

# Hipotermia inducida en el tratamiento del ictus isquémico. Revisión sistemática y metanálisis

AURORA LLANOS MÉNDEZ<sup>1</sup>, MANUELA PRIETO UCEDA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Consejería de Salud y Bienestar Social, Junta de Andalucía, Sevilla, España. <sup>2</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Puerto Real, Cádiz, España.

## CORRESPONDENCIA:

Aurora Llanos Méndez  
Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
de Andalucía  
Consejería de Igualdad, Salud  
y Políticas Sociales  
Avda. de la Innovación,  
Edificio Arena 1  
41020 Sevilla, España  
E-mail:  
aurora.llanos.ext@juntadeandalucia.es

## FECHA DE RECEPCIÓN:

23-4-2013

## FECHA DE ACEPTACIÓN:

18-9-2013

## CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener  
conflictos de interés en relación  
al presente artículo.

## AGRADECIMIENTOS:

A la Sra. Romero Gómez  
y Moniche.

Se presenta una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de la hipotermia inducida en el ictus isquémico. Se consultaron *Medline*, *Embase* y *Web of Science*, además de otras fuentes de información, obteniendo 534 publicaciones potencialmente relevantes. Se seleccionaron 6 trabajos, 5 ensayos clínicos y uno cuasi-experimental que presentaron resultados de mortalidad, función neurológica o seguridad. El análisis crítico, realizado según las escalas CASPE y Jadad, mostró bajo riesgo de sesgo en los resultados, pero limitaciones en la validez externa. El metanálisis de los 6 estudios evidenció una tendencia hacia una mayor mortalidad entre los pacientes con hipotermia inducida (RR = 1,67; IC95%: 0,95-2,91), sin diferencias entre grupos en la evolución de la función neurológica. El porcentaje de eventos adversos fue mayor en el grupo experimental. En conclusión, no se encontraron resultados favorables en la eficacia y seguridad de la inducción de hipotermia para esta indicación. [Emergencias 2014;26:138-146]

**Palabras clave:** Hipotermia inducida. Isquemia cerebral. Infarto cerebral. Revisión sistemática. Metaanálisis.

## Introducción

El ictus constituye un problema de salud pública por su elevada frecuencia, la necesidad de ser tratado de forma urgente y por el impacto que origina a nivel individual, familiar y social<sup>1</sup>. El tratamiento inicial del ictus, fundamentalmente el que se realiza en las primeras 4-6 horas desde el inicio del cuadro, puede reducir la muerte y la discapacidad, aunque el retraso en la asistencia sanitaria especializada dificulta en muchos casos la capacidad de actuación en este periodo limitado de tiempo, con lo que se reduce así la efectividad y seguridad de las terapias de revascularización cerebral<sup>1</sup>.

El uso terapéutico de la hipotermia en el enfermo neurocrítico es una de las terapias de neuro-

protección que más interés ha despertado en la última década. En el ictus isquémico su potencial beneficio radicaría, por una parte, en la ampliación de la ventana terapéutica, de forma que existiera la posibilidad de minimizar el tamaño del infarto aún cuando se actuara fuera del intervalo de tiempo reseñado. Además, su uso podría ofrecer ventajas añadidas en cuanto a la preservación de la función neurológica en pacientes en los que se consiga actuar precozmente<sup>1,2</sup>. El efecto neuroprotector vendría determinado por el enlentecimiento del metabolismo cerebral, con la disminución del consumo de glucosa y de oxígeno. La hipotermia podría ocasionar interrupción de la apoptosis, la paralización de las bombas de iones y de las cascadas neuroexcitatorias, la supresión de la reac-

ción inflamatoria inducida por la isquemia, la disminución de la acidosis intracelular y la disminución de la producción de radicales libres<sup>3-6</sup>. Durante la fase de inducción se persigue alcanzar la temperatura diana, que en función del grado de hipotermia objetivo será entre 33°-36°C (hipotermia leve), 28°-33°C (moderada), 10°-28°C (profunda) y menor de 5°C (ultraprofunda)<sup>7,8</sup>. Posteriormente, la temperatura debe mantenerse sin grandes oscilaciones durante el tiempo determinado, para terminar con la fase de recalentamiento lento y controlado con un incremento de un grado centígrado por hora<sup>9</sup>. Entre las diferentes técnicas para inducir la hipotermia, los métodos de enfriamiento externo o no invasivos suelen ser sencillos pero lentos, y requieren una mayor vigilancia para el mantenimiento de la temperatura diana y para evitar el exceso de enfriamiento. Su principal ventaja es que no requiere equipos técnicos complejos y puede ser aplicado en situaciones de emergencia en espera del tratamiento definitivo. Los métodos de enfriamiento interno (sistemas endovasculares o mediante fármacos antipiréticos) son más rápidos en conseguir la temperatura objetivo<sup>3,10</sup>.

Los prometedores resultados experimentales no se han visto reflejados de la misma forma en las distintas patologías que afectan a estos enfermos. Su uso está ya implantado en situaciones de parada cardiorrespiratoria y en determinados procedimientos quirúrgicos<sup>5,7</sup>, pero su aplicación en el ictus es controvertida más allá de estudios experimentales.

En estos momentos, el mejor conocimiento de la fisiopatología del daño cerebral y la aparición de nuevos métodos para el enfriamiento de los pacientes han avivado el interés por la hipotermia en pacientes con isquemia cerebral. En este contexto, el objetivo de esta revisión sistemática fue recoger la evidencia disponible para valorar la eficacia y seguridad de la hipotermia inducida en el ictus isquémico.

