

Seguridad y eficacia de la terapia hipotérmica en el ictus isquémico agudo

Revisión sistemática y
metaanálisis

Safety and efficacy of
therapeutic hypothermia for
acute ischemic stroke.

Systematic review and
meta-analysis. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas en el Sistema Nacional de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Seguridad y eficacia de la terapia hipotérmica en el ictus isquémico agudo

Revisión sistemática y
metaanálisis

Safety and efficacy of
therapeutic hypothermia for
acute ischemic stroke.
Systematic review and
meta-analysis. *Executive
summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Prieto Uceda , Manuela

Seguridad y eficacia de la terapia hipotérmica en el ictus isquémico agudo. Manuela Prieto Uceda, Aurora Llanos Méndez y Antonio Romero Tabares — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

75 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Accidente Cerebrovascular / terapia 2. Hipotermia inducida / utilización 3. Hipotermia inducida / efectos adversos I. Prieto Uceda , Manuela II. Llanos Méndez, Aurora III. Romero Tabares, Antonio IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VI. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Manuela Prieto-Uceda, Aurora Llanos-Méndez y Antonio Romero-Tabares

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Progreso y Salud de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

**Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales
JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain**

ISBN: 978-84-15600-31-2

NIPO: 680-13-113-0

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Seguridad y eficacia de la terapia hipotérmica en el ictus isquémico agudo

Revisión sistemática y
Metaanálisis

Safety and efficacy of
therapeutic hypothermia for
acute ischemic stroke.
Systematic review and
Meta-analysis. *Executive
summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

Aurora Llanos-Méndez: Doctora en medicina y cirugía, especialista en medicina preventiva y Salud Pública. Coordinadora del proyecto, planificación y diseño de la investigación, documentación, obtención de datos, análisis y presentación de resultados y elaboración del manuscrito.

Manuela Prieto-Uceda: Licenciada en medicina y cirugía, especialista en medicina familiar y comunitaria, especialista en medicina preventiva y Salud Pública. Planificación y diseño de la investigación, documentación, obtención de datos, análisis y presentación de resultados y elaboración del manuscrito.

Antonio Romero-Tabares: Jefe del Servicio de Documentación e Información Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Desarrollo del proyecto: búsqueda bibliográfica y documentación. Elaboración del informe: aprobación del informe final.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. Francisco Moniche Álvarez. Facultativo Especialista de *Área de Neurología. UGC Intercentros de Neurociencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores.

Índice

| | |
|---|----|
| Puntos clave..... | 15 |
| Key points..... | 17 |
| Descripción de la tecnología..... | 19 |
| Nombre de la tecnología..... | 19 |
| Descripción de la tecnología..... | 19 |
| Estado de desarrollo de la tecnología..... | 21 |
| Difusión..... | 23 |
| Tecnologías alternativas..... | 23 |
| Características clínicas..... | 27 |
| Tipo de tecnología..... | 27 |
| Ámbito de aplicación de la tecnología..... | 27 |
| Indicaciones..... | 27 |
| Número de pacientes..... | 29 |
| Justificación..... | 31 |
| Objetivos..... | 33 |
| Metodología..... | 35 |
| Tipo de estudio..... | 35 |
| Búsqueda..... | 35 |
| Criterios de selección de los artículos recuperados..... | 36 |
| Extracción de los datos..... | 37 |
| Análisis estadístico de los resultados. Metaanálisis..... | 37 |
| Resultados..... | 39 |
| Resultado de la búsqueda..... | 39 |
| Descripción y calidad de los artículos..... | 39 |
| Principales resultados..... | 51 |
| Riesgos y Seguridad..... | 55 |
| Estudios en marcha..... | 56 |
| Aspectos económicos..... | 59 |
| Coste por unidad y precio..... | 59 |
| Estudios de evaluación económica..... | 59 |
| Discusión..... | 61 |
| Consecuencias e implicaciones prácticas..... | 62 |
| Referencias..... | 65 |

| | |
|---|----|
| Anexos..... | 71 |
| Anexo 1: Estrategia de búsqueda en bases referenciales | 71 |
| Anexo 2. Diagrama de flujo de selección de artículos..... | 73 |
| Anexo 3. Evaluación del riesgo de sesgo en base a las recomendaciones de la Colaboración Cochrane..... | 74 |
| Anexo 4. Pruebas gráficas para determinar la heterogeneidad | 75 |
| Anexo 5. Pruebas gráficas para determinar el sesgo de publicación | 75 |

Índice de tablas y figuras

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Dispositivos comercializados para inducir hipotermia..... | 22 |
| Tabla 2. Clasificación del infarto cerebral: correlación de síndromes clínicos, territorio y etiología | 28 |
| Tabla 3. Características de los artículos incluidos en el análisis | 42 |
| Tabla 4. Descripción de la intervención | 46 |
| Tabla 5. Medida de resultados de los estudios..... | 48 |
| Tabla 6. Resultados del metaanálisis | 52 |
| Tabla 7. Resultados de los estudios..... | 54 |
| Tabla 8. Efectos adversos de los estudios | 55 |
| Figura 1. Valoración de riesgo de sesgos en base a las recomendaciones de la Colaboración Cochrane | 50 |
| Figura 2. Análisis de sensibilidad | 52 |

Puntos clave

- La hipotermia inducida con fines terapéuticos se puede conseguir con diferentes dispositivos, externos (no invasivos) o internos (no invasivos o invasivos) que, según el tipo, presentan una complejidad y unos riesgos para el paciente. Su interés para el ictus radica en su efecto neuroprotector.
- El objetivo de esta revisión sistemática fue estudiar la eficacia y seguridad de la hipotermia inducida en pacientes que han sufrido un ictus isquémico. Para lograrlo, se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos predeterminadas seleccionando un informe de síntesis, una revisión sistemática, cinco ensayos clínicos y un estudio cuasiexperimental.
- La calidad metodológica fue apropiada pero con limitaciones en la validez externa. El tamaño muestral y los estrictos criterios de selección, junto a un amplio número de métodos para inducir la hipotermia, pudieron dificultar la extrapolación de los resultados. Por otra parte, fue difícil determinar el efecto real de la hipotermia en monoterapia ya que, en la mayoría de los estudios, los pacientes del grupo intervención recibieron además otros tratamientos.
- No se encontraron resultados favorables sobre inducción de hipotermia para esta indicación. La mortalidad fue similar en los grupos intervención y control (4-47 % vs. 4-18,2 %), con resultados claramente negativos para los métodos de inducción externa y endovascular en monoterapia frente a hemicraniectomía descompresiva (47,3 % vs. 12 %) en el estudio cuasiexperimental. El metaanálisis mostró una tendencia hacia una mayor mortalidad entre los pacientes a los que se les aplicaba la hipotermia inducida con valores cercanos a la significación estadística (RR: 1,67; IC 95 %: 0,95-2,91).
- La evolución de la función neurológica de los pacientes no fue diferente entre grupos. Sólo dos estudios mostraron diferencias entre ellos, siendo en un caso a favor de la hipotermia más fibrinólisis frente a la agregación antiplaquetaria combinada con medicina tradicional china (diferencia en la puntuación NIHSS a las 24 horas $-4 \pm 0,6$ y $-1,5 \pm 0,4$ respectivamente). Sin embargo, en el otro trabajo, la evolución neurológica fue más favorable en el grupo tratado sólo con fibrinólisis (diferencia en la puntuación NIHSS a las 24 horas $+3$ versus $-2,5$ respectivamente) posiblemente debido a la acción sedante de la meperidina empleada en el grupo intervención.

- Entre los parámetros relacionados con la morbilidad de los pacientes, se encontraron diferencias respecto a la necesidad de mayor dosis y duración de norepinefrina en los pacientes con hipotermia externa y endovascular en monoterapia [1,4 mg/h (rango: 0,8-2,5) durante 147 horas (rango: 122-176)] *versus* el grupo control con hemicranectomía descompresiva [0,7 mg/h (rango: 0,4-1,1) durante 108 horas (rango: 76-126); $p < 0,05$]. También hubo un mayor porcentaje de pacientes intubados en el grupo intervención (hipotermia asociada a tratamiento estándar 44,4 % frente a 4,7 % de pacientes con tratamiento estándar).
- En general, el porcentaje de eventos adversos fue mayor en el grupo intervención con diferencias significativas en dos de los estudios respecto a la neumonía (25 %-78 % en grupo intervención *vs.* 12 %-47 % en grupo control; $p < 0,05$). De igual forma, se describieron alteraciones cardíacas y sanguíneas, entre otras, sólo en los pacientes del grupo intervención. Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos cuando se describieron sólo aquellos efectos adversos directamente relacionados con la técnica para alcanzar la hipotermia, siendo los más destacados la trombosis venosa profunda (5 pacientes) y un caso de hemorragia retroperitoneal.

Key points

- Therapeutic Hypothermia can be achieved by different devices. Methods involve surface cooling (noninvasive), and internal cooling (non-invasive and invasive). According to the type of methods used, the therapeutic hypothermia presents different complexity and risks for patients. The neuroprotective effect of therapeutic hypothermia after acute stroke favors the investigation for this indication.
- The aim of this systematic review was to evaluate the efficacy and safety of the therapeutic hypothermia after acute ischemic stroke. A structured search was made in predetermined databases recovering one report summary, one systematic review, five randomized controlled trials and a quasi-experimental study.
- The methodological quality was appropriate with external validity limitations. The sample size and the strict selection criteria, together with the large number of methods used to induce hypothermia, could hamper the extrapolation of results. Moreover, it was difficult to determine the real effect of the hypothermia in monotherapy, since in most studies, patients in the intervention group also received other treatments.
- We found no favourable results on induction of hypothermia for this indication. Mortality rate was similar between intervention and control groups, with negative results for the induced external and endovascular monotherapy methods *versus* surgery in the quasi-experimental study. The meta-analysis showed higher mortality between patients treated with therapeutic hypothermia with no significant difference between groups (RR: 1.67; 95 % CI: 0.95-2.91).
- Evolution of the neurological function of patients was not different between groups. Only 1 study showed improvement in neurological outcomes for hypothermia plus fibrinolysis compared with conventional anti-platelet aggregation combined with traditional Chinese medicine (difference in NIHSS score at 24 hours -4 ± 0.6 and -1.5 ± 0.4 respectively). However, on the other study the neurological outcome was more favourable in the group treated with thrombolysis alone (difference in NIHSS score at 24 hours $+3$ *versus* -2.5 respectively) possibly due to the sedative action of meperidine used in the intervention group.
- Among the parameters related to patient morbidity, differences were found with respect to high dose and duration of norepinephrine in

patients with external and endovascular hypothermia [1.4 mg/h, (range: 0.8 to 2.5) for 147 hours, (range: 122-176)] *versus* the control group with decompressive hemicraniectomy [0.7 mg/h (range: 0.4 to 1.1) for 108 hours (range 76-126); $p < 0.05$]. There were also a higher percentage of intubated patients in the intervention group (hypothermia associated with standard medical care 44.4 % *versus* 4.7 % of patients on standard medical care).

- In general, the rate of adverse events was higher in the intervention group with significant differences in two of the studies regarding pneumonia (25 %-78 % in the intervention group *vs.* 12-47 % in the control group). Similarly, cardiac and haematological disorders, among others were described only in patients of the intervention group. However, there were no differences between groups when only those adverse effects directly related to the intervention were described, the most prominent were deep vein thrombosis (5 patients) and one case of retroperitoneal hemorrhage.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Hipotermia inducida con métodos de enfriamiento externo (no invasivos o superficiales) y métodos internos (invasivos y no invasivos). Existen diferentes dispositivos con los que conseguir la disminución de la temperatura corporal comercialmente disponibles (Tabla 1).

Descripción de la tecnología

La hipotermia inducida es la disminución de la temperatura central corporal con fines terapéuticos. En función de la temperatura corporal a alcanzar, la hipotermia se puede clasificar en leve (33°-36°C), moderada (28°-33°C), profunda (10°-28°C) y ultraprofunda (<5°C)¹.

La hipotermia tiene un efecto neuroprotector mediante el enlentecimiento del metabolismo cerebral que conlleva la disminución del consumo de glucosa y de oxígeno (por cada grado de temperatura que se disminuye, el metabolismo decrece en un 6-7 %). De esta forma se producen una serie de cambios a nivel cerebral¹⁻⁴:

- La interrupción de la apoptosis celular.
- La paralización de las bombas de iones y de las cascadas neuroexcitatorias.
- Cambios en el nivel del calcio celular en los receptores del glutamato, etc.
- Supresión de la reacción inflamatoria inducida por la isquemia.
- Disminución de la producción de radicales libres.
- Estabilización de la barrera hematoencefálica.
- Disminución de la acidosis intracelular.
- Disminución de la presión intracraneal.

La inducción de la hipotermia engloba tres fases que variarán en tiempo e intensidad en función del tipo de enfriamiento empleado y finalidad del mismo^{5,6}:

- Fase de **inducción** para conseguir la temperatura deseada mediante la disminución de la misma.
- Fase de **mantenimiento** donde controlar la temperatura objetivo sin grandes oscilaciones.
- Fase de **recalentamiento** para conseguir el calentamiento lento y controlado. El recalentamiento correcto debe permitir el incremento de la temperatura en un grado centígrado por hora⁷.

El manejo correcto del paciente comprende una serie de herramientas que dependerán de la intensidad y tipo de inducción a aplicar y del procedimiento o patología para la que se aplica. La hipotermia leve se puede realizar en pacientes despiertos, tratados con fármacos para evitar los escalofríos y con una mínima monitorización debido a la escasa respuesta sistémica. Una hipotermia con cifras de 32-34°C se puede alcanzar con pocas complicaciones, pero a menudo requiere intubación endotraqueal, ventilación mecánica, sedación e incluso una parálisis farmacológica. Alcanzar los 30°C requiere maniobras invasivas y produce complicaciones que pueden comprometer la vida del paciente.

Entre las diferentes técnicas para inducir la hipotermia, los **métodos de enfriamiento externo**^{1,8} o no invasivos suelen ser sencillos pero lentos, requieren una mayor vigilancia para el mantenimiento de la temperatura diana y para evitar el exceso de enfriamiento. Las más difundidas son:

- Enfriamiento externo de la cabeza, cuello y torso con hielo: produce un enfriamiento lento y el mantenimiento de la temperatura objetivo es dificultoso.
- Manta de aire frío: su principal inconveniente es el tiempo que tarda en obtener la temperatura deseada, siendo de unas 8 horas para conseguir unas cifras de 32-34°C.
- Manta convencional de enfriamiento con circulación de agua que puede ser usada encima y debajo del paciente.
- Técnicas basadas en la conducción de agua circulante a través de planchas adheridas mediante hidrogel a la superficie corporal. Podemos destacar el sistema *Arctic Sun* que presenta un control sencillo para conseguir la temperatura deseada y para su mantenimiento.

- Mecanismos de enfriamiento de casco por enfriamiento selectivo de cabeza y cuello.

Los **métodos de enfriamiento interno**^{1,8} son más rápidos en conseguir la temperatura objetivo y se pueden clasificar en:

- Invasivos:
 - Sistemas intravasculares: mediante la canalización de un catéter intravascular en el paciente, para que se produzca un intercambio de temperatura entre el suero salino frío que circula por el interior del catéter y la sangre que fluye por la superficie externa del mismo.
 - Infusión intravenosa de grandes volúmenes fríos: se consigue una disminución de temperatura rápida pero tiene muchas contraindicaciones debido a la infusión masiva de líquidos.
 - By-pass cardiopulmonar: es el método más rápido en conseguir la temperatura objetivo y el más invasivo. Precisa un equipamiento muy complejo y anticoagular al paciente. No es operativo en pacientes neurocríticos. No se recomienda para pacientes con enfermedades cerebrovasculares, traumatismos craneo-encefálico, epilépticos ni cirugía previa sobre la carótida.
 - By-pass percutáneo venovenoso continuo: se realiza mediante la cateterización de la vena femoral con un catéter de doble luz y la conexión a un dispositivo de depuración extrarrenal. Es un método simple y eficaz, con una buena tolerancia hemodinámica, que puede realizarse en pequeños hospitales y no requiere anticoagulación sistémica.
- No invasivos:
 - Mediante el uso de químicos o fármacos antipiréticos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico (AAS), paracetamol o acetaminofen por cualquier vía.

Estado de desarrollo de la tecnología

La *US Food and Drug Administration* (FDA) clasifica a los métodos (invasivos y no invasivos) para la inducción de hipotermia como dispositivos clase II. Los dispositivos aprobados para disminuir la temperatura corporal cuando esté indicado clínicamente son⁹:

- Arctic Sun 2000 Temperature Management System.

- CoolBlue Surface Pad System.
- CritiCool Induced Hypothermia Unit with CureWrap.
- InnerCool RTx endovascular system.
- Medi-Therm III Hyper/Hypothermia System with RaprRound body wraps.
- RapidCool Patient Temperature Management System.
- ThermoSuit System.
- Celsius Control System.
- CoolGard 3000 Thermal Regulation System.
- RapidBlue Endovascular Temperature Modulation System.
- Thermogard XP Thermal Regulation System.

Por otra parte, no existe ningún método invasivo aprobado específicamente para el ictus. No obstante, 4 dispositivos han obtenido la aprobación para otras indicaciones, incluida la fiebre.

De igual forma, 11 diferentes productos y sistemas para la hipotermia inducida han recibido conformidad europea (CE) para su distribución (Tabla 1).

| Tabla 1. Dispositivos comercializados para inducir hipotermia | |
|--|--------------------------|
| Producto | Aprobación FDA/CE |
| Dispositivos no invasivos | |
| Kool-Kit | ND |
| Blanketrol III Hiper-Hypothermia System | ND |
| Maxi-Therm Blankets | ND |
| PlastiPad Blankets | ND |
| Norm-O-Temp Hyperthermia Treatment Unit | ND |
| Cincinnati Sub-Zero`s Hemotherm cooler/heater | ND |
| Medi-Therm III Hyper/Hypothermia System with RaprRound body wraps | FDA/CE |
| ThermoSuit System | FDA/CE |
| RapidCool Patient Temperature Management System | FDA |
| Arctic Sun 2000 Temperature Management System | FDA/CE |
| CritiCool Induced Hypothermia Unit with CureWrap | FDA/CE |
| Soft-Temp blankets and pads | ND |
| CoolBlue Surface Pad System | FDA/CE |
| RhinoChill System | CE |
| Caircooler System with Bair-Hugger blanket | CE |

CE: *Conformité Européene*; FDA: *Food and Drug Administration*; ND: no se dispone de datos.

| Tabla 1. Dispositivos comercializados para inducir hipotermia. Continuación | |
|---|-------------------|
| Producto | Aprobación FDA/CE |
| Dispositivos invasivos | |
| InnerCool RTx endovascular system | FDA/CE |
| Celsius Control System | FDA/CE |
| CoolGard 3000 Thermal Regulation System | FDA/CE |
| RapidBlue Endovascular temperature Modulation System | FDA/CE |
| Thermogard XP Thermal Regulation System | FDA |

CE: *Conformité Européene*; FDA: *Food and Drug Administration*; ND: no se dispone de datos

Difusión

Hasta estos momentos, el uso de la hipotermia inducida para pacientes con isquemia cerebral está limitado a los centros en los que se estén desarrollando estudios experimentales.

Tecnologías alternativas

Trombolisis sistémica

El objetivo del tratamiento trombolítico es lograr la restitución precoz de la perfusión arterial y preservar el parénquima cerebral dañado de manera reversible en la zona de penumbra, mediante un agente relativamente seguro para mejorar la evolución del paciente. El menor daño neuronal se traduce en menor discapacidad funcional¹⁰. El tratamiento trombolítico con rtPA endovenoso (iv) dentro de las 4'5 primeras horas de evolución del ictus ha demostrado su eficacia en la reducción del tamaño del infarto y en la mejora del pronóstico funcional. Sin embargo la estrecha ventana terapéutica, el incremento de riesgo de transformación hemorrágica y una tasa de recanalización inferior al 50 % en estas primeras horas, limita el número de pacientes que se benefician de esta terapia¹¹.

Técnicas endovasculares de revascularización

El tratamiento endovascular supone una alternativa en el tratamiento del ictus isquémico, fundamentalmente para los pacientes que se presentan con más de 4'5 horas de evolución, en aquellos en los que exista alguna contraindicación para la trombolisis sistémica o como rescate en los que ésta ha fracasado. Las técnicas de revascularización incluyen terapias farmacológicas y terapias mecánicas^{11,12}.

1. **Fibrinólisis intraarterial:** consiste en la administración local de agentes trombolíticos directamente a nivel de la oclusión trombótica utilizando un microcatéter endovascular. Esta vía permite el uso simultáneo de técnicas mecánicas para facilitar la recanalización. La limitación más importante del tratamiento trombolítico intraarterial es la necesidad de realizar una angiografía superselectiva de urgencia, que requiere un neurólogo/neurorradiólogo intervencionista y un equipo especializado en el manejo del paciente con ictus¹³.
2. **Terapias mecánicas endovasculares:** las técnicas de revascularización mecánica en la fase aguda del ictus consisten en la extracción o fragmentación mecánica del trombo mediante la utilización de dispositivos y catéteres endovasculares. Las terapias mecánicas se asocian a una mayor y más rápida tasa de recanalización. Además, la combinación con terapias farmacológicas permite revascularizar territorios inaccesibles con métodos mecánicos¹¹.

Según el mecanismo empleado, se dividen en dos modalidades, extracción o disrupción del trombo:

- A. **Técnicas extractoras** (embolectomía endovascular): extracción mecánica del trombo a través de un catéter endovascular, utilizando dispositivos que capturan o que succionan el trombo, por ejemplo el MERCI® o el PENUMBRA® (ambos dispositivos aprobados por FDA).
 - MERCI®: dispositivo endovascular para la revascularización de arterias cerebrales en el tratamiento del ictus agudo en pacientes en los que está contraindicado o fracasa el tratamiento con rtPA intravenoso¹³.
 - PENUMBRA®: es un microcatéter que conectado a un sistema de aspiración continua permite succionar pequeños fragmentos del trombo hasta su eliminación definitiva.
- B. **Técnicas disruptoras:** consisten en la fragmentación mecánica del trombo e incluyen la fragmentación mediante el paso repetido de la microguía, la fragmentación fotoacústica mediante catéteres endovasculares con láser o la potenciación de fibrinolíticos con sondas de ultrasonidos endovasculares (actualmente en fase experimental¹⁴).

3 Nuevas técnicas de recanalización¹⁵:

- Stents extraíbles o stentrievors (ST): en un principio diseñado para facilitar la embolización de aneurismas de cuello ancho y desde 2008 se describió como útil en el tratamiento endovascular del ictus. A pesar de que su uso se está generalizando, todavía hay pocos estudios.
- Trombectomía mediante aspiración manual (TAM): una estrategia de recanalización relativamente novedosa (2009) en el tratamiento endovascular de oclusiones de artera basilar, a raíz de la aparición de los catéteres de acceso distal. Es una estrategia de uso frecuente en patología coronaria.
- Stents no extraíbles (SNE), descritos en 2006 y actualmente en investigación para evaluar la eficacia y seguridad como terapia endovascular.

Cirugía

Existen diversas técnicas quirúrgicas aplicadas en determinadas circunstancias como por ejemplo:

- Endarterectomía carotídea es el tratamiento estándar para la estenosis arteriosclerótica carotídea¹⁶.
- Cirugía descompresiva en infarto maligno de la arteria cerebral media^{17,18}.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Tratamiento.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Ambulatorio y hospitalario.

Indicaciones

Pacientes con ictus isquémico en espera de recibir tratamiento con intención curativa o como adyuvante de éste^{10,17,19}.

Se han identificado distintos factores de riesgo relacionados con el ictus, unos no modificables (sexo y edad) y otros modificables (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, determinadas cardiopatías o el consumo de tóxicos^{19,20}).

Los mecanismos fisiopatológicos que se activan tras una agresión cerebral son complejos. El cese del aporte de oxígeno y glucosa al tejido cerebral ocasiona alteraciones funcionales que conducirán finalmente a la muerte celular²¹. Dentro de la zona dañada, existe una zona isquémica no infartada conocida como zona de penumbra isquémica; la identificación y cuantificación de esta zona es importante para establecer el pronóstico ya que si se actúa sobre ella con las medidas terapéuticas necesarias, es una zona susceptible de recuperación. Para identificarla, se dispone de la resonancia magnética de secuencias de difusión (DWI), que muestran el tejido infartado en la fase aguda, y mediante secuencias de perfusión (PWI) se puede cuantificar la extensión del tejido hipoperfundido. La diferencia entre ambas zonas identificará el tejido en penumbra o *mismatch*. También existen secuencias de tomografía computerizada (TC) que permiten mostrar el tejido en penumbra.

Aunque los síndromes neurológicos serán diferentes según la localización del infarto y por tanto del vaso afectado^{20,22-24} (Tabla 2), el paciente puede reconocer una serie de síntomas o signos como señales de alerta para solicitar una pronta atención sanitaria, lo que va a condicionar su pronóstico y supervivencia. En la evaluación de la función neurológica se utiliza, entre otras, la escala del *National Institute of Health Stroke Scale*

(NIHSS). Mediante esta herramienta se pretende valorar las funciones neurológicas básicas en la fase aguda del ictus isquémico, tanto al inicio como durante su evolución. Está constituida por 11 ítems que permiten explorar de forma rápida: funciones corticales, los pares craneales superiores, la función motora, sensibilidad, coordinación y lenguaje. Además, facilita detectar la mejoría o empeoramiento neurológico (descenso o aumento de al menos 4 puntos respecto al estado basal, respectivamente). Según la puntuación obtenida, la gravedad neurológica se puede clasificar en diferentes grupos: 0 sin déficit; 1 déficit mínimo; 2-5 leve; 6-15 moderado; 15-20 déficit importante y >20 grave. Así mismo se realizaran exploraciones complementarias radiológicas (TC o RMN).

Tabla 2. Clasificación del infarto cerebral: correlación de síndromes clínicos, territorio y etiología

| Tipos del infarto cerebral | Síntomas y signos | Territorio | Causas |
|--|---|--|---------------------------------|
| Infartos lacunares (LACI) (25%) | Déficit motor puro Déficit sensitivo puro Déficit sensitivo motor Ataxia-hemiparesia Disartria mano torpe | Ganglios basales Protuberancia | Lipohialinosis Microateromas |
| Infartos totales de la circulación anterior (TACI) (15%) | Disfunción cerebