

Hipotermia en neuroanestesiología

Dr. José J Jaramillo-Magaña*

* Departamento de Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

La hipotermia ejerce numerosos efectos sobre los órganos corporales. Una forma muy fiable de evaluar estos efectos es la determinación de un cambio en el metabolismo celular. El consumo de O_2 disminuye aproximadamente en un 5 – 7% por cada disminución de $1^\circ C$. La hipotermia disminuye la energía necesaria para mantener la integridad celular cerebral, lo que constituye aproximadamente el 40 – 50% de la $CMRO_2$ así como la energía necesaria para mantener la estabilidad eléctrica cerebral (hasta 50 – 60% del total de la $CMRO_2$), y la $CMRO_2$ disminuye 5% por cada grado de disminución en la temperatura, a $15^\circ C$ la $CMRO_2$ es sólo el 10% del normal. Esta disminución en el consumo de energía se expresa como Q10, el cual es la relación entre dos valores de $CMRO_2$ medidos a dos temperaturas con una diferencia de 10° . Cuando la actividad eléctrica está presente por ejemplo entre 28 y 18° , el Q10 es de 15, pero cuando la actividad eléctrica está suprimida por la hipotermia (o barbitúricos), el Q10 es de aproximadamente 2.2. Este cociente⁽¹⁾ explica muy bien este efecto y aunque no es completamente exponencial, el metabolismo cerebral muestra una disminución progresiva con la inducción de hipotermia. El Q10 cerebral es tan alto como 4.6 para humanos⁽²⁾.

La hipotermia ocasiona una desviación a la izquierda en la curva de disociación de la hemoglobina y una disminución en el consumo de O_2 (VO_2), por lo que la saturación venosa de O_2 (SvO_2) se incrementa durante el enfriamiento, particularmente si el aporte de O_2 permanece constante y se ha observado en pacientes hipotérmicos ($32^\circ C$) bajo circulación endógena, es decir sin circulación extracorpórea. Esta disminución en el VO_2 , está determinada por el Q10, en este caso $Q10 = \frac{\text{consumo de } O_2 \text{ a una temperatura } x}{\text{consumo de } O_2 \text{ a una temperatura } y}$, donde $T_x - T_y = 10^\circ C$; sin embargo, Q10 no es constante en todos los rangos de temperatura clínicamente posibles. En el humano el Q10 es de aproximadamente 4.6 cuando $T = 27 - 14^\circ C$. El consumo de O_2 cerebral puede calcularse de la siguiente manera:

$$VO_2 \text{ cerebral a } T_y = (VO_2 \text{ a } T_x) \times Q10^{(T_y - T_x)/10}$$

Los efectos de la hipotermia se han estudiado desde los años 50 del siglo pasado. En esa fecha, sus efectos se relacionaron con una reducción en la entrada de calcio, del glutamato y en la peroxidación de lípidos. Actualmente los efectos de la hipotermia sobre la fisiología cerebral pueden describirse en efectos antes de la hipoxia, durante la hipoxia/isquemia y posteriores a la isquemia cerebral. Todos estos efectos incluyen atenuación de la inflamación cerebral, supresión de la actividad de las caspasas (apoptosis), atenuación de la actividad astrocítica e inhibición del daño a la sustancia blanca (Cuadro I)⁽³⁾.

Uno de los primeros trabajos que asociaron la hipoxia y la hipotensión fue publicado en 1977⁽⁴⁾. En esta publicación se detectaron factores completamente prevenibles, que hubieran podido evitar la muerte bajo esta condición y sin duda esta publicación constituye una de las bases en el uso de la hipotermia terapéutica, adoptada actualmente en las guías del ACLS de 2005.

El impacto económico del daño cerebral tipo I (daño cerebral fatal e infarto no fatal) y del daño cerebral tipo 2 (deterioro de la función intelectual, nuevas crisis)⁽⁵⁾ ha sido uno de los factores que han inducido la investigación en este campo. Informes anecdóticos y científicos han encontrado que la hipotermia es un factor adicional al concepto de protección cerebral y que la tolerancia a la hipoxia/isquemia se incrementa con una disminución en la temperatura. Entre 1950 y 1960, se utilizó la hipotermia ($25^\circ C$) para proteger al SNC de la isquemia por oclusión de vasos sanguíneos durante cirugía de aneurismas intracraneales, sin embargo, las complicaciones asociadas con este nivel de hipotermia, entre ellas arritmias, paro cardíaco, alteraciones en la coagulación y una alta tasa de infecciones, prácticamente determinó el abandono de la hipotermia terapéutica para estos procedimientos neuroquirúrgicos.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

Cuadro I. Mecanismos adyacentes a los efectos benéficos de la hipotermia.