## Método

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía realizó esta revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA<sup>11</sup>. Se elaboró un protocolo interno antes de la extracción y síntesis de los resultados.

Las siguientes bases de datos fueron consultadas, sin restricción de idioma, hasta octubre de 2012: *MedLine*, *Embase*, *Web of Science* y la *Coch-*

*rane Library*. También se buscó en el *Center for Reviews and Dissemination*, en la *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), el *Emergency Care Research Institute* (ECRI) y el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). Se consultaron registros internacionales de estudios en marcha como *ClinicalTrials.gov* (<http://clinicaltrial.gov/>), así como páginas web relacionadas con el tema a estudio. Finalmente se realizó una revisión manual de los listados de bibliografía de los estudios incluidos (material suplementario).

Dos investigadores entrenados revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para identificar revisiones sistemáticas previas, estudios con grupo control e informes de evaluación o síntesis de tecnologías emergentes. A pesar de la imposibilidad de evaluar la calidad metodológica de estos últimos, los informes de síntesis fueron incluidos por contener estudios en marcha e información de gran utilidad para corroborar la rigurosidad de nuestra búsqueda.

Los criterios de inclusión fueron estudios en adultos con ictus isquémico agudo en los que se comparan la utilización de la terapia hipotérmica con cualquier intervención dentro del manejo del ictus isquémico, y que presentasen resultados de supervivencia o mortalidad, función neurológica y seguridad. Se excluyeron editoriales, cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos, ensayos clínicos fase I y comunicaciones a congresos o artículos incompletos en los que no fuera posible la evaluación adecuada de la calidad.

Un solo revisor extrajo toda la información de los artículos seleccionados. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, fuentes de financiación, los objetivos, y las características de los pacientes, de las intervenciones y del seguimiento. Las medidas de resultado incluyeron indicadores de respuesta clínica como la mortalidad, la evolución de la función neurológica, la morbilidad, así como la frecuencia y severidad de reacciones adversas para la evaluación de la seguridad.

Dos revisores valoraron, de forma independiente, el riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales siguiendo los criterios recomendados por *Colaboración Cochrane*<sup>12</sup>. Las discrepancias fueron resueltas por consenso. El análisis crítico se realizó con escala de *Jadad*<sup>13</sup> y las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para ensayos clínicos y revisiones sistemáticas<sup>14</sup>. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)<sup>15</sup>.

La síntesis de los resultados se realizó de forma narrativa y cuantitativa mediante metanálisis cuando éste fue posible. La combinación estadística de los datos se realizó con el programa estadístico *Review Manager* versión 5.1. Se procedió al cálculo del riesgo relativo (RR) de mortalidad como medida de efecto global por el método de Mantel-Haenszel (modelo de efectos fijos), o para incorporar la variación entre estudios en caso de heterogeneidad por el método de DerSimonian y Laird's (modelo de efectos aleatorios). Los índices promedio se calcularon ponderados por la inversa de la varianza.

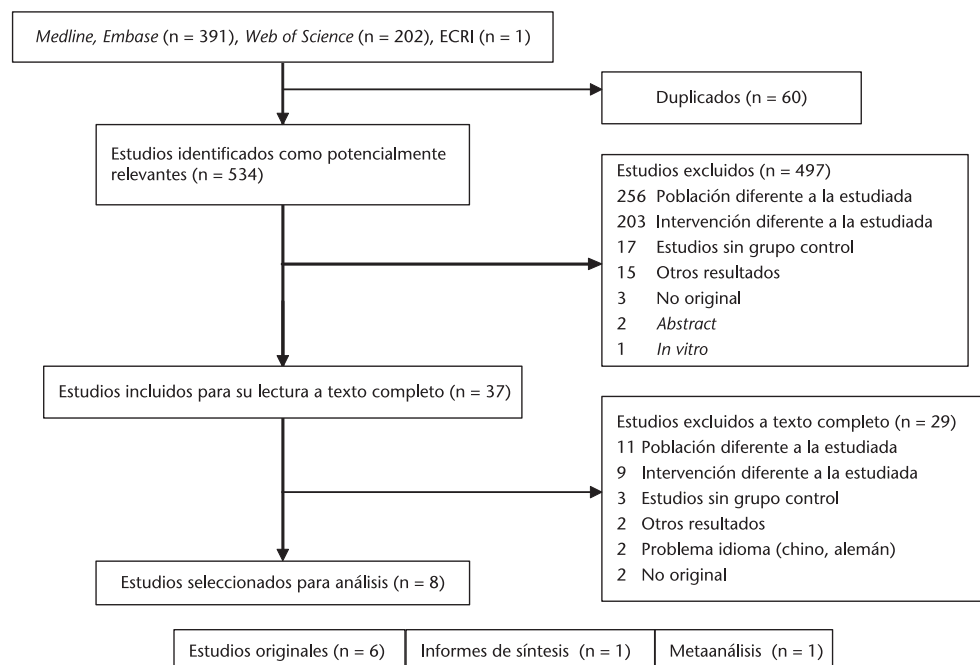
Se evaluó la presencia de heterogeneidad en el RR existente entre los estudios mediante la prueba estadística Q propuesta por DerSimonian y Laird's<sup>16</sup> y mediante representaciones gráficas (gráfico de Galbraith y gráfico de L'Abbé). Se consideró que existía heterogeneidad significativa cuando se obtuvieron valores de  $p < 0,10$ . Se eligió la opción de sumar 0,5 a todas las celdas de los estudios en los que alguna de las celdas fuera 0. El análisis de sensibilidad consistió en la repetición del metanálisis omitiendo cada vez un estudio combinándose todos los restantes. El estudio de heterogeneidad se realizó cuando la I<sup>2</sup> resultó mayor al 50% mediante un análisis de subgrupos para examinar la robustez de los resultados considerando diferentes asunciones según lo obtenido del análisis de sensibilidad. La existencia de sesgo de publicación se valoró mediante la prueba de

Begg y su equivalente gráfico (Funnel plot) y la prueba de Egger, más específica que contrasta la hipótesis nula de ausencia de sesgo de publicación. Se consideraron valores de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativos con intervalos de confianza al 95%.

