

Revisión de la Literatura

Hipotermia Terapéutica en Traumatismo Craneoencefálico

GONZÁLEZ-IBARRA FP¹, MARTÍNEZ-FÉLIX JI², GARCÍA-TIZOC E.³

RESUMEN

El traumatismo craneoencefálico constituye un problema de salud pública muy importante a nivel mundial, y se encuentra como una de las principales causas de mortalidad y discapacidad entre individuos jóvenes. A pesar del tratamiento, el pronóstico en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo es sombrío. La hipotermia terapéutica es una modalidad terapéutica que ha mostrado disminuir la mortalidad y mejorar el pronóstico neurológico. Es necesaria la realización de más ensayos clínicos controlados aleatorizados que demuestren y corroboren los beneficios de la hipotermia, pero hasta el momento la evidencia cae a favor de su uso.

Palabras clave: Hipotermia Terapéutica, Traumatismo Craneoencefálico.

ABSTRACT

Traumatic brain injury is a major and very important problem of public health in the whole world, and is one of the principal causes of mortality and disability among young people. In spite of treatment, prognosis in patients with severe traumatic brain injury is poor. Therapeutic Hypothermia is a therapeutic modality that has shown to decrease mortality and improve neurologic prognosis. It is necessary to conduct more randomized control trials to demonstrate and corroborate the benefits of hypothermia, but nowadays the evidence falls to favor its use.

Key words: Therapeutic Hypothermia, Traumatic Brain Injury.

INTRODUCCIÓN

El traumatismo craneoencefálico (TCE) constituye un problema de salud pública y socioeconómico muy importante a nivel mundial, y se encuentra como una de las principales causas de mortalidad y discapacidad entre individuos jóvenes.¹

El TCE ha plagado a la humanidad desde el inicio de la civilización. Los escritos de Hipócrates ya hablaban acerca del manejo del trauma craneano.²

Se estima que el TCE permanece como la causa única más grande de morbilidad por trauma y cuenta por casi un tercio de todas las muertes por trauma. Más de 1 millón de

pacientes son evaluados cada año en el departamento de urgencias por TCE.³

En EUA se estima un número aproximado de 500,000 nuevos casos, con un aumento considerable en la mortalidad y discapacidad a largo plazo.⁴

Nuestro medio, y en especial nuestro estado, no es una excepción a esta regla. Más aún, el número de casos de TCE es exorbitante y la incidencia de casos en nuestro estado sobrepasa el número promedio comparado con otras partes y otros estados del país. Sorprendentemente, según registros previos, el número de pacientes con TCE va aumentando cada año aún más, y la morbilidad y mor-

¹ Médico Residente de 3er año de Medicina Interna del Hospital General de Culiacán, ² Médico adscrito al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Culiacán, ³ Médico Residente de 4to año de Medicina Interna del Hospital General de Culiacán.

Correspondencia, observaciones y sugerencias al Dr. Fernando Pavel González Ibarra al Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Culiacán, teléfono (667)716 98 10 ext. 136. Correo electrónico: drpavelglez@yahoo.com.

Artículo recibido el 05 de enero del 2009.

Artículo aceptado para publicación el 10 de marzo del 2009.

Este artículo puede ser consultado en Imbiomed, Latindex, Periódica y www.hgculiacan.com

alidad derivado de esto, es increíble.⁵

El TCE comúnmente se clasifica basado en la Escala del Coma de Glasgow (ECG) como severo (ECG menor o igual a 8), moderado (ECG entre 9-13) y leve (ECG de 14-15). Afortunadamente, el TCE leve es la gran mayoría (80%), el moderado y el severo son sólo el 10% cada uno.²

El tipo de TCE que conlleva peor pronóstico y mayor mortalidad, es el TCE severo. Hay reportes, por ejemplo, que mencionan que la mortalidad de TCE severo penetrante para pacientes que se presentan con un ECG de 3 a 5 es consistentemente cerca del 95%.¹

