

MANAGEMENTUL MEDICAL AL PACIENTULUI ÎN STARE GRAVĂ. HIPOTERMIA MEDICALĂ CA METODĂ TERAPEUTICĂ MODERNĂ DE NEUROPROTECȚIE LA NOU-NĂSCUT, COPIL, SUGAR ȘI ADULT ÎN STARE GRAVĂ (PRIMELE 24 DE ORE = “GOLDEN HOURS”)

Dr. Constanța Pick

Spitalul de Clinic de Urgențe pentru Copii „M.S. Curie”, București

REZUMAT

Hipotermia este definită ca fiind temperatura centrală sub 35°C, în cazul omului. Hipotermia terapeutică este o metodă nonfarmacologică ce are drept scop diminuarea consumului cerebral al oxigenului (RMC O₂ – rata metabolic cerebrală a oxigenului) prin micșorarea atât a componentei active, cât și a celei bazale a acestui parametru, folosind în acest sens scăderea temperaturii corporale. (1)

Cuvinte cheie: hipotermie indusă, neuroprotecție prin hipotermie, pacient critic, managementul transferului pacientului critic

DATE DEMOGRAFICE ȘI STUDII

Incidența stopului cardiac în țările industrializate este raportată a fi între 35,7 și 128,3 cazuri la 100.000, cu o medie de 62 de cazuri pe an. (19) Aceasta reprezintă aproximativ 300.000 de oameni în Statele Unite ale Americii și aproximativ același număr în Europa în fiecare an. În ciuda efortului de aproape 40 de ani de sprijin prespitalicesc, rata de supraviețuire în cazul stopului cardiac este foarte slabă. (20) Mai puțin de jumătate dintre pacienții care sunt resuscitați supraviețuiesc pentru a părăsi spitalul în viață; cauza de deces este legată de leziuni cerebrale anoxice la majoritatea pacienților cu stop cardiac resuscitat (SCR). Hipotermia ușoară terapeutică la pacienții cu SCR selectați are un impact major asupra supraviețuirii neurologice pe termen lung și poate fi una dintre cele mai importante descoperiri clinice în știința resuscitării.

O meta-analiză randomizată realizată în 2011 a studiilor controlate a descoperit că hipotermia terapeutică cu metodele convenționale de răcire îmbunătățește atât supraviețuirea, cât și recuperarea

neurologică la externare pentru pacienții care au prezentat SCR. (16)

Două studii publicate în februarie 2002 în *New England Journal of Medicine* au demonstrat o mai bună supraviețuire și recuperare neurologică prin folosirea hipotermiei terapeutice ușoare pentru supraviețuitorii comatoși ai SCR. De asemenea, s-a arătat că hipotermia indusă la pacienții comatoși după SCR (n = 274), hipotermia ușoară (de răcire la 32-34°C) aduce îmbunătățiri semnificative în recuperarea funcțională la externare. (17) Bernard a examinat rata de supraviețuire, până la un punct, de la externare a 77 de pacienți și a găsit 49% din grupul de hipotermie, comparativ cu 26% la cei netratați hipotermic. (18)

INDICAȚIILE HIPOTERMIEI

- accidentul vascular cerebral ischemic;
- traumatismul craniocerebral grav;
- leziunea vertebro-medulară;
- status post resuscitare cardiacă;

Adresa de corespondență:

Dr. Constanța Pick, Spitalul de Clinic de Urgențe pentru Copii „M.S. Curie”, Bd. Constantin Brâncoveanu Nr. 20, București

- chirurgia cardiacă și a vaselor mari;
- controlul hipertermiei (febra făcând parte din grupul factorilor de agresiune cerebrală secundară de origine sistemică);
- facilitarea transplantului ortoptic de ficat la pacienții cu sindrom de hipertensiune intracraniană;
- șocul septic;
- angioplastia percutanată post infarct acut de miocard (1);
- stopul cardiac în pediatrie;
- encefalopatia hipoxic-ischemică a nou-născutului (16).