## Resultados

Una vez eliminados los duplicados, se localizaron 534 referencias bibliográficas potencialmente relevantes. Tras la lectura de título y resumen se excluyeron 497 referencias, valorándose 37 a texto completo. Finalmente se seleccionaron 8 estudios que cumplieron los criterios de selección preestablecidos, que incluyeron un informe de síntesis de tecnologías emergentes<sup>17</sup>, una revisión sistemática<sup>18</sup>, 5 ensayos clínicos<sup>1,2,19-21</sup> y un estudio cuasi-experimental<sup>22</sup> (Figura 1).

El Instituto ECRI publicó en julio del 2012 un informe de síntesis sobre la hipotermia como terapia tras un ictus isquémico<sup>17</sup>. La metodología se basó en una revisión no sistemática de la que no se especificó la fecha de búsqueda ni las bases referenciales consultadas. El informe identificó 3 guías clínicas sobre el manejo del ictus, una revisión sistemática elaborada por la Colaboración Cochrane en 2008 y 7 estudios, de los cuales sólo uno cumplía con los criterios de inclusión definidos en la presente revisión<sup>2</sup>. Según los autores, la



**Figura 1.** Descripción gráfica del proceso de selección de estudios.

hipotermia inducida podría complementar las diferentes terapias (farmacológica, trombolítica y mecánica) ya existentes para el tratamiento del ictus, aunque puntualiza que los clínicos que opten por emplearla deben tener experiencia en el manejo del ictus, ya que los efectos adversos asociados a esta terapia pueden ser graves y perjudiciales.

Lakhan *et al.*<sup>18</sup> publicaron en 2012 una revisión sistemática (límite temporal hasta mayo de 2011) con metanálisis para valorar la seguridad y utilidad a largo plazo de la hipotermia inducida como tratamiento del ictus, tanto isquémico como hemorrágico. Se seleccionaron 17 estudios: 4 estudios observacionales, 5 estudios cuasi-experimentales (con diseño pre-post), 4 estudios cuasi-experimentales con diseño paralelo y 4 ensayos clínicos. Sólo 4 de ellos han sido seleccionados en la actual revisión al cumplir los criterios de inclusión definidos<sup>2,20,22</sup>. Según los criterios CASPe, la calidad metodológica de esta revisión fue valorada como moderada (nivel de evidencia 1+). No se realizó un análisis explícito de la calidad de los artículos incluidos y el metanálisis presenta una serie de limitaciones metodológicas, entre ellas la no definición del error dispuesto a asumir para aceptar la homogeneidad, la elección de un modelo de efectos fijos aún cuando se demostró heterogeneidad entre los estudios, así como la no realización de un análisis de las causas de heterogeneidad resultante. Tras el análisis de los datos globales, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre grupos, aunque el RR de mortalidad fue mayor para el grupo tratado con hipotermia (1,6 con un IC95%: 0,93 a 2,78). En cuanto a la gravedad clínica del ictus, los autores concluyeron que la hipotermia no influyó en la función neurológica, aunque la no valoración de los parámetros basales y la heterogeneidad e inconsistencia hallada entre los estudios (I2 =73%) obligó a interpretar los datos con cautela.

Las características de los estudios seleccionados se muestran en la Tabla 1. Tres de los 6 trabajos tuvieron carácter multicéntrico desarrollados en EE.UU.<sup>2,20</sup> y Europa<sup>2,19</sup>. Se incluyeron un total de 327 pacientes, con tamaño muestral de los estudios que osciló entre 25 y 93. La mayoría de los participantes fueron hombres con edades comprendidas desde los 43 a los 85 años, con ictus isquémico en el territorio anterior de menos de 24 horas de evolución y que presentaban un deterioro neurológico de moderado a grave (puntuación en la escala NIHSS comprendida entre 8 y 22), excepto en el estudio de Dippel *et al.*<sup>19</sup>, donde se incluían pacientes con un deterioro neurológico leve. Los pacientes de 4 de los estudios seleccionados presentaban otras comorbilidades en el momento

del ictus. Destacaban el hábito tabáquico, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y patología cardiaca o vascular<sup>1,2,19,20</sup>. En todos los casos se realizó un diseño en grupos paralelos en los que se comparó la hipotermia leve inducida con métodos endovasculares<sup>2,20</sup>, externos<sup>1</sup> o ambos<sup>21,22</sup>, con un placebo en el estudio de Dippel *et al.*<sup>19</sup>, con fibrinólisis intravenosa (rtPA iv) en el trabajo de Hemmen *et al.*<sup>20</sup>, con el tratamiento estándar<sup>2</sup> o con craneotomía descompresiva<sup>21,22</sup>. Bi *et al.*<sup>1</sup> formaron dos grupos control, uno tratado con rtPA iv y el otro con antiagregación plaquetaria (ácido acetil salicílico o clopidogrel) asociada a medicina china tradicional. Tan sólo en dos estudios, el grupo experimental únicamente recibió la hipotermia inducida<sup>19,22</sup>, ya que en el resto, los pacientes recibieron además rtPA iv<sup>1,20</sup>, tratamiento estándar<sup>2</sup> o cirugía<sup>21</sup>. Además, se empleó meperidina y buspirona, así como manta de aire caliente en dos de los estudios para controlar y minimizar los temblores secundarios a la inducción de hipotermia<sup>2,20</sup>.

