

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA EXTRAHOSPITALARIA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

OUT-OF-HOSPITAL THERAPEUTIC HYPOTHERMIA. A SYSTEMATIC REVIEW

Autor: María Nélica Conejo Pérez.

Dirección de contacto: nelyarya@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Conejo Pérez María Nélica. Hipotermia terapéutica extrahospitalaria. Una revisión sistemática. NURE Inv [edición electrónica]. 2012 Jul [citado día mes año]; 9(59):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://www.fuden.es/FICHEROS_ADMINISTRADOR/ORIGINAL/NURE59_original_hipotermia.pdf

Fecha recepción: 17/08/2011

Aceptado para su publicación: 09/11/2011

Resumen

Recientes estudios han demostrado que la hipotermia terapéutica moderada mejora los resultados neurológicos del paciente tras sufrir una parada cardíaca en el ámbito extra hospitalario. Otros estudios realizados en animales sugieren que cuanto antes se inicie la hipotermia tras el retorno de circulación espontánea, menor será la sintomatología neurológica del paciente. El **objetivo** de este trabajo es conocer la efectividad de la hipotermia terapéutica moderada tras la reanimación cardiopulmonar realizada de forma extra hospitalaria. **Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (Pubmed), Cinahl, Cuiden, Cochrane Library y el Instituto Joanna Briggs combinando tesauros con términos libres y una búsqueda manual en las revistas Circulation, Resuscitation y Emergency Medicine Journal del último año. Se seleccionaron revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados que compararan la hipotermia terapéutica moderada extra hospitalaria con la hospitalaria en mayores de 18 años. **Resultados:** De los 35 artículos seleccionados sólo 5 cumplían los criterios de inclusión: 4 ensayos clínicos aleatorizados y uno no aleatorizado. Posteriormente, fueron sometidos a una evaluación crítica metodológica (mediante la guía CASPe) y estadística (IDIPaz). **Conclusiones:** La hipotermia terapéutica moderada realizada en el ámbito pre hospitalario en pacientes comatosos tras ser reanimados por parada cardíaca es una técnica eficaz y segura, mejorando el estado neurológico al alta del paciente.

Palabras clave

Revisión Sistemática, Hipotermia Inducida, Parada Cardíaca Extrahospitalaria, Hipoxia Cerebral, Adulto.

Abstract

Recent studies have demonstrated therapeutic mild hypothermia improves neurological outcome of patients after suffering an out-of-hospital cardiac arrest. Other studies in animals suggest that the sooner hypothermia is started after return of spontaneous circulation, the lower neurological symptoms are suffered by patients. The **aim** of this work is to know the efficiency of the therapeutic moderated hipotermia after the cardiopulmonar resuscitation realized extra hospitable. **Methods:** We made a literature search in Medline (Pubmed), Cinahl, Cuiden, Cochrane Library and the Joanna Briggs Institute, combining mesh and free terms; and searched in the journals Circulation, Resuscitation and Emergency Medicine Journal manually last year. We selected systematic reviews and randomized and nonrandomized clinical trials which had contrasted in-hospital and out-of-hospital TMH with over 18 years patients. **Results:** Only 5 articles met the inclusion criteria of the 35 selected: four randomized clinical trials and one nonrandomized. They were then subjected to a critical methodological evaluation (CASPe) and statistic evaluation (IDIPaz). **Conclusions:** Pre hospital TMH is an effective and safe technique in comatose patients after being resuscitated from cardiac arrest, improving the neurological status at hospital discharge.

Key words

Systematic Review, Induced Hypothermiad, Out-of-Hospital Cardiac Arrest, Brain Hypoxia, Adult.

Centro de Trabajo: Enfermera en Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario La Paz.

INTRODUCCIÓN

La parada cardio-respiratoria (PCR) extrahospitalaria continúa siendo uno de los problemas sanitarios de primer orden en morbi-mortalidad del mundo occidental. Constituye una incidencia entre 0,04% y 0,19% por año. De todos los pacientes en que se inician las maniobras de reanimación (RCP) del 14% al 40% logran retornar la circulación espontánea y son ingresados en el hospital. De éstos, sólo entre el 7% y el 30% son dados de alta con un buen resultado neurológico (1).