Indicațiile hipotermiei terapeutice sunt variate, dar se adresează în final aceluiași scop, și anume protecția cerebrală în condiții de agresiune neuronală de cauze din cele mai variate.

În prezent, cel puțin 19 studii clinice sunt în curs de desfășurare și se concentrează în principal pe urmările SCR, leziunile cerebrale traumatice, accidentul vascular cerebral, **encefalopatia neonatală hipoxic-ischemică** și siguranța dispozitivelor medicale. (15)

MECANISME FIZIOPATOLOGICE

Stopul cardiac și SCR nu reprezintă altceva decât un caz de ischemie a întregului corp, precum și leziuni de reperfuție ulterioare. Acest mecanism al leziunii, împreună cu comorbiditățile anterioare stopului cardiac, cauzează leziuni enorme biochimice, structurale și funcționale, care, într-un proces complex de interdependență, duc la distrugerea progresivă a celulelor, disfuncție multiplă de organ, apoptoză neuronală și deces. (14) Multe dintre aceste procese sunt sensibile la temperatură. Hipotermia s-a dovedit a atenua sau ameliora multe mecanisme lezionale sensibile la temperatură, contribuind astfel la protejarea creierului și a inimii.

Mecanismele fiziopatologice implicate în hipotermie sunt incomplet înțelese, dar au fost studiate la nivel celular (animal și uman).

Următoarele procese sunt asociate cu hipotermia:

- reducerea metabolismului cerebral (de aproximativ 6-8% pe 1°C);
- reducerea aminoacizilor excitatori (eliberarea de glutamate);
- atenuarea și/sau reversibilitatea depolarizării ischemice ducând la stabilizarea membranei, redistribuirii electroliților și normalizarea concentrației intracelulare de apă și a pH-ul intracelular (stabilizarea barierei hemato-encefalice);

- atenuarea producerii radicalilor liberi de oxigen și peroxidarea lipidelor;
- reabilitarea mecanismelor normale intracelulare de semnalizare (inclusiv modularea prin calciu), precum și inhibarea mecanismelor de semnalizare nocive, cum ar fi cele de apoptoză;
- restabilirea sintezei de proteine și de expresie a genelor;
- inhibarea de produse dăunătoare inflamatorii (citokine, interleukine, produșii finali ai acidului arahidonic);
- atenuarea factorului de activare plachetară (PAF).

La nivelul inimii, hipotermia poate reduce zona de leziune, să stimuleze revascularizarea epicardică, să scadă cererea metabolică miocardică și să păstreze rezerve de energie de fosfați. (12,13)

Există o strânsă interconexiune între activitatea cerebrală electrică, metabolismul cerebral și debitul sangvin cerebral (DSC). Metabolismul energetic neuronal este în special utilizat pentru refacerea potențialului de membrană după depolarizarea celulară; deoarece toată energia folosită în metabolismul neuronal este, în final, transformată în căldură, producția calorică cerebrală este o consecință a activității metabolice cerebrale. Amplificarea activității cerebrale și implicit a metabolismului cerebral se însoțește de creșterea temperaturii encefalului, iar consecința acestei augmentări este creșterea temperaturii arteriale; concomitent se remarcă și creșterea DSC.

Temperatura creierului depinde, în principal, de 3 factori, și anume: producția locală de căldură, temperatura sângelui care îl vascularizează și de DSC. Metabolismul cerebral descrește proporțional cu scăderea temperaturii astfel că pentru fiecare 1°C de temperatură corporală scăzută RMC O₂ se reduce cu 7%. Această relație poate fi caracterizată printr-un coeficient metabolic al temperaturii (Q10) care este definit drept raportul dintre RMC O₂ la temperatura T și RMC O₂ la o temperatură cu 10 grade mai mică (T-10). Valoarea lui Q10 cerebral pentru o temperatură corporală cuprinsă în limita a 27-37°C este între 2,0-3,0; sub 27°C, Q10 crește până la 4,5. Aceasta se explică prin faptul că efectele neurofiziologice de supresie majoră a funcției neuronale au loc între 17-27°C. Astfel, între 27-37°C, Q10 va arăta scăderea ratei reacțiilor biochimice (RMC O₂ bazală) iar un Q10 mai mare corespunzător unor temperaturi cuprinse între 17-27°C este datorat efectului aditiv al scăderii funcției neuronale. (1)

Hipotermia moderată, fără suprimarea importantă a funcției neuronale asigură o neuro-

protecție mai bună decât barbituricele administrate în doze ce produc linie izoelectrică.

PACIENȚI ȘI METODĂ

Criteria de includere:

- pacienții intubați, cu tratament inițiat într-un interval de șase ore post stop cardiac;
- cei în măsură să mențină o presiune arterială sistolică > 90 mm Hg, cu sau fără suport vasopresor, după resuscitare cardiopulmonară;
- cei în comă la momentul răcirii.

Reflexele trunchiului cerebral și mișcărilor patologice/de postură sunt permise. Pacienții cu un Scor Glasgow (GCS) de 3 sunt eligibili pentru hipotermie.

Criteria de excludere:

- intervenții chirurgicale majore recente de 14 zile – hipotermie poate crește riscul de infecție și de sângerare;
- infecție sistemică/sepsis – hipotermia poate inhiba funcția imunitară și este asociată cu o creștere ușoară a riscului de infecție;
- pacienții în comă din alte cauze (intoxicație medicamentoasă, comă înainte de stopul cardiac);
- pacienții cu o diateză hemoragică cunoscută sau cu sângerare activă în curs de desfășurare – hipotermia poate afecta sistemul de coagulare;
- pacienții cu un ordin valabil de a nu se resuscita.

PROTOCOALE DE TRATAMENT

În cele mai multe centre, pacientul este răcit activ cu ajutorul unui protocol de hipotermie indusă pentru 24 de ore ce are ca obiectiv o temperatură de 32-34°C. Scopul este de a atinge temperatura țintă cât mai repede posibil. În cele mai multe cazuri, acest lucru poate fi realizat în termen de 3-4 ore de la inițierea răcirii. **Reîncălzirea** este începută la 24 de ore **după momentul inițierii răcirii** (adică, nu din momentul în care temperatura țintă este atinsă). Mai multe dovezi sunt necesare pentru a defini durata optimă a tratamentului hipotermic la om. La modelele animale, un tratament eficient hipotermic poate fi cu o durată mai mică de 24 ore dacă e inițiat rapid după SCR. La alte modele animale, cu o durată lungă de stop cardiac și inițierea întârziată de hipotermie, tratamentul pentru 48 de ore este necesar pentru a obține rezultate bune neurologice.

Metode de răcire. Tehnicile de răcire cuprind metode externe și interne. O altă clasificare a metodelor de răcire se referă la aplicarea acestora sistemic, sau numai local, cum este casca de răcire. (1)

Metodele de răcire externe (de suprafață) sunt ușor de utilizat, putând fi aplicate și în prespital: saltele de răcire, păături de răcire (care de obicei conțin apă rece și grafit), pungi cu gheață aplicate inghinal, axilar, împachetări cu prosoape reci și casca de răcire (aceasta conține o soluție apoasă de glicerol și se montează în jurul capului și gâtului pacienților, permițând o răcire de 1,5°C/oră). (1)

Metode interne de răcire cu ajutorul tehnologiilor bazate pe cateter. Două dispozitive sunt în prezent disponibile pentru utilizare: Celsius Control System (Innercool, Inc, San Diego, CA) și Cool Line System (Alsius, Inc, Irvine, CA). Acestea sunt menționate ca și catetere endovasculare de schimb de căldură. Schimbul de căldură are loc între soluția salină răcită care trece prin partea de cateter responsabilă cu schimbul de căldură (într-o bobină cu suprafață mare de schimb de căldură) și sângele care curge pe suprafața exterioară a cateterului. Răcirea endovasculară și reîncălzirea este raportată a fi mai rapidă (1,46°C, 1,59°C/h), și mai bună la menținerea temperaturii țintă. Aceste dispozitive sunt în general plasate în vena femurală și sunt asociate cu o rată scăzută de complicații. (10,11)