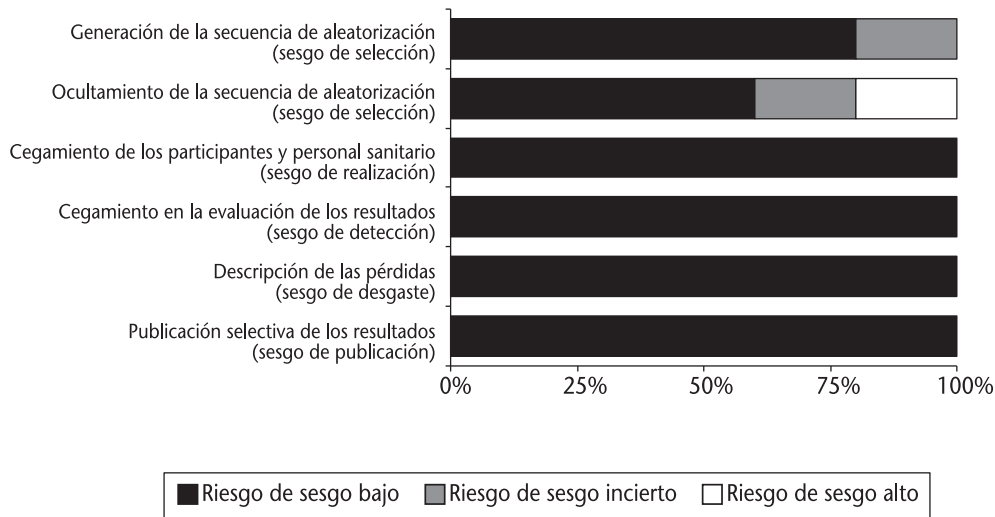
La mortalidad se recogió como el RR de fallecimientos a los 24 días<sup>22</sup>, al mes<sup>2,19</sup>, a los 3 meses<sup>1,20</sup> o a los 6 meses<sup>21</sup>. Para la valoración de la evolución del estado neurológico se evaluó la diferencia en la puntuación obtenida en diversas escalas con respecto a la medición basal. Las escalas fueron: la *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), la escala Rankin modificada (ERM) y el Índice de Barthel (BI). Se definió como resultado favorable cuando la puntuación obtenida en las escalas para ERM fue de 0-1<sup>1,19</sup>, en la NIHSS de 0-1<sup>1</sup> y en IB es de 95-100<sup>1</sup>. Estos parámetros fueron medidos en diferentes momentos (desde el primer día hasta 6 meses).

La calidad de los ensayos clínicos según la escala de Jadad<sup>13</sup> fue buena (puntuación > 3) y tan sólo el estudio Els *et al.*<sup>21</sup> obtuvo una puntuación inferior a 3. Por lo general, los estudios tuvieron un bajo riesgo de sesgo. El método de aleatorización se especificó y fue adecuado en 3 trabajos<sup>2,19,20</sup>, que además ocultaron la secuencia de aleatorización. No obstante, se detectaron diferencias entre grupos en el sexo<sup>2</sup>, edad, que fue mayor en el grupo experimental de Hemmen *et al.*<sup>20</sup>, y mejor función neurológica en el grupo control en el trabajo de Dippel *et al.*<sup>19</sup>. A pesar de la imposibilidad de blindar en el análisis a sanitarios y pacientes, excepto cuando el control fue el placebo, la atención sanitaria proporcionada a ambos grupos siguió un protocolo predefinido, y disminuyó así el riesgo de que los resultados estuvieran sesgados por la provisión desigual de los cuidados sanitarios. Del mismo modo, la objetividad de los parámetros de resultado recogidos hicieron improbable el sesgo en