La primera intervención clínica tras RCP que disminuye la mortalidad y mejora el estado neurológico es la hipotermia terapéutica moderada (HTM) (1, 2, 3, 4). Después de que los pacientes se han estabilizado, su temperatura corporal se baja a 32°C-34°C (según los diferentes estudios) durante 24 horas de una manera controlada. La reperfusión cerebral después de la reanimación con éxito, puede desencadenar cascadas químicas nocivas. La generación de radicales libres y de otros mediadores es la causa del síndrome de la postreanimación, que produce daño cerebral multifocal. Además, durante la hipotermia aumenta extraordinariamente la capacidad de sobrevivir a los estados anóxicos sin flujo (1,4).

Esta técnica ya era utilizada en la clínica hospitalaria en los años 50 durante la cirugía cardíaca (5,6,7). 20 años más tarde, aparecieron los primeros ensayos clínicos realizados en animales (8,9) en los que se demostró que la HTM tenía un efecto beneficioso tras una PCR.

En los años 90 aparecieron los primeros estudios en humanos que demostraban su función protectora neurológica (10,11,12,13), que asentaron las bases para los primeros ensayos clínicos aleatorizados (14,15). Todos estos estudios aplicaban la HTM como medida para preservar la función cerebral en los pacientes que son reanimados después de un paro cardíaco dentro del hospital.

A partir del 2003, se realizan estudios en los que se aplica HTM en los servicios de urgencias hospitalarias en aquellos pacientes comatosos que habían recibido RCP tras una PCR extrahospitalaria (16,17,18,19,20,21,22). En el año 2010, Lyon RM et al. llevó a cabo una revisión sistemática en la que incluyeron estudios en animales, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados y revisiones sistemáticas. Concluye que la HTM para este tipo de pacientes mejora la supervivencia y el estado neurológico, puntualizando que es necesario establecer el tiempo óptimo de comienzo de la HTM (3).

Un año antes Arrichet al publicaron una revisión sistemática sobre la HTM para la neuroprotección en adultos después de la reanimación cardiopulmonar, en la que ya recomendaba ampliar las investigaciones en el ámbito prehospitalario (1).

Finalmente, los estudios más recientes en animales (23,24) sugieren que la HTM tras los 15 minutos después de instaurar la circulación espontánea tras la RCP o incluso durante ella, es la mejor opción para una óptima recuperación neurológica. Esto supondría comenzar la hipotermia de forma extrahospitalaria y no a la llegada del hospital.

El objetivo de esta revisión es conocer la mejor evidencia científica disponible sobre la efectividad de la hipotermia terapéutica moderada extrahospitalaria tras la reanimación cardiopulmonar comparada con la hospitalaria.

MÉTODO

Pregunta de investigación

Se propone la siguiente pregunta de búsqueda: ¿es más efectiva la hipotermia terapéutica moderada extra hospitalaria frente a la hospitalaria en pacientes comatosos tras reanimación por parada cardíaca fuera del hospital?

Para definir la estrategia de búsqueda, se analizó la pregunta de búsqueda siguiendo el esquema PICO:

- Población (adultos que tras sufrir una parada cardiorrespiratoria son reanimados por el servicio de emergencias y después de instaurar circulación espontánea continúan comatosos).
- Intervención (HTM extra hospitalaria).
- Comparación (HTM a la llegada del paciente al hospital, ya sea en el servicio de urgencias o en la UCI).
- Resultado u outcome (efectividad: mejoría de la hipoxia cerebral).

Estrategia de búsqueda

Siguiendo este esquema, se combinó para cada ítem tesauros y términos libres. Con el objetivo de incluir todas las posibles terminaciones éstos fueron truncados. Posteriormente, se consideró eliminar uno de los elementos de la estrategia de búsqueda

(la comparación) para mejorar la exhaustividad de la misma (**Tabla 1**).