Astfel, răcirea *endovasculară* permite:

- cea mai rapidă metodă de răcire;
- cea mai riguroasă metodă de control a temperaturii țintă;
- minimalizarea frisoanelor și, posibil, creșterea confortului pacientului când încălzirea cutanată este permisă;
- oportunitatea de a evita necesitatea de paralizie chimică a pacientului.

Metode interne de răcire cu ajutorul perfuziei de lichide reci

Mulți au studiat efectul perfuziei lichidelor reci în inducerea ușoară până la moderată a hipotermiei la om. **Ratele** de inducție sunt **variabile**, dar se consideră că trebuie să fie rapide. Perfuzia de fluid rece cu utilizarea concomitentă de păături de răcire a fost, de asemenea, dovedită a fi eficientă. Volumul de perfuzie tipic este fie 30 ml/kg sau 2 L de lichid folosind fie ser fiziologic, fie soluție Ringer lactat. În mai multe studii care au investigat perfuzia cu lichid rece nu a existat o asociere cu creșterea presiunii venoase, presiunii de umplere atrială stângă, a presiunii pulmonare, edemului pulmonar, aritmii cardiace sau alte complicații majore. (4,5,6,7,8,9,10)

Măsurarea temperaturii

În cursul realizării practice a hipotermiei pot apărea diferențe semnificative între temperatura măsurată la nivel cerebral și cea din alte zone ale corpului; în același timp este necesară o monitorizare corectă și continuă. S-a observat o corelație strânsă între temperatura cerebrală și cea măsurată la nivelul membranei timpanice (aici trebuie menționat și faptul că poligonul Willis se găsește în același plan cu conductul auditiv extern); ca impediment, evaluarea temperaturii timpanice se poate realiza doar intermitent. Monitorizarea continuă a temperaturii se poate face prin folosirea unui senzor intravezical, la nivel esofagian, nasofaringian sau prin intermediul unui cateter în artera pulmonară. (1)

De remarcat că temperatura măsurată intrarectal nu este edificatoare. Pentru o mai mare siguranță se recomandă măsurarea temperaturii la nivelul a două locații diferite (timpanic și esofagian, de exemplu). (1)

Intraanestezic, cea mai accesibilă metodă este evaluarea temperaturii intravezicale, printr-un port al sondei urinare; oferă o evaluare continuă dar cu rezerva faptului că nu are o relevanță precisă asupra temperaturii cerebrale deoarece deși este o temperatură măsurată intern, vezica urinară nu este parte componentă a compartimentului central al termoreglării. (1)

Standardul ar fi reprezentat de măsurarea temperaturii intracerebral. S-a observat că la om, encefalul este mai cald față de spațiul epidural, cu o diferență de 0,5-1°C în favoarea țesutului cerebral, de aceea sondele termice ar trebui inserate la o

profundime de 1,5-2 cm, intraparenchimos. Sunt disponibile mai multe tipuri de sonde de măsurare, atât intraparenchimotoase (Neurovent – P[®], Licox[®], Neurotrend[®]) cât și intraventriculare (Radionics[®]). (1)

Variabilele metodei de răcire

În mod evident, variabilele legate de sincronizare cu privire la debutul metodei de răcire, procedului de răcire, rata, profundimea și durata răcirii și re-încălzirea, toate au, probabil, un anumit efect asupra mortalității și morbidității. În prezent, mai multe studii actuale (experimentale și clinice) cercetează variabilele metodelor de răcire; ele vor fi probabil diferite în funcție de indicațiile clinice.