**Tabla 1.** Principales características de los estudios incluidos en el análisis

Autor y año	N	Criterios de inclusión	Método de inducción (n), temperatura diana, duración de la hipotermia	Tratamiento en el grupo control (n)	Años [media ± (DE)]	Sexo (% hombres)	NIHSS basal [media ± (DE)]
<b>Ensayos clínicos</b>							
Bi <i>et al.</i> 2011 <sup>1</sup>	93	18-80 años NIHSS ≥ 5 Síntomas < 6 h PWI/DWI > 20%	Externa y rtPA iv (n = 31) 32-34°C 24 horas	GC1: rtPA iv (n = 31) GC2: Antiplaquetaria+medicina china tradicional (n = 31)	GE: 68,4 (6,9) GC1: 68,55 (6,3) GC2: 68,45 (6,9)	GE1: 32,3 GC1: 41,9 GC2: 35,5	GE: 11,4 (2,8) GC1: 11 (2,7) GC2: 10,8 (2,7)
Dippel <i>et al.</i> 2001 <sup>19</sup>	75	Zona anterior Diagnóstico confirmado por TC Síntomas < 24 h No recuperación neurológica Inicio del tratamiento < 24 h	G11: Paracetamol (1.000 mg/4 h) (n = 26) G12: Paracetamol (500 mg/4 h) (n = 25) ND 5 días	Placebo (n = 24)	GE1: 69 (1) G12: 74 (1) Placebo: 68 (1)	GE1: 46 GE2: 56 GC: 67	GE1: 8,8 (5,6) GE2: 10 (8,2) Placebo: 6,8 (5,4)
Hemmen <i>et al.</i> 2010 <sup>20</sup>	58	18-80 años NIHSS ≥ 7 Síntomas < 6 h > 18 años NIHSS 8-25 Síntomas < 12 h Zona anterior	Endovascular + rtPA iv (n = 28) 33°C 24 horas Endovascular + estándar (n = 18) 33°C 24 horas	rtPA iv (n = 30) Estándar (n = 22)	GE: 68,9 (7,9) rtPA iv: 62,3 (14,5) GE: 60,9 (12,1) Estándar: 67,3 (12,5)	56,7 53,8 GE: 72 GC: 27	GE: 14,3 (5) rtPA iv: 13,7 (5,1) GE: 15,2 (4,4) Estándar: 14,6 (5,6)
Els <i>et al.</i> 2006 <sup>21</sup>	25	< 65 años NIHSS > 15-20* Supratentorial > 2/3 hemisferio afectado Karnofsky > 70 No demencia	Externa (n = 2) o endovascular (n = 10) + cirugía 35°C, 48 horas	Cirugía (n = 13)	GE: 49 (12) Cirugía: 49 (6)	GE: 50 GC: 69	GE: 18 (2) Cirugía: 19 (2)
<b>Estudio cuasi-experimental</b>							
Georgiadis <i>et al.</i> 2002 <sup>22</sup>	36	NIHSS > 15 Afectación cerebral anterior	Externa (n = 12) y endovascular (n = 7) 33°C 71 ± 21 horas	Cirugía (n = 17)	GE: 56 (rango 50-63) Cirugía: 52 (rango 47-57)	GE: 73 GC: 53	GE: 20 (rango 18-22) <sup>y</sup> Cirugía: 17 (rango 16-18)

Antiplaquetaria: tratamiento con agregación antiplaquetaria con ácido acetilsalicílico o clopidogrel; DWI/PWI: discordancia entre difusión/perfusión en una resonancia cerebral; GC: grupo control; GE: grupo experimental; Karnofsky: escala para medir discapacidad funcional (0-100); ND: no descrito; NIHSS: escala valoración neurológica (0: sin déficit; 1: déficit mínimo; 2-5: leve; 6-15: moderado; 15-20 déficit importante y > 20: grave); rtPA iv: fibrinolisis con activador del plasminógeno tisular intravenoso. \*Puntuación NIHSS > 15 en el caso de lesión de hemisferio derecho y > 20 en el caso de lesión en hemisferio izquierdo. <sup>y</sup>Diferencia estadísticamente significativa del rango en el NIHSS basal en ambos grupos.



**Figura 2.** Valoración del riesgo de sesgos de los ensayos clínicos en base a las recomendaciones de la Colaboración Cochrane.

su interpretación. El porcentaje de pérdidas estuvo entre el 2,5% en el estudio De Georgia *et al.*<sup>2</sup> y el 22% en el de Dippel *et al.*<sup>19</sup>. Todos los trabajos informaron sobre los motivos de estas pérdidas, que fueron pacientes dados de alta antes de finalizar el estudio, que murieron antes de la fecha prevista de seguimiento o que fueron diagnosticados de otra patología. No obstante, el estudio con mayores pérdidas realizó análisis por intención de tratar<sup>19</sup> (Figura 2). La principal limitación de los estudios radicó en la validez externa, ya que el reducido número de participantes dificultó la extrapolación de los resultados. Además, los autores establecieron unos criterios de exclusión estrictos entre los que se incluyeron la recuperación neurológica rápida, la hipertensión intracraneal, las alteraciones orgánicas, el estado terminal, el embarazo, las barreras anatómicas que dificultaran el acceso a la vena cava, o el uso de inhibidores de amino-xidasas. El nivel de evidencia de los ensayos clínicos fue 1+.

### Mortalidad

En el metanálisis se incluyeron todos los estudios (5 ensayos clínicos y 1 cuasi-experimental) que estimaron la incidencia de mortalidad en el grupo experimental (GE) y el grupo control (GC). Para su análisis, se consideró en el estudio de Bi *et al.*<sup>1</sup> los dos grupos control como uno solo (62 pacientes que recibieron fibrinólisis o agregación antiplaquetaria asociada a medicina tradicional china). En el trabajo de Dippel *et al.*<sup>19</sup> los dos grupos experimentales fueron considerados como uno (51 pacientes que recibieron dosis altas o medias

de paracetamol); de esa forma, todos los estudios pasaron a tener un grupo experimental frente a un grupo control.

La prueba de ji al cuadrado para el contraste de hipótesis de homogeneidad entre los distintos estudios fue de 2,86, con 5 grados de libertad y una  $p = 0,72$ , lo cual demostró homogeneidad.

En el metanálisis se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad entre los pacientes a los que se les aplicaba la hipotermia inducida (RR = 1,67; IC95%: 0,95-2,91) (Tabla 2). El sentido del efecto no se modificó al eliminar cualquiera de los artículos en el análisis de sensibilidad. El resultado de la prueba de Egger y de Begg fue no significativo ( $p > 0,7$ ).