La búsqueda bibliográfica se realizó en Enero de 2011 en las bases de datos Medline (Pubmed), Cinahl, Cuiden, Cochrane Library y el Instituto Joanna Briggs.

Además, se realizaron búsquedas manuales del último año de varias revistas notables:

- Circulation.
- Resuscitation.
- Emergency Medicine Journal.

Una vez seleccionados los artículos, se revisaron las listas de referencias de todos los estudios para verificar si había estudios adicionales y para localizar otros artículos citados (técnica de "bola de nieve"). Se tuvo acceso a todos los artículos.

Criterios de inclusión/exclusión de los estudios a revisar

Para esta revisión se han incluido los siguientes tipos de estudios:

- Revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados.
- Los estudios que comparan la HTM extra hospitalaria con la hospitalaria, ya sea servicio de urgencias o UCI.
- Los estudios que incluyen, al menos, una de las siguientes variables principales, medidas como resultado de la HTM extra hospitalaria:
 - Enfriamiento efectivo.
 - Protección neurológica.
 - Complicaciones.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda.

	POBLACIÓN		INTERVENCIÓN		OUTCOME
TESAUROS	<ul style="list-style-type: none"> • Heart Arrest • Out-of-Hospital Cardiac Arrest • Resuscitation • Ambulances • Emergency Medical Services 		<ul style="list-style-type: none"> • Hypothermia, Induced • Infusions, Intravenous 		<ul style="list-style-type: none"> • Hypoxia-Ischemia, Brain
	OR	A N D	OR	A N D	OR
TÉRMINOS LIBRES	<ul style="list-style-type: none"> • prehospital* 		<ul style="list-style-type: none"> • intrav* • endov* • fluid* • ringer* • saline • crystalloid* 		<ul style="list-style-type: none"> • Hipox* • ischem* • neurologic* • brain*

(Fuente: Elaboración propia)

Se excluyeron aquellos estudios:

- Publicados antes del año 2000 (debido a que anteriormente los artículos encontrados trataban de la HTM hospitalaria).
- Publicados en idioma distinto al español o inglés.
- Que no tratasen del ámbito prehospitario.
- Cuya población incluyera menores de 18 años.

Selección y evaluación de estudios

Se obtuvieron:

- 20 artículos en Medline (Pubmed).
- 8 en Cinahl de los cuales 4 se repetían en Medline.
- Ninguno en Cuiden.
- 1 Revisión sistemática de Cochrane Library.
- 1 Resumen de Evidencia del Instituto Joanna Briggs.
- 7 artículos tras aplicar la técnica bola de nieve.

De los artículos seleccionados, sólo 5 cumplieron los criterios de inclusión, y por tanto fueron sometidos a una evaluación crítica.

Se realizó la evaluación de los estudios seleccionados de acuerdo a los criterios de validez metodológica para ensayos clínicos de la Guía CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) (25).

RESULTADOS

En base a la búsqueda realizada, se localizaron 33 artículos relacionados con el objetivo de esta revisión.

De acuerdo con los límites definidos y con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, se excluyeron:

- 1 artículo por tener como población a menores de 19 años.
- 3 por razón de idioma.
- 1 por publicarse antes del 2000.
- 4 por no tratar el tema pre hospitalario.
- 2 artículos por ser estudios experimentales en animales (23,24).

- 10 estudios por iniciar la HTM en el medio hospitalario (15,16,17,18,19,20,21,22,26,27) sin compararla con el extra hospitalario.
- 3 revisiones sistemáticas (1,3,4) por no comparar el ámbito pre hospitalario.
- 4 estudios que sí trataban la HTM extra hospitalaria pero no eran el tipo de estudio elegido (2,14,28,29).

Como resultado se obtuvo 4 ensayos clínicos aleatorizados (30,31,32,33) y uno no aleatorizado (34). Todos dieron una puntuación alta en cuanto a validez metodológica según la Guía CASPe. Si bien, puede existir la limitación en cuanto a la imposibilidad de cegar al personal sanitario los pacientes asignados a cada grupo. En principio podría afectar al cuidado de los pacientes y por tanto sesgar los resultados, pero en todos los estudios seleccionados se tuvo especial cuidado en este aspecto y no parece existir tal error.