Efecte adverse

Hipotermia este asociată cu o serie de efecte adverse și complicații. Principalele efecte adverse raportate sunt frisoanele, aritmia cardiacă, sepsis, coagulopatii, tulburări metabolice și electrolitice (2,3). Cu toate acestea, multe studii clinice mari și meta-analize au raportat aceste efecte adverse ca fiind rare. O tendință spre o incidență crescută a sepsisului a fost remarcată.

CONCLUZII

Se poate spune că hipotermia terapeutică este o metodă promițătoare pentru neuroprotecție. Încă nu este pe deplin lămurit protocolul de aplicare în ceea ce privește durata menținerii; este necesară continuarea studiilor; ideal, ar trebui găsiți biomarkerii care ar putea ghida controlul clinic în această privință, dar și urmărirea descoperirii altor posibile aplicații. (1)

Medical management of the critical patient. Neuroprotective hypothermia in newborns, children, infants and adults in critical condition (the first 24 hours – ‘golden hours’)

Dr. Constanta Pick

“M.S. Curie” Childrens Hospital, Bucharest

ABSTRACT

Therapeutic hypothermia allows us to improve both survival and neurological recovery in patients with different causes of neuronal aggression. This article is based on demographic studies conducted both in the U.S. and Europe, and aims to present the pathophysiological mechanisms of these therapeutic methods and their indications, focusing on patients who suffered cardiac arrest. There are also presented criteria for including and excluding patients in the studies, methods of inducing hypothermia, and treatment protocols. Variables related to the timing of the start method of cooling, process cooling, rate, depth, duration of cooling and reheating are disputed here, which may all have an impact on mortality and morbidity. However, at this time, these variables are not well studied and are at present in several experimental and clinical studies. In addition, these variables are most likely to have different levels of importance depending on clinical indications.

Key words: neuroprotection by hypothermia in critical ill patient, management of critical patient transfer, proper medical equipment

SUMMARY

Hypothermia is defined as the core temperature below 35°C, in humans. Therapeutic hypothermia is a non pharmacological method that aims to reduce cerebral oxygen consumption (RMC O₂ – cerebral metabolic rate of oxygen) by decreasing the active component as well as the basal component of this parameter, thus lowering body temperature.

DEMOGRAPHIC DATA AND STUDIES

The incidence of cardiac arrest in industrialized countries is reported to be between 35.7 and 128.3 cases per 100,000, with an average of 62 cases per year. This represents approximately 300,000 people in the United States and about the same number in Europe every year. Despite the effort of almost 40 years of pre-hospital support, the survival rate for cardiac arrest is very poor. Less than half of patients who are resuscitated survive to leave the hospital alive; cause of death is related to anoxic brain damage in most patients with resuscitated cardiac arrest (RCA). Mild therapeutic hypothermia in selected patients with RCA has a major impact on long term neurological survival and can be one of the most important clinical findings in resuscitation science.

A randomized meta-analysis of controlled studies performed in 2011 found that therapeutic hypothermia with conventional cooling methods improves both

survival and neurological recovery at discharge for patients who had RCA.

Two studies published in February 2002 in the New England Journal of Medicine showed better survival and neurological recovery using mild therapeutic hypothermia for comatose survivors after RCA. It was also shown that induced hypothermia in comatose patients after SCR (n = 274), light hypothermia (cooling to 32-34° C) improves significantly functional recovery at discharge. Bernard examined the survival rate to a point of discharge, in 77 patients, and found that 49% of the hypothermia group survived vs. 26% in untreated hypothermic who didn't survive. (18)

INDICATIONS OF HYPOTHERMIA

- ischemic stroke;
- severe brain trauma;
- spinal cord injury;
- post cardiac resuscitation;
- cardiac surgery and surgery of great vessels;
- control of hyperthermia (fever being part of a group of brain damage factors of systemic origin);
- facilitating liver transplantation in patients with intracranial hypertension syndrome;
- septicshock;
- percutaneous angioplasty after acute myocardial infarction (1);

- cardiac arrest in pediatric patients;
- hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn (16).

Therapeutic hypothermia indications are varied but finally address the same aim, namely cerebral protection of the injured brain from diverse causes.