### Función neurológica

En 3 de los 5 estudios que estudiaron la evolución de la función neurológica de los pacientes tras la intervención, no se encontraron diferencias entre los grupos experimental y control<sup>2,19,21</sup>. En los otros dos se obtuvieron resultados contradictorios. En el trabajo de Bi *et al.*<sup>1</sup>, la evolución en la puntuación de la escala NIHSS a las 24 horas fue mejor en el grupo tratado con hipotermia externa más rtPA iv comparado con pacientes tratados con antiagregación plaquetaria más medicina tradicional china [-4 (0,6) vs -1,5 (0,4);  $p < 0,001$ ]<sup>1</sup>. Por el contrario, en el estudio de Hemmen *et al.*<sup>20</sup>, donde el grupo experimental fue tratado con mepredina (fármaco con efecto sedante) para contrarrestar el efecto de la hipotermia, se obtuvieron mejores resultados en el grupo control (+3 vs -2,5;  $p = 0,02$ ). En este trabajo, las diferencias desapare-



**Tabla 2.** Metanálisis para el evento mortalidad

Estudios	Año	Hipotermia Muertes/N	Control Muertes/N	RR	IC (95%)	Gráfico Forest Plot. Riesgo Relativo Efectos fijos, IC 95%	Peso (%)
Bi <i>et al.</i> <sup>1</sup>	2011	4/31	5/62	1,6	0,5-5,5		20,2
De Georgia <i>et al.</i> <sup>2</sup>	2004	5/18	4/22	1,5	0,5-4,9		23,2
Dippel <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2001	5/51	1/24	2,3	0,3-19,0		7,1
Els <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2006	1/12	2/13	0,5	0,1-5,2		27,2
Georgiadis <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2002	9/19	2/17	4,0	1,0-16,1		16,2
Hemmen <i>et al.</i> <sup>20</sup>	2010	6/28	5/30	1,3	0,4-3,7		6,0
Metanálisis		30/159	19/168	1,7	0,9-2,9		100

Heterogeneidad: ji al cuadrado = 2,86, gl = 5 (p = 0,72); I<sup>2</sup> = 0%. Prueba de Begg: Z = 0,37 (p = 0,7). Prueba Egger: t = -0,17 (p = 0,87).

cieron a los 30 y 90 días. El único estudio<sup>19</sup> que calculó un RR mostró la no asociación entre el tratamiento con paracetamol 1.000 mg/4 horas y el resultado funcional (RR = 1,1; IC 95%: 0,2-5,7). En el estudio de De Georgia *et al.*<sup>2</sup>, la función se midió de forma indirecta al determinar el porcentaje medio de crecimiento de la lesión mediante resonancia magnética de secuencias de difusión (DWI) en 23 de los 40 pacientes incluidos en el estudio (GE 90% ± 83,5 frente a 108,4% ± 142,4 en el GC; p > 0,05) (Tabla 3).

### Riesgo y seguridad

La frecuencia de aparición de eventos adversos osciló entre 5,5 y 78% en el GE y entre 3,3 y 47% en el GC. En los estudios que utilizaron métodos de inducción internos o combinados se produjo un mayor número de neumonías y alteraciones cardíacas y sanguíneas en el GE<sup>20,22</sup>. La principal di-

ferencia radicó en la neumonía (hipotermia endovascular y rtPA iv 25% vs rtPA iv 6,7%; p = 0,05 e hipotermia combinada 78% vs cirugía 47%), que, además de ser el efecto adverso más frecuente en todos los estudios excepto en uno<sup>21</sup>, causó la muerte en 4 pacientes. De igual manera, la presencia de alteraciones cardíacas (bradicardia 58%; arritmia 42%) y sanguíneas (42%) sólo aparecieron en el GE<sup>22</sup>.

Otra complicación a destacar por su gravedad e influencia sobre el pronóstico fue la hemorragia intracraneal descrita en diferentes estudios con una frecuencia de 11 a 28,6% en el GE frente a 6,4 a 22,5% en el GC<sup>1,2,20</sup>. Por otra parte, se describió un caso de hemorragia retroperitoneal<sup>2</sup> (este paciente además recibió trombolisis intraarterial, antiagregantes plaquetarios y heparina) y 5 casos de trombosis venosa profunda relacionados directamente con la técnica empleada en la inducción de la hipotermia<sup>2,20</sup>.

**Tabla 3.** Resultados de los estudios incluidos. Función neurológica

Autor y año	Grupos de estudio	Diferencia con respecto a la puntuación basal [media (DE)]			Resultado favorable (%)*		
		NIHSS	ERM	IB	NIHSS ≤ 1	ERM ≤ 1	IB ≥ 95
Bi 2011 <sup>1</sup>	Externa + rtPA iv	-4 (0,6) <sup>†</sup>	ND	ND	44,4 <sup>†</sup>	48,1 <sup>†</sup>	55,6 <sup>†</sup>
	rtPA iv	-4 (0,5)			35,7	39,3	46,4
Dippel 2001 <sup>19</sup>	Antiplaquetaria + medicina china	-1,5 (0,4)			10,3	13,8	17,2
	Acetaminofen 1.000 mg/4 h	ND	ND	ND		35	
	Acetaminofen 500 mg/4 h				ND	48	ND
Hemmen 2010 <sup>20</sup>	Placebo					52	
	Endovascular + rtPA iv	+3 ND (a 24 h) -6 ND (a 30 d) -8 ND (a 90 d)	ND	ND	ND	18	ND
	rtPA iv	-2,5 ND (a 24 h) <sup>†</sup> -8 ND (a 30 d) -10 ND (a 90 d)				24	
De Georgia 2004 <sup>2</sup>	Endovascular + estándar	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Estándar						
Els 2006 <sup>21</sup>	Externa y endovascular + cirugía	-8	2 (1)	81 (14)	ND	ND	ND
	Cirugía	-8	3 (1)	70 (17)			
Georgiadis 2002 <sup>22</sup>	Externa y endovascular	ND	ND	ND	ND	ND	ND

d: días; h: horas; ND: no descrito; rtPA iv: fibrinólisis con activador tisular del plasminógeno intravenoso. \*En Dippel *et al.* resultado favorable definido como ERM ≤ 2. <sup>†</sup>p < 0,05. NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; ERM: Escala Rankin modificada; IB: Índice de Barthel.

## Discusión

Los avances en técnicas diagnósticas y terapéuticas han transformado al ictus isquémico agudo, pasando de ser una enfermedad sin terapia preventiva ni curativa a una enfermedad prevenible y cada vez más abordable durante el episodio agudo y en la fase de recuperación funcional<sup>23</sup>. El infarto cerebral se establece de forma progresiva en varias horas, por lo que una actuación adecuada por parte de los servicios de emergencias y urgencias es fundamental para salvar el tejido cerebral.

En esta revisión sistemática no se han encontrado resultados favorables sobre la eficacia y seguridad de aplicar hipotermia a los pacientes que han sufrido un ictus isquémico agudo. Al igual que lo publicado en el metanálisis realizado por Lakhan *et al.*<sup>18</sup>, cuando se combinaron estadísticamente los resultados de mortalidad se encontró una tendencia hacia un mayor riesgo de morir en el grupo tratado con hipotermia, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sólo en un estudio se encontraron diferencias significativas y éstas, así mismo, fueron en contra del GE<sup>22</sup>. Precisamente este estudio fue el único que comparó la aplicación de hipotermia en monoterapia frente a la cirugía (craniectomía descompresiva). Si bien es cierto que cuando se comparó la hipotermia asociada a la cirugía, estas diferencias desaparecieron<sup>21</sup>. Este hecho pone de manifiesto la dificultad de evaluar los efectos directamente relacionados con la intervención a estudio cuando se administra de forma combinada con otros tratamientos. La evolución neurológica también ha sido similar en los pacientes de ambos grupos. Sólo en dos estudios se encontraron diferencias y éstas fueron, en un caso<sup>20</sup> a favor de la fibrinólisis, y en el otro a favor de la hipotermia en combinación con rtPA iv<sup>1</sup>. En este último trabajo, el GC fue la antiagregación plaquetaria combinada con medicina tradicional china y no se encontraron diferencias cuando la hipotermia más rtPA iv se comparó con la fibrinólisis en monoterapia, lo que indicó que la hipotermia no aportó beneficios demostrados sobre la efectividad de la fibrinólisis.

Del mismo modo, la frecuencia de eventos adversos fue mayor en el GE con diferencias estadísticamente significativas en dos estudios<sup>20,22</sup>. Estas diferencias se debieron a la neumonía, causante de 4 defunciones<sup>20,22</sup>, y a eventos cardíacos y sanguíneos que aparecieron sólo en el GE<sup>22</sup>. Aunque la neumonía fue la complicación más frecuente, los autores no la atribuyeron de forma directa a la hipotermia, lo que sí ocurrió con la aparición de trombosis venosa profunda o hemorragia retroperitoneal, ocurridas con carácter excepcional.

Los resultados obtenidos se vieron reforzados por la alta calidad de los estudios recuperados donde la probabilidad de sesgos fue, por lo general baja, exceptuando el sesgo de selección. Así mismo, no se encontró heterogeneidad entre los estudios que proporcionan robustez al resultado, que se mantuvo constante en el análisis de sensibilidad. Sin embargo, la validez externa fue deficiente debido al reducido tamaño de la muestra que condicionó unos amplios intervalos de confianza. Aun cuando se realizó el metanálisis de los resultados de mortalidad, lo cual aumentó el poder estadístico, los resultados continuaron siendo no significativos. A ello se une la dificultad de generalización al contar con unos criterios de selección estrictos y la diversidad de métodos empleados para inducir la hipotermia. Existen alrededor de 11 productos que han recibido la certificación CE (*Conformité Européenne*) para su distribución en Europa. Este hecho conlleva, en primer lugar, diferencias en la complejidad para un uso correcto, así como en el coste económico para el sistema sanitario que lo adquiera<sup>17</sup>. Según el Instituto ECRI, la inversión inicial por la adquisición de los dispositivos podría suponer entre 3.459,97€ (*Medi-Therm III Hyper/Hypothermia System*) y 24.716,31€ (*ThermoGard XP Thermal Regulation Systems*). Estas cifras aumentarían considerablemente al incluir los costes derivados de mantenimiento (1.562€-2.116€), garantía (1.562€) o material fungible (entre 20€ y 5.462€). Además, se trata de un procedimiento que requiere de unos recursos humanos y materiales para completar adecuadamente sus diferentes fases<sup>17</sup>. El procedimiento no finaliza con la obtención de la temperatura diana, sino que es fundamental desarrollar las fases de mantenimiento y recalentamiento con las máximas garantías de seguridad para el paciente. La reducción de la temperatura no es un proceso fácil ni exento de riesgos, ya que conlleva una serie de efectos secundarios<sup>4</sup>, de mayor gravedad cuando la temperatura disminuye por debajo de los 32°C. Por todo ello, y aunque esta práctica sí está indicada en otras patologías como la parada cardíaca o en la hipoxia neonatal<sup>24,25</sup>, hasta el momento, en el ictus, las medidas para la reducción de la temperatura corporal se limitan a conseguir la normotermia, ya que la fiebre contribuye de forma negativa en la evolución y pronóstico del paciente.

Dentro de las posibles limitaciones de nuestra investigación, hay que considerar que los resultados se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización, pues las revistas no indexadas en las principales bases de datos no estuvieron disponibles



para las revisoras. No obstante, no se establecieron limitaciones en cuanto al idioma, y la selección se realizó en base a criterios predefinidos, que hacen poco probable la posibilidad de la inclusión selectiva de estudios con hallazgos positivos secundaria a la manipulación de los criterios de selección por parte de las investigadoras, como así mostró el análisis del sesgo de publicación realizado.

## Bibliografía

- 1 Bi M, Ma Q, Zhang S, Li J, Zhang Y, Lin L, et al. Local mild hypothermia with thrombolysis for acute ischemic stroke within a 6-h window. *Clin Neurol and Neurosurg.* 2011;113:768-73.
- 2 De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jaus M, Davis SM, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID). A feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology.* 2004;63:312-7.
- 3 Miñambres E, Holanda MS, Domínguez Artigas MJ, Rodríguez Borregán JC. Hipotermia terapéutica en pacientes neurocríticos. *Med Intensiva.* 2008;32:227-35.
- 4 Irigoyen MI, Yagüe A, Roldán J. Trayectoria clínica de hipotermia terapéutica posparada cardiaca. *Enferm Intensiva.* 2010;21:58-67.
- 5 Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia, past, present and future. *Chest.* 2008;133:1267-74.
- 6 Yenari M, Kitaqawa K, Lyden P, Pérez-Pinzón M. Metabolic downregulation: a key to successful neuroprotection? *Stroke.* 2008;39:2910-7.
- 7 Hernández A, López HR, Etulain JE, Camarena G, Aguirre J, Franco J. Hipotermia inducida en el tratamiento de la hipertensión endocraneana en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo. *Rev Mex Med Crít y Terap Intensiva.* 2011;25:124-30.
- 8 Polderman K. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009;37(Supl 7):S186-202.
- 9 Wainsztein N. Hipertermia e hipotermia en cuidados críticos. *Arch de Neurol, Neurocir y Neuropsiquiat.* 2008;9:43-57.
- 10 Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Hipotermia terapéutica en pacientes resucitados de un paro cardiaco [Internet]. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2011. (Consultado 19 Octubre 2012). Disponible en: [http://www.iecs.org.ar/iecs-visor-publicacion.php?cod\\_publicacion=1254&origen\\_publicacion=publicaciones](http://www.iecs.org.ar/iecs-visor-publicacion.php?cod_publicacion=1254&origen_publicacion=publicaciones).
- 11 Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135:507-11.
- 12 Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [Internet]. Barcelona: The Cochrane Collaboration; 2011. (Consultado 20 Octubre 2012). Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- 13 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- 14 Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General; 2005. (Consultado 10 Noviembre 2012). Disponible en: <http://www.redcaspe.org/drupal/?q=node/29>.
- 15 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgo: SIGN; 2008. (Consultado 14 Enero 2013). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
- 16 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7:177-88.
- 17 ECRI Institute. Therapeutic hypothermia for treating acute ischemic stroke [Internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2012. (Consultado 10 Octubre 2012). Disponible en: <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx>.
- 18 Lakhan S, Pamplona F. Application of mild therapeutic hypothermia on stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke Research and Treatment.* 2012;2012:1-12.
- 19 Dippel DWJ, van Breda EJ, van Gemert HMA, van der Worp HB, Meijer RJ, Kappelle LJ, et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2001;32:1607-12.
- 20 Hemmen T, Raman R, Guluma K, Meyer B, Gomes J, Cruz-Flores S, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTus-L): Final results. *Stroke.* 2010;41:2265-70.
- 21 Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J. Safety and therapeutic benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21:79-85.
- 22 Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, Schwab S. Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke.* 2002;33:1584-88.
- 23 Jiménez MD, Lama C, Sanz R, editoras. Plan Andaluz de atención al ictus (2010-2014) [Internet]. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud; 2011. (Consultado 28 Octubre 2012). Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicios/planes/detalle/11765.html>.
- 24 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Therapeutic hypothermia following cardiac arrest [Internet]. Londres: NICE; 2011. (Consultado 20 Octubre 2012). Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/IPG386>.
- 25 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury [Internet]. Londres: NICE; 2010. (Consultado 20 Octubre 2012). Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/IPG347>.

## Therapeutic hypothermia for ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis

Llanos Méndez A, Prieto Uceda M

This systematic review to assess the efficacy and safety of therapeutic hypothermia to treat ischemic stroke was based on searches of the MEDLINE, Embase, and Web of Science databases and other sources. A total of 534 potentially relevant publications were found. Six studies (5 clinical trials and 1 quasi-experimental study) that reported results for mortality, neurologic function, or safety were reviewed. The Critical Appraisal Skills Programme tools (Spanish versions) and the Jadad scoring system were used to guide critical analysis. The selected articles proved to have low risk of bias but limitations on external validity. Meta-analysis revealed a tendency to higher mortality for patients undergoing induced hypothermia (relative risk, 1.67; 95% confidence interval, 0.95-2.91) and no significant differences for neurologic function between treatment groups. The experimental group had a higher percentage of adverse events. Our conclusion is that the evidence does not support the efficacy and safety of therapeutic induction of hypothermia to treat ischemic stroke. [Emergencias 2014;26:138-146]

**Keywords:** Hypothermia. Brain ischemia. Cerebral infarction. Systematic review. Meta-analysis.