A través del tiempo, mucho se ha intentado probar y muchas opciones terapéuticas se han intentado en este grupo de pacientes. Desafortunadamente, en pacientes con TCE severo, a pesar de muchas opciones que parecen ser promisorias, la mayor parte de los estudios clínicos y muchas drogas que se han probado, han fallado para demostrar cualquier mejoría significativa y el pronóstico en estos pacientes, sigue siendo sombrío.⁴

La hipotermia leve a moderada como tratamiento para lesión cerebral ha sido un área grande de investigación en la última década. Los estudios clínicos han mostrado que la hipotermia leve a moderada (32-35° C) juega un efecto protector significativo, disminuye el grado de daño neuronal, reduce la mortalidad y mejora los resultados neurológicos.⁶

HISTORIA

El uso de la hipotermia terapéutica es muy antiguo. Su uso en la medicina clínica moderna ha sido documentado en los últimos 200 años. El método Ruso de resucitación descrito en 1803, consistía en cubrir a un paciente con nieve, esperando por el regreso de circulación espontánea. La hipotermia fue utilizada también durante la campaña Rusa de Napoleón en 1812 para preservar las extremidades lesionadas.⁷

La hipotermia ha sido recomendada en el tratamiento de TCE severo desde los años 60's. La hipotermia moderada fue parte del tratamiento de rutina del TCE severo en un gran número de centros médicos a nivel mundial. Desafortunadamente y debido a que no se conocían en gran parte los efectos adversos de la hipotermia (aumento de la incidencia de infecciones principalmente), y debido a que no habían suficientes ensayos clínicos controlados, a final de los años 70's, la hipotermia moderada comenzó a caer. Se comenzó a reportar un incremento en la incidencia de infecciones (principalmente neumonía) e incidentes cardiovasculares y el miedo debido a su uso obstaculizó su utilización y por ende su crecimiento como opción terapéutica.⁸

A partir de los años 90's, surgió de nuevo interés en la aplicación de la hipotermia leve (33-35° C) en el tratamiento del TCE severo gracias a numerosos estudios clínicos aleatorizados que se habían publicado y que habían mostrado reducción en la mortalidad y en la morbilidad principal-

mente en modelos animales.⁹

Desde ese momento hasta la fecha, se han publicado muchos ensayos clínicos controlados evaluando a la hipotermia como una opción terapéutica en pacientes con TCE severo. Y en estos momentos, podemos decir que la hipotermia ha vuelto, la hipotermia ha surgido de nuevo. Se publicó en el año 2003 un meta-análisis en donde se analizaron 12 ensayos clínicos controlados aleatorizados evaluando la utilidad de la hipotermia leve en TCE severo. El estudio concluyó un beneficio a favor de la hipotermia leve a moderada con una disminución importante y significativa en la mortalidad y en los resultados neurológicos pobres comparado con la normotermia. Se demostró una reducción relativa en el riesgo de muerte del 19% y una reducción relativa en el riesgo de resultados neurológicos pobres del 22% comparado con la normotermia. Se sugiere que la mejoría es mayor con una duración de la hipotermia leve de más de 48 hrs. Este es uno de los estudios que implican una evidencia metodológica fuerte.¹⁰

Hay estudios que compararon los efectos de la hipotermia no leve sino moderada contra normotermia en pacientes con TCE severo. Las conclusiones son que la hipotermia moderada mejora el pronóstico neurológico y la mortalidad comparado con normotermia.¹¹

Hay por otra parte un estudio publicado en donde se reportan resultados que no muestran diferencia en cuanto al uso de hipotermia contra normotermia. El problema en este estudio es que la hipotermia fue utilizada por un período corto de tiempo (menor a 48hrs) y esa es una de las razones que se cree que pudieran explicar la ausencia en este estudio de efectos benéficos de hipotermia.¹²

Hay un estudio publicado en el año 2002, en donde se utilizó hipotermia leve (34° C) por períodos mayores de tiempo (mantenido por 72 hrs promedio) encontrándose una mejoría en los resultados neurológicos y la mortalidad del grupo sometido a hipotermia contra el grupo sometido a normotermia a casi el doble. Este estudio demostró también que los valores de presión intracraneana disminuyeron significativamente en el grupo sometido a hipotermia, al igual que un aumento importante en los valores de presión de perfusión cerebral.¹³

Hay un estudio previo a éste en donde se analizó el efecto de la hipotermia leve como tratamiento de la hipertensión intracraneana refractaria a terapias convencionales. Los resultados fueron significantes y se concluyó que la hipotermia leve es efectiva para prevenir la elevación de la presión intracraneana, incluso refractaria, en pacientes con TCE severo.¹⁴

Se han propuesto algunas indicaciones específicas en donde la hipotermia leve puede con seguridad ser recomendada en el tratamiento de TCE severo. Una es el control de la hipertensión intracraneana, principalmente cuando el control no se puede llevar a cabo por medidas

convencionales y la otra indicación es como neuroprotección disminuyendo la cascada bioquímica encargada de la lesión cerebral secundaria, pero con el preámbulo de que entre más temprano en el curso del TCE se inicie, mejores resultados. Se ha propuesto un período de ventana óptimo de 4 horas del inicio como manera ideal.¹⁵

Probablemente la evidencia más reciente se incluye en las nuevas guías para el manejo de los pacientes con TCE severo. Se recomienda su uso y se sugiere que hipotermia leve puede realmente disminuir mortalidad y mejorar el pronóstico neurológico de estos pacientes.¹⁶

Hoy en día, la evidencia cae a favor de la hipotermia como opción terapéutica en pacientes con TCE severo. Hay necesidad de la realización de más estudios clínicos controlados que hagan a esta opción más fuerte aún, y que gane más lugar en este rubro.¹⁰

DEFINICIONES

Hipotermia es definida como una temperatura corporal por debajo de 35° C (95° F),- puede ser clasificada por su severidad en tres grupos: Hipotermia leve: temperatura entre 32 a 35° C, Hipotermia moderada: temperatura entre 28-32° C, e Hipotermia severa: temperatura por debajo de 28° C.¹⁷

Es pertinente, como punto de partida, mencionar dos definiciones muy importantes que ayudarán a entender posteriormente muchos de los efectos de la Hipotermia como medida terapéutica, los tipos de daño cerebral: El daño cerebral primario, y el daño cerebral secundario.¹

El “daño primario” es el factor unificante en todos los tipos de TCE. Este tipo de daño es aquella afección al parénquima cerebral que resulta de fuerzas externas, como consecuencia de impacto directo, aceleración rápida o desaceleración, un objeto penetrante o herida por aplastamiento. La naturaleza, la intensidad, dirección y duración de estas fuerzas, son las que determinan el patrón y la extensión del daño. El espectro de daño va desde contusiones focales, hematomas, inflamación difusa y hasta daño axonal difuso.¹⁸

El “daño secundario” es dado por los diferentes mecanismos fisiopatológicos que despierta el TCE, es decir, esto es un daño secundario al daño primario. El daño primario activa una serie de mecanismos los cuales culminan con este daño secundario. Estos mecanismos aunados a la intensidad de la afección sistémica en cada paciente, son los que determinan la extensión del daño cerebral secundario. Se desarrollan de horas a días. Ejemplos de estos mecanismos incluyen liberación de neurotransmisores, generación de radicales libres, daño mediado por calcio, activación de genes, disfunción mitocondrial y respuestas inflamatorias.¹

El glutamato y otros neurotransmisores excitatorios exacerbaban la fuga de canales iónicos, empeoran la inflamación de los astrocitos y contribuyen a edema cerebral

y aumento de la presión intracraneana. Esta liberación de neurotransmisores continúa por muchos días después del TCE y junto con el daño mediado por calcio y radicales libres, son una de las principales causas de necrosis y muerte neuronal. La activación de genes de manera temprana, la liberación de moléculas proapoptóticas (caspasas) y la autofagia, inducen también muerte neuronal.¹⁹

