hipertermia (temperatura central > 37,9°C por > 1 hora). El objetivo primario fue evaluar el tiempo de permanencia con hipertermia durante los primeros 7 a 14 días. Los enfermos asignados a normotermia controlada permanecieron significativamente menos tiempo con hipertermia durante el período de observación ($p < 0,0001$). Sin embargo, no lograron evidenciar diferencia en el desenlace neurológico a 6 meses. Otros investigadores, con el uso de microdiálisis cerebral en pacientes con

HSA y TEC grave, han documentado una reducción en la incidencia y duración de episodios de crisis metabólica cerebral con la implementación de normotermia controlada ^(49,50). Puccio y cols. ⁽⁵¹⁾, en un estudio de cohorte comparativo con un control histórico de pacientes con TEC grave (Glasgow ≤ 8), reportaron que el grupo sometido a normotermia controlada profiláctica (36,5°C) permaneció menos porcentaje del tiempo con una temperatura central > 38°C (1,6% vs. 10,6%; $p = 0,03$) y un menor porcentaje del tiempo con una PIC > 25 mmHg durante las primeras 72 horas de ingresados a la UCI (2,3% vs. 9,4%; $p = 0,03$). Recientemente, el estudio clínico aleatorizado multicéntrico POLAR ⁽⁵²⁾, encontró que la hipotermia terapéutica profiláctica (33°C) no fue superior a normotermia controlada (37°C), como intervención para mejorar el desenlace neurológico en pacientes con TEC grave (48,8% vs. 49,1%; $p = 0,94$).

En relación a la pobre regulación de la temperatura en la rama control de los primeros estudios de hipotermia post PCR ^(21,22), algunos investigadores plantearon que no era descartable que el beneficio encontrado con la intervención estuviera más relacionado con haber evitado el desarrollo de hipertermia que con la aplicación de hipotermia. Diferentes autores han corroborado el impacto negativo de la hipertermia sobre el desenlace neurológico y supervivencia en pacientes post PCR ^(53,54). En este escenario, Nielsen y cols. ⁽²⁰⁾, en su estudio TTM aleatorizaron 939 pacientes post PCR extrahospitalario (cualquier ritmo inicial) a dos grupos de intervención activa: normotermia controlada (36°C) o hipotermia terapéutica profiláctica (33°C). Después de la fase de intervención inicial, ambos grupos fueron mantenidos a una temperatura inferior a 37,5°C durante las primeras 72 horas post PCR. El objetivo primario fue la mortalidad a 6 meses y uno de sus objetivos secundarios evaluó el desenlace neurológico de los pacientes. Los autores no encontraron diferencias en términos de mortalidad (48% vs. 50%; $p = 0,51$), ni en la incidencia de un mal desenlace neurológico (52% vs. 52%; $p = 0,87$). Este constituye el único estudio aleatorizado multicéntrico de gran envergadura, llevado a cabo en una población de pacientes neurocríticos, que ha demostrado la efectividad de la normotermia controlada profiláctica en evitar el daño cerebral secundario inducido por la hipertermia. Los resultados negativos del estudio HYPERION ⁽²³⁾, refuerzan la necesidad de un nivel de normotermia

controlada más estricto (36°C), si no se decide la opción de hipotermia terapéutica, en este grupo de pacientes.

Recomendaciones:

- Se sugiere considerar la normotermia controlada profiláctica en pacientes con alto riesgo de desarrollar isquemia encefálica o HIC (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda el empleo de normotermia controlada con sistemas avanzados de enfriamiento, de superficie o intravasculares, cuando la administración de antipiréticos sea insuficiente para mantener la temperatura central por debajo de 37,5°C (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda un adecuado monitoreo y un oportuno manejo de los escalofríos durante la aplicación de normotermia controlada (Calidad de la evidencia: Moderada).

3. ¿Hipotermia profiláctica o solo para el control de la hipertensión intracraneana?

La HIC es un cuadro clínicamente catastrófico, que conlleva una alta mortalidad y la posibilidad de secuelas en los sobrevivientes. Existe una ligera controversia en la definición de HIC. Las guías actuales de la *Brain Trauma Foundation* proponen como valor de corte una elevación de la PIC > 22 mmHg por más de 5 minutos⁽⁵⁵⁾, en lugar de la tradicional cifra de 20 mmHg, previamente usada. Más allá de las definiciones, la HIC es una emergencia que expone al encéfalo a sufrir isquemia por disminución de la presión de perfusión cerebral (PAM – PIC), y al desarrollo de herniaciones entre los distintos compartimientos. Además, la HIC genera el aumento del VSC por compromiso del drenaje venoso, lo que lleva a un mayor aumento de la PIC, generándose un círculo vicioso^(56,57). Por su parte, la hipotermia terapéutica disminuye efectivamente la PIC, principalmente a través de la disminución del metabolismo cerebral y secundariamente del VSC. Además de tener varios efectos neuroprotectores⁽⁶⁾. La mayor parte de la literatura sobre HIC proviene del TEC, por lo tanto, existe un sesgo de publicación, lo que ha ocasionado que los hallazgos en TEC se hayan asumido como válidos para otras patologías. Existen varios mecanismos de daño secundario que incrementan la lesión inicial en el TEC, varios de los cuales son tratables con la hipotermia. En especial la inflamación, apoptosis, el estrés oxidativo y la excitotoxicidad pueden disminuir con el uso de

hipotermia terapéutica⁽⁵⁸⁾. En modelos animales el beneficio es mayor con su empleo precoz. En seres humanos, estudios clínicos de pequeña envergadura han reportado resultados conflictivos. Algunos, demostraron beneficio en reducir la mortalidad con el uso de hipotermia profiláctica, mientras otros no pudieron replicar los mismos resultados⁽⁵⁹⁾.

En relación al empleo profiláctico de hipotermia terapéutica, 3 estudios multicéntricos, prospectivos y aleatorizados, en pacientes con TEC grave, fallaron en demostrar un efecto beneficioso sobre los desenlaces clínicos⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. No obstante, es necesario mencionar que estos ensayos clínicos tuvieron importantes limitaciones metodológicas y fueron interrumpidos prematuramente por futilidad o lento reclutamiento. Un metaanálisis realizado por Olah y cols.⁽⁶³⁾, que incluyó 14 estudios y 1.786 pacientes, demostró que cuando los estudios se separaban por el protocolo de hipotermia empleado: esto es incluir estudios con hipotermia entre 33 y 35°C, por más de 48 h y con recalentamiento controlado menor a 0,25 °C/h; se observaba una consistente disminución de la mortalidad (OR=0,675; p=0,004). Recientemente se publicaron los resultados del estudio POLAR⁽⁵²⁾, un ensayo clínico aleatorizado que reclutó 511 pacientes con TEC grave. Los investigadores evaluaron el uso de hipotermia terapéutica profiláctica (32 - 35°C) por 72 horas, o hasta 7 días si el paciente presentaba HIC, comparada con normotermia controlada (36,5 - 37°C). A los 6 meses un resultado clínico favorable (GOS-E: 5 - 8) ocurrió en 48,8% de pacientes sometidos a hipotermia y en un 49,1% de los asignados a normotermia (p=0,94). Adicionalmente, en el análisis por protocolo, el grupo asignado a hipotermia tuvo una incidencia significativamente mayor de neumonía (70,5% vs. 57,1%; p=0,02).

En cuanto al empleo de la hipotermia terapéutica para el control de la HIC, varios ensayos clínicos no aleatorizados han demostrado su efectividad⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾; no obstante, estos estudios no fueron diseñados para evaluar su impacto sobre el resultado funcional o la mortalidad. Eurotherm3235⁽⁶⁷⁾, fue un estudio aleatorizado y multicéntrico que involucró 387 pacientes reclutados en 47 centros de 18 países. El ensayo evaluó el uso de hipotermia terapéutica (32 - 35°C) en comparación al tratamiento estándar en pacientes con TEC grave e HIC, definida como PIC > 20 mmHg por más de 5 minutos, pese a medidas de primer orden: sedación y ventilación mecánica.

El estudio fue detenido por razones de seguridad. A los 6 meses un resultado favorable medido por la escala GOS-E (5 – 8) ocurrió menos frecuentemente en los pacientes sometidos a hipotermia 26% vs. 37% ($p=0,03$). Sin embargo, es importante destacar que el Eurotherm3235 no fue un estudio dirigido a evaluar el impacto de la hipotermia terapéutica sobre el desenlace funcional de pacientes con HIC refractaria a medidas de primer y segundo nivel. Es probable que el empleo de hipotermia terapéutica, como una alternativa a intervenciones menos intensas pero eficaces como la osmotherapia, no tenga un impacto positivo en el pronóstico de estos pacientes e incluso podría empeorar los desenlaces clínicos. Esto puede ser explicado en parte por los riesgos potenciales asociados a la intervención (sedación profunda, inmunocompromiso, coagulopatía, etc.). En el metaanálisis comentado previamente ⁽⁶³⁾, se llevó a cabo una evaluación del subgrupo de estudios que ajustaron el protocolo de enfriamiento de los pacientes de acuerdo al monitoreo de la PIC y se lo comparó con aquellos que no consideraron estos valores. Este subanálisis permitió evidenciar una menor mortalidad en los pacientes que recibieron hipotermia terapéutica cuando la PIC fue considerada para el ajuste del protocolo de enfriamiento ($OR=0,53$; $p<0,001$), mientras que el beneficio se perdió cuando el protocolo no fue modificado de acuerdo al nivel de PIC ($OR=0,85$; $p=0,26$). Recientemente, los autores de un nuevo metaanálisis han llegado a conclusiones similares ⁽⁶⁸⁾. En este contexto, diferentes agrupaciones internacionales han sugerido el empleo de hipotermia terapéutica para el control de la HIC refractaria ^(11,69,70).

Recomendaciones:

- No se recomienda el empleo de hipotermia profiláctica en pacientes con TEC grave (Calidad de la evidencia: Alta).
- Ante un cuadro de HIC refractaria a medidas de primer y segundo nivel, se sugiere considerar el uso de hipotermia terapéutica ($32^{\circ}C-35^{\circ}C$) (Calidad de la evidencia: Moderada).

4. ¿Qué métodos de enfriamiento han demostrado ser efectivos y seguros para el control de la temperatura?

En modelos de experimentación animal el mayor beneficio de la hipotermia terapéutica, en términos de neuroprotección, se ha obtenido cuando es aplicada dentro de minutos a pocas horas de

ocurrida la lesión cerebral aguda ⁽²⁻⁴⁾. Aunque el marco de tiempo óptimo no ha podido ser establecido con claridad en estudios clínicos, este panel de expertos considera que, durante la fase aguda de una lesión cerebral, los pacientes deben ser sometidos a un apropiado CDT (normotermia controlada o hipotermia terapéutica según corresponda), lo más rápido que sea posible, bajo la premisa de que mientras más pronto se alcance la meta con seguridad para el paciente, mayor será el potencial beneficio.

