



## REVISIÓN

# Control térmico en el daño cerebral agudo: revisión narrativa



Eva Esther Tejerina Álvarez<sup>a,b,\*</sup> y José Ángel Lorente Balanza<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Bioingeniería, Universidad Carlos III de Madrid, Leganés, Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento de Medicina, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid, España

Recibido el 31 de octubre de 2023; aceptado el 10 de febrero de 2024

Disponible en Internet el 15 de marzo de 2024

### PALABRAS CLAVE

Control selectivo de la temperatura;  
Hipotermia inducida;  
Hipotermia terapéutica;  
Lesión cerebral aguda;  
Encefalopatía hipóxico-isquémica;  
Hipoxia-isquemia cerebral;  
Síndrome posparada cardíaca;  
Daño cerebral agudo;  
Traumatismo craneoencefálico;  
Accidente cerebro vascular isquémico agudo

**Resumen** El control de la temperatura corporal se ha utilizado en pacientes con daño cerebral agudo ocasionado por distintas enfermedades como daño hipóxico-isquémico posparada cardíaca, accidente cerebro vascular isquémico agudo y traumatismo craneoencefálico grave. Sin embargo, la evidencia actual ofrece resultados poco consistentes y a menudo contradictorios en cuanto al beneficio clínico de esta estrategia terapéutica sobre la mortalidad y los resultados funcionales. Las guías actuales han centrado su atención fundamentalmente en la prevención activa y el tratamiento de la fiebre, mientras que la hipotermia terapéutica (HT) ha caído en desuso, aun cuando persisten dudas sobre su efectividad de acuerdo con el modo de aplicación y la adecuada selección de pacientes. En esta revisión narrativa se presenta la evidencia clínica más relevante sobre los efectos de la HT en pacientes con daño neurológico agudo, así como de los conceptos fisiopatológicos en los que se fundamenta su uso.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [evateje@gmail.com](mailto:evateje@gmail.com) (E.E. Tejerina Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2024.02.001>

0210-5691/© 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**

Targeted temperature management;  
 Induced hypothermia;  
 Therapeutic hypothermia;  
 Acute brain injury;  
 Hypoxic-ischemic encephalopathy;  
 Brain hypoxia-ischemia;  
 Post-cardiac arrest syndrome;  
 Acute brain damage;  
 Traumatic brain injury;  
 Acute ischemic stroke

**Temperature management in acute brain injury: A narrative review**

**Abstract** Temperature management has been used in patients with acute brain injury resulting from different conditions, such as post-cardiac arrest hypoxic-ischaemic insult, acute ischaemic stroke, and severe traumatic brain injury. However, current evidence offers inconsistent and often contradictory results regarding the clinical benefit of this therapeutic strategy on mortality and functional outcomes. Current guidelines have focused mainly on active prevention and treatment of fever, while therapeutic hypothermia (TH) has fallen into disuse, although doubts persist as to its effectiveness according to the method of application and appropriate patient selection. This narrative review presents the most relevant clinical evidence on the effects of TH in patients with acute neurological damage, and the pathophysiological concepts supporting its use.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

**Introducción**

Las alteraciones de la temperatura en pacientes neurocríticos son frecuentes y tienen un efecto deletéreo sobre el metabolismo cerebral provocando o agravando lesiones neuronales<sup>1-3</sup>. El control de la temperatura corporal central a un nivel específico puede ser utilizado para inducir hipotermia o para evitar la fiebre, y se ha utilizado en varias situaciones como daño hipóxico-isquémico posparada, accidente cerebrovascular isquémico agudo (ACVA) y traumatismo craneoencefálico (TCE) grave, en un intento de reducir el daño neurológico y mejorar los resultados funcionales. Sin embargo, la evidencia es limitada y difícil de interpretar, dada la variedad de métodos de enfriamiento utilizados, diferentes temperaturas objetivo y la heterogeneidad de los grupos de pacientes.

En la presente revisión narrativa se detallan los conceptos fisiopatológicos en los que se fundamenta el uso de la hipotermia terapéutica (HT), y se resume la evidencia más relevante sobre el impacto clínico del control de la temperatura en pacientes con daño cerebral agudo.

**Mecanismos de daño neurológico**

Una cascada de acontecimientos y procesos destructivos dependientes de la temperatura, que se acentúan con la fiebre (> 37,5 °C) y se mitigan con la hipotermia leve/moderada (31-35 °C), comienza a nivel celular en los minutos u horas siguientes a una lesión inicial. La lesión puede ser isquémica o traumática. La isquemia puede ser inducida por el cese del flujo sanguíneo cerebral tras un paro cardíaco, la obstrucción de un vaso sanguíneo, por presión/edema o por otros mecanismos<sup>4</sup>.

**Lesión neurológica primaria**

A nivel celular, la disminución del aporte de oxígeno cerebral se manifiesta como una reducción del metabolismo aeróbico neuronal, lo que provoca una reducción de la

producción celular del sustrato de alta energía adenosín trifosfato (ATP). El agotamiento de ATP produce una disfunción de la bomba de intercambio iónico Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> dependiente de ATP, lo que conduce a una entrada masiva de sodio y agua en la célula, y edema citotóxico intracelular. La salida de potasio y la despolarización de la membrana lleva a la apertura de los canales de Ca<sup>++</sup> sensibles al voltaje y la entrada de Ca<sup>++</sup> intracelular. Además, en la microvasculatura se produce disfunción endotelial que conduce a una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la formación de edema cerebral vasogénico, la formación de microtrombos y la limitación del flujo sanguíneo cerebral con exacerbación de la isquemia celular<sup>5,6</sup>.

**Lesión neurológica secundaria**

La reperfusión del lecho cerebrovascular isquémico desencadena una serie de mecanismos que conducen a una lesión cerebral secundaria. El aumento de Ca<sup>++</sup> intracelular causado por la lesión primaria conduce a la liberación de glutamato, un neurotransmisor excitatorio que se une a receptores de la membrana celular y provoca una mayor entrada de Ca<sup>++</sup> intracelular. La acumulación de Ca<sup>++</sup> intracelular activa enzimas líticas como la caspasa, las proteasas y las fosfolipasas; y provoca una disfunción mitocondrial con la liberación de proteínas proapoptóticas y especies reactivas de oxígeno. Como resultado se produce un daño neuronal adicional, y un fallo energético, lo que conduce a la apoptosis y la muerte celular.

Otra consecuencia de la lesión por reperfusión es la activación del sistema inmunitario innato que provoca una respuesta inflamatoria. Los macrófagos residentes, denominados microglía, y los monocitos circulantes que se adhieren a las células endoteliales de la microvasculatura cerebral e infiltran el tejido neuronal, se activan y segregan citocinas proinflamatorias. También se produce la activación de la cascada del complemento, que propaga aún más la lesión inflamatoria<sup>5,6</sup>.

## Papel de la hipotermia sobre los mecanismos de daño neurológico

Los efectos protectores de la hipotermia se basan fundamentalmente en su capacidad para reducir el consumo metabólico cerebral de oxígeno y glucosa. El metabolismo cerebral disminuye de 6 a 10% por cada 1 °C de reducción de temperatura corporal. Sin embargo, la reducción de la tasa metabólica es solo uno de los muchos mecanismos de neuroprotección de la hipotermia. La hipotermia atenúa el daño celular por apoptosis, mediante inhibición de la enzima caspasa, prevención de la disfunción mitocondrial, disminución de la sobrecarga de los neurotransmisores excitadores, y modificación de la concentración intracelular de iones. También disminuye la respuesta neuroinflamatoria, reduciendo la liberación de mediadores proinflamatorios, la activación del complemento, la producción de radicales libres y de óxido nítrico. Esto permite estabilizar las alteraciones de la barrera hemato/encefálica y de las membranas celulares, y reducir la permeabilidad vascular (aumentada por el daño endotelial mediado por óxido nítrico), por lo que disminuye la formación de edema cerebral y la hipertensión intracraneal. Finalmente, la hipotermia también disminuye la liberación local de agentes vasoconstrictores (endotelina y tromboxano A2) y la activación de la cascada de la coagulación, que pueden generar hipoperfusión y formación de microtrombos en áreas cerebrales lesionadas<sup>4-6</sup>.