Por otra parte, la respuesta inflamatoria alrededor de contusiones y zonas de hemorragia, es un componente importante del TCE. La respuesta máxima ocurre en pocos días y te lleva a una disrupción de la barrera hematoencefálica, muerte celular mediada por complemento y apoptosis. La respuesta inflamatoria es un mecanismo que, al mismo tiempo, es necesario para la eliminación de los restos celulares después de la lesión y se ha visto que las señales inflamatorias pueden estimular la regeneración celular. La respuesta inflamatoria puede ser tanto benéfica como deletérea, el problema es probablemente, la respuesta inflamatoria excesiva y persistente.²⁰

Uno de los conceptos que se han venido desarrollando y que vale la pena comentar, es la disfunción mitocondrial. Se cree que la disfunción mitocondrial después del TCE puede llevar a una falla en la producción energética con disminución en la generación de ATP y consumo de oxígeno. Esto lleva a formación de poros en la pared mitocondrial y un fenómeno de autodestrucción celular.²¹

Se cree también que la disfunción mitocondrial juega un papel importante en el daño axonal difuso. Esto es muy importante debido a que el concepto que se tenía de que una vez que el daño axonal difuso se establecía, la posibilidad de regeneración axonal no era posible, está ya en el pasado. La evidencia actual ha mostrado que la regeneración axonal es posible (cuando menos parcialmente) y algunas intervenciones terapéuticas han sido benéficas en este rubro (como la hipotermia). No todo está perdido en este tipo de pacientes.²²

Para finalizar, es importante recalcar pues, que el descubrimiento de estos mecanismos fisiopatológicos encargados del “daño secundario”, es algo de extrema importancia, y ha llevado al descubrimiento de otras opciones terapéuticas en pacientes con TCE severo. La hipotermia como opción terapéutica, se cree que ejerce la mayor parte de su mecanismo de acción, en muchos de estos mecanismos fisiopatológicos.²³

MECANISMOS DE ACCIÓN PROPUESTOS

El mecanismo mediante el cual la hipotermia puede ser útil en el TCE severo, se cree que no es aislado. Hay muchos mecanismos de acción propuestos, la hipotermia actúa a varios niveles. Como ya se mencionó, se cree que el efecto mayor de la hipotermia se encuentra principalmente en el

“daño secundario”. Es decir, la principal utilidad de la hipotermia se encuentra inhibiendo los mecanismos fisiopatológicos responsables del daño cerebral secundario.¹

Se ha visto que la hipotermia significativamente reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios causales de daño cerebral secundario, y el ejemplo mayor es el glutamato.²³

También se ha comprobado que la hipotermia es una de las mejores y más eficaces opciones terapéuticas en disminuir la presión intracraneana. Incluso, la hipotermia ya se recomienda como una opción terapéutica en casos de hipertensión intracraneana en TCE severo en guías internacionales.^{24, 16}

Se ha visto también que la hipotermia aumenta de manera importante la presión de perfusión cerebral en pacientes con TCE severo y mejora la oxigenación cerebral, especialmente con 24hrs después del inicio de la hipotermia.²³

Hay reportes relativamente nuevos en donde se menciona que la hipotermia inhibe la producción de diversas citoquinas tanto pro-inflamatorias como anti-inflamatorias como las IL-1, IL-6 e IL-10.²⁵

Según evidencia reciente, se cree que existe una disfunción en la microvasculatura después de TCE severo, misma que puede incluso durar hasta 3 semanas. Esto prolonga el daño cerebral secundario. No se entiende realmente por completo, pero se cree que la hipotermia pueda jugar un papel terapéutico aquí también.²⁶

METODOLOGÍA PARA LA APLICACIÓN DE LA HIPOTERMIA

1) ¿Cuánto?

El primer punto a comentar y probablemente sea el más prudente, es el rango recomendado a utilizar al considerar hipotermia terapéutica.