Currently, at least 19 clinical trials are underway and focus mainly on the consequences after RCA, traumatic brain injury, stroke, neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and safety of medical devices. (15)

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS

Cardiac arrest and SCR is nothing but a case of whole body ischemia and further reperfusion injuries. This mechanism of injury, together with previous comorbidities which led to cardiac arrest, cause enormous biochemical, structural and functional damage, which, in a complex interdependent process lead to progressive destruction of cells, multiple organ dysfunction, neuronal apoptosis and death. (14) Many of these processes are sensitive to temperature. Hypothermia was found to alleviate or improve many temperature-sensitive lesion mechanisms, thereby protecting the brain and heart.

Pathophysiological mechanisms involved in hypothermia are not completely understood, but were studied at cellular level (on animal and human).

The following processes are associated with hypothermia:

- reduction of cerebral metabolism (approximately 6-8% for 1°C);
- reduction of excitatory amino acids (glutamate release);
- mitigation and/or reversible ischemic depolarization leading to membrane stabilization, normalization of electrolytes and intracellular redistribution of water and intracellular pH (to stabilize blood-brain barrier);
- attenuation of oxygen free radical production and lipid peroxidation;
- restoration of normal intracellular signaling mechanisms (including modulation by calcium) and inhibition of harmful signaling mechanisms, such as apoptosis;
- restoration of protein synthesis and gene expression;
- inhibition of harmful inflammatory products (cytokines, interleukins, products of arachidonic acid);
- attenuation of platelet activation factor (PAF)

In the heart, hypothermia may reduce the injury, stimulates epicardial revascularization decreases the

metabolic demand of the myocardium and keeps energy reserves of phosphate. (12, 13)

There is a close connection between brain electrical activity, cerebral metabolism and cerebral blood flow (CBF). Neuronal energy metabolism is mainly used for restoring the cell membrane potential after depolarization; because all the energy used in neuronal metabolism is finally converted into heat, thermal production is a consequence of cerebral metabolic brain activity. Amplification of brain activity and of the cerebral metabolism is accompanied by increased brain temperature, and the result of this augmentation is increased arterial pressure; CBF grows simultaneously.

Brain temperature depends mainly on three factors, namely: local production of heat, blood temperature and CBF. Cerebral metabolism decreases proportional along with the decrease in temperature, such that for every 1°C body temperature RMC O₂ is reduced by 7%. This relationship can be characterized by a metabolic temperature coefficient (Q₁₀) which is defined as the ratio between RMC O₂ at a T temperature and RMC O₂ at a temperature with 10 degrees lower (T-10). Q₁₀ brain value for body temperature ranging between 27-37°C is between 2.0 to 3.0; below 27°C, Q₁₀ increases to 4.5. This is explained by the fact that the neurophysiological effects of major suppression of neuronal function occur between 17 to 27°C. Thus, between 27-37°C, Q₁₀ will show the decrease of biochemical reactions (RMC O₂ basal) and a higher Q₁₀ corresponding to temperatures between 17-27°C is due to additive effect of decreased neuronal function. (1)

Moderate hypothermia without significant suppression of neuronal function provides better neural protection than barbiturates administered in doses that produce isoelectric line.

SELECTION OF PATIENTS

Inclusion criteria:

- intubated patients with treatment initiated within six hours after cardiac arrest;
- those able to maintain a systolic blood pressure > 90 mm Hg, with or without vasopressor support after cardiopulmonary resuscitation;
- those in coma when cooling.

Brainstem reflexes and pathological movements/posture are allowed. Patients with a Glasgow Score (GCS) of 3 are eligible for hypothermia

Exclusion criteria:

- recent major surgery, within 14 days – hypothermia can increase the risk of infection and bleeding;

- systemic infection/sepsis – hypothermia can suppress immune function and is associated with a slightly increased risk of infection;
- patients in a coma from other causes (drug intoxication, coma before cardiac arrest);
- patients with known bleeding diathesis or active bleeding in progress – hypothermia can affect the clotting system;
- patients with a valid order not to resuscitate.