Posteriormente se evaluaron estadísticamente a través del servicio de Bioestadística del grupo IDIPaz, del Hospital General Universitario La Paz, Madrid. Siendo los resultados satisfactorios, no encontrándose ningún sesgo en este aspecto.

Los artículos seleccionados son los siguientes:

1) Bernard SA et al (2002) (30)

Fue el primero en estudiar la HTM de forma extra hospitalaria. En este estudio 77 pacientes fueron asignados de forma aleatoria (días pares-impares) al grupo hipotermia (estudio) y al grupo normotermia (control).

Los pacientes asignados al grupo estudio recibían medidas básicas de enfriamiento en la ambulancia. Estas medidas consistían en quitar la ropa y aplicar packs fríos en la cabeza y en el torso. A su llegada al hospital, continuaban con el tratamiento de hipotermia, ya fuera en urgencias o en la UCI, y retiraban los packs cuando la temperatura alcanzaba los 33°C, manteniendo esta hipotermia en las 12 horas siguientes a la llegada al hospital.

Los pacientes asignados al grupo control no recibieron hipotermia terapéutica en ningún momento. En ambos grupos se valoraron datos hemodinámicos cada 6 horas durante 24 horas. Midiéndose la temperatura con un termómetro timpánico.

Todos los pacientes fueron evaluados de forma ciega al alta hospitalaria por un rehabilitador. Si se iban a casa o precisaban algún tipo de rehabilitación, se consideró un buen resultado. Si, por el contrario, morían en el hospital o eran trasladados a un centro de cuidados de larga estancia (tanto si el paciente estaba consciente o inconsciente) se consideró como mal resultado.

2) Kim F et al (31)

Tenía como objetivo principal examinar la fiabilidad de aplicar HTM al paciente postresucitado antes de su llegada al hospital. Como objetivo secundario propuso examinar la seguridad de la técnica, viendo si se relacionaba con alguna complicación.

El método elegido para inducir la hipotermia fue la infusión de forma intravenosa de 500ml a 2000ml de Suero Salino Fisiológico (SSF) a 2°C-4°C de forma rápida. La temperatura se midió a nivel esofágico, sin especificar el material empleado. A la llegada al hospital se encontraron con que algunos servicios carecían de protocolo de hipotermia y retiraban el suero. Otros sí lo tenían instaurado y trataban con hipotermia tanto a los pacientes estudio como a los control, y otros hospitales adquirieron este protocolo a la mitad de la realización del estudio, por tanto los datos hospitalarios referentes a temperatura corporal no se tuvieron en cuenta.

Para responder al segundo objetivo, se monitorizaron parámetros hemodinámicos, gasometría, oximetría y la primera radiografía de tórax. El criterio de eficacia de la técnica lo midieron mediante la diferencia entre la temperatura inicial y la temperatura a la llegada al hospital. Se separó en subgrupos según el volumen de SSF infundido.

3) Kämäräinen A et al (32)

Producía la HTM con suero Ringer administrado de forma intravenosa a 4°C. Empleaba una bolsa de presurización para infundirlo de forma más rápida, a unos 100ml/min a través de una vía venosa periférica. El máximo volumen administrado fue de 30ml/kg. Si la temperatura bajaba de 32°C paraban la infusión. En el grupo control permitieron el enfriamiento pasivo. La temperatura de ambos grupos fue medida de forma nasofaríngea cada 5 minutos hasta su llegada al hospital.

En este estudio también tuvieron en cuenta los distintos protocolos de cada hospital en cuanto a PCR extra hospitalaria, por lo que sólo anotaron la temperatura final, gasometría, mortalidad y estado neurológico.

4) Hammer L et al (33)

Se inducía la HTM mediante la infusión de 30 ml/Kg de SSF a 4°C en el grupo estudio. En el grupo control, realizaron la HTM a la llegada del paciente al hospital mediante métodos externos. En esta ocasión si pudieron controlar el tratamiento hospitalario ya que sólo lo realizaron entre dos centros.