Seguramente unos de los mejores estudios publicados a este respecto, es uno en el año 2002, en donde se comparó el efecto de la temperatura a diferentes grados (34, 35, 36° C) en pacientes con TCE severo. Mejores resultados en disminución de mortalidad y en pronóstico fueron vistos en pacientes con temperatura entre 34 ó 35° C, comparado con 36° C.²⁷

Otro punto muy importante también por mencionar es que no se recomienda el uso de hipotermia moderada. Se ha demostrado previamente que el uso de hipotermia moderada induce complicaciones más severas que en los pacientes sometidos a hipotermia leve, complicaciones que van desde infecciones hasta falla multiorgánica.²⁸

Resumiendo pues, el primer punto, es reconocer que el rango ideal de hipotermia aceptado está en el rango leve (principalmente entre 34-35° C).

2) ¿Cómo?

Hasta la fecha, la mayor parte de la experiencia publicada ha sido la utilización de hipotermia sistémica de dife-

rentes maneras. Sin embargo, hay un estudio que probó la utilización de hipotermia selectiva cerebral. Se comparó el enfriamiento selectivo de la cabeza y el cuello contra el enfriamiento sistémico y contra la normotermia. Ambos grupos asignados a hipotermia mostraron mejores resultados que el grupo en normotermia y se demostró que incluso el enfriamiento selectivo de cabeza y cuello fue superior al enfriamiento sistémico con la ventaja que reducía la incidencia de neumonía. La principal limitante es que se requiere un casco especialmente hecho para este objetivo.²⁹

Probablemente faltan más estudios que apoyen este método, pero hasta el momento, la mayor experiencia se ha realizado de la utilización de la hipotermia sistémica. Se han utilizado mantas de enfriamiento, soluciones intravenosas frías, e incluso hay un estudio en donde se construyeron dispositivos de enfriamiento corporal específicos en pacientes con arresto cardíaco.^{30, 31}

Es importante hacer mención acerca de la terapia de enfriamiento con soluciones frías intravenosas. Con este estudio se demostró que la velocidad de inducción de la hipotermia parece ser un factor clave en la eficacia de la hipotermia. El número de complicaciones fue mínimo, y los autores lo recomiendan como primera opción segura, eficaz y rápida, al considerar hipotermia en TCE severo.³⁰

Se han reportado muchas técnicas para la aplicación de hipotermia, incluso se pueden dividir en técnicas no invasivas e invasivas. Dentro de las primeras están los cascos (con flujo aéreo o flujo líquido), las mantas enfriadoras, almohadillas cubiertas de gel enfriador, etc. En el segundo grupo están la hipotermia cerebral intraventricular, sangre extracorpóreas enfriada, bypass cardiopulmonar, enfriamiento endovascular, soluciones frías, lavados peritoneales con excambios fríos, lavados rectales, nasogástricos y nasales, etc.⁷

Probablemente el mejor ejemplo de que la hipotermia como opción terapéutica es posible y no es algo lejano, fue el Dr. Stephen Bernard, quien sometió a hipotermia a pacientes post-arresto cardíaco utilizando bolsas de hielo. No obtuvo ninguna complicación importante y su objetivo, el llevar a los pacientes a hipotermia, fue logrado, con bolsas de hielo.³²

3) ¿Por cuánto tiempo?

En este punto, existe un poco de controversia. Se ha probado en diversos estudios la utilidad de la Hipotermia en TCE severo a diferentes tiempos. Hay algunos estudios que han utilizado períodos de enfriamiento cortos (2 días o menos), o períodos largos (5 días) de enfriamiento, e incluso hay un reporte en el que se sometió a hipotermia a un paciente con TCE severo por 28 días.^{33, 34}

La recomendación actual según la evidencia existente, es la utilización de hipotermia leve por un tiempo que dure 48 horas o más, considerando el recalentamiento corporal des-

pués de ese tiempo. Otro punto importante es el período de recalentamiento. Se ha visto también y se cree que la duración de período de recalentamiento corporal también puede influir en el pronóstico. Se recomienda un período de recalentamiento corporal con una duración menor a 24 horas.¹⁰