TREATMENT PROTOCOLS

In most centers, the patient is actively cooled using a protocol of induced hypothermia for 24 hours, which aims at a temperature of 32-34°C. The goal is to reach the target temperature as quickly as possible. In most cases, this can be achieved within 3-4 hours after initiating the cooling. Reheating is started 24 hours after initiation of cooling (ie, not after the target temperature is reached). More evidence is needed to define the optimal duration of hypothermia therapy in humans. In animals, a hypothermic treatment for less than 24 hours can be effective if it was started rapidly after the SCR. In other animals, with a longer cardiac arrest and delayed initiation of hypothermia, a 48 hour treatment is required to achieve good neurological results.

Cooling methods

Cooling techniques include external and internal methods. Another classification for cooling methods involve the way they are applied, systemically or only locally, as the cooling helmet. (1)

External cooling methods (surface) are easy to use and can be applied in pre-hospital: cooling mattresses, cooling blankets (which usually contain cold water and graphite), ice packs applied inguinal, axillary, cold towel wraps and the cooling helmet (it contains an aqueous solution of glycerol and is mounted around the head and neck, allowing a cooling of 1.5°C/hour). (1)

Internal cooling methods using catheter-based technologies

Two devices are currently available for use: Celsius Control System (InnerCool, Inc., San Diego, CA) and Cool Line System (Alsium, Inc., Irvine, CA). These technologies are also referred to as endovascular heat exchange catheters. Heat exchange occurs between the cold saline the flows through the catheter responsible for the heat exchange (in a coil with large heat exchange area) and blood flowing on the exterior of the catheter. Endovascular cooling and reheating is reported to be faster (1.46°C, 1.59 C/h), and better for

maintaining the target temperature. These devices are generally placed in the femoral vein and are associated with a low rate of complications. (10, 11).

Thus, endovascular cooling allows:

- the fastest method of cooling;
- the most rigorous method of controlling the target temperature
- minimizes the chills and may increase patient comfort when external heating is allowed;
- the opportunity to avoid the need for chemical paralysis of the patient.

Internal cooling method using cold fluid infusion

Many have studied the effect of infusion of cold fluids to induce mild to moderate hypothermia in humans. Induction rates are variable, but they need to be fast. The infusion of cold fluid with concomitant use of cooling blankets has also been proven to be effective. Typical volume infusion is 30 ml/kg or 2 L of fluid using either saline or Ringer solution. In several studies investigating cold liquid infusion there was not an association with increased venous pressure, the left atrial filling pressure, pulmonary pressure, pulmonary edema, cardiac arrhythmias, or other major complications. (4,5,6,7,8,9,10).

Temperature measurement

During the initiation of hypothermia there are significant differences between temperatures measured in the brain and other parts of the body; a correct and continue monitoring is required. A strong correlation between brain temperature and the one measured at the tympanic membrane was observed (here must be mentioned that the Willis polygon is in the same plane with the ear canal); tympanic temperature can only be monitored intermittently. Continuous monitoring of temperature can be done through the use of a sensor in the urinary bladder, esophageal, nasopharyngeal or through a pulmonary artery catheter. (1)

Note that the measured rectal temperature is not edifying. For greater certainty it is recommended to measure temperature at two locations (tympanic and esophageal, for example). (1)

During anaesthesia the intravesical temperature evaluation method is accessible through a port of urinary catheter; it provides a continuous assessment but it has no relevance on brain temperature; although it is a temperature measured internally, it is not part of the central compartment of thermoregulation. (1)

The gold standard of temperature measurement would be intracerebral. It was observed that the human brain is warmer than the epidural space,

with a difference of 0.5 to 1°C for brain tissue, so thermal probes should be inserted to a depth of 1.5 to 2 cm inside the brain. There are several types of measuring probes, both used inside the brain (Neurovent - P[®], Licox[®], Neurotrend[®]) and as well as inside the ventricles (Radionics[®]). (1)

Variables for the cooling method

Clearly, variables related to the starting time of the cooling method, the cooling process, rate, depth and duration of cooling and reheating, all probably have some effect on mortality and morbidity. However, at this time, these variables are not well studied and are in use in several experimental and clinical studies. In addition, these variables most likely have different levels of importance depending on clinical indications.

SIDE EFFECTS

Hypothermia is associated with several adverse effects and complications. The main reported

adverse effects are chills, cardiac arrhythmia, sepsis, coagulopathy, and metabolic and electrolyte disorders (2,3). However, several large clinical trials and meta-analyses have reported these effects to be rare. A trend towards an increased incidence of sepsis was observed.

CONCLUSION

We can say that therapeutic hypothermia is a promising method for neural protection. It is not yet fully understood the implementation protocol regarding the duration; further study is necessary; ideally biomarkers should be found that could guide clinical assessment and follow-up on this discovery to other possible applications. (1)

REFERENCES

1. **A. Muresan, R. Macovei Alexianu D., M. Prazaru** – Hypothermia, neuroprotective therapeutic method, between benefits and risks.
2. **Rincon F., Mayer S.A.** – Therapeutic hypothermia for brain injury after cardiac arrest. *Semin Neurol.* Sep 2006; 26(4):387-95.
3. **Akca O.** – Complications of hypothermia. In: Mayer SA, Sessler DI. Therapeutic Hypothermia. New York: *Marcel Dekker*; 2005:179-210.
4. **Ning X.H., Chen S.H., Xu C.S., et al.** – Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis. *J Appl Physiol.* May 2002; 92(5):2200-7.
5. **den Hertog H., van der Worp B., van Gemert M., Dippel D.** – Therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke. *Expert Rev Neurother.* Feb 2007; 7(2):155-64.
6. **Bernard S., 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.* Jan 2003; 56(1):9-13.
7. **Kim F., Olsufka M., Carlbox D., et al.** – 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.* Aug 2 2005; 112(5):715-9. Epub 2005 Jul 25.
8. **Kim F., Olsufka M., Longstreth W.T. Jr, 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.* Jun 19 2007; 115(24):3064-70.
9. **Holzer M., Mullner M., Sterz F., et al.** – Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke.* Jul 2006; 37(7):1792-7. Epub 2006 Jun 8.
10. **Hoedemaekers C.W., Ezzahiti M., Gerritsen A., van der Hoeven J.G.** – Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care.* Aug 24 2007; 11(4):R91.
11. **Guluma K.Z., Hemmen T.M., Olsen S.E., et al.** – A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology. *Acad Emerg Med.* Aug 2006; 13(8):820-7.
12. **Alam H.B., Bowyer M.W., Koustova E., et al.** – Learning and memory is preserved after induced asanguineous hyperkalemic hypothermic arrest in a swine model of traumatic exsanguination. *Surgery.* Aug 2002; 132(2):278-88.
13. **Scott B.D., Hogue T., Fixley M.S., Adamson P.B.** – Induced hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest; initial experience in a community hospital. *Clin Cardiol.* Dec 2006; 29(12):525-9.
14. **Negovsky V.A.** – Postresuscitation disease. *Crit Care Med.* Oct 1988; 16(10):942-6.
15. **Hammer M.D., Krieger D.W.** – Hypothermia for acute ischemic stroke: not just another neuroprotectant. *Neurologist.* Nov 2003; 9(6):280-9.
16. **Nolan J.P., Deakin C.D., Soar J., et al.** – European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation.* Dec 2005; 67 Suppl 1:S39-86.
17. **Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group.** Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* Feb 21 2002; 346(8):549-56.
18. **Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., et al.** – Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* Feb 21 2002; 346(8):557-63.
19. **Becker L.B., Smith D.W., Rhodes K.V.** – Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. *Ann Emerg Med.* Jan 1993; 22(1):86-91.
20. **Cobb L.A.** – Variability in resuscitation rates for out-of-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med.* May 24 1993; 153(10):1165-6.