Para la evaluación de los diferentes métodos o tecnologías utilizadas para el CDT se deben considerar 3 fases: inducción, mantención y recalentamiento. En la actualidad existen varias intervenciones no tecnológicas (bolsas con hielo, solución salina refrigerada, compresas frías) y dispositivos diseñados específicamente para inducción y mantención de normotermia controlada e hipotermia terapéutica: mantas con circulación de aire, mantas con circulación de agua, almohadillas adhesivas recubiertas con hidrogel (métodos de superficie), enfriamiento intranasal y sistemas de intercambio de calor intravasculares. Todos estos sistemas tienen sus fortalezas y debilidades, así como complicaciones asociadas a la técnica ^(7,10,71,72).

Durante la fase de inducción es fundamental alcanzar el objetivo de temperatura establecido lo más rápido posible. Con la finalidad de acelerar la fase de inducción, y llegar más rápido al objetivo de temperatura, se han utilizado bolsas con hielo, bolos endovenosos de cristaloides fríos, lavado gástrico con suero refrigerado, enfriamiento con ventiladores y evaporación transnasal. En una serie prospectiva ⁽⁷³⁾, la administración de un bolo (30 ml/kg) de solución salina 0,9% a $4^{\circ}C$, resultó efectiva como medida coadyuvante para alcanzar normotermia en pacientes febriles ($39,2^{\circ}C$ vs. $37,1^{\circ}C$ a las 2 horas; $p=0,006$). No existen estudios bien diseñados en adultos que hayan evaluado la eficacia y seguridad de otras alternativas de enfriamiento no basadas en tecnología para esta indicación.

Varios estudios clínicos, fundamentalmente en TEC grave, ictus isquémico y post PCR, han descrito el empleo de infusiones de cristaloides fríos para acelerar la fase de inducción, en el período pre e intrahospitalario, en pacientes sometidos a hipotermia terapéutica ^(20,52,60,61,74). Bernard y

cols.⁽⁷⁵⁾, fueron los primeros en evaluar en forma estandarizada la eficacia y seguridad de la administración de cristaloides fríos en la inducción de hipotermia en pacientes post PCR extrahospitalario. En esta serie prospectiva la infusión de 30 ml/kg de Lactato de Ringer a 4°C generó una reducción media de la temperatura central de 1,6 °C (35,5 vs. 33,8°C; $p < 0,001$), sin documentarse efectos adversos. Otras series retrospectivas y prospectivas han reportado resultados similares, en términos de eficacia y seguridad, con la administración rápida de cristaloides refrigerados⁽⁷⁶⁻⁸⁰⁾.

En el contexto prehospitalario varios estudios han reportado la efectividad de la infusión de fluidos refrigerados para acelerar la fase de inducción de la hipotermia terapéutica⁽⁸¹⁻⁸⁶⁾. Kim y cols.⁽⁸⁷⁾, publicaron el mayor ensayo clínico aleatorizado (1.359 pacientes) sobre la administración prehospitalaria de solución salina 0,9% a 4°C en pacientes post PCR. La intervención fue efectiva en reducir el tiempo para alcanzar el objetivo de temperatura ($< 34^\circ\text{C}$) en cerca de una hora, pero no generó un impacto favorable en los desenlaces clínicos: supervivencia al alta hospitalaria o buena recuperación neurológica. De hecho, una mayor proporción de pacientes expuestos a la intervención desarrollaron un nuevo PCR (26% vs. 21%; $p = 0,008$) y tuvieron un aumento en la incidencia de edema pulmonar agudo (EPA) (41 vs. 30%; $p > 0,001$). Bernard y cols.⁽⁸⁸⁾, también encontraron una reducción significativa de la temperatura con la administración prehospitalaria de fluidos refrigerados intra PCR, pero los pacientes tuvieron una menor probabilidad de retorno a circulación espontánea (41,2% vs. 50,6%; $p = 0,031$) y mayor incidencia de EPA (10,0 vs. 4,5%; $p < 0,001$). En este contexto, la infusión de cristaloides refrigerados para acelerar la fase de inducción de la hipotermia terapéutica debería quedar reservada para entornos mejor controlados como los servicios de urgencias y UCI.

Por otra parte, el estudio PRINCE⁽⁸⁹⁾ evaluó la factibilidad y seguridad del enfriamiento evaporativo transnasal intra PCR extrahospitalario (Fase II). Los investigadores documentaron que los pacientes en el grupo intervención llegaron a la meta de temperatura (34°C) en un lapso de tiempo significativamente menor (102 min vs. 291 min; $p = 0,03$), sin incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Islam y cols.⁽⁹⁰⁾, desarrollaron un

ensayo prospectivo aleatorizado monocéntrico para evaluar la efectividad de un sistema de enfriamiento intranasal en comparación con un sistema servocontrolado de superficie (manta con circulación de agua). El objetivo primario del estudio fue el tiempo necesario para alcanzar la meta de temperatura ($\leq 34^\circ\text{C}$). El sistema de enfriamiento intranasal no demostró ser superior al sistema de superficie ($p = 0,1$). Recientemente se publicaron los resultados del estudio PRINCESS⁽⁹¹⁾, ensayo clínico prospectivo aleatorizado multicéntrico, que asignó 343 pacientes a enfriamiento evaporativo transnasal intra PCR extrahospitalario y 334 pacientes a manejo estándar sin enfriamiento prehospitalario. Los pacientes del grupo intervención alcanzaron más rápido la meta de temperatura (105 min vs. 182 min; $p < 0,001$), pero el estudio no pudo demostrar un beneficio sobre su objetivo primario: supervivencia con buena funcionalidad neurológica a los 90 días (16,6% vs. 13,5%; $p = 0,25$).

Distintos investigadores han evaluado el desempeño de los diferentes dispositivos tecnológicos para CDT⁽⁹²⁻⁹⁶⁾. Mayer y cols.⁽⁴⁴⁾, desarrollaron un ensayo clínico prospectivo aleatorizado monocéntrico para evaluar la efectividad de dos sistemas de enfriamiento de superficie (manta con circulación de agua vs. almohadillas adhesivas recubiertas con hidrogel) para el control de la hipertermia en 47 pacientes neurocríticos. Los pacientes fueron elegibles para el estudio si presentaban una temperatura timpánica mayor a 38,3°C, por dos o más horas consecutivas, luego de haber recibido 650 mg de paracetamol. Los autores encontraron que el sistema con almohadillas adhesivas recubiertas con hidrogel fue superior al sistema con circulación de agua para controlar la hipertermia y para mantener la normotermia ($p < 0,001$).

Hoedemaekers y cols.⁽⁴⁵⁾, reportaron que los sistemas de enfriamiento con tecnología servocontrolada (manta con circulación de agua, almohadillas adhesivas recubiertas con hidrogel y los dispositivos intravasculares) resultaron más efectivos en alcanzar y mantener los objetivos de normotermia e hipotermia en comparación a los sistemas de enfriamiento convencionales (manta con circulación de aire, compresas frías o bolsas con hielo) ($p < 0,01$). Un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico, que incluyó 64 pacientes post PCR extrahospitalario⁽⁹⁷⁾, comparó la efectividad de las mantas de enfriamiento con circulación de agua más

bolsas con hielo contra un sistema servocontrolado de almohadillas adhesivas recubiertas con hidrogel. Los pacientes asignados al sistema servocontrolado de enfriamiento alcanzaron la meta de temperatura (<34°C) más rápidamente que los pacientes del grupo convencional (190 min vs. 244 min; $p < 0,01$) y experimentaron una menor incidencia de enfriamiento excesivo o sobreenfriamiento (< 32°C) (3% vs. 28%; $p < 0,01$). Otros autores han documentado resultados similares^(98,99). Deye y cols.⁽¹⁰⁰⁾, aleatorizaron 203 pacientes post PCR extrahospitalario a hipotermia (33°C) mediante un sistema intravascular y 197 pacientes a enfriamiento por métodos de superficie convencionales. Los pacientes asignados a hipotermia intravascular alcanzaron la meta de temperatura en un lapso de tiempo significativamente menor y tuvieron una mantención más estable ($p < 0,001$). No obstante, es importante resaltar que en este estudio no se emplearon como comparador sistemas de enfriamiento de superficie servocontrolados. Finalmente, Sonder y cols.⁽¹⁰¹⁾, evaluaron en forma prospectiva la eficacia de 4 sistemas de enfriamiento servocontrolados (2 tecnologías basadas en mantas con circulación de agua, un equipo con almohadillas adhesivas recubiertas con hidrogel y un dispositivo intravascular con 3 diferentes catéteres) durante las fases de inducción, mantención y recalentamiento en pacientes sometidos a hipotermia terapéutica. Los autores encontraron que el sistema de almohadillas adhesivas recubiertas con hidrogel y el dispositivo intravascular fueron las tecnologías más efectivas y estables en las 3 fases evaluadas. Las guías norteamericanas y francesas sobre control de temperatura también comparten las mismas conclusiones^(10,11). No obstante, pese a las ventajas observadas con estos sistemas tecnológicos para el CDT, diferentes estudios clínicos no han podido demostrar un impacto favorable sobre los desenlaces clínicos^(91,97,102). Recientemente, dos metaanálisis han documentado que la implementación de hipotermia terapéutica con dispositivos de enfriamiento intravasculares y sistemas de superficie servocontrolados estuvo asociada a un mejor desenlace neurológico^(103,104).

Recomendaciones:

- Para la fase de inducción de normotermia controlada o hipotermia terapéutica intrahospitalaria se recomienda el empleo de solución salina 0,9% refrigerada (4°C), enfriamiento transnasal, equipos de enfriamiento

de superficie servocontrolados, dispositivos intravasculares o una combinación de estos métodos con la finalidad de alcanzar la meta de temperatura en el menor tiempo posible (Calidad de la evidencia: Alta).

- De utilizarse bolsas con hielo para acelerar la fase de inducción, se recomienda un monitoreo estricto de la temperatura central con la finalidad de evitar el sobreenfriamiento (< 32°C) (Calidad de la evidencia: Baja).
- El sistema de almohadillas adhesivas recubiertas con hidrogel y los dispositivos intravasculares son los métodos servocontrolados que alcanzan la mayor estabilidad en el CDT durante las fases de mantención y recalentamiento (Calidad de la evidencia: Alta).
- No se recomienda el empleo de solución salina refrigerada, bolsas con hielo, compresas frías, enfriamiento con ventiladores o mantas con circulación de aire como intervenciones únicas o exclusivas para la fase de mantención de hipotermia terapéutica en pacientes neurocríticos, debido a su menor efectividad y mayor variabilidad para el CDT (Calidad de la evidencia: Moderada).
- En caso de utilizarse una combinación de métodos de enfriamiento que no dispongan de tecnología servocontrolada, se sugiere un monitoreo térmico continuo para evitar oscilaciones peligrosas de la temperatura central (Calidad de la evidencia: Baja).

5. ¿Dónde medir la temperatura?

Es fundamental determinar dónde medir la temperatura, ya que mediciones erróneas podrían impactar negativamente en el resultado clínico de los pacientes neurocríticos. Además, el registro continuo de la temperatura debe ser parte del monitoreo estándar en este grupo de enfermos⁽¹⁰⁾. La temperatura puede medirse a nivel central o periférico.

La temperatura central hace referencia a la medición en el compartimiento compuesto por órganos con elevada perfusión cuya temperatura es uniforme (órganos y tejidos profundos). La temperatura periférica se refiere a la medición en todos aquellos sitios que intercambian calor con el entorno y que, por lo tanto, están más expuestos a presentar fluctuaciones en sus valores^(105,106). El patrón de referencia de la temperatura central corresponde a

la medición realizada en sangre con un catéter en la arteria pulmonar; sin embargo, esta técnica es invasiva, no exenta de riesgos y su uso es cada vez menos frecuente ⁽¹⁰⁾.