Por último, otro punto muy importante es el período ideal de inicio de la hipotermia. Esto es un punto que no se ha determinado con certeza aún, pero según los resultados en la mayoría de los estudios realizados, se ha visto que entre más temprano sea el inicio de la hipotermia, la probabilidad de mejores resultados es mayor. Hay un período que se ha propuesto que va de 4-8 horas, pero esto es algo que está cambiando a partir de la utilización de soluciones frías intravenosas, en donde el tiempo de enfriamiento se ha obtenido incluso en menos de 1 hora.³⁰

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la hipotermia son bien conocidas, se sabe que la hipotermia puede llevar a diversas complicaciones que incluso son clasificadas por grado de hipotermia (según si sea leve, moderada o severa). Se han descrito aumento en el riesgo de infecciones, alteraciones de electrolitos como hipocalcemia, hipercalemia, aumento del tiempo de coagulación, disminución de la función y el número de plaquetas, neutropenia, insuficiencia renal aguda, sepsis, disminución del pulso, disminución del gasto cardíaco, hipoventilación, depresión del SNC, hiporreflexia o arreflexia, bradicardia, fibrilación auricular, edema agudo de pulmón, fibrilación ventricular y hasta asistolia.

Es importante recalcar que muchas de estas complicaciones solamente se presentan en hipotermia severa y algunas se han visto cuando se ha utilizado hipotermia moderada, y esta es una de las principales razones, por la cual, hoy

en día, se recomienda la utilización de hipotermia leve.

Una de las principales complicaciones que se han visto en pacientes sometidos a hipotermia leve, son las infecciones. Esto ha sido un tanto controversial debido a que hay algunos estudios que han reportado por ejemplo un aumento de la incidencia de neumonía, meningitis y leucopenia, mientras que hay otros reportes en donde no se han encontrado un aumento significativo en el número de complicaciones infecciosas, tampoco alteraciones importantes en el sistema inmune o en la cuenta de leucocitos.^{35, 36}

CONCLUSIONES

Podemos concluir que hasta este momento y con base en la evidencia clínica existente, la hipotermia en rangos leves como opción terapéutica en pacientes con TCE severo, ha mostrado disminuir la mortalidad y mejorar los resultados neurológicos y por lo tanto es una opción que se debe tomar en cuenta en este grupo de pacientes.

Es necesaria y probablemente urgente, la realización de más ensayos clínicos controlados aleatorizados que demuestren y corroboren los beneficios de la hipotermia y en un futuro cercano, no dejar lugar a la duda y su uso pueda ampliamente ser recomendado.

Tomando en cuenta que el pronóstico de los pacientes con TCE severo es sombrío, la actitud y la visión del clínico deben siempre estar abiertas a cualquier posibilidad en beneficio del paciente. Esto es válido ante cualquier situación, pero cuando el médico se encuentra en un medio en donde la frecuencia es aún mayor, en donde el número de pacientes sobrepasa la media, esta actitud no debería ser una opción, si no un deber, una obligación. Si existe la posibilidad de mejorar el pronóstico tan si quiera un poco, todo es válido.

Bibliografía

1. Andrew I R Maas, Nino Stocchetti, Ross Bullock. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 2008; 7: 728-41.
2. Heegaard W, Biros M. Traumatic brain injury. *Emerg Med Clin N Am.* 2007; 25: 655-678.
3. Jager TE, Weiss HB, Coben JH, et al. Traumatic brain injuries evaluated in U.S. emergency departments, 1992-1994. *Acad Emerg Med* 2000;7(2):134-40.
4. Narayan RK, Michel ME, Ansell B et al. Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma.* 2002; 19: 503-557.
5. <http://www.ssa-sin.gob.mx/vigilancia-epidemiológica/Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica>.
6. Clifton GL, Jiang JY, Lyeth BG, et al. Marked protection by moderate hypothermia after experimental TBI. *Journal Cereb Blood Flow Metab.* 1991; 11: 114-121.
7. Varon J, Acosta P. Therapeutic Hypothermia. Past, Present, and Future. *Chest* 2008; 133:1267-1274.
8. Jiang, JY, and Yang XF. Current status of cerebral protection with mild-to-moderate hypothermia after traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 153-153.
9. Dixon CE, Markgraf CG, and Angileri, F. Protective effects of moderate hypothermia on behavioral deficits but not necrotic cavitation following cortical impact injury in the rat. *J Neurotrauma.* 1998; 15:95-103.
10. McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, et al. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults. *JAMA* 2003; 289: 2992-2999.
11. Marion DW, Penrod L.E., Kelsey, S.F., et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med.* 1997; 336: 540-546.
12. Clifton GL, Miller ER, Choi SC et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; 344:556-563.
13. Gal R, Cundrle I, Zimova I, and Smrcka M. Mild hypothermia therapy for patients with severe brain injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 318-321.
14. Shiozaki T, Sugimoto H, and Taneda M. Selection of severely head injured patients for mild hypothermia therapy. *J Neurosurg.* 1998; 89: 206-211.