## Aplicación de la hipotermia terapéutica

La hipotermia inducida puede dividirse en tres fases distintas: inducción, mantenimiento y recalentamiento. En la fase de inducción el objetivo es reducir la temperatura al objetivo lo más rápidamente posible. En la fase de mantenimiento se debe controlar estrictamente la temperatura central, con fluctuaciones mínimas o nulas (máximo de 0,2 a 0,5 °C). En la fase de recalentamiento es preciso lograr un calentamiento lento y controlado, de 0,2 a 0,5 °C por hora para pacientes en parada cardíaca, y de 0,1 a 0,2 °C por hora para pacientes con daño neurológico por otra causa. Tras la fase de recalentamiento se debe mantener una normotermia estricta, dado que la fiebre se asocia con desenlaces desfavorables en todos los tipos de lesiones neurológicas<sup>7-9</sup> ([material adicional](#)).

En las últimas décadas, se han desarrollado diversos sistemas de refrigeración con el fin de lograr una inducción más rápida y un mantenimiento más fiable de la temperatura. El dispositivo ideal debe alcanzar rápidamente la temperatura deseada, permitir un mantenimiento preciso y un recalentamiento lento y controlado, así como evitar la fiebre postenfriamiento.

Existen diversos métodos para inducir la hipotermia. Los sistemas tradicionales, como la exposición cutánea, la administración de fluidos fríos intravenosos, los ventiladores, o las mantas de circulación de aire, aunque fáciles de usar y baratos, son poco eficaces, puesto que solo permiten velocidades de inducción bajas, con variaciones impredecibles en la temperatura corporal, por lo que no se recomienda su utilización durante la fase de mantenimiento y recalentamiento<sup>10</sup>. Los sistemas de refrigeración más modernos, como los dispositivos intravasculares (catéteres

con balones rellenos de suero salino frío o componentes metálicos refrigerados) y los dispositivos de superficie avanzados (con mantas de circulación de agua fría o de hidrogel), logran altas velocidades de enfriamiento, lo que permite alcanzar más rápidamente la temperatura objetivo, y mantienen la temperatura dentro del rango deseado durante un tiempo más prolongado (es decir, producen menos sobreenfriamiento e hipertermia de rebote), mediante el uso de un sistema de retroalimentación para un control preciso de la temperatura. Los dispositivos intravasculares presentan los riesgos habitualmente asociados a la inserción y mantenimiento de catéteres intravasculares, como bacteriemia asociada a catéter y trombosis venosa profunda relacionada con el catéter.

Los ensayos clínicos<sup>11-15</sup> que compararon el enfriamiento endovascular con el de superficie no mostraron diferencias en la supervivencia o el resultado neurológico al alta hospitalaria, aunque los dispositivos de enfriamiento endovascular fueron más precisos y eficaces en la inducción y el mantenimiento de la hipotermia.

Otros sistemas de refrigeración alternativos tratan de evitar los riesgos del acceso intravascular y las dificultades de transferencia de calor a través de la piel, como los dispositivos esofágicos y el enfriamiento selectivo del cerebro, que puede evitar las complicaciones sistémicas asociadas al enfriamiento de todo el cuerpo<sup>16,17</sup> ([material adicional: tablas 1e, 2e y 3e](#)).

## Estudios clínicos sobre los efectos de la aplicación de la hipotermia terapéutica

La metodología de búsqueda bibliográfica para la redacción de este apartado está incluida en el [material adicional](#).

### Daño hipóxico-isquémico posparada cardíaca

En el año 2002 se publicaron 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA)<sup>18,19</sup> que mostraron una mejoría de la supervivencia con resultados neurológicos favorables tras la inducción de HT entre 32-34 °C durante 12-24 h, en pacientes con parada cardiorrespiratoria (PCR) extra-hospitalaria presenciada y ritmo inicial desfibrilable. Sin embargo, estos resultados prometedores no han sido confirmados en estudios posteriores. En el año 2013 se publicó el primer ECA de gran tamaño muestral, el TTM1<sup>20</sup>, en el que se incluyeron 950 en pacientes inconscientes tras PCR extra/hospitalaria y ritmo inicial desfibrilable y no desfibrilable, sin apreciar diferencias ni en la mortalidad ni en los resultados funcionales con la aplicación de HT. A diferencia de los estudios de 2002<sup>18,19</sup>, los investigadores del ensayo TTM1 utilizaron un enfoque protocolizado para establecer el pronóstico neurológico, y la temperatura en ambos brazos se controló activamente. Sin embargo, las principales limitaciones del estudio TTM1 fueron el tiempo para alcanzar la temperatura objetivo (se necesitaron aproximadamente 9 h de promedio para alcanzar 33 °C) y la alta tasa de retirada del soporte vital basada en el pronóstico neurológico.

Posteriormente, en el año 2019, el estudio HYPERION<sup>21</sup> incluyó 584 pacientes en coma tras PCR intra y extra/hospitalaria y ritmo no desfibrilable, y comparó la HT (33 °C) con el control térmico (37 °C) durante 24 h.

Tampoco hubo diferencias en la mortalidad (81,3 y 83,2%, respectivamente), pero en los supervivientes el porcentaje de pacientes con resultados neurológicos favorables fue mayor en el grupo de hipotermia (10,2 vs. 5,7%;  $p=0,04$ ). Cabe destacar que el estudio HYPERION tuvo un índice de fragilidad de 1, lo que sugiere que si un solo paciente hubiera tenido un resultado diferente (cambio de un resultado neurológico bueno a uno malo), los hallazgos no habrían alcanzado significación estadística.

El ECA más riguroso y de mayor tamaño muestral (TTM2) fue publicado 2 años más tarde<sup>22</sup>. En este estudio, 1.850 adultos en coma tras PCR extrahospitalaria de causa presumiblemente cardíaca o de causa desconocida, se aleatorizaron a HT (33 °C durante 28 h) o normotermia. No hubo diferencias en las altas de mortalidad reportadas (50 vs. 48%;  $p=0,37$ ) ni en los resultados funcionales. Tampoco hubo diferencias en los desenlaces clínicos en función del tiempo hasta el retorno de la circulación espontánea (RCE) (mayor o menor de 25 min) y el ritmo inicial. Entre las principales limitaciones del estudio TTM2 cabe destacar que, aunque el protocolo exigía alcanzar la temperatura objetivo en 90 min o menos, la mitad de la población del estudio necesitó 7 h desde la RCE hasta la hipotermia, quizás debido a la baja tasa de enfriamiento intravascular empleada en el ensayo (29%). Además, casi el 50% de los pacientes en ambos grupos tuvieron un control insuficiente de la fiebre pasadas las 72 h, y de nuevo se produjo una alta tasa de retirada del soporte vital en base al pronóstico neurológico establecido según el protocolo del ensayo. Otro de los argumentos empleados para justificar la ausencia de beneficio clínico de la hipotermia en el estudio TTM2 es el elevado porcentaje de pacientes sedados con propofol, fármaco potencialmente neurotóxico y asociado a disfunción mitocondrial, una de las causas de la lesión cerebral hipóxico/isquémica<sup>23</sup>.