En varios estudios que compararon las mediciones a nivel vesical, esofágico, rectal y axilar con la temperatura central medida por un catéter de arteria pulmonar, los investigadores encontraron que los registros con termómetros esofágicos y vesicales fueron los que tuvieron menos diferencias respecto a la temperatura central ^(106,107). En este contexto, las alternativas menos invasivas y más precisas son los termómetros esofágicos y los vesicales, ya que ambos tienen una exactitud similar a la medición de la temperatura sanguínea central (desviación de 0,3 a 0,5°C) ^(11,102,108,109).

Dispositivos de Medición de Temperatura

Termómetro esofágico: Consta de un termistor que debe ser introducido a nivel del tercio distal del esófago. Es uno de los sistemas que tiene menos diferencias respecto a la temperatura medida con el catéter de arteria pulmonar y menos latencia en alcanzar dichos valores. En un estudio de 22 pacientes en cuidados intensivos generales, en los que simultáneamente se midió la temperatura con un catéter en la arteria pulmonar, termómetro esofágico, rectal, axilar, inguinal y urinario, las variaciones respecto al patrón de referencia fueron de: 0,11±0,30 °C; -0,07±0,40 °C; 0,27±0,45 °C; 0,17±0,48 °C y -0,21±0,20 °C, respectivamente ⁽¹⁰⁷⁾. Un inconveniente para la medición de la temperatura esofágica, es que sus registros podrían verse alterados por la temperatura de los fluidos administrados por la sonda nasogástrica ⁽¹⁰⁵⁾.

Termómetro vesical: Un estudio de cohorte de 110 pacientes críticos encontró una correlación del 90% de la temperatura vesical comparada con la central medida en la arteria pulmonar ⁽¹¹⁰⁾. En caso de tener sonda vesical, no agrega mayor instrumentación al paciente. Puede tener una mayor latencia en alcanzar la temperatura central que los termómetros esofágicos, pero menor a la que muestran los rectales ⁽¹⁰⁵⁾. Una limitante para su implementación sería el costo y el riesgo de infección que podría asociarse con su uso. Además, el volumen urinario afecta su exactitud, siendo más preciso cuando existe un flujo urinario alto ^(105,111).

Termómetro axilar: Si bien esta medición es

comúnmente usada, la correlación con la temperatura central es moderada ^(105,106). Dado que algunos de estos dispositivos están poco tiempo en contacto con la piel (30 segundos a 1 minuto) su exactitud es baja, siendo mayor en los que tienen un tiempo de contacto mayor (5 minutos). Hay que destacar que no hay ninguna base para agregar 0,3 a 0,5°C a la temperatura axilar para calcular la central ⁽¹⁰⁵⁾. No permite la medición constante de la temperatura y su fiabilidad está afectada por la temperatura ambiente, el flujo sanguíneo local, la posición, el tiempo de contacto con la piel y el grado de humedad de la axila. Por estos motivos, no se recomienda su empleo para la medición de la temperatura en pacientes neurocríticos adultos.

Termómetro rectal: Tiene un 50 a 80% de correlación con la temperatura central ^(11,105). No obstante, el acceso al recto puede estar limitado por la posición del paciente, puede ser molesto (debe introducirse 4 cm en el recto) y la presencia de deposiciones afectan su exactitud. Además, si bien el riesgo es pequeño, pueden producirse complicaciones en caso de pacientes neutropénicos, con coagulopatía o en aquellos con cirugía rectal reciente ⁽¹⁰⁵⁾.

Temperatura cerebral: La temperatura cerebral puede ser medida a través de dispositivos para el registro de la presión tisular de oxígeno cerebral que poseen un sistema termoacoplado. Son colocados junto con los sensores de PIC, a través de un trépano a nivel de la sustancia blanca del lóbulo frontal a una distancia de 2 o 3 cm de la duramadre. En el parénquima sano sus valores son 0,5 a 1°C mayores que la temperatura central ⁽¹⁰⁵⁾. Sin embargo, Rossi y cols. ⁽¹⁷⁾, en un estudio de 20 pacientes (TEC, HSA y hemorragia intracerebral) en los que se midió temperatura sanguínea y cerebral a nivel intraventricular, encontraron una diferencia mayor con un rango de -0,7 a 2,3°C (p=0,0001). Por otra parte, aunque la tasa de complicaciones asociadas a estos sistemas es baja, son invasivos, no se encuentran disponibles en todos los centros y no todos los pacientes neurocríticos requieren de monitorización de la PIC.

Temperatura timpánica: Debido a que la membrana timpánica y el hipotálamo comparten la irrigación por las arterias carótidas interna y externa, se plantea que la medición a dicho nivel podría tener correlación con la temperatura central. Moran y cols. ⁽¹¹⁰⁾, encontraron una correlación del 77% de sus

registros con la temperatura central. Sin embargo, la tortuosidad del conducto auditivo externo y los tapones de cera pueden afectar la precisión del registro.

Recomendación:

- Se recomienda la medición continua de la temperatura central en todos los pacientes neurocríticos (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere el monitoreo continuo de la temperatura a nivel vesical dada su exactitud. No obstante, el monitoreo a nivel esofágico puede ser una alternativa válida y de fácil implementación en pacientes sedados e intubados (Calidad de la evidencia: Baja).

6. ¿Son necesarios los cuidados especiales de la piel?

La piel es el mayor órgano del cuerpo, cumple una función fundamental en la protección y mantención del entorno homeostático, previene la pérdida excesiva de líquido, participa de la termorregulación, síntesis de vitamina D, nos otorga sensibilidad al tacto y al dolor, y es la primera barrea para protegernos de las infecciones y agentes externos ⁽¹¹²⁾.

Los cuidados de la piel dependerán del tipo de dispositivo que se usará para la aplicar hipotermia terapéutica. Un estudio realizado en Brasil, evaluó los efectos adversos y complicaciones del uso de hipotermia en 2 UCI (una cardiológica y otra polivalente) mediante una entrevista semiestructurada a técnicos de enfermería, enfermeras y médicos. La investigación estuvo enfocada en la aplicación de terapias con hielo, almohadillas adhesivas recubiertas con hidrogel y mantas de circulación de aire. Los autores concluyen que es necesaria una estrategia de prevención de quemaduras, necrosis de la piel, alteración de la perfusión distal y de lesiones por presión (LPP) durante el uso de la hipotermia terapéutica ⁽¹¹³⁾. Además, existen algunos reportes de casos de necrosis de la piel asociada al empleo de hipotermia terapéutica. Liu y cols. ⁽¹¹⁴⁾, publicaron un caso relacionado con el uso de almohadillas adhesivas recubiertas con hidrogel, el paciente desarrolló una necrosis extensa de aproximadamente el 15% de la superficie corporal, con daño de la piel, el tejido subcutáneo y la fascia muscular. Lo que resalta la importancia de una evaluación seriada

de los dispositivos instalados para la aplicación de hipotermia. Otro tipo de lesiones asociadas a los dispositivos clínicos para hipotermia son las hoy denominadas MARSÍ (*Medical Adhesive-Related Skin Injury*). Nam y cols. ⁽¹¹⁵⁾, describieron un paciente que desarrolló una erupción eritematosa asociada al adhesivo de los dispositivos clínicos. Los autores alertan que existe una conciencia limitada sobre las MARSÍ y que se cuenta con escasa información específica sobre su cuidado. Un estudio retrospectivo realizado entre 2006 y 2008 en el *Maine Medical Center* (Portland, EE.UU.), evaluó los efectos adversos asociados al uso de hipotermia. Los investigadores encontraron un 20% de lesiones menores de la piel, describiendo lesiones tipo MARSÍ y LPP. Las lesiones de la piel estuvieron asociadas al desarrollo de shock ($p=0,04$) y, específicamente las LPP, a disfunción ventricular con fracción eyección $< 45\%$ ($p=0,004$) ⁽¹¹⁶⁾.

Hoyos y cols. ⁽¹¹⁷⁾, describen el alto costo, tanto económico como de salud, que generan las LPP en la hospitalización. En un ensayo monocéntrico, cuantitativo, observacional de LPP en 31 pacientes en estado crítico, se documentó que el 45% de los enfermos desarrollaron úlceras por presión a los 7 días. Los autores concluyen que las estrategias de prevención y cuidados deberían basarse en la minimización de los factores de riesgo ⁽¹¹⁸⁾. Dhandapani y cols. ⁽¹¹⁹⁾, estudiaron 89 pacientes con TEC grave y encontraron una incidencia de LPP de 7% y 16%, a las dos y tres semanas de hospitalización, respectivamente. La presencia de LPP se asoció a una mayor mortalidad a 21 días ($p=0,006$) y a un peor desenlace neurológico a 3 meses ($p=0,01$).

No existen estudios prospectivos y aleatorizados que hagan referencia al cuidado de la piel con protocolos y actividades específicas a realizar en pacientes sometidos a hipotermia terapéutica. No obstante, se podría identificar la mejor manera de cuidar la piel, mediante un abordaje orientado a la prevención de quemaduras, necrosis, alteraciones de la perfusión distal y de LPP. En este contexto, se proponen medidas generales para el cuidado preventivo de la piel derivadas de las guías de práctica clínica del *National Pressure Ulcer Advisory Panel* que engloba las recomendaciones Europeas, Americanas y de la Sociedad Pan Pacífico (Australia, Nueva Zelanda, Singapur y Hong kong) ⁽¹²⁰⁾.

Recomendaciones:

- Se recomienda inspeccionar la piel debajo y alrededor de los dispositivos clínicos, al menos dos veces al día para identificar signos de presión en el tejido circundante. Además, se recomienda usar escalas validadas para la evaluación de riesgo y prevención de LPP (Calidad de la evidencia: Moderada).
- En toda terapia que involucre la aplicación de hielo, se recomienda que la piel quede protegida con una capa que evite su contacto directo con el hielo para prevenir quemaduras. Además, se recomienda evaluar la talla, el dispositivo a usar y los puntos de presión que contenga, a fin de usar apósitos protectores para prevenir el desarrollo de LPP (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se sugiere implementar estrategias para prevenir alteraciones de la circulación distal aplicando calor en las extremidades para mejorar su perfusión. Además, se recomienda mantener la piel limpia y seca bajo los dispositivos clínicos (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda realizar cambios de posición del paciente y/o el dispositivo clínico cada 2 a 3 horas para redistribuir la presión y disminuir las fuerzas de cizalla (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda la evaluación diaria para establecer la necesidad de mantener los dispositivos clínicos de normo-hipotermia (Calidad de la evidencia: Baja).

7. ¿La hipotermia terapéutica afecta los resultados de algunos exámenes de laboratorio?

La evidencia disponible proviene de reportes de los efectos adversos en los principales estudios clínicos aleatorizados de hipotermia post PCR y TEC ^(20-22,52,67), y de algunos pocos ensayos clínicos específicamente dirigidos a analizar las alteraciones de laboratorio durante la hipotermia terapéutica ⁽¹²¹⁻¹²³⁾. En principio, esta técnica puede afectar a todos los exámenes de laboratorio temperatura dependientes, como aquellos que se basan en reacciones enzimáticas (coagulación, analitos como lactato deshidrogenasa), los que dependen de su unión a proteínas (calcio, disociación de la hemoglobina), y los que afectan su distribución intra - extracelular (potasio, magnesio).

Alteraciones de la coagulación

La hipotermia se asocia a una prolongación de los tiempos de sangrado de los pacientes con trauma. Se han propuesto diversos mecanismos como disminución en los niveles de fibrinógeno y disfunción plaquetaria, caracterizada por una disminución en su agregación ⁽¹²¹⁾. Un estudio clínico aleatorizado que comparó la aplicación de hipotermia terapéutica por 24 versus 48 horas en pacientes post PCR, demostró una prolongación en los tiempos de generación de trombina ⁽¹²²⁾. En una reciente encuesta en centros de EE.UU. que practican hipotermia post PCR ⁽¹²³⁾, la presencia de coagulopatía en los pacientes sometidos a hipotermia terapéutica resultó en un mayor número de hemorragias y transfusiones, sin impacto en la mortalidad.

Gases sanguíneos y ácido base

La solubilidad de los gases sanguíneos y el pH son dependientes de la temperatura. En la medida que disminuye la temperatura, la solubilidad de los gases aumentan y sus presiones parciales disminuyen. Así mismo, la concentración de hidrogeniones disminuye con la temperatura y aumenta el pH. Además, en hipotermia ocurre una disminución en el contenido eritrocitario de 2,3 difosfoglicerato, que sumado a la disminución de la producción de CO₂ y a un aumento del pH, incrementan la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Esto se traduce en valores de saturación mayores ⁽¹²⁴⁾. Por otra parte, durante la medición en laboratorio las muestras son recalentadas a 37°C y los resultados pueden ser recalculados a la temperatura del paciente (pH – Stat) o no (α – Stat). El manejo clínico de los pacientes respecto a esta corrección es aún controversial, tal como lo presenta un estudio retrospectivo australiano ⁽¹²⁵⁾, el cual analizó 1.013 muestras de gases en 120 pacientes sometidos a hipotermia terapéutica post PCR, las mismas que fueron medidas usando el método α – Stat. Cuando los valores fueron recalculados usando pH – Stat, un 20% de los resultados de pO₂ divididos en hiperoxia, normoxia e hipoxia cambiaron de categoría, con una tendencia a la disminución de la pO₂. Por otra parte, en relación a la pCO₂ se observó un 40% de cambio entre las categorías de hipercapnia, normocapnia e hipocapnia, con una tendencia a disminuir los valores de CO₂ ⁽¹²⁵⁾. En pacientes sometidos a hipotermia terapéutica post PCR, el uso de la estrategia pH – Stat aumentó la saturación de oxígeno en el bulbo de la yugular y se asoció a una disminución de las

velocidades diastólicas en la evaluación con doppler transcraneano entre los sobrevivientes ⁽¹²⁶⁾. Algunos autores han sugerido un abordaje pragmático para la corrección de los valores de la gasometría arterial cuando se emplea el método α – Stat ⁽¹²⁷⁾:

- Por cada grado centígrado por debajo de 37°C, restar 5 mmHg al valor de la PaO₂.
- Por cada grado centígrado por debajo de 37°C, restar 2 mmHg al valor de la PaCO₂.
- Por cada grado centígrado por debajo de 37°C, sumar 0,012 unidades al valor del pH.

Alteraciones hidroelectrolíticas

Se han descrito varios cambios en el medio interno dependientes de la temperatura alcanzada y del tiempo en hipotermia, tales como hipokalemia, hipomagnesemia, hipofosfemia e hipocalcemia. Uno de los mecanismos propuestos es el aumento en el desplazamiento intracelular de cationes (Mg²⁺ y K⁺). La hipotermia se asocia además a poliuria por frío, debido a un aumento de la resistencia renal a la hormona antidiurética (ADH) ⁽¹²⁸⁾. Durante el proceso de recalentamiento, se ha descrito por el contrario un aumento de los niveles plasmáticos de potasio. Un estudio de 6 pacientes con TEC o hipoxia cerebral sometidos a hipotermia terapéutica demostró que mantener un nivel de potasio > 3,5 mEq/L, se asociaba a hiperkalemia y arritmias ventriculares en la fase de recalentamiento (3 de 3). Mientras que permitir un nivel entre 3,0 y 3,5 meq/L fue seguro durante el período de hipotermia y en la fase de recalentamiento (3 de 3 pacientes) ⁽¹²⁹⁾. En el estudio TTM en que se comparó 33 vs. 36 °C por 24 horas post PCR, el desarrollo de hipokalemia ocurrió en 19% vs. 13% de los pacientes (p=0,02) ⁽²⁰⁾. En un reciente estudio de hipotermia prolongada (mediana 171 h), aplicada para el control de PIC, la presencia de hipokalemia ocurrió en un 98% de los casos ⁽¹³⁰⁾.

Otras alteraciones

Desarrollo de hiperglicemia debido a la disminución de la liberación de insulina e inhibición del sistema transportador a nivel de la membrana celular. Aumento en los valores de lipasa y amilasa pancreáticas. Alteraciones del electrocardiograma: prolongación del PR, QRS y QTc. Se ha descrito que bajo los 32°C aparecen las ondas de Osborn, que corresponden a la presencia de una deflexión adicional del QRS donde normalmente se encuentra el punto J ⁽¹³¹⁾. Bajo los 30°C son comunes las arritmias ventriculares.

Recomendaciones:

- La hipotermia dependiendo de su magnitud y duración afecta varios exámenes de laboratorio. Los principales cambios reportados son: prolongación en los tiempos de sangría, disminución de la pCO₂, aumento de la pO₂ y pH, saturaciones venosas más altas, disminución de los niveles plasmáticos de potasio, magnesio, calcio y fósforo (Calidad de la evidencia: Alta).
- Los trastornos de la coagulación no se asocian a una mayor mortalidad, por lo que no se recomienda su corrección profiláctica (Calidad de la evidencia: Baja).
- Con la finalidad de homogenizar la comparación de los resultados, se sugiere que cada centro realice una estandarización del análisis y manejo de los gases arteriales: α – Stat vs. pH – Stat (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Se recomienda el monitoreo plasmático seriado de potasio y magnesio. Durante las fases de inducción y mantenimiento de hipotermia terapéutica se puede tolerar un nivel plasmático de potasio entre 3,0 y 3,5 mEq/L, para evitar hiperkalemia de rebote durante la fase de recalentamiento (Calidad de la evidencia: Alta).

8. ¿Se altera la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos durante la hipotermia terapéutica?

Debido a que los procesos enzimáticos son dependientes de temperatura, se ha evidenciado que la hipotermia terapéutica, genera alteraciones en los parámetros farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) de algunos medicamentos ^(10,132), pudiendo modificar también las propiedades fisicoquímicas de estos (pKa, lipofilicidad, solubilidad) ⁽¹³³⁾. Estos cambios pueden resultar en concentraciones séricas de fármacos tóxicas o subterapéuticas, traducándose en potenciales efectos adversos, falla terapéutica o mayores interacciones farmacológicas (Tabla 4) ^(10,134).

Alteraciones farmacocinéticas

Absorción: La biodisponibilidad mediada por transporte pasivo, ya sea por difusión simple o paracelular, no parece verse alterada por la inducción de hipotermia. Sin embargo, el transporte activo vía transportador ABCB1 o P-glicoproteína se ve afectado in vitro ^(10,132,134). De igual manera, la hipotermia puede disminuir el flujo sanguíneo en el respectivo sitio de absorción de los fármacos,

Tabla 4. Efecto de la hipotermia sobre las farmacocinética y/o farmacodinámica de algunos fármacos seleccionados en estudios clínicos.

Fármaco	Rango de Temperatura	Efecto	Referencia
Ácido acetilsalicílico	32-34°C	Sin aumento de la inhibición plaquetaria.	Michelson AD, et al. 1999
Fentanilo	32°C	↑ de Cp en 25%	Koren GF, et al. 1987
Fenitoína	34°C	↑ del AUC en 180%, ↓ Ke en 50%, ↓ Cl 67%	Iida Y, et al. 2001
Fenobarbital	30-31°C	↓ Ke, ↓ excreción renal metabolito, ↑ Vd 25%	Kadar D, et al. 1982
Midazolam	32-34°C	↑ Cp, ↑ Vd 83% y ↓ Cl (hasta 11% por cada °C) y Ke	Fukuoka N, et al. 2004
Morfina	33-34°C	↓ Cl, concentraciones potencialmente tóxicas en hipotermia.	Roka A, et al. 2008
Propofol	34°C	↓ Cl, ↑ Cp 28%	Leslie K, et al. 1995
Remifentanilo	29,6 °C	↓ Cl 6,37% por cada °C	Michelsen LG, et al. 2001
Rocuronio	30°C	↓ Cl en 51%, duplicando la duración del efecto, ↑ duración de acción	Beaufort AM, et al. 1995
Vecuronio	34°C	↓ Cl en 11.3% por cada °C, duplicando la duración del efecto, ↑ duración de acción	Caldwell JE, et al. 2000

↓ disminución; ↑ aumento; Cp: concentración plasmática; Vd: volumen de distribución; AUC: área bajo la curva; Cl: aclaramiento; Ke: constante de eliminación; °C: grados celcius.

pudiendo verse reducida la tasa de absorción y enlentecido el tiempo para lograr la concentración máxima (T_{máx})^(132,133). Además, el vaciamiento gástrico también se ve enlentecido por la inducción de hipotermia y por el uso de algunos fármacos en UCI, tales como los opiáceos, contribuyendo a la variabilidad de sus concentraciones plasmáticas. Este también podría ser el caso de las heparinas de bajo peso molecular, que al ser administradas por vía subcutánea podría verse reducida su absorción por la baja perfusión de la piel durante la hipotermia⁽¹⁰⁾. Por esta razón, y considerando la amplia disponibilidad de formas farmacéuticas, debería privilegiarse la administración endovenosa de medicamentos durante el uso de hipotermia terapéutica^(10,132-134).

Distribución: El volumen de distribución (Vd) es un parámetro farmacocinético importante, debido a

que de este dependen la dosis de carga y el tiempo de vida media (t_{1/2}) de un fármaco. Gran parte de los fármacos utilizados en la UCI tienen Vd amplios, distribuyéndose en mayor medida en tejidos distintos a la sangre. Durante la hipotermia terapéutica, la vasoconstricción musculoesquelética contribuye a la redistribución, disminuyendo entre un 10-35% el volumen intravascular en modelos animales⁽¹³²⁾. En el contexto de hipotermia terapéutica, fármacos con Vd amplio como fentanilo, propofol y propranolol, podrían experimentar una reducción de su capacidad de distribución, con el consiguiente aumento en sus concentraciones plasmáticas. Por otra parte, los fármacos administrados antes de la inducción de la hipotermia terapéutica y que estén ampliamente (normalmente) distribuidos, podrían permanecer secuestrados durante este período debido a la reducción de flujo sanguíneo. El recalentamiento y la normalización del flujo sanguíneo, podrían generar

una redistribución de estos fármacos desde los tejidos, aumentando tardíamente su concentración plasmática y el riesgo de toxicidad⁽¹³⁵⁾. A pesar de la escasa literatura, se estima que la unión a proteínas plasmáticas no se verá alterada con la hipotermia terapéutica^(10,132,133); sin embargo, la variación del pH plasmático producto de la hipotermia, podría inducir efectos que alteren la distribución. Un estudio in vivo demostró que una reducción de la temperatura en 10°C del basal, aumentó el pH plasmático de 7,4 a 7,55. Al ocurrir esto, la ionización de una base débil podría disminuir significativamente, traduciéndose en el aumento de su permeabilidad tisular. De esta forma, los Vd de fármacos con pKa entre 7 y 8, serán los más afectados (por ejemplo, lidocaína)^(132,133). Finalmente, cabe destacar que existe información preliminar que sugiere una disminución en la capacidad transportadora de P-glicoproteína durante hipotermia terapéutica⁽¹³³⁾, lo que podría contribuir a mayores alteraciones en la distribución, dada su capacidad secretora activa desde los tejidos⁽¹³²⁻¹³⁴⁾.

Metabolización: A pesar de que la hipotermia por sí sola no reduce la perfusión hepática⁽¹⁰⁾, la modificación de la temperatura altera la actividad enzimática debido a la disminución de la energía cinética, reduciendo las colisiones entre el fármaco y la enzima. Esto disminuye la actividad metabólica, por ende, ocurre una menor inactivación de fármacos y formación de metabolitos. La forma estructural de las proteínas también se modifica en condiciones térmicas, pudiendo ser incompatibles en estos estados con su respectivo sitio activo^(132,133). La disminución de la conversión metabólica resultará en mayores concentraciones plasmáticas del fármaco administrado. De igual forma, si la inactivación de la droga depende del metabolismo hepático, la duración del fármaco podría prolongarse, mientras que en el caso de prodrogas, la activación podría retrasarse⁽¹³²⁾. Este es el caso de clopidogrel, que necesita dos vías metabólicas para su conversión a la forma activa, representando un 15% de la dosis administrada. Por esta razón, se describe una potencial falla terapéutica (con respuestas antiplaquetarias inadecuadas) en el 30% de los casos debido a la variabilidad interindividual significativa asociada a un polimorfismo genético^(136,137). Debido a este antecedente, Bednar y cols.⁽¹³⁶⁾ compararon el efecto antiplaquetario del clopidogrel, ticagrelor y prasugrel a partir del índice de reactividad plaquetaria en pacientes con hipotermia terapéutica,

evidenciando que sólo el clopidogrel presentó una disminución del efecto de inhibición plaquetaria en más del 70% de los pacientes, atribuyéndose este resultado a su perfil metabólico antes mencionado. Por otro lado, en relación al aclaramiento hepático, se ha descrito que los fármacos con mayor tasa de extracción hepática (fentanilo, midazolam) parecen verse más afectados que fármacos con menor tasa de extracción (fenitoína, warfarina)⁽¹³⁸⁾. Entre los fármacos que se metabolizan por la isoforma CYP3A (en hígado e intestino) se encuentran: midazolam, fentanilo, lidocaína, vecuronio y gran parte de los corticoides^(133,139). En relación al midazolam, se observa una concentración plasmática 5 veces mayor en el estado estacionario luego de las primeras 24 horas de hipotermia terapéutica, en comparación con pacientes normotérmicos^(10,133,139). De igual forma, se estima que el aclaramiento de midazolam y de vecuronio disminuye en un 11% por cada grado Celsius de disminución de la temperatura durante la fase de hipotermia⁽¹³³⁾. En el caso de fentanilo, se ha evidenciado una inhibición metabólica durante la hipotermia, alcanzando el doble de la concentración plasmática, y una disminución de 3,7 veces su aclaramiento sistémico⁽¹⁴⁰⁾. Por otro lado, las isoformas CYP2C9 (metabolizan fenitoína, carbamazepina, acenocumarol, warfarina, tolbutamida, neostigmina y losartán) y CYP2C19 (metabolizan fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) también presentan relevancia clínica en este aspecto. Durante la hipotermia terapéutica, se ha reportado una significativa inhibición metabólica de fenitoína con un aumento del área bajo la curva (AUC) de un 180%, una disminución en su constante de eliminación (k_e) de un 50%⁽¹⁴¹⁾ y una disminución del 67% del aclaramiento hepático⁽¹³³⁾. Concomitantemente se ha observado, una disminución del 48% de la tasa de extracción urinaria del metabolito hidroxifenobarbital del fenobarbital^(140,142), una disminución en un 38% del Vd de neostigmina y una disminución del 49% del aclaramiento hepático de acenocumarol, mientras que la CYP2D6 se relaciona con la disminución del 50% del aclaramiento hepático de rocuronio⁽¹³⁹⁾. Por otra parte, estudios en pacientes pediátricos han evidenciado una disminución en el aclaramiento hepático de morfina desde 0,8 (0,65-1,33) a 0,69 (0,58-1,12) mL/min/kg^(133,139), mientras que otros autores proponen una alteración similar a la descrita previamente para midazolam⁽¹⁰⁾. La concentración plasmática de propofol (metabolizado por CYP2B6 y por UGT 1A9) aumenta en un 30% durante la

hipotermia terapéutica^(140,142). A pesar de lo descrito, si la duración de la hipotermia no es prolongada (≤ 24 h), no se recomienda el ajuste de dosis de midazolam, morfina, propofol ni de remifentanilo⁽¹⁰⁾. Respecto al nimodipino, un estudio en modelo in vitro e in vivo realizado el año 2017 en conejos⁽¹⁴³⁾, demostró que la hipotermia terapéutica aumenta la concentración plasmática del fármaco, el AUC (2.239,54 vs. 512,67 ng/mL h), el $t_{1/2}$ (3,95 vs. 2,29 h), la concentración máxima (C_{máx}) (902,34 vs. 343,07 ng/mL), mientras reduce significativamente el V_d aparente (0,835 vs. 1,65 L) y el aclaramiento sistémico (0,58 vs. 2,34 L/h). Finalmente, el efecto de primer paso hepático de los fármacos administrados por vía enteral, y la escasa evidencia en las alteraciones PK en este aspecto, también apoyan el uso de fármacos por vía endovenosa⁽¹³²⁾.

Eliminación: La función renal, medida por el aclaramiento de creatinina, se altera reversiblemente durante la hipotermia. De igual forma, la hipotermia terapéutica disminuye la concentración de la creatinina (al reducirse su síntesis) y reduce el flujo sanguíneo renal, lo que puede atribuirse a un aumento de la resistencia vascular renal^(132,134). Sin embargo, en éste estado la producción de orina generalmente aumenta, asociándose a la disminución de niveles plasmáticos de potasio, magnesio, calcio y fósforo. A pesar de que el efecto no está totalmente descrito, se ha postulado que la hipotermia podría alterar la secreción o la reabsorción tubular, debido a que las enzimas transportadoras tubulares podrían ser dependientes de temperatura, no así la filtración que corresponde a un proceso de transporte pasivo^(132,133). Esta potencial alteración en la secreción tubular durante la hipotermia terapéutica afecta a fármacos como la heparina. A pesar de que el mecanismo no se comprende del todo, se ha evidenciado un aumento de la respuesta medida por TTPa con dosis habituales de heparina, por esta razón, se recomienda usar dosis 43 a 54% menores en la carga y mantención, con control estricto de parámetros durante la fase de recalentamiento^(10,144).

Alteraciones farmacodinámicas

Para evaluar las alteraciones farmacodinámicas durante hipotermia terapéutica, se ha estudiado el efecto en la concentración efectiva media (EC₅₀) de fármacos, parámetro utilizado para medir la potencia de estos, ya que refleja la sensibilidad de la droga a su respectivo receptor. De esta manera, se entiende

que un aumento en la EC₅₀ de un medicamento se traduce en una disminución de su potencia. En este sentido, se han descrito variaciones en la EC₅₀ durante la hipotermia terapéutica: aumento para furosemida, un incremento de 366% para morfina, con una reducción en el 448% a 30°C de la afinidad al receptor opioide μ , sin ocasionar alteraciones en la afinidad del receptor opioide por la naloxona. Por el contrario, en estudios con isoprenalina, epinefrina y dobutamina, se ha visto que la EC₅₀ se encuentra disminuida en 78%, 88% y 79%, respectivamente, mientras que con vecuronio se ve reducida en solo un 7%^(132,133,140).

Recomendaciones:

- La hipotermia terapéutica puede reducir la absorción de los fármacos, por lo que se sugiere privilegiar la vía de administración intravenosa (Calidad de la evidencia: Baja).
- La hipotermia terapéutica reduce el volumen de distribución de gran parte de los fármacos utilizados, lo que ocasiona un incremento en sus concentraciones plasmáticas. Se sugiere considerar una reducción de dosis y/o un seguimiento más estricto de los efectos adversos (Calidad de la evidencia: Baja).
- En hipotermia terapéutica, el metabolismo de gran parte de los fármacos se verá disminuido, lo que ocasiona un incremento en sus concentraciones plasmáticas. Por el contrario, los fármacos que son administrados como prodroga experimentan el efecto opuesto. Se sugiere realizar un seguimiento más estricto de la respuesta clínica (Calidad de la evidencia: Moderada).
- Durante hipotermia terapéutica, se produce una alteración de las concentraciones plasmáticas de aquellos fármacos que utilizan secreción y/o reabsorción tubular, situación que no ocurre en el caso de aquellos fármacos que se excretan por filtración glomerular. Se sugiere realizar un seguimiento estricto del efecto terapéutico de los fármacos utilizados (Calidad de la evidencia: Baja).
- La hipotermia terapéutica puede producir una alteración en la acción de algunos fármacos, fundamentalmente opiáceos y drogas vasoactivas, secundaria a modificaciones en la actividad fármaco-receptor. Se sugiere realizar un seguimiento más estricto de la respuesta clínica (Calidad de la evidencia: Baja).

9. ¿Cuánto tiempo debe durar la hipotermia terapéutica?

La hipotermia terapéutica tiene básicamente dos grandes aplicaciones en pacientes neurocríticos adultos: luego de un PCR recuperado y para el control de la PIC. El tiempo de duración de esta terapia varía de acuerdo a su indicación.