Mecanismo	Explicación	Tiempo después del daño
Prevención de la apoptosis	La isquemia puede inducir apoptosis y proteólisis mediada por calpaína. Este proceso puede prevenirse o reducirse por la hipotermia	Horas, días y aun semanas
Reducción en la disfunción mitocondrial y mejoría en la homeostasis de la energía	La disfunción mitocondrial aparece frecuentemente en horas o días después de un período de isquemia y puede asociarse con apoptosis. La hipotermia reduce la demanda metabólica y mejora la disfunción mitocondrial	Horas a días
Reducción en la producción de radicales libres	La producción de radicales libres (superóxidos, peroxinitratos, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo) es típico de la isquemia. La hipotermia moderada (30 – 35°C) es capaz de reducir este evento	Horas a días
Mitigación del daño por reperfusión	Después de la reperfusión, se desencadena una cascada de reacciones mediadas parcialmente por la liberación de radicales libres, que se suprimen por la hipotermia	Horas a días
Reducción en la permeabilidad de la BHE, la pared vascular y la formación de edema	Las alteraciones en la BHE inducidas por trauma o isquemia se reducen o moderan con la inducción de hipotermia. Este mismo efecto ocurre con la permeabilidad vascular y fuga capilar	Horas a días
Reducción en la permeabilidad de la membrana celular (incluida la membrana del núcleo de la célula)	Disminución en la ruptura de la membrana celular asociada con mejoría de la función y homeostasis celular, que incluye disminución de la acidosis celular y mitigación del daño al ADN	Horas a días
Mejoría en la homeostasis iónica	La isquemia induce acumulación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato y la entrada progresiva y excesiva de calcio dentro de la célula. Esto activa numerosos sistemas enzimáticos (quinasas) e induce un estado de hiperexcitabilidad (cascada excitotóxica) que puede moderarse por la hipotermia	Primeros minutos hasta 72 horas
Reducción en el metabolismo	Los requerimientos de oxígeno celular y glucosa se reducen del 5 – 8% por cada grado centígrado de disminución en la temperatura	Horas a días
Depresión de la respuesta inmune y varias reacciones proinflamatorias potencialmente peligrosas	La reacción destructiva e inflamatoria sostenida y la secreción de citosinas proinflamatorias después de la isquemia, pueden ser bloqueadas o mitigadas por la hipotermia	Primeras horas a 5 días
Reducción de la termo «poza» cerebral	Algunas áreas en el cerebro tienen mayor temperatura que otras. Estas diferencias se pueden incrementar dramáticamente después del daño, hasta 2 – 4°C mayores en las áreas dañadas. La hipertermia puede incrementar el daño a las células cerebrales dañadas, este efecto se mitiga por la hipotermia	Minutos a días
Efectos anticoagulantes	La formación de microtrombos después de reanimación cardiopulmonar puede agregar daño cerebral. Los efectos anticoagulantes de la hipotermia pueden prevenir la formación de trombos	Minutos a días
Supresión de la actividad epiléptica y de las convulsiones	Las convulsiones después del daño isquémico o trauma son muy frecuentes. Se ha demostrado que la hipotermia mitiga la actividad epiléptica	Horas a días

El concepto de Q10 y el hecho de que investigaciones posteriores demostraron que una disminución de 1 – 2°C protege significativamente del infarto cerebral⁽⁶⁾, ocasionaron que el uso de la hipotermia terapéutica se utilizara nuevamente para estos procedimientos.

Datos no publicados, de una encuesta realizada en 1998, a neuroanestesiólogos sobre la utilización de hipotermia en neurocirugía informaron que 40% de los neuroanestesiólogos la usan de manera rutinaria (1 – 3°C) y el 14% consideró negligente no utilizarla. Sin embargo, no existe un estudio clínico

aleatorizado que demuestre que esta práctica tiene utilidad en el desenlace neurológico a corto, mediano y largo plazo.