Más recientemente, el estudio CAPITAL CHILL<sup>24</sup> abordó la cuestión de si una temperatura aún más baja sería más beneficiosa para la recuperación neurológica. El ECA incluyó 367 pacientes en coma tras PCR extra/hospitalaria con independencia del ritmo, y comparó la hipotermia moderada (31 °C) con la hipotermia leve (34 °C) durante 24 h. No hubo diferencias en el desenlace combinado de muerte o resultados funcionales desfavorables a los 180 días. Es importante señalar que se trata de un estudio unicéntrico y probablemente no tuvo suficiente poder estadístico para detectar una diferencia clínicamente significativa. Por otro lado, este estudio<sup>24</sup> comparó 2 estrategias de hipotermia (moderada y leve), y no incluyó un grupo no sometido a hipotermia, con lo cual el estudio no permite concluir sobre la eficacia del tratamiento con hipotermia (en comparación con normotermia).

La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios realizados hasta el momento, a excepción del estudio HYPERION<sup>21</sup>, habían sufrido una PCR extra/hospitalaria con un ritmo cardíaco inicial desfibrilable y una causa cardíaca primaria conocida o presumible<sup>20,22,25</sup>, lo que plantea que, en otras categorías de pacientes, el control de la temperatura con hipotermia podría ser más eficaz. Los investigadores de TTM realizaron un metaanálisis de datos de pacientes individuales de los estudios TTM-1 y TTM-2, para evaluar si los efectos de la hipotermia difieren según las circunstancias del paro cardíaco o las características

del paciente<sup>26</sup>. Los pacientes del grupo de 36 °C de TTM-1 se combinaron con los del grupo de normotermia en TTM-2, y se compararon con los pacientes de los grupos de 33 °C en ambos estudios de TTM. El resultado primario, mortalidad por todas las causas a los 6 meses (47,9 vs. 49,4%;  $p=0,41$ ), y los resultados en los subgrupos predefinidos en cuanto edad, sexo, ritmo cardíaco inicial (desfibrilable o no desfibrilable), tiempo de RCE y *shock* circulatorio al ingreso no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Por otro lado, en un reciente estudio<sup>27</sup>, realizado en 249 pacientes reanimados tras PCR intra/hospitalaria en Alemania, la inducción de hipotermia (32-34 °C) tampoco mostró ningún beneficio sobre la mortalidad. Sin embargo, otros estudios observacionales han identificado un beneficio en la recuperación neurológica asociado a la HT de 33 °C en comparación con 36 °C en aquellos pacientes con una mayor gravedad de la lesión neurológica posparada<sup>28-30</sup>.

En el año 2021, una revisión sistemática y metaanálisis<sup>31</sup> analizó la eficacia y la seguridad de mantener diferentes objetivos de temperatura tras PCR extra/hospitalaria. Se incluyeron 10 ECA con 4.218 pacientes y sus resultados confirmaron que la HT a 31-32 °C, 33-34 °C y 35-36 °C no mejoró la supervivencia con buenos resultados funcionales en comparación con la normotermia a 37-37,8 °C, mientras que se observó una mayor incidencia de arritmias entre los pacientes tratados con hipotermia a 31-32 °C y 33-34 °C. En el mismo año, se publicó otro metaanálisis elaborado por la International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)<sup>32</sup>, en el que se identificaron nueve ECA, de los cuales seis fueron incluidos en el metaanálisis, y se concluyó que el tratamiento dirigido a alcanzar una temperatura objetivo de 32-34 °C, no resultó en una mejoría de la supervivencia o un resultado neurológico favorable (bajo nivel de evidencia). Tres ensayos evaluaron diferentes objetivos de temperatura hipotérmica y no hallaron diferencias en los desenlaces entre 33-36 °C o entre 32-34 °C (bajo nivel de evidencia). En base a estos resultados, el ILCOR ALS Task Force publicó sus recomendaciones<sup>33</sup>, que se resumen en la [tabla 1](#), en las que se sugiere prevenir activamente la fiebre (definida como una temperatura > 37,7 °C) mediante el objetivo de una temperatura de 37,5 °C o inferior (recomendación débil, bajo nivel de evidencia), en lugar de recomendar la hipotermia para el tratamiento de los pacientes que permanecen en coma tras la RCE de parada cardíaca.

En 2022, the European Resuscitation Council (ERC) y the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)<sup>34,35</sup>, en consonancia con el documento de consenso del ILCOR, recomienda la monitorización continua de la temperatura central y prevenir activamente la fiebre (> 37,7 °C) durante al menos 72 h en pacientes que permanecen en coma tras una PCR ([tabla 1](#)).

Una posible razón de la ausencia de beneficio clínico de la hipotermia tras una PCR es que, en los estudios realizados hasta ahora, la temperatura objetivo se alcanzó varias horas después de la RCE y potencialmente fuera de la ventana terapéutica. En un ECA<sup>36</sup>, la infusión pre/hospitalaria de hasta 2 l de suero salino fisiológico a 4 °C tras la RCE, redujo el tiempo necesario para alcanzar una temperatura de 34 °C en más de una hora. Sin embargo, esta estrategia no mejoró la supervivencia o el estado neurológico en pacientes reanimados tras una fibrilación ventricular pre/hospitalaria ni en pacientes sin fibrilación ventricular, y se asoció a tasas sig-

**Tabla 1** Resumen de las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica sobre control térmico**Daño hipóxico-isquémico posparada cardíaca***Guías ILCOR (2021)*<sup>22</sup>

Se sugiere la prevención activa de la fiebre mediante el objetivo de una temperatura de 37,5 °C o inferior para los pacientes que permanecen en coma tras la RCE de una parada cardíaca (recomendación débil, bajo nivel de evidencia)

No está claro si subpoblaciones de pacientes con parada cardíaca pueden beneficiarse de la hipotermia a 32-34 °C

Los pacientes comatosos con hipotermia leve tras la recuperación de circulación espontánea no deben ser calentados activamente para alcanzar la normotermia (declaración de buena práctica)

No se recomienda el uso rutinario de enfriamiento prehospitalario con infusión rápida de grandes volúmenes de líquido IV frío inmediatamente después de la recuperación de circulación espontánea (recomendación fuerte, nivel de evidencia moderada)

Se sugiere el empleo de técnicas de control de la temperatura superficiales o endovasculares cuando se utilice el control de la temperatura en pacientes comatosos tras la recuperación de circulación espontánea (recomendación débil, bajo nivel de evidencia)

Cuando se utiliza un dispositivo de enfriamiento, sugerimos utilizar un dispositivo de control de la temperatura que incluya un sistema de retroalimentación basado en la monitorización continua de la temperatura para mantener la temperatura objetivo (declaración de buena práctica)

Se sugiere la prevención activa de la fiebre durante al menos 72 h en los pacientes en parada cardíaca que permanecen en coma (declaración de buena práctica)

*Guías ERC y ESICM (2022)*<sup>23,24</sup>

Se recomienda la monitorización continua de la temperatura central y prevenir activamente la fiebre (> 37,7 °C) durante al menos 72 h en pacientes que permanecen en coma tras una parada cardíaca

**Accidente cerebro vascular isquémico agudo***Guías ESO (2015)*<sup>39</sup>

En pacientes con ictus isquémico agudo e hipertermia, no se puede hacer ninguna recomendación para tratar la hipertermia como medio para mejorar el resultado funcional y/o la supervivencia (grado de recomendación débil, bajo nivel de evidencia)

En pacientes con ictus isquémico agudo y normotermia, no se recomienda la prevención sistemática de la hipertermia con antitérmicos como medio para mejorar los resultados funcionales y/o la supervivencia (grado de recomendación débil, nivel de evidencia moderado)

En pacientes con ictus isquémico agudo, no se recomienda la inducción de hipotermia como medio para mejorar el resultado funcional y/o la supervivencia (grado de recomendación débil, nivel de evidencia muy bajo)

*Guías AHA/American Stroke Association (2019)*<sup>40</sup>

En pacientes con ictus isquémico agudo, el beneficio de la hipotermia inducida es incierto (grado de recomendación moderado, nivel de evidencia moderado)

**Traumatismo craneoencefálico***Guías BTF. Guidelines 4th Edition (2016)*<sup>48</sup>

No se recomienda la hipotermia profiláctica precoz (antes de 2,5 h) y a corto plazo (48 h tras la lesión) para mejorar los resultados en pacientes con lesiones difusas (Nivel de evidencia IIB)

*Conferencia de consenso SIBICC (2019)*<sup>49,50</sup>

Se recomienda la hipotermia terapéutica leve (35-36 °C) como intervención de nivel 3 para reducir la presión intracraneal en pacientes con hipertensión intracraneal en curso, una vez agotadas otras intervenciones de nivel 1 y 2 (Nivel de evidencia IV. Opinión de expertos)

AHA: American Heart Association; BTF: Brain Trauma Foundation; ERC: European Resuscitation Council; ESICM: European Society of Intensive Care Medicine; ESO: European Stroke Organisation; RCE: recuperación de circulación espontánea; SIBICC: Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference.

nificativamente más altas de recidiva de la parada y edema pulmonar en la primera radiografía de tórax.

La duración óptima de la HT sigue siendo objeto de debate. El único ensayo incluido en la revisión del ILCOR que abordó el problema de la duración del control de la temperatura, no demostró diferencia en los resultados entre el control de la temperatura a 32-34 °C durante 24 h en comparación con 48 h tras PCR<sup>25</sup>. Tampoco la duración de la prevención activa de la fiebre parece tener un impacto en los desenlaces clínicos. En un estudio mucho más reciente<sup>37</sup>, realizado en 789 pacientes en coma tras PCR extra-hospitalaria de causa presumiblemente cardíaca,

se comparó el control de temperatura con un objetivo de 36 °C durante 24 h, seguido de un control de 37 °C durante un tiempo adicional de bien 12 h o bien 48 h, o hasta que el paciente recuperara la consciencia. La aparición de muerte o discapacidad cerebral grave o coma en un plazo de 90 días no fue significativamente diferente tras 36 o 72 h de prevención activa de la fiebre.

Por último, la revisión Cochrane más reciente, que evaluó 12 estudios con 3.956 pacientes, concluye que la HT con una temperatura objetivo de 32 a 34 °C puede mejorar los resultados neurológicos después de un paro cardíaco, aunque con nivel de evidencia bajo<sup>38</sup>.

Actualmente, se encuentra en fase de reclutamiento el estudio ICECAP (NCT04217551)<sup>39</sup>. Se trata de un ECA multicéntrico, aleatorizado, de asignación adaptativa para determinar si el aumento de la duración de la HT se asocia con un aumento de la tasa de buenos resultados neurológicos en supervivientes en coma tras PCR.

### ¿Se debe aplicar hipotermia terapéutica para el tratamiento de los pacientes que permanecen en coma tras el retorno de la circulación espontánea de parada cardiaca?

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, la evidencia actual (tabla 2) deja sin respuesta el manejo óptimo de la temperatura para los pacientes en PCR con ritmos iniciales no desfibrilables o para pacientes en los que la PCR se debe a una causa no cardiaca y, para aquellos con lesiones neurológicas más graves. Esto plantea la hipótesis de que el beneficio clínico de la HT después de una PCR pueda depender de factores que aún no conocemos en su totalidad.

Los autores de la presente revisión proponemos priorizar la prevención activa de la fiebre ( $\leq 37,5^\circ\text{C}$ ), la optimización de la hemodinámica, la oxigenación, la ventilación y, quizá lo más importante, evitar una evaluación pronóstica precoz y una retirada prematura del soporte vital, medidas generales que de manera consistente se han asociado a mejores resultados clínicos<sup>40-42</sup>.

### Accidente cerebrovascular isquémico agudo

En el año 2009 una revisión Cochrane<sup>43</sup> que incluyó 5 ECA, no se encontraron efectos estadísticamente significativos del tratamiento farmacológico o físico de reducción de la temperatura en la disminución del riesgo de muerte o dependencia. Ambas intervenciones se asociaron a un aumento no significativo de la aparición de infecciones.

Otro metaanálisis posterior<sup>44</sup>, que incluyó tres estudios en 131 pacientes con grandes infartos hemisféricos, sugirió que la HT no estaba asociada con una disminución de la mortalidad; sin embargo, se asoció con la mejora del resultado neurológico de los supervivientes, aunque con un mayor riesgo de eventos adversos durante el tratamiento.

Un nuevo y reciente metaanálisis evaluó la bibliografía actual sobre la eficacia de la HT en el ACVA<sup>45</sup>. Se incluyeron 12 estudios con un total de 778 pacientes. La independencia funcional no difirió entre los grupos, aunque 5 estudios demostraron una tendencia hacia un mejor resultado funcional con la hipotermia (OR: 1,57; IC 95%: 1,01-2,44;  $p=0,05$ ). Las complicaciones generales fueron mayores con la hipotermia (RR: 1,18; IC 95%: 1,06-1,32;  $p < 0,01$ ).

Las guías de la European Stroke Organisation (ESO)<sup>46</sup> no recomiendan la inducción de hipotermia como medio para mejorar el resultado funcional y/o la supervivencia en pacientes con ACVA, con un grado de recomendación débil y un nivel de evidencia muy bajo. Asimismo, las guías de la American Heart Association/American Stroke Association<sup>47</sup> establecen que, en pacientes con ACVA, el beneficio de la HT es incierto, con un grado de recomendación moderado y un nivel de evidencia moderado. Estas guías recomiendan identificar las causas de hipertermia (temperatura  $> 38^\circ\text{C}$ ) y administrar antitérmicos para bajar la temperatura en los

pacientes con ACVA, con un grado de recomendación fuerte y bajo nivel de evidencia (tabla 1).

La evidencia sobre el control térmico en pacientes con ACVA se resume en la tabla 3<sup>43,48-51</sup>.

### ¿Se debe aplicar hipotermia para el tratamiento de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo?

Aunque algunos estudios han mostrado una tendencia hacia un mejor resultado funcional en pacientes con ACVA tratados con HT, no se ha observado un efecto beneficioso global, y su empleo se asocia a un aumento de las complicaciones. Por tanto, de acuerdo con el análisis de la evidencia aquí presentado, no recomendamos la aplicación de HT en este contexto clínico, y de nuevo consideramos que la prioridad debe centrarse en la prevención y el tratamiento activo de la fiebre.

### Traumatismo craneoencefálico grave

Los ensayos clínicos de HT en TCE han proporcionado resultados dispares, y los metaanálisis realizados han obtenido conclusiones contradictorias. La obtención de resultados inconsistentes puede deberse a diferencias en el diseño de los estudios. Los ECA de HT en el TCE grave pueden dividirse en aquellos en los que la hipotermia se utilizó para tratar la presión intracraneal (PIC) elevada y aquellos en los que la hipotermia se utilizó como neuroprotectora, para detener la cascada bioquímica tras la lesión.

En el año 2015, el estudio Eurotherm3235<sup>52</sup> evaluó 387 pacientes con TCE grave e hipertensión intracraneal (HTIC) con fracaso de medidas de control de la PIC de primera línea, y comparó la HT ( $32-35^\circ\text{C}$  durante  $\geq 48$  h) con la atención estándar. Se observó mayor mortalidad (31 vs. 22%; HR: 1,45; IC 95%: 1,01-2,10,  $p=0,047$ ) y resultados funcionales más desfavorables a los 6 meses de la lesión traumática (OR: 1,53; IC 95%: 1,02-2,30;  $p=0,04$ ) en el grupo de hipotermia. Otro estudio más reciente<sup>53</sup> comparó la HT leve prolongada ( $34-35^\circ\text{C}$ /durante 5 días) con la normotermia en 302 pacientes con TCE grave (escala coma Glasgow 4-8) e HTIC inicial (PIC  $\geq 25$  mmHg). No se detectaron diferencias en el resultado neurológico ni en la mortalidad entre los grupos. En los pacientes con una PIC inicial  $\geq 30$  mmHg, la HT aumentó significativamente el resultado favorable (60,8 vs. 42,7%; OR: 1,86; IC 95%: 1,03-3,36;  $p=0,039$ ).

El mayor ECA de HT en pacientes con TCE hasta el momento, el estudio POLAR<sup>54</sup>, no halló ningún beneficio neurológico con la aplicación de hipotermia profiláctica ( $33-35^\circ\text{C}$ )/durante 72 h en 511 con puntuación de coma de Glasgow inferior a 9. Este estudio fue incluido en una revisión sistemática<sup>1</sup> junto con otros 6 ECA con un total de 1.843 pacientes con TCE que abordaron la relación entre la HT ( $33-35^\circ\text{C}$ ) y el desenlace funcional y la mortalidad, con resultados de nuevo discordantes.

Las guías más recientes de la Brain Trauma Foundation para el tratamiento del TCE grave no recomiendan la hipotermia profiláctica precoz (antes de 2,5 h) y a corto plazo (48 h tras la lesión) para mejorar los resultados en pacientes con lesiones difusas, con nivel de evidencia IIB<sup>55</sup>. Por otro

**Tabla 2** Resumen de la evidencia del control térmico en pacientes con daño hipóxico-isquémico posparada cardiaca

Autor	Pacientes	Temperatura	Tipo de estudio	Dispositivo de enfriamiento	Desenlaces clínicos (HT vs, normotermia)
Holtzer et al. 2002 <sup>18</sup>	275  PCR extra-hospitalaria y ritmo inicial desfibrilable	32-34 °C/24 h vs. normotermia	ECA	De superficie: colchón con una funda que distribuye aire frío por todo el cuerpo (TheraKool, Kinetic Concepts, Wareham, United Kingdom)	Resultados neurológicos favorables (CPC: 1-2) a los 6 meses: 55 vs. 39% (RR: 1,4; IC 95%: 1,08-1,81). Menor mortalidad a los 6 meses: 41 vs. 55% (RR: 0,74; IC 95%: 0,58-0,95). Eventos adversos: no diferencias.
Bernard et al. 2002 <sup>19</sup>	77  PCR extra-hospitalaria y ritmo inicial desfibrilable	33 °C/24 h vs. normotermia	ECA	De superficie: bolsas de hielo alrededor de la cabeza, el cuello, el torso y las extremidades	Resultados neurológicos favorables (alta a domicilio o a un centro de rehabilitación): 49 vs. 26% (OR: 5,25; IC 95%: 1,4718,76). Eventos adversos: no diferencias, pero HT se asoció a menor índice cardiaco, una mayor resistencia vascular sistémica e hiperglucemia
Nielsen et al. TTM1 2013 <sup>20</sup>	950  PCR extra-hospitalaria y ritmos desfibrilable y no desfibrilable	33 vs. 36 °C/36 h + Prevención activa de fiebre, 72 h	ECA	Líquidos helados, bolsas de hielo y dispositivos intravasculares o superficiales de control de la temperatura a discreción de los centros	Resultados funcionales favorables (CPC: 1-2 o mRS: 0-3) a los 6 meses: no diferencias (RR: 1,02; IC 95%: 0,88-1,16). Mortalidad a los 6 meses: no diferencia (HR: 1,06; IC 95%: 0,89-1,23). Eventos adversos: no diferencias, salvo hipopotasemia (19 vs. 13%; p=0,02).
Lascarrou et al. HYPERION 2019 <sup>21</sup>	584  PCR intra y extra-hospitalaria y ritmo no desfibrilable	33 vs. 37 °C/4 h	ECA	Refrigeración interna activa con un dispositivo específico, refrigeración externa activa con un dispositivo específico, o refrigeración externa activa sin un dispositivo específico	Resultados funcionales favorables (CPC: 1-2) a los 90 días: 10,2 vs. 5,7%, diferencia de 4,5 puntos porcentuales, IC 95%: 0,1-8,9; p=0,04). Mortalidad a los 90 días: no diferencia (81,3 vs. 83,2%, diferencia de -1,9 puntos porcentuales, IC 95%: -8,0-4,3). Eventos adversos: no diferencias.
Dankiewicz et al. TTM2 2021 <sup>22</sup>	1.850  PCR extra-hospitalaria de presumible causa cardiaca o de causa desconocida	33 °C, 28 h vs. ≤ 37,5 °C/72 h + Tratamiento precoz de fiebre (≥ 37,8 °C)	ECA	De superficie o intravascular	Resultados funcionales desfavorables (mRS ≥ 4) a los 6 meses: no diferencias (55 vs. 55%; RR: 1,00; IC 95%: 0,92-1,09). Mortalidad a los 6 meses: no diferencia (50 vs. 48%; RR: 1,04; IC 95%: 0,94-1,14; p=0,37). Eventos adversos: arritmias con compromiso hemodinámico (24 vs. 17%; p < 0,001).

Tabla 2 (continuación)

Autor	Pacientes	Temperatura	Tipo de estudio	Dispositivo de enfriamiento	Desenlaces clínicos (HT vs, normotermia)
Le May et al. CAPITAL CHILL 2021 <sup>24</sup>	367 PCR extra-hospitalaria y ritmos desfibrilable y no desfibrilable	31 °C/24 h vs. 34 °C/24 h + ≤ 37 °C/48 h	ECA	Dispositivo endovascular (Zoll Quattro), insertado a través de la vena femoral en la vena cava inferior y conectado a un sistema de gestión de la temperatura (Thermogard XP Temperature Management System, Zoll Medical Corporation)	Desenlace combinado de muerte o resultados funcionales desfavorables (DRS > 5) a los 180 días: no diferencias (48,4 vs. 45,4%; p = 0,56; RR: 1,07; IC 95%: 0,86-1,33). Eventos adversos: episodios de trombosis venosa profunda en el 11,4 vs. 10,9%; 31 vs. 34 °C.
Hassager et al. BOX 2023 <sup>37</sup>	789 PCR extra-hospitalaria de presumible causa cardiaca	36 °C/24 h + 37 °C/12 h vs. 37 °C/48 h	ECA	Grupo 37 °C/12 h (n = 286): enfriamiento superficial, CritiCool y Allon, Belmont Medical Technologies. Grupo 37 °C/48 h (n = 503): enfriamiento intravenoso, Thermogard XP y Cool Line Catheter, Zoll	Desenlace combinado de muerte o discapacidad cerebral grave a los 90 días: no diferencias (32,3%, Grupo 37 °C/12 h vs. 33,6%, Grupo 37 °C/48 h; HR: 0,99; IC 95%: 0,77-1,26; p = 0,70). Eventos adversos: no diferencias.
Fernando et al. 2021 <sup>31</sup>	10 estudios n = 4.218	31-32, 33-34 y 35-36 °C vs. normotermia (37-37,8 °C)	Metaanálisis		La HT no mejoró la supervivencia con buenos resultados funcionales: (OR: 1,30; IC 95%: 0,73-2,30; OR: 1,34; IC 95%: 0,92-1,94; y OR: 1,44; IC 95%: 0,74-2,80, respectivamente).
Granfeldt et al. 2021 <sup>32</sup>	32 estudios	32-34 °C vs. normotermia	Metaanálisis		La HT no resultó en una mejoría de la supervivencia (RR: 1,08; IC 95%: 0,89-1,30) o de resultados neurológicos favorables (RR: 1,21; IC 95%: 0,91-1,61) entre 90 y 180 días.
ILCOR 2021 <sup>33</sup>	6 estudios n = 2.867	32-34 °C vs. normotermia (36,5-38 °C)	Metaanálisis		La HT no mejoró la supervivencia (RR: 1,08; IC 95%: 0,89-1,30) ni los resultados funcionales a los 90 y 180 días (RR: 1,21; IC 95%: 0,91-1,61)

**Tabla 2** (continuación)

Autor	Pacientes	Temperatura	Tipo de estudio	Dispositivo de enfriamiento	Desenlaces clínicos (HT vs, normotermia)
Arrich J et al. 2023 <sup>39</sup>	12 estudios n = 3.956	32-34 °C vs. cuidados habituales (11 estudios, n = 3.914)  32-34 °C vs. prevención fiebre (8 estudios, n = 2.870)  32-34 °C vs. control térmico (36 °C) (3 estudios, n = 1.044)	Metaanálisis		La HT aumentó la probabilidad de alcanzar un resultado neurológico favorable en las 3 comparaciones: (RR: 1,41; IC 95%: 1,12-1,76; RR: 1,60; IC 95%: 1,15-2,23; RR: 1,78; IC 95%: 0,70-4,53, respectivamente)

CPC: cerebral-performance category; DRS: Disability Rating Scale; ECA: ensayo clínico randomizado; h: horas; HR: *hazard ratio*; HT: hipotermia terapéutica; IC: intervalo de confianza; mRS: escala de Rankin modificada; OR: *odds ratio*; PCR: parada cardiorrespiratoria; RR: riesgo relativo; vs: versus.

**Tabla 3** Resumen de la evidencia del control térmico en pacientes con accidente cerebro-vascular isquémico agudo

Autor	Pacientes	Temperatura	Tipo de estudio	Dispositivo de enfriamiento	Desenlaces clínicos (HT vs normotermia)
De Georgia et al. COOL-AID 2004 <sup>48</sup>	40  ACVA circulación anterior, < 12 h inicio síntomas	33 °C/24 h vs. cuidados habituales	ECA	Intravascular: Reprieve Endovascular Temperature Management System (Radiant Medical, Redwood City, CA)	No hubo diferencias en los resultados clínicos. El crecimiento del volumen del infarto fue menor en el grupo de hipotermia, pero no fue significativo.
Hertog den et al. 2009 <sup>43</sup>	423		Metaanálisis	5 ensayos: reducción farmacológica de la temperatura 3 ensayos: enfriamiento físico	No efectos significativos del tratamiento farmacológico o físico de la reducción de la temperatura en la disminución del riesgo de dependencia (OR: 0,9; IC 95%: 0,6-1,4) o muerte (OR: 0,9; IC 95%: 0,5-1,5). Eventos adversos: aumento no significativo de infecciones en ambas intervenciones.
Hemmen et al. ICTuS-L 2010 <sup>49</sup>	59  ACVA con fibrinólisis iv en < 6 h	33 °C/24 h vs. normotermia	ECA	Intravascular: Celsius Control System (Innercool, San Diego)	Resultados funcionales favorables a los 3 meses (mRS: 0-2): no diferencias (18 vs. 24%; p < 0,77). Mortalidad: no diferencia (21 vs. 17%; NS). Eventos adversos: neumonía en 14 pacientes del grupo de hipotermia y en 3 del de normotermia (p = 0,001).

**Tabla 3** (continuación)

Autor	Pacientes	Temperatura	Tipo de estudio	Dispositivo de enfriamiento	Desenlaces clínicos (HT vs normotermia)
Lyden et al. ICTuS2 2016 <sup>50</sup>	120 ACVA con fibrinólisis iv en < 3 h	33 °C/24 h vs. normotermia	ECA	Infusiones de solución salina a 4 °C + dispositivo intravascular (Celsius Catheter, Innercool, Carlsbad)	Resultados funcionales favorables (mRS: 0-1) a los 90 días: no diferencias (33 vs. 38%; OR: 0,81; IC 95%: 0,36-1,85). Mortalidad: 15,9 vs. 8,8%; OR: 1,95; IC 95%: 0,56-7,79. Eventos adversos: neumonía 19 vs. 10,5%; OR: 1,99; IC 95%: 0,63-6,98.
Neugebauer et al. 2019 <sup>51</sup>	50 Infarto cerebral maligno + cirugía descompresiva precoz	33 ± 1 °C/72 h (< 12 h tras cirugía) vs. cuidados habituales	ECA	Solución salina fría + enfriamiento intravascular o de superficie	Resultados funcionales a los 12 meses: no diferencias. Mortalidad a los 14 días: no diferencia (19 vs. 13%; OR: 1,65; IC 95%: 0,28-12,01; p=0,70). Eventos adversos graves: 80 vs. 43% (HR: 2,54; IC 95%: 1,29-5,00).
Li et al. 2020 <sup>44</sup>	131 3 ECA	< 36 °C	Metaanálisis	Enfriamiento endovascular, de superficie o farmacológico	Resultados funcionales favorables (mRS: 0-3) asociados a HT (RR: 2,09; IC 95%: 1,14-3,82). Mortalidad no asociada a HT (RR: 1,12; IC 95%: 0,76-1,65). Eventos adversos asociados a HT: hemorragia gastrointestinal, la retención gástrica, la alteración electrolítica y los escalofríos.
Kuczynski et al. 2020 <sup>45</sup>	778 12 estudios (4 ECA, 8 prospectivos, observacionales)		Metaanálisis		Resultados funcionales: no diferencias (RR: 1,17; IC 95%: 0,93-1,46; p=0,2). Resultados funcionales favorables (mRS ≤ 2) asociados a HT en 5 estudios (OR: 1,57; IC 95%: 1,01-2,44; p=0,05). Eventos adversos: asociados a HT (RR: 1,18; IC 95%: 1,06-1,32; p < 0,01).

ACVA: accidente cerebro-vascular isquémico agudo; ECA: ensayo clínico randomizado; h: horas; HT: hipotermia terapéutica; IC: intervalo de confianza; mRS: escala de Rankin modificada; NS: no significativo; RR: riesgo relativo; OR: *odds ratio*; vs: versus.

lado, la conferencia de consenso internacional de Seattle (SIBICC) para el tratamiento de la HTIC, recomienda la HT leve (35-36 °C) como intervención de nivel 3 para reducir la PIC en pacientes con HTIC continua, una vez agotadas otras intervenciones de nivel 1 y 2, con un nivel de evidencia IV (opinión de expertos)<sup>56,57</sup> (tabla 1).

La evidencia sobre el control térmico en pacientes con TCE se resume en la tabla 4<sup>52,58-61</sup>.

### ¿Se debe aplicar hipotermia para el tratamiento de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave?

La HT en pacientes con TCE grave, empleada como neuroprotección o como tratamiento de la HTIC, no mejora los resultados funcionales ni la mortalidad, incluso puede resultar perjudicial y, por tanto, se desaconseja su utilización.

**Tabla 4** Resumen de la evidencia del control térmico en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave

Autor	Pacientes	Temperatura	Tipo de estudio	Dispositivo de enfriamiento	Desenlaces clínicos (HT vs. normotermia)
Clifton et al. 2001 <sup>58</sup>	392	33 °C/48 h vs. normotermia	ECA	Aplicación de hielo, lavado gástrico con líquidos helados y el uso de aire a temperatura ambiente en el circuito del ventilador	Resultados funcionales desfavorables a los 6 meses (discapacidad grave, estado vegetativo o muerte): no diferencias (57% en ambos grupos). Mortalidad a los 6 meses: no diferencia (28 vs. 27%; p=0,79). Mayor estancia hospitalaria y más eventos adversos, pero menor elevación de la PIC asociados a HT
Sydenham et al. 2009 <sup>59</sup>	1.614 23 ECA  HT profiláctica o como tratamiento de HTIC refractaria	≤ 35 °C/≥ 12 h vs. normotermia	Metaanálisis	De superficie: manta refrigerante rellena de líquido, dispositivo de refrigeración por aire, o lavado con agua helada	HT se asoció a una reducción no significativa de la mortalidad (OR: 0,96; IC 95%: 0,68-1,35) y de resultados desfavorables (OR: 0,79; IC 95%: 0,57-1,08). HT se asoció con un aumento no significativo del riesgo de neumonía (OR: 1,06; IC 95%: 0,38-2,97).
Clifton et al. NABISH II 2011 <sup>60</sup>	97 < 2,5 h tras TCE	33 °C/48 h vs. normotermia	ECA	Instilación intravenosa de hasta 2 l de cristaloides frío y aplicación de sábanas húmedas o compresas de gel	Resultados funcionales desfavorables (discapacidad grave, estado vegetativo o muerte) a los 6 meses: no diferencias (60 vs. 56%; RR: 1,08; IC 95%: 0,76-1,53; p=0,67). Mortalidad: no diferencia (23 vs. 18%; RR: 1,30; IC 95%: 0,58-2,52; p=0,52). HT se asoció a más episodios de HTIC (p=0,003).
Andrews et al. Eurotherm 3235 Trial 2015 <sup>52</sup>	387 HT como tratamiento de HTIC refractaria	32-35 °C/≥ 48 h vs. cuidados habituales	ECA	Bolo de cloruro de sodio refrigerado al 0,9% por vía intravenosa (20 a 30 ml por kg de peso corporal) + técnica de enfriamiento habitual de cada lugar	HT se asoció a más resultados funcionales desfavorables (GOS-E: 1-4) a los 6 meses (OR: 1,53; IC 95%: 1,02-2,30; p=0,04) y a mayor mortalidad (31 vs. 22%; HR: 1,45; IC 95%: 1,01-2,10; p=0,047).
Cooper et al. POLAR 2018 <sup>54</sup>	511 HT profiláctica precoz (extra-hospitalaria o urgencias)	33-35 °C/≥ 72 h/7 días vs. 37 °C/7 días	ECA	Bolo de hasta 2.000 ml intravenosos de solución salina al 0,9% helada (4 °C) + refrigeración superficial	Resultados funcionales favorables (GOS-E: 5-8) a los 6 meses: no diferencias (48,8 vs. 49,1%; diferencia de riesgo 0,4%; IC 95%: -9,4-8,7%; RR: 0,99; IC 95%: 0,82-1,19; p=0,94). Eventos adversos: no diferencias en tasa de neumonía (55 vs. 51,3%) ni de hemorragia intracraneal (18,1 vs. 15,4%).

**Tabla 4** (continuación)

Autor	Pacientes	Temperatura	Tipo de estudio	Dispositivo de enfriamiento	Desenlaces clínicos (HT vs. normotermia)
Hui et al. LTH-1 2021 <sup>53</sup>	302 TCE grave (GCS: 4-8) + HTIC inicial (PIC ≥ mmHg)	34-35 °C/5 días vs. normotermia (37 °C)	ECA	Mantas refrigerantes (MTRE Advanced Technologies Ltd, Israel)	Resultados funcionales favorables (GOS: 4-5) a los 6 meses: no diferencias (OR: 1,55; IC 95%: 0,91-2,64; p=0,105). Subgrupo con PIC inicial ≥ 30 mmHg: HT aumentó significativamente los resultados favorables (60,82 vs. 42,71%; OR: 1,861, IC 95%: 1,031-3,361; p=0,039). Mortalidad a los 6 meses: no diferencia (p=0,111). Eventos adversos (neumonía, hipokalemia, hemorragia gastrointestinal): no diferencias.
Hergen-roeder et al. HOPES 2022 <sup>61</sup>	32 HSD Traumático (GCS, motor ≤ 5) + evacuación quirúrgica < 6 h	33 °C/48 h vs. normotermia (37 °C)	ECA	Catéter intravascular (Thermogard XP System with Quattro catheter; ZOLL Circulation Inc, San Jose, CA)	Resultados funcionales favorables (GOS-E: 5-8) a los 6 meses: no diferencias (38 vs. 25%; OR: 1,8; IC 95%: 0,39 ∞; p=0,35). Eventos adversos: no diferencias.

ECA: ensayo clínico randomizado; GCS: escala de coma de Glasgow; GOS: Glasgow Outcome Scale; GOS-E: Extended Glasgow Outcome Scale; h: horas; HR: *hazard ratio*; HSD: hematoma subdural; HT: hipotermia terapéutica; HTIC: hipertensión intracraneal; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PIC: presión intracraneal; RR: riesgo relativo; TCE: traumatismo craneoencefálico; vs: versus.

## Conclusión

Aunque la HT se suponía como una estrategia prometedora como medio para mejorar los resultados neurológicos en distintas afecciones neurológicas, la evidencia disponible no ha logrado demostrar su beneficio clínico, y su aplicación se asocia a efectos adversos. Las guías actuales en general recomiendan la prevención activa y el tratamiento de la fiebre fundamentándose en gran medida en la asociación observada entre fiebre y peores desenlaces clínicos. Sin embargo, aún quedan preguntas fundamentales sin respuesta sobre el método de enfriamiento más adecuado, la temperatura objetivo, la duración óptima del control térmico y qué pacientes deben seleccionarse. Los resultados de ensayos clínicos en curso y futuros estudios sobre el control de la temperatura pueden aportar nueva evidencia sobre los efectos de la hipotermia y ayudar a definir vías terapéuticas que permitan una atención individualizada de los pacientes neurológicos en estado crítico.

## Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de organismos de financiación de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relevantes.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.medin.2024.02.001](https://doi.org/10.1016/j.medin.2024.02.001).

## Bibliografía

- Pegoli M, Zurlo Z, Bilotta F. Temperature management in acute brain injury: A systematic review of clinical evidence. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;197:106165, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106165>.
- Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, et al. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: Trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med*. 2015;41:823–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3676-6>.
- Lewis SR, Baker PE, Andrews PJ, Cheng A, Deol K, Hammond N, et al. Interventions to reduce body temperature to 35 °C to 37 °C in adults and children with traumatic

- brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:CD006811, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006811.pub4>.
4. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet.* 2008;371:1955–69, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60837-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60837-5).
  5. Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: Pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Med.* 2021;47:1393–414, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06548-2>.
  6. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: A “two-hit” model. *Crit Care.* 2017;21:90, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1670-9>.
  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, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181962d5>.
  8. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009;37:5186–202, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241>.
  9. Moore EM, Nichol AD, Bernard SA, Bellomo R. Therapeutic hypothermia: Benefits, mechanisms and potential clinical applications in neurological, cardiac and kidney injury. *Injury.* 2011;42:843–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2011.03.027>.
  10. Sonder P, Janssens GN, Beishuizen A, Henry CL, Rittenberger JC, Callaway CW, et al. Efficacy of different cooling technologies for therapeutic temperature management: A prospective intervention study. *Resuscitation.* 2018;124:14–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.12.026>.
  11. Pittl U, Schratte A, Desch S, Diosteanu R, Lehmann D, Demmin K, 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, <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-013-0572-3>.
  12. Deye N, Cariou A, Girardie P, Pichon N, Megarbane B, Midez 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, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012805>.
  13. Glover GW, Thomas RM, Vamvakas G, Al-Subaie N, Cranshaw J, Walden A, et al. Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest - An analysis of the TTM trial data. *Crit Care.* 2016;20:381, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1552-6>.
  14. Look X, Li H, Ng M, Lim ETS, Pothiwala S, Tan KBK, et al. Randomized controlled trial of internal and external targeted temperature management methods in post-cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med.* 2018;36:66–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.017>.
  15. De Fazio C, Skrifvars MB, Søreide E, Creteur J, Grejs AM, Kjærgaard J, et al. Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: An analysis of the TTH48 trial. *Crit Care.* 2019;23:61, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2335-7>.
  16. Anderson CM, Joseph C, Fisher R, Berry D, Diestelhorst JB, Kulstad C, et al. Targeted temperature management using esophageal cooling. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2022;12:235–9, <http://dx.doi.org/10.1089/ther.2022.0033>.
  17. Assis FR, Narasimhan B, Ziai W, Tandri H. From systemic to selective brain cooling - Methods in review. *Brain Circ.* 2019;5:179–86, <http://dx.doi.org/10.4103/bc.bc.23-19>.
  18. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012689>. Erratum in: *N Engl J Med.* 2002;346:1756.
  19. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557–63, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa003289>.
  20. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369:2197–206, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310519>.
  21. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, Colin G, Grillet G, Girardie P, et al. Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. *N Engl J Med.* 2019;381:2327–37, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1906661>.
  22. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullén S, et al. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2021;384:2283–94, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2100591>.
  23. Berndt N, Rosner J, Haq RU, Kann O, Kovács R, Holzhütter HG, et al. Possible neurotoxicity of the anesthetic propofol: Evidence for the inhibition of complex II of the respiratory chain in area CA3 of rat hippocampal slices. *Arch Toxicol.* 2018;92:3191–205, <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-018-2295-8>.
  24. Le May M, Osborne C, Russo J, So D, Chong AY, Dick A, et al. Effect of moderate vs mild therapeutic hypothermia on mortality and neurologic outcomes in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: The CAPITAL CHILL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326:1494–503, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.15703>.
  25. Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, Pettila V, Taccone FS, Arus U, et al. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: A randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2017;318:341–50, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.8978>.
  26. Holgersson J, Meyer MAS, Dankiewicz J, Lilja G, Ullén S, Hassager C, et al. Hypothermic versus normothermic temperature control after cardiac arrest. *NEJM Evid.* 2022;1, <http://dx.doi.org/10.1056/EVIDoa2200137>.
  27. Wolfrum S, Roedel K, Hanebutte A, Pfeifer R, Kurowski V, Riessen R, et al. Temperature control after in-hospital cardiac arrest: A randomized clinical trial. *Circulation.* 2022;146:1357–66, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060106>.
  28. Callaway CW, Coppler PJ, Faro J, Puyana JS, Solanki P, Dezfoulian C, et al. Association of initial illness severity and outcomes after cardiac arrest with targeted temperature management at 36 °C or 33 °C. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e208215, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8215>.
  29. Nishikimi M, Ogura T, Nishida K, Hayashida K, Emoto R, Matsui S, et al. Outcome related to level of targeted temperature management in postcardiac arrest syndrome of low, moderate, and high severities: A nationwide multicenter prospective registry. *Crit Care Med.* 2021;49:e741–50, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000005025>.
  30. Nutma S, Tjepkema-Cloostermans MC, Ruijter BJ, Tromp SC, van den Bergh WM, Foudraïne NA, et al. Effects of targeted temperature management at 33 °C vs 36 °C on comatose patients after cardiac arrest stratified by the severity of encephalopathy. *Resuscitation.* 2022;173:147–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.01.026>.
  31. Fernando SM, Di Santo P, Sadeghirad B, Lascarrou JB, Rochweg B, Mathew R, et al. Targeted temperature management following out-of hospital cardiac arrest: A systematic review and network meta-analysis of temperature targets. *Intensive Care Med.* 2021;47:1078–88, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06505-z>.
  32. Granfeldt A, Holmberg MJ, Nolan JP, Soar J, Andersen LW. International Liaison Committee on Resuscitation

- (ILCOR) Advanced Life Support Task Force Targeted temperature management in adult cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2021;167:160–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.08.040>.
33. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djäv Tolan JP, et al. Temperature management in adult cardiac arrest consensus on science with treatment recommendations Brussels Belgium: International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Advanced Life Support Task Force 2021. *Resuscitation*. 2021;161:115–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.010>. Erratum in: *Resuscitation* 167. 2021;105-106.
  34. Sandroni C, Nolan JP, Andersen LW, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Intensive Care Med*. 2022;48:261–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-022-06620-5>.
  35. Nolan JP, Sandroni C, Andersen LW, Bottiger BW, Cariou A, Cronberg T, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Resuscitation*. 2022;172:229–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.01.009>.
  36. Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: A randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2014;311:45–52, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.282173>.
  37. Hassager C, Schmidt H, Møller JE, Grand J, Mølstrøm S, Beske RP, et al. Duration of device-based fever prevention after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2023;388:888–97, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2212528>.
  38. Arrich J, Schütz N, Oppenauer J, Vendt J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023:CD004128, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>.
  39. Elmer J, He Z, May T, Osborn E, Moberg R, Kemp S, et al. PRECICECAP Study Team Precision Care in Cardiac Arrest: ICECAP (PRECICECAP) Study Protocol and Informatics Approach. *Neurocrit Care*. 2022;37 Suppl 2:237–47, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-022-01464-9>.
  40. Elmer J, Torres C, Aufderheide TP, Austin MA, Callaway CW, Golan E, et al. Resuscitation Outcomes Consortium Association of early withdrawal of life-sustaining therapy for perceived neurological prognosis with mortality after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016;102:127–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.01.016>.
  41. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73:29–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.08.016>.
  42. Perman SM, Bartos JA, Del Rios M, Donnino MW, Hirsch KG, Jentzer JC, et al. Temperature management for comatose adult survivors of cardiac arrest: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148:982–8, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001164>.
  43. Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng MC, Dippel DW. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009:CD001247, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001247.pub2>.
  44. Li J, Gu Y, Li G, Wang L, Wang L, Cheng X, Wang M, et al. The role of hypothermia in large hemispheric infarction: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2020;11:549872, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.549872>.
  45. Kuczynski AM, Marughi S, Al Sultan AS, Colbourne F, Menon BK, van Es ACGM, et al. Therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Curr Neurol Neurosci*. 2020;20:13, <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-020-01029-3>.
  46. Ntaios G, Dziedzic T, Michel P, Papavasileiou V, Petersson J, Staykov D, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015;10:941–9, <http://dx.doi.org/10.1111/ijvs.12579>.
  47. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344–418, <http://dx.doi.org/10.1161/STR.000000000000158>.
  48. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, Davis SM, et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): A feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology*. 2004;63:312–7, <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000129840.66938.75>.
  49. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): Final results. *Stroke*. 2010;41:2265–70, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592295>.
  50. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, Rapp K, Ernstrom K, Rzesiewicz T, et al. Collaborators: Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke*. 2016;47:2888–95, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014200>.
  51. Neugebauer H, Schneider H, Bösel J, Hobohm C, Poli S, Kollmar R, et al. Outcomes of hypothermia in addition to decompressive hemicraniectomy in treatment of malignant middle cerebral artery stroke: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019;76:571–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4822>.
  52. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes JK, et al. Eurotherm3235 Trial Collaborators Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2015;373:2403–12, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1507581>.
  53. Hui J, Feng J, Tu Y, Zhang W, Zhong C, Liu M, et al. Safety and efficacy of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury with refractory intracranial hypertension (LTH-1): A multicenter randomized controlled trial. *EclinicalMedicine*. 2021;32:100732, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100732>.
  54. Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M, Bernard S, Cameron PA, Pili-Floury S, 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, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.17075>.
  55. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80:6–15, <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>.
  56. Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, 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;45:1783–94, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05805-9>.
  57. Chesnut R, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, et al. A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: The Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consen-

- sus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med.* 2020;46:919–29, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05900-x>.
58. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR Jr, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med.* 2001;344:556–63, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM20010223440803>.
59. Sydenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21:CD001048, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001048.pub4>.
60. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): A randomised trial. *Lancet Neurol.* 2011;10:131–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70300-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70300-8).
61. Hergenroeder GW, Yokobori S, Choi HA, Schmitt K, Detry MA, Schmitt LH, et al. Hypothermia for patients requiring evacuation of subdural hematoma: A multicenter randomized clinical trial. *Neurocrit Care.* 2022;36:560–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-021-01334-w>.