Para el manejo de pacientes que han sobrevivido a un PCR, los estudios que inicialmente mostraron su beneficio la emplearon por 12 a 24 horas. El estudio HACA⁽²¹⁾, aplicó hipotermia terapéutica (32°C - 34°C), con un protocolo que duraba 24 horas desde el inicio del enfriamiento, usando un recalentamiento pasivo, que se esperaba ocurriese en ocho horas. El estudio de Bernard y cols.⁽²²⁾, aplicó hipotermia a 33°C por 12 horas con un recalentamiento activo por seis horas. Otros investigadores no han encontrado diferencia entre 32°C, 33°C o 34°C en términos de recuperación neurológica⁽¹⁴⁵⁾. El estudio TTM⁽²⁰⁾ aleatorizó pacientes a 33°C vs. 36°C por 28 horas, con un período de recalentamiento activo a 0,5°C/h hasta 37°C por ocho horas y evitando temperaturas >37,5°C durante las siguientes 48 horas. Los resultados de estos estudios han llevado a la generación de recomendaciones específicas por parte de diferentes organizaciones y sociedades científicas^(145,147). Kirkegaard y cols.⁽¹⁴⁸⁾, compararon hipotermia terapéutica a 33°C por 24 vs. 48 horas, sin encontrar diferencias significativas en el pronóstico vital o funcional, pero con una mayor tasa de efectos adversos, un mayor tiempo en ventilación mecánica y un mayor tiempo de estadía en la UCI para el grupo con hipotermia por 48 horas. Recientemente, el estudio HYPERION⁽²³⁾, encontró que la aplicación de hipotermia terapéutica a 33°C, en pacientes post PCR con ritmo inicial no desfibrilable, fue superior a la normotermia controlada a 37°C en términos de recuperación neurológica. El grupo hipotermia fue mantenido en la meta de temperatura por 24 horas y luego recalentado a 0,25 – 0,5°C/h. Hifumi y cols.⁽¹⁴⁹⁾, llevaron a cabo un análisis retrospectivo del registro japonés J-PULSE-HYPO y encontraron que un recalentamiento < 0,25°C se asoció a un mejor desenlace neurológico en pacientes post PCR extrahospitalario (p=0,032).

Con respecto al tratamiento de la HIC en TEC grave, los estudios han empleado tres estrategias: 1) Utilizar hipotermia terapéutica en todos los pacientes por un periodo específico de tiempo, independiente de la PIC u otras variables^(60,61,150), 2) Aplicar hipotermia

sólo a pacientes con HIC refractaria a otras terapias, con una duración variable hasta que la HIC se encuentre “recuperada”⁽⁶⁷⁾ y 3) Aplicar hipotermia para todos los pacientes independiente de la PIC, pero retirándola cuando la PIC se encuentre “estabilizada”⁽⁵²⁾. En la práctica, estos protocolos han utilizado hipotermia terapéutica entre 48 y 72 horas, para luego iniciar el recalentamiento siempre y cuando la PIC se mantenga controlada. Ninguna de estas tres estrategias, ha demostrado clara efectividad en cuanto al pronóstico tardío de los pacientes, pero los estudios realizados presentan falencias metodológicas importantes. Sin embargo, sobre la base de estudios fisiológicos, parece razonable utilizar hipotermia terapéutica en pacientes con HIC refractaria a medidas de primer y segundo nivel, durante el tiempo en que la PIC se mantenga elevada⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. Recientemente, un metaanálisis de pacientes con TEC grave, documentó que la aplicación de hipotermia terapéutica entre 33°C y 35°C, con una duración mayor a 48 horas y un recalentamiento menor a 0,25°C/h se asoció a una menor mortalidad⁽⁶³⁾.

Recomendaciones:

- En pacientes post PCR se recomienda mantener un CDT (32°C - 36°C) por 24 horas, realizar un recalentamiento activo a una velocidad no mayor a 0,25-0,5°C/hora y asegurar un control estricto de la temperatura (<37,5°C) en toda la fase aguda de la enfermedad (Calidad de la evidencia: Alta).
- En pacientes en que se utilice hipotermia para el tratamiento de la HIC, la duración de la hipotermia dependerá del control de la PIC. Se sugiere un lapso de al menos 48-72 horas y un periodo de 24 horas de estabilidad de la PIC antes de comenzar la fase de recalentamiento (Calidad de la evidencia: Baja).
- En pacientes sometidos a hipotermia terapéutica por HIC, se sugiere una velocidad de recalentamiento < 0,25°C/hora con monitorización continua de la PIC. De presentarse un rebote de la HIC, se debe considerar reducir la temperatura del paciente (Calidad de la evidencia: Baja).

10. ¿Cuál es la importancia de monitorizar y tratar los escalofríos?

Los escalofríos son un mecanismo de defensa termoregulatorio frente a los cambios de temperatura

del cuerpo. Como consecuencia de la generación de escalofríos se produce un aumento del metabolismo, del consumo de oxígeno, del gasto de energía y de la producción sistémica de CO₂. Todos estos efectos contribuyen a una disminución en la presión parcial de oxígeno del tejido cerebral lesionado ⁽¹⁸⁾.

Los escalofríos son también un efecto adverso esperado muy frecuente durante el CDT, presentándose en un 40% o más de los casos ^(151,152). La aparición de escalofríos durante el CDT además dificulta el proceso de enfriamiento y, al hacerlo, interfiere con el efecto neuroprotector de la hipotermia terapéutica. Para evitar sus efectos deletéreos sobre el tejido cerebral lesionado y obtener tempranamente los beneficios completos de la terapia de CDT, es recomendable realizar un manejo precoz y efectivo de los escalofríos.

Los escalofríos pueden presentarse en forma muy evidente, pero en ocasiones también pueden ser sutiles y difíciles de detectar. El uso de herramientas estandarizadas de evaluación de escalofríos permite homogeneizar el lenguaje utilizado, detectarlos oportunamente y hacer un monitoreo instauradas para combatirlos. En 2008, Badjatia y cols. ⁽⁴⁷⁾, validaron una escala para la evaluación de escalofríos (*Bedside Shivering Assessment Scale*) en una población de pacientes neurocríticos adultos sometidos a normotermia controlada, hipotermia post PCR o para el control de la HIC. La escala constituye un instrumento de evaluación clínica sencillo y fácil de aplicar junto al paciente, que permite detectar la presencia de escalofríos y graduar su severidad (Tabla 5).

Los escalofríos aparecen inicialmente a nivel de la

musculatura masticatoria (masetero y temporal). A veces incluso es necesario palpar estos músculos para sentir el escalofrío. Cuando es más intenso recién se observa a nivel cervical, pectorales mayores y finalmente en extremidades. A veces surgen dudas si son escalofríos o clonías. En general el escalofrío es más rápido, de menor amplitud, de músculos más bien proximales, nunca son de una extremidad o de un hemicuerpo, no involucran a musculatura facial (sí la masticatoria), y se pueden asociar a piloerección. Las clonías son más lentas, tienen mayor amplitud, podrían ser faciales, de una extremidad o hemicuerpo (crisis parciales), no se asocian a piloerección y ceden al modificar pasivamente el ángulo de la articulación comprometida.

Un manejo protocolizado de los escalofríos podría ser beneficioso al permitir un control más efectivo de los mismos, mediante el empleo de medidas no farmacológicas, optimizando la analgesia-sedación e incorporando el uso de bloqueadores neuromusculares (BNM) ⁽¹⁵³⁾. De las medidas no farmacológicas la más utilizada en la práctica clínica consiste en el contracalentamiento de la piel mediante mantas de circulación de aire forzado. Un estudio prospectivo observacional encontró que el contracalentamiento activo de la piel puede ayudar en el control de los escalofríos y reducir la demanda metabólica de los pacientes ⁽¹⁵⁴⁾. En los pacientes neurocríticos es muy importante realizar un apropiado manejo de la analgesia, sedación y uso de BNM con la finalidad de garantizar su efectividad y evitar sus efectos adversos ⁽¹⁵⁵⁾. Stöckl y cols. ⁽¹⁵⁶⁾, desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado en 64 pacientes post PCR

Tabla 5. Escala de Evaluación de Escalofríos (*Bedside Shivering Assessment Scale: BSAS*).

0	Ausencia	Sin escalofríos a la palpación del masetero, cuello o pared torácica.
1	Leve	Escalofríos localizados solo en el cuello y/o tórax.
2	Moderado	Escalofríos con movimientos gruesos de las extremidades superiores (incluyendo cuello y tórax).
3	Severo	Escalofríos con movimientos gruesos del tronco y de las extremidades superiores e inferiores.

* Adaptado de Badjatia y cols. Stroke 2008;39:3242-47 (47).

Tabla 6. Algoritmo para el manejo de los escalofríos durante el Control Dirigido de la Temperatura.

	Nivel	Intervención
0	Medidas preventivas: Los fármacos deben ser administrados antes del inicio del enfriamiento. El contral calentamiento de la piel debe ser iniciado durante el período de control dirigido de la temperatura.	Paracetamol: 1g c/6-8h VO/SNG/IV y/o Metamizol 3-4 g/día IV Bupiriona: 30 mg c/8h VO/SNG Sulfato de Magnesio: 2,5 - 5 g IV o infusión continua 0,5 – 1 g/h. Objetivo de magnesio plasmático: 3 – 4 mg/dL. Contral calentamiento de la piel: mediante mantas de circulación de aire forzado. Temperatura máxima 43°C.
1	Sedación superficial: (SAS 3 a 4 o RASS 0 a -2)	Dexmedetomidina: 0,2 – 1,5 ug/kg/h IV o Propofol: 0,5 – 1,5 ug/kg/h IV + Fentanilo: 0,6 – 1,8 ug/kg/h IV
2	Sedación Profunda: (SAS 1 a 2 o RASS -4 a -5, BIS 40 – 60)	Propofol: 1,5 – 3 ug/kg/h IV¶ + Fentanilo: 1,8 – 3,6 ug/kg/h IV
3	Bloqueo Neuromuscular: (BIS 40 – 60, TOF 1 - 2)	Vecuronio: 0,1 mg/kg IV Rocuronio: 0,6 mg/kg IV o infusión continua de 0,3 – 0,6 mg/kg/h IV Cisatracurio: 0,15 mg/kg IV o infusión continua de 0,15 – 0,5 mg/kg/h IV

* Adaptado de Choi y cols. Neurocrit Care 2011;14:389-94 (153). **Objetivo BSAS ≤ 1.**

¶ Se sugiere realizar un control seriado de triglicéridos, CK y lactato por riesgo de síndrome por infusión de propofol (155). ¥ Dosis de fármacos sugeridas que deben ser ajustadas de acuerdo a los protocolos locales.

para evaluar el impacto de dos diferentes estrategias de administración de BNM. El objetivo primario del estudio fue el número de episodios de escalofríos durante el período de hipotermia terapéutica. Treinta y dos pacientes fueron asignados a una infusión continua de BNM asociada al inicio de la hipotermia terapéutica y 31 pacientes a recibir bolos de BNM solo por necesidad ante la presencia de escalofríos no controlados por el esquema de analgesia-sedación. Los autores encontraron que el grupo que recibió la infusión de BNM presentó menos episodios de escalofríos (25% vs. 94%; $p < 0,01$), despertó más rápido (2 vs. 4 días; $p = 0,04$) y permaneció menos tiempo en la UCI (6 vs. 10 días; $p = 0,03$). Un estudio retrospectivo de una base de datos que incluyó 4.267 pacientes post PCR⁽¹⁵⁷⁾, encontró que los pacientes que junto con el régimen de analgesia-sedación recibieron BNM según necesidad, mostraron una asociación con un mejor desenlace neurológico que aquellos enfermos en que su uso fue retardado o evitado (OR=1,45; $p = 0,046$). En la actualidad, el

momento y la estrategia de administración de BNM para el manejo de los escalofríos durante hipotermia terapéutica continúa siendo un área en investigación. No obstante, es indispensable hacer un monitoreo activo para detectar la presencia y severidad de los escalofríos e implementar sin retardo las medidas secuenciales necesarias para su control (Tabla 6).