De hecho, el estudio IHAST (Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm)⁽⁷⁾ no demostró mejoría en el desenlace neurológico cuando se compararon con pacientes bajo normotermia y sólo se encontró una alta incidencia de bacteremia en los pacientes hipotérmicos. El estudio incluyó a 3,966 pacientes, de los cuales 2,856, tuvieron hemorragia subaracnoidea. De éstos sólo 1,183 reunieron los criterios de inclusión y se enrolaron 1,033 pacientes, 32 pacientes no se aleatorizaron y un paciente no tuvo seguimiento. Participaron 30 centros y se aleatorizaron 499 pacientes para el grupo de hipotermia (33°C) y 501 pacientes para el grupo de normotermia (36°C). Los pacientes normotérmicos (77%) tuvieron mejor desenlace neurológico que los hipotérmicos.

Este estudio es la investigación más exhaustiva que se haya realizado sobre hipotermia y HSA, sin embargo no demostró beneficios cuando se compararon con pacientes normotérmicos, ni a corto⁽⁷⁾ ni a largo plazo⁽⁸⁾. Los resultados de este estudio fueron ansiosamente esperados, ya que los datos disponibles en la literatura sugerían que la hipotermia terapéutica moderada (2 – 3°C), eran suficientes para mejorar el desenlace neurológico a corto, mediano y largo plazo.

Los resultados del IHAST no apoyan la inducción de hipotermia en pacientes neuroquirúrgicos con HSA por ruptura de aneurismas intracraneales, sin embargo y no obstante es el estudio que más pacientes ha reunido para la aplicación

de este método en la evaluación del desenlace neurológico en pacientes bajo riesgo de hipoxia/isquemia, cuenta con varias deficiencias, entre las que se incluyen el tiempo de enfriamiento y recalentamiento rápido; 1,000 pacientes no son suficientes para demostrar evidencia o detección de buenos resultados (10% absoluto y 15% relativo) ya que el estudio sólo alcanzó 3.2% del valor absoluto y 5% del valor relativo. Además, el estudio se realizó en pacientes que posiblemente no se encontraban en riesgo de daño isquémico y la evaluación realizada por medio de la escala de coma de Glasgow, no es adecuada para detectar cambios sutiles en el estado neurológico. Por lo que los resultados de este estudio aun siendo el más grande realizado, deben seguir tomándose con reserva, sobre todo debido a que continúan publicándose trabajos de investigación en los que la hipotermia terapéutica es de gran utilidad en el tratamiento de los pacientes con daño cerebral (Figura 1)⁽⁹⁾.

Se han publicado 8 meta análisis entre el 2000 y 2009⁽¹⁰⁻¹⁷⁾ y en todos se ha encontrado una tendencia positiva de los efectos de la hipotermia sobre el desenlace neurológico, aunque estadísticamente sólo se ha confirmado en dos estudios clínicos^(10,11). Sin embargo, la evidencia de estos meta análisis demuestran que la inducción de la hipotermia puede ser efectiva en pacientes con daño cerebral traumático cuando el tratamiento se continúa hasta por 5 días, siempre y cuando el recalentamiento se realice lentamente (1°C/hora).