15. Clifton GL. Is keeping cool still hot? An update on hypothermia in brain injury. *Current Opin Crit Care* 2004; 10: 116–119.
16. The Brain Trauma Foundation. The guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24:S21–25.
17. Giesbrecht GG. Cold stress, near drowning and accidental hypothermia: a review. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71:733.
18. Okie S. Traumatic brain injury in the war zone. *N Engl J Med* 2005; 352: 2043–47
19. Lai Y, Hickey RW, Chen Y, et al. Autophagy is increased after traumatic brain injury in mice and is partially inhibited by the antioxidant gamma-glutamylcysteinyl ethyl ester. *Journal Cereb Blood Flow Metab* 2008. 28: 540–50.
20. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double edged sword. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 101–05.
21. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev* 2007; 87: 99–163.
22. Büki A, Koizumi H, Povlishock JT. Moderate posttraumatic hypothermia decreases early calpain-mediated proteolysis and concomitant cytoskeletal compromise in traumatic axonal injury. *Exp Neurol* 1999; 159: 319–28.
23. Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM et al. Relationship between brain temperature, brain chemistry and oxygen delivery after severe human head injury: the effect of mild hypothermia. *Neurol Res* 2002; 24: 161–168.
24. Tateishi A, Soejima Y, Taira, Y et al. Feasibility of the titration method of mild hypothermia in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Neurosurgery* 1998; 42: 1065–1069.
25. Matsui T, Kakeda T. IL-10 Production Is Reduced by Hypothermia but Augmented by Hyperthermia in Rat Microglia. *J Neurotrauma*. 2008 Jun;25:709-15
26. Wei EP, Hamm RJ, Baranova AI, Povlishock JT. The Long-Term Microvascular and Behavioral Consequences of Experimental Traumatic Brain Injury after Hypothermic Intervention. *J Neurotrauma*. 2009; 26:1–11.
27. Clifton GL, Miller ER, Choi SC et al. Hypothermia on admission in patients with severe brain injury. *J Neurotrauma*. 2002; 19:293–301.
28. Shiozaki T, Nakajima Y, Taneda M, et al. Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia. *Journal of Neurosurgery*. 2003; 99: 47–51.
29. Liu WG, Qiu WS, Zhang Y, et al. Effects of selective brain cooling in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Journal Int. Med.* 2006; 34: 58–64.
30. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes AR Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med* 2005; 33:2744–2751.
31. Holzer M, Cerchiari E, Martens P, Roine R, Sterz F et al. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *New Engl. J. Med.* 2002; 346: 549–556.
32. 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.
33. Jiang JY, Xu W, Li WP et al. Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006; 26: 771–776.
34. Murakami M, Tsukahara T, Ishikura H et al. Successful use of prolonged mild hypothermia in a patient with severe head injury and diffuse brain swelling. *Neurol. Med. Chir.* 2007; 47: 116–120.
35. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M et al. A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. Mild Hypothermia Study Group in Japan. *Journal of Neurosurg.* 2001; 94: 50–54.
36. Ishikawa K, Tanaka H, Shiozaki T et al. Characteristics of infection and leukocyte count in severely head-injured patients treated with mild hypothermia. *Journal of Trauma*. 2000; 49: 912–922.