En ambos grupos se evaluó el estado neurológico al año de la PCR con la escala Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories (CPC). Esta valoración la llevó a cabo de forma ciega un médico independiente del ensayo clínico.

5) Bernard SA et al (2010) (34)

En el grupo estudio inducía la HTM con la infusión de más de 2000 ml de suero Ringer con una temperatura menor de 8°C de forma intravenosa. En la ambulancia lo aplicaba con una bolsa de presurización para una infusión de 100ml/min. A la llegada del hospital, los pacientes recibían de 10 a 20 ml/Kg de suero Ringer frío de forma rápida. En el grupo control, los pacientes recibían en el servicio de urgencias del hospital 40ml/Kg de suero Ringer a menos de 8°C. En todos los pacientes, se mantuvo la hipotermia de 33°C durante 24 horas. La temperatura la midieron a la llegada al hospital a través de la sonda vesical con un transductor térmico en su punta. No especifica cómo la mide de forma extra hospitalaria.

Como criterio de resultado, todos los pacientes eran valorados antes del alta hospitalaria de forma ciega por un rehabilitador, siendo catalogados los resultados exactamente con el mismo criterio que en su estudio del 2002 (buen resultado: si se iban a casa o precisaban algún tipo de rehabilitación; mal resultado: si morían en el hospital o eran trasladados a un centro de cuidados de larga estancia).

DISCUSIÓN

En el primer estudio, Bernard SA et al (2002) (30), se calculó que el 49% de los pacientes en el grupo de hipotermia obtuvieron un buen resultado neurológico (alta a casa o rehabilitación básica) frente al 26% del grupo control ($P=0.046$). A través de un análisis univariable vieron que tanto la edad como el tiempo transcurrido entre el colapso y el retorno circulatorio afectaban significativamente al resultado. Así, por cada dos años de más edad disminuye en un 9% la probabilidad de obtener un buen resultado (OR 0.91, IC 95% de 0.84 a 0.98, $P=0.014$). En cuanto al tiempo, por cada 1.5 minuto adicional se asocia con un descenso del 14% para alcanzar un buen resultado (OR 0.86, IC 95% de 0.78 a 0.94, $P=0.001$).

La diferencia en mortalidad entre el grupo hipotermia (51%) y el control (68%) no resultó significativa ($P=0.145$).

En el segundo estudio, Kim F et al, analizaron la diferencia de temperatura alcanzada a la llegada al hospital según el volumen de SSF a 4°C. Midiendo la temperatura corporal a la llegada de la ambulancia y a la llegada al hospital. Vieron que a más volumen infundido, mayor diferencia de temperatura en el grupo estudio. También encontraron diferencia significativa entre el grupo estudio y el control (diferencia media de 1.14°C, $P=0.0001$).

Además observaron que el grupo hipotermia presentaba más acidosis que en el grupo control ($\text{pH } 7.14 \pm 0.18$ vs 7.23 ± 0.21 , $P=0.031$).

Dividieron a su vez el grupo estudio y el control en dos según el ritmo inicial cardíaco: fibrilación ventricular (VF) y no VF. Analizaron la supervivencia de estos subgrupos:

- Sobrevivieron un 66% de los pacientes con VF del grupo hipotermia frente a un 45% de los pacientes con VF del grupo normotermia.
- Sobrevivieron un 6% de los pacientes no-VF del grupo hipotermia frente a un 20% de los no-VF del grupo control.

En Kämäräinen A et al (32), utilizan también la infusión intravenosa para disminuir la temperatura corporal, pero en este caso emplea Ringer en vez de SSF. Utilizan además volúmenes mayores que Kim F et al (31) ($\pm 500\text{ml}$) y consiguen una disminución de temperatura mayor en el grupo estudio ($34.1^\circ\text{C} \pm 0.9$ vs $34.7^\circ\text{C} \pm 1.2$).

Además, observaron que no había diferencia en el equilibrio ácido-base entre el grupo hipotermia y el control. Seguramente esto se deba a la utilización de Ringer en vez de SSF (que supondría un incremento de cloro sanguíneo).