Recomendaciones:

- Los escalofríos deben ser monitorizados en forma seriada en todos los pacientes sometidos a CDT (Calidad de la evidencia: Baja).
- Se recomienda el uso de una herramienta estandarizada para el diagnóstico y seguimiento de los escalofríos. Se sugiere implementar un protocolo institucional de manejo de los escalofríos (Calidad de la evidencia: Baja).
- Los escalofríos deben ser tratados precoz y efectivamente en todos los pacientes con una lesión cerebral aguda sometidos a CDT (Calidad de la evidencia: Baja).

REFERENCIAS:

1. Saigal S, Sharma JP, Dhurwe R, et al. Targeted temperature management: Current evidence and practices in critical care. *Indian J Crit Care Med* 2015;19:537-46.
2. Clifton GL, Jiang JY, Lyeth BG, et al. Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:114-21.
3. Dietrich WD, Alonso O, Busto R, et al. Post-traumatic brain hypothermia reduces histopathological damage following concussive brain injury in the rat. *Acta Neuropathol* 1994;87:250-58.
4. Abella BS, Zhao D, Alvarado J, et al. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation* 2004;109:2786-91.
5. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37:S186-S202.
6. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, Li GY. Neuroprotection by therapeutic hypothermia. *Front Neurosci* 2019;13:586.
7. 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;37:1101-20.
8. Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, et al. Targeted temperature management in critical care: A report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med* 2011;39:1113-25.
9. Broessner G, Beer R, Lackner P, et al. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in icu patients with severe cerebrovascular disease. Bicenter prospective, randomized trial. *Stroke* 2009;40:e657-65.
10. Madden LK, Hill M, May TL, et al. The Implementation of Targeted Temperature Management: An Evidence-Based Guideline from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care* 2017;27:468-87.
11. Cariou A, Payen JF, Asehnoune K, et al. Targeted temperature management in the ICU: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care* 2017;7:70-83.
12. Qaseem A, Snow V, Owens DK, et al. The Development of Clinical Practice Guidelines and Guidance Statements of the American College of Physicians: Summary of Methods. *Ann Intern Med* 2010;153:194-99.
13. Lopez GA. Temperature management in the neurointensive care unit. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:12.
14. O'Grady N, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-49.
15. Laupland K. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl): S273-78.
16. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
17. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, et al. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:448-54.
18. Oddo M, Frangos S, Maloney-Wilensky E, et al. Effect of shivering on brain tissue oxygenation during induced normothermia in patients with severe brain injury. *Neurocrit Care* 2010;12:10-16.
19. Young PJ, Nielsen N, Saxena M. Fever control. *Intensive Care Med* 2018;44:227-30.
20. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206.
21. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
22. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
23. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, et al. Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. *N Engl J Med* 2019 Oct 2. doi: 10.1056/NEJMoa1906661.
24. Rincon F, Patel U, Schorr Ch, et al. Brain injury as a risk factor for fever upon admission to the intensive care unit and association with in-hospital case fatality: a matched cohort study. *J Intensive Care Med* 2015;30:107-14.
25. Prasad K, Krishnan PR. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2010;122:404-08.
26. Saxena MK, Taylo C, Billot L, et al. The effect of paracetamol on core body temperature in acute traumatic brain injury: a randomised, controlled clinical trial. *PLoS One* 2015;10: e0144740
27. Mullins ME, Empey M, Jaramillo D, et al. A prospective randomized study to evaluate the antipyretic effect of the combination of acetaminophen and ibuprofen in neurological ICU patients. *Neurocrit Care* 2011;15:375-78.
28. Stocchetti N, Taccone FS, Citerio G, et al. Neuroprotection in acute brain injury: an up-to-date review. *Crit Care* 2015;19:186.
29. Frank F and Broessner G. Is there still a role for hypothermia in neurocritical care? *Curr Opin Crit Care* 2017;23:115-21.
30. Andrews V, Verma M, Healy M. Targeted temperature management in patients with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, or acute ischaemic stroke: consensus recommendations. *Br J Anaesth* 2018;121:768-75.
31. Diring MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004;32:1489-95.
32. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, et al. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2008;39:3029-35.
33. Bao L, Chen D, Ding L, et al. Fever burden is an independent predictor for prognosis of traumatic brain injury. *PLoS One* 2014;9:e90956.
34. Adatia K, Geocadin RG, Healy R, et al. Effect of body temperature on cerebral autoregulation in acutely comatose neurocritically ill patients. *Crit Care Med* 2018;46: e733-41.
35. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012;43:1711-37.
36. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A guideline for healthcare professionals

- from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60.
37. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2018;49:e46-e110.
 38. Diringner MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the neurocritical care society's multidisciplinary consensus conference. *Neurocrit Care* 2011;15:211-40.
 39. Dippel DW, van Breda EJ, van Gemert HM, et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: a double-blind, randomized phase II clinical trial. *Stroke* 2001;32:1607-12.
 40. Kasner SE, Wein T, Piriyaawat P, et al. Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke: a randomized clinical trial. *Stroke* 2002;33:130-34.
 41. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, et al. The Paracetamol (Acetaminophen) in stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol* 2009;8:434-40.
 42. Young P, Saxena M, Bellomo R, et al. Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2215-24.
 43. Diringner MN; Neurocritical Care Fever Reduction Trial Group. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med* 2004;32:559-64.
 44. Mayer SA, Kowalski RG, Presciutti M, et al. Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. *Crit Care Med* 2004;32:2508-15.
 45. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007;11:R91.
 46. Badjatia N, Fernandez L, Schmidt JM, et al. Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study. *Neurosurgery* 2010;66:696-700.
 47. Badjatia N, Strongilis E, Gordon E, et al. Metabolic impact of shivering during therapeutic temperature modulation: the Bedside Shivering Assessment Scale. *Stroke* 2008;39:3242-47.
 48. Lopez M, Sessler DI, Walter K, et al. Rate and gender dependence of the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds in humans. *Anesthesiology* 1994;80:780-88.
 49. Oddo M, Frangos S, Milby A, et al. Induced normothermia attenuates cerebral metabolic distress in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and refractory fever. *Stroke* 2009;40:1913-16.
 50. Chmayssani M, Stein NR, McArthur DL, Vespa PM. therapeutic intravascular normothermia reduces the burden of metabolic crisis. *Neurocrit Care* 2015;22:265-72.
 51. Puccio AM, Fischer MR, Jankowitz BT, et al. Induced normothermia attenuates intracranial hypertension and reduces fever burden after severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2009;11:82-87.
 52. Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M, et al. Effect of early sustained prophylactic hypothermia on neurologic outcomes among patients with severe traumatic brain injury: the POLAR randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:2211-20.
 53. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001;161:2007-12.
 54. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1734-40.
 55. Carney N, Totten AM, O Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery* 2017;80:6-15.
 56. Wilson MH. Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:1338-50.
 57. Lazaridis C, DeSantis SM, Smielewski P, et al. Patient-specific thresholds of intracranial pressure in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2014;120:893-900.
 58. Sinclair HL, Andrews PJ. Bench-to bedside review: Hypothermia in traumatic brain injury. *Crit Care* 2010;14:204.
 59. Dietrich WD, Bramlett HM. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management for traumatic brain injury: experimental and clinical experience. *Brain Circ* 2017;3:186-98.
 60. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-63.
 61. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurology* 2011;10:131-39.
 62. Maekawa T, Yamashita S, Nagao S, et al. Prolonged mild therapeutic hypothermia versus fever control with tight hemodynamic monitoring and slow rewarming in patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurotrauma* 2015;32:422-29.
 63. Olah E, Poto L, Hegyi P, et al. Therapeutic whole-body hypothermia reduces death in severe traumatic brain injury if the cooling index is sufficiently high: meta-analyses of the effect of single cooling parameters and their integrated measure. *J Neurotrauma* 2018; 35:2407-17.
 64. Sahuquillo J, Pérez-Bárcena J, Biestro A, et al. Intravascular cooling for rapid induction of moderate hypothermia in severely head-injured patients: results of a multicenter study (IntraCool). *Intensive Care Med* 2009;35:890-98.
 65. Tokutomi T, Miyagi T, Takeuchi Y, et al. Effect of 35°C Hypothermia on intracranial pressure and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2009;66:166-73.
 66. Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, et al. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 2002;28:1563-73.
 67. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2015;373:2403-12.
 68. Chen H, Wu F, Yang P, et al. A meta-analysis of the effects of therapeutic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury. *Critical Care* 2019;23:396.
 69. Cadena R, Shoykhet M, Ratcliff JJ. Emergency Neurological Life Support: intracranial hypertension and herniation. *Neurocrit Care* 2017;27:82-88.
 70. Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, et al. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury

- Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med* 2019 Oct 28. doi: 10.1007/s00134-019-05805-9.
71. Polderman KH. How to stay cool in the intensive care unit? Endovascular versus surface cooling. *Circulation* 2015;132:152-57.
 72. Gowda R, Jaffa M, Badjatia N. Thermoregulation in brain injury. *Handb Clin Neurol* 2018; 157:789-97.
 73. Badjatia N, Bodock M, Guanci M, Rordorf GA. Rapid infusion of cold saline (4°C) as adjunctive treatment of fever in patients with brain injury. *Neurology* 2006;66:1739-41.
 74. Poli S, Purrucker J, Priglinger M, et al. Rapid induction of COOLing in stroke patients (iCOOL1): a randomised pilot study comparing cold infusions with nasopharyngeal cooling. *Crit Care* 2014;18:582.
 75. Bernard SA, Buist M, Monteiro O, et al. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2013;56:9-13.
 76. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes ARJ. 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;33:2744-51.
 77. Kliegel A, Losert H, Sterz F, et al. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest -a feasibility study. *Resuscitation* 2005;64:347-51.
 78. Kim F, Olsufka M, Carlbom D, et al. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4°C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2005;112:715-19.
 79. Jacobshagen C, Pax A, Unsöld BW, et al. Effects of large volume, ice-cold intravenous fluid infusion on respiratory function in cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2009;80:1223-28.
 80. Arulkumaran N, Suleman R, Ball J. Use of ice-cold crystalloid for inducing mild therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2012;83:151-58.
 81. Kim F, Olsufka M, Longstreth Jr WT, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 °C normal saline. *Circulation* 2007;115:3064-70.
 82. Bruel C, Parienti JJ, Marie W, et al. Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2008;12:R31.
 83. Hammer L, Vitrat F, Savary D, et al. Immediate prehospital hypothermia protocol in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009;27:570-73.
 84. Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, et al. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:900-07.
 85. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. A randomized controlled trial. *Circulation* 2010;122:737-42.
 86. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012;40:747-53.
 87. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest. A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:45-52.
 88. Bernard SA, Smith K, Finn J, et al. Induction of therapeutic hypothermia during out-of-hospital cardiac arrest using a rapid infusion of cold saline. *Circulation* 2016;134:797-805.
 89. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 2010;122:729-736.
 90. Islam S, Hampton-Till J, Watson N, et al. Early targeted brain COOLing in the cardiac CATHeterisation laboratory following CA (COOLCATH). *Resuscitation* 2015;97:61-67.
 91. Nordberg P, Taccone FS, Truhlar A, et al. Effect of Trans-Nasal Evaporative Intra-arrest cooling on functional neurologic outcome in out-of-hospital cardiac arrest: The PRINCESS randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1677-85.
 92. Gillies MA, Pratt R, Whiteley C, et al. Therapeutic hypothermia after CA: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation* 2010;81:1117-22.
 93. Tomte O, Drægni T, Mangschau A, et al. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose CA survivors. *Crit Care Med* 2011;39:443-49.
 94. Caulfield AF, Rachabattula S, Eyngorn I, et al. A comparison of cooling techniques to treat CA patients with hypothermia. *Stroke Res Treat* 2011;690506.
 95. Pittl U, Schratte A, Desch S, et al. Invasive versus non-invasive cooling after in- and out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *Clin Res Cardiol* 2013;102:607-14.
 96. de Waard MC, Banwarie RP, Jewbali LS, et al. Intravascular versus surface cooling speed and stability after cardiopulmonary resuscitation. *Emerg Med J* 2015;32:775-80.
 97. Heard KJ, Peberdy MA, Sayre MR, et al. A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:9-14.
 98. Flint AC, Hemphill JC, Bonovich DC. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: performance characteristics and safety of surface cooling with or without endovascular cooling. *Neurocrit Care* 2007;7:109-18.
 99. Rana M, W Schroder J, Saygili E, et al. Comparative evaluation of the usability of 2 different methods to perform mild hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2011;152:321-26.
 100. Deye N, Cariou A, Girardie P, et al. Endovascular versus external targeted temperature management for patients with out-of-hospital cardiac arrest: a randomized controlled study. *Circulation* 2015;132:182-93.
 101. Sonder P, Janssens GN, Beishuizen A, et al. Efficacy of different cooling technologies for therapeutic temperature management: A prospective intervention study. *Resuscitation* 2018;124:14-20.
 102. Oh SH, Oh JS, Kim YM, et al. An observational study of surface versus endovascular cooling techniques in CA patients: a propensity-matched analysis. *Crit Care* 2015;19:85.
 103. Calabró L, Bougouin W, Cariou A, et al. Effect of different methods of cooling for targeted temperature management on outcome after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2019;23:285.
 104. Bartlett E, Valenzuela T, Idris A, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of INTRAvascular Temperature Management

- versus Surface Cooling in COMATose Patients Resuscitated from Cardiac Arrest. *Resuscitation* 2019 Nov 12. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.10.035. (Epub ahead of print).
105. Chacko B, Peter JV. Temperature monitoring in the intensive care unit. *Indian J Respir Care* 2018;7:28-32.
 106. Childs Ch. Body temperature and clinical thermometry. *Handb Clin Neurol* 2018;157:467-82.
 107. Lefrant JY, Muller L, de La Coussaye JE, et al. Temperature measurement in intensive care patients: Comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method. *Intensive Care Med* 2003;29:414-18.
 108. Robinson J, Charlton J, Seal R, et al. Oesophageal, rectal, axillary, tympanic, and pulmonary artery temperatures during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1998;45:317-23.
 109. Giuliano KK, Scott SS, Elliot S, Giuliano AJ. Temperature measurement in critically ill orally intubated adults: a comparison of pulmonary artery core, tympanic, and oral methods. *Crit Care Med* 1999;27:2188-93.
 110. Moran JL, Peter JV, Solomon PJ, et al. Tympanic temperature measurements: are they reliable in the critically ill? A clinical study of measures of agreement. *Crit Care Med* 2007;35:155-64.
 111. Sato H, Yamakage M, Okuyama K, et al. Urinary bladder and oesophageal temperatures correlate better in patients with high rather than low urinary flow rates during non-cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:805-09.
 112. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage* 2006;52:24-35.
 113. van Ommeren Corrêa L, Silveira R, Mancia J, et al. Hipotermia terapêutica: efeitos adversos, complicações e cuidados de enfermagem. *Enferm Foco* 2018;9:55-59.
 114. Liu YM, Ibrahim A, Jan T, Chang P, et al. Skin necrosis as a complication of therapeutic hypothermia. *J Burn Care Res* 2014;35:e184-86.
 115. Nam J, Earle R, Vaghadia H. Anesthetic challenges posed by generalised Medical Adhesive Related Skin Injury (MARS). *J Clin Anesth* 2018;49:12-13.
 116. Jarrah S, Dziodzio J, Lord C, et al. Surface Cooling after Cardiac Arrest: Effectiveness, Skin Safety, and Adverse Events in Routine Clinical Practice. *Neurocrit Care* 2011;14:382-88.
 117. Hoyos S, García R, Chavarro D, Heredia R. Úlceras por presión en pacientes hospitalizados. *Univ Méd* 2015;56:341-55.
 118. Tzuc-Guardia A, Vega-Morales E, Collí-Novelo L. Nivel de riesgo y aparición de úlceras por presión en pacientes en estado crítico. *Enferm Univ* 2015;12:204-11.
 119. Dhandapani M, Dhandapani S, Agarwal M, Mahaptra AK. Pressure ulcer in patients with severe traumatic brain injury: significant factors and association with neurological outcome. *J Clin Nurs* 2014;23:1114-19.
 120. European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Clinical Practice Guideline. The International Guideline. Emily Haesler (Ed.). EPUAP/NPIAP/PPPIA; 2019.
 121. Jeppesen AN, Hvas A, Grejs AM, et al. Platelet aggregation during targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: a randomised clinical trial. *Platelets* 2018;29:504-11.
 122. Jeppesen AN, Hvas A, Duez CHV, et al. Prolonged targeted temperature management compromises thrombin generation: a randomised clinical trial. *Resuscitation* 2017;118: 126-32.
 123. Shah M, Parikh K, Patel B, et al. Use of therapeutic hypothermia among patients with coagulation disorders - a nationwide analysis. *Resuscitation* 2018;124:35-42.
 124. Bacher A. Effects of body temperature on blood gases. *Intensive Care Med* 2005;31:24-27.
 125. Eastwood GM, Suzuki S, Lluch C, et al. A pilot assessment of alpha-stat vs pH-stat arterial blood gas analysis after cardiac arrest. *J Crit Care* 2015;30:138-44.
 126. Voicu S, Deye N, Malissin I, et al. Influence of α -Stat and pH-Stat blood gas management strategies on cerebral blood flow and oxygenation in patients treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a crossover study. *Crit Care Med* 2014;42:1849-61.
 127. Elmer J, Polderman K. Emergency Neurological Life Support: resuscitation following cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2017;27(Suppl 1):134-43.
 128. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001;94:697-705.
 129. Koht A, Cane R, Cerullo LJ. Serum potassium levels during prolonged hypothermia. *Intensive Care Med* 1983;9:275-77.
 130. Beaulieu C, Kurczewski L. Characterization of the Effect of Prolonged Therapeutic Hypothermia on Serum Magnesium and Potassium Following Neurological Injury. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2018 Dec 26. doi: 10.1089/ther.2018.0037.
 131. Levis JT. ECG diagnosis: hypothermia. *Perm J* 2010;14:73.
 132. van den Broek M, Groenendaal F, Egberts A, Rademake C. Effects of Hypothermia on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:277-94.
 133. Anderson K, Poloyac S. Therapeutic hypothermia: implications on drug therapy. *therapeutic hypothermia in brain injury*. 1ed. Saint Louis: IntechOpen 2013. 131-148.
 134. Šunjić K, Webb A, Šunjić I, et al. Pharmacokinetic and Other Considerations for Drug Therapy During Targeted Temperature Management. *Crit Care Med* 2015;43:2228-38.
 135. Arpino P, Greer D. Practical pharmacologic aspects of therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Pharmacotherapy* 2008;28:102-11.
 136. Bednar F, Kroupa J, Ondrakova M, et al. Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to acute myocardial infarction. *J Thromb Trombolysis* 2016;41:549-55.
 137. Brophy G, Human T. Pharmacotherapy pearls for emergency neurological life support. *Neurocrit Care* 2017;27(Suppl 1):51-73.
 138. Rhoney D, Morbitzer K, Hatton-Kolpek J. Optimizing medication outcomes in neurocritical care: focus on clinical pharmacology. *Semin Neurol* 2016;36:586-600.
 139. Zhou J, Poloyac S. The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism and drug response: cellular mechanism to organ function. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7:803-816.
 140. Tortorici M, Kochanek P, Poloyac S. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of

- hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med* 2007;35:2196-204.
141. Bagna C, Pitoni S, Andrews P. Therapeutic mild hypothermia and the pharmacokinetics of drugs in trauma brain injury (TBI) patients with a focus on sedation, anticonvulsant and antibiotic therapy. *The Open Critical Care Medicine Journal* 2013;6:31-38.
142. Anderson K, Poloyac S, Kochanek P, Empey P. Effect of Hypothermia and Targeted Temperature Management on Drug Disposition and Response Following Cardiac Arrest: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Investigations. *Ther Hypothermia Tem Manag* 2016;6:169-79.
143. Fei Y, Zhang T, Zhao J, et al. In vitro and in vivo evaluation of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nimodipine in rabbits. *J Int Med Res* 2018;46:335-47.
144. Fevold R, Leung Y, Garofoli A, et al. Heparin dose adjustment required to maintain goal-activated partial thromboplastin time during therapeutic hypothermia. *J Crit Care* 2015; 30:574-78.
145. Lopez-de-Sa E, Juarez M, Armada E, et al. A multicentre randomized pilot trial on the effectiveness of different levels of cooling in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: the FROST-I trial. *Intensive Care Med* 2018;44:1807-15.
146. Nolan JP, Soarc J, Carioud A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines for post-resuscitation care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:202-22.
147. Geocadin RG, Wijdicks E, Armstrong MJ, et al. Practice guideline summary: reducing brain injury following cardiopulmonary resuscitation: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2017;88:2141-49.
148. Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, et al. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:341-50.
149. Hifumi T, Inoue A, Kokubu N, et al. Association between rewarming duration and neurological outcome in out-of-hospital cardiac arrest patients receiving therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2019 Aug 5. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.07.029.
150. Clifton GL, Allen S, Barrsdale P, et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 1993;10:263-71.
151. Badjatia N. Hyperthermia and fever control in brain injury. *Crit Care Med* 2009;37(7 suppl):S250-57.
152. Sessler DI. Thermoregulatory defense mechanisms. *Crit Care Med* 2009;37:S203-10.
153. Choi HA, Ko SB, Presciutti M, et al. Prevention of shivering during therapeutic temperature modulation: the Columbia anti-shivering protocol. *Neurocrit Care* 2011;14:389-94.
154. Badjatia N, Strongilis E, Prescutti M, et al. Metabolic benefits of surface counter warming during therapeutic temperature modulation. *Crit Care Med* 2009;37:1893-97.
155. Tobar E, Rojas V, Álvarez E, Romero CM, et al. Recomendaciones de la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva para la Analgesia, Sedación, Delirium y Bloqueo Neuromuscular en Pacientes Críticos Médico-Quirúrgicos Adultos. *Rev Chil Med Intensiva* 2019;34:1-29.
156. Stöckl M, Testori C, Sterz F, et al. Continuous versus intermittent neuromuscular blockade in patients during targeted temperature management after resuscitation from cardiac arrest- a randomized, double blinded, double dummy, clinical trial. *Resuscitation* 2017;120:14-19.
157. May TL, Riker RR, Fraser GL, et al. Variation in sedation and neuromuscular blockade regimens on outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2018;46:e975-80.