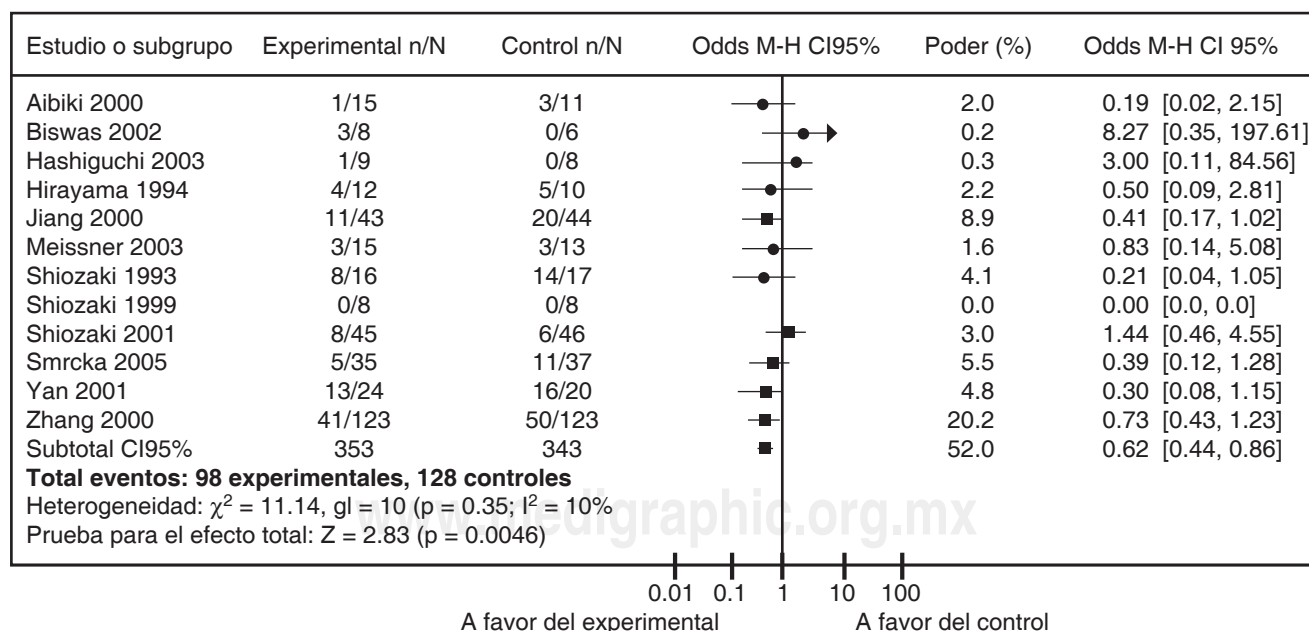


Figura 1. Hipotermia para daño cerebral traumático. La hipotermia se compara con normotermia. El punto primario de los estudios fue el desenlace hacia mortalidad a un seguimiento final estratificado por la calidad del estudio clínico. CI: intervalo de confianza; M-H Mantel-Hazael⁽¹⁷⁾.

REFERENCIAS

1. Michenfelder JD. The hypothermic brain. In: Michenfelder JD, ed. *Anesthesia and the Brain*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1987:23-43.
2. Fisher EG, Ames A III. Studies on mechanisms of impairment of cerebral circulation following ischemia: effects of hemodilution and perfusion pressure. *Stroke* 1978;3:538-542.
3. Rose J, Valtonen S, Jennet B. Avoidable factors contributing to death after head injury. *Br Med J* 1977;2:615-618.
4. Sinclair HL, Andrews PJD. Bench-to-bedside review: Hypothermia in traumatic brain injury. *Critical Care* 2010;14:204-14.
5. Schmidt M, Marx T, Glöggel E, Reinelt H, Schirmer U. Xenon attenuates cerebral damage after ischemia in pigs. *Anesthesiology* 2005;102:929-36.
6. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdés I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intranscemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:729-38.
7. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC. Intraoperative hypothermia for aneurysm surgery trial (IHAST) investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 2005;352:135-45.
8. Anderson SW, Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Tranel D, Yoo B, Weeks J, Manzel KW, Samra S, IHAST Investigators. Effects of intraoperative hypothermia on neuropsychological outcomes after intracranial aneurysm surgery. *Ann Neurol* 2006;60:518-27.
9. Sydenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001048.
10. Brain Trauma Foundation and American Association of Neurological Surgeons (AANS) and Congress of Neurological Surgeons (CNS) Joint Section on Neurotrauma and Critical Care: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. 3rd edition. New Rochelle, NY: Mary Ann Liebert, Inc., publishers; 2007.
11. McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC, Moher D, Hutchison JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 2003;289:2992-2999.
12. Harris OA, Colford JM Jr, Good MC, Matz PG. The role of hypothermia in the management of severe brain injury: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2002;59:1077-1083.
13. Henderson WR, Dhingra VK, Chittock DR, Fenwick JC, Ronco JJ. Hypothermia in the management of traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2003;29:1637-1644.
14. Alderson P, Gadkary C, Signorini DF. Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001048.
15. Peterson K, Carson S, Cairney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2008;25:62-71.
16. Sydenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001048.
17. Sydenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001048.