En Hammer L et al (33), emplearon SSF (30cc/Kg), pero no aportan datos sobre la acidosis o no de sus pacientes. Consiguieron una disminución de temperatura semejante a los estudios previos (una media de -1.3°C) en el grupo hipotermia. Esta diferencia la relacionan con el tiempo que tarda la ambulancia en llegar al hospital, y calculan un ratio de descenso de 1.7°C por hora.

Detecta un incremento de casos de pacientes con infiltrados bilaterales en el grupo estudio (41% vs 16% del grupo control, $P=0.02$), pero no se asoció con una diferencia significativa en el nivel de hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

En cuanto a los resultados sobre el efecto neuroprotector de la HTM, concluye que obtienen una mejor puntuación en el grupo control que en el estudio (39% vs 27%). Esta contradicción con estudios anteriores seguramente se deba a una población pequeña del grupo estudio ($n=22$) frente al control ($n=77$).

Por último, Bernard SA et al (2010) (34), emplea también Ringer intravenoso para lograr la HTM. En este caso, no obtiene mejores resultados neurológicos en el grupo estudio al alta del hospital. Esto se debe a que se realizó en un área metropolitana pequeña, donde las distancias eran cortas. Por tanto el tiempo empleado en el transporte del paciente hasta el hospital era mucho menor, por lo que no se logró alcanzar una diferencia de temperatura significativa en el grupo estudio comparada con las alcanzadas en el grupo control.

CONCLUSIONES

A pesar de la limitación encontrada en el idioma de los estudios (hubo que rechazar 3 artículos por esta causa), esta revisión aboga por el inicio precoz de la HTM en el ámbito pre-hospitalario en pacientes comatosos tras la instauración de circulación espontánea por parada cardíaca.

Se ha podido comprobar que la HTM temprana mejora el resultado neurológico al alta del paciente y no incrementa la mortalidad (29,33).

Puede influir, en un mejor o peor resultado neurológico, tanto la edad del paciente como el tiempo que tarda en instaurarse la circulación espontánea (30) (a mayor edad y mayor tiempo, peor resultado), pero son necesarios más estudios que lo corroboren.

También podemos afirmar que la infusión de un fluido frío intravenoso es un método eficaz y seguro para inducir la hipotermia en el medio extrahospitalario (31,32,33).

En cuanto a este aspecto, hay que tener en cuenta que:

- A mayor suero frío infundido, mayor es la diferencia de temperatura (31,32).
- A mayor tiempo de traslado, mayor diferencia de temperatura (33,34).

y por tanto un mejor resultado.

Parece ser que el uso de Ringer en vez de SSF es más seguro en cuanto a prevenir academia (31,32), pero son necesarios más estudios comparando los dos fluidos.

Como principal complicación de esta técnica destaca el edema pulmonar, aunque sin influir en la morbilidad de paciente (33).

En dos estudios se sugiere que la HTM mejora la supervivencia más en pacientes con VF que con otros ritmos iniciales (31,33) tras la recuperación de circulación espontánea, pero son necesarios más estudios para confirmar este dato.

Por último, creemos necesario la realización de más ensayos clínicos multicéntricos para poder instaurar la HTM pre-hospitalaria como protocolo a seguir.

Así mismo, es necesario consensuar protocolos extra hospitalarios y hospitalarios y trabajar de forma conjunta para asegurar la continuidad del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arrich Jasmin, Holzer Michael, Herkner Harald, Müllner Marcus. Hipotermia para la neuroprotección en adultos después de la reanimación cardiopulmonar. (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 4 Art no. CD004128. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
2. Kim F, Olsufka M, Nichol G, Copass MK, Cobb LA. The use of pre-hospital mild hypothermia after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of Neurotrauma*. 2009; 26: 359-63.
3. Lyon RM, Robertson CE, Clegg GR. Therapeutic hypothermia in the emergency department following out-of-hospital cardiac arrest. *Emerg Med J*. 2010; 27 (6): 418-23.
4. Henstridge V Resumen de Evidencia: Hipotermia (terapéutica): manejo. Joanna Briggs Institute. Disponible en: http://es.jbiconnect.org/acutecare/docs/cis/es_html_viewer.php?SID=6193&lang=es®ion=ES [Last accessed 30/01/11].
5. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA. General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Ann Surg*. 1950; 132:531-9.
6. Williams GR, Spencer FC. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Ann Surg*. 1958;148: 462-8.
7. Benson DW, Williams GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg*. 1959;38: 423-8.
8. Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A, Oku A, Tishermanand S, et al. Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990;10: 57-70.
9. Sterz F, Safar P, Tisherman S, Radovsky A, Kuboyama K, Oku K. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med*. 1991;19: 379-89.
10. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med*. 1997;30:146-53.
11. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, Takino M, Kawakami M, Takasu A, et al. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation*. 1998; 39: 61-6.
12. Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, Arima K, Ohtsuki J, Kikushima K, et al. Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 776-83.

13. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schorkhuber W, Mullner M, et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. *Stroke*. 2000;31: 86-94.
14. Bernard SA, Rosalio A. Therapeutic hypothermia induced during cardiopulmonary resuscitation using large-volume, ice-cold intravenous fluid. *Resuscitation*. 2008; 76(2): 311-3.
15. The hypothermia after cardiac arrest study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *New Engl J Med*. 2002; 346(8): 549-56.
16. Bernard SA, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation*. 2003; 56:9-13.
17. Kim F; Olsufka M; Carlbom D; Deem S; Longstreth WT Jr.; Hanrahan M. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2005; 112 (5): 715-9.
18. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Kliegel M, Holzer M, Uray T, 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(3):347-51
19. Pichon N, Amiel JB, François B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care*. 2007;11(3):R71
20. Bruel C, Parianti JJ, Marie W, Arrot X, Daubin C, Du Cheyron D, et al. Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care*. 2008;12(1):R31
21. Creighton W, Longstreth JR, Maynard C, Olsufka M, Nichol G, Ray T, et al. Active surface cooling protocol to induce mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective before-and-after comparison in a single hospital. *Crit Care Med*. 2009; 37(12):3062-9.
22. Tilney P; Kendall K. Cold hearts: a case study of therapeutic hypothermia in helicopter emergency medical services (HEMS). *Air Med J*. 2009; 28 (3): 154-7.
23. Nordmark J, Rubertsson S. Induction of mild hypothermia with infusion of cold (4 degrees C) fluid during ongoing experimental CPR. *Resuscitation*. 2005;66(3):357-65.
24. Janata A, Bayegan K, Weihs W, Schratte A, Holzer M, Frossard M, et al. Emergency preservation and resuscitation improve survival after 15 minutes of normovolemic cardiac arrest in pigs. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2785-91.
25. CASPe. Critical Appraisal Skills Programme Español [sede web]. Alicante: Red CASPe; 2005 [actualizado 6 de Julio de 2010; acceso 21 de enero de 2011]. Cabello JB. Plantilla para ayudar a entender un Ensayo Clínico [4 páginas]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas>.
26. Bernard S. Hypothermia after cardiac arrest: expanding the therapeutic scope. *Crit Care Med*. 2009; 37 (7 Suppl): S227-33.
27. Lee R, Asare K. Therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(15):1229-37
28. Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silfvast T. Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study. *Resuscitation*. 2004; 62:299-302.
29. Suffoletto BP, Salcido DD, Menegazzi JJ. Use of prehospital-induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a survey of the National Association of Emergency Medical Services Physicians. *Prehosp Emerg Care*. 2008; Jan-Mar 12(1):52-6.
30. 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(8):557-63.
31. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, Maynard C, Carlbom D, Deem S, 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 degrees C normal saline. *Circulation*. 2007;115(24):3064-70.

32. Kämäräinen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(7):900-7.
33. Hammer L, Vitrat F, Savary D, Debaty G, Santre C, Durand M, et al. Immediate prehospital hypothermia protocol in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med.* 2009; 27:570-3.
34. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2010; 17;122(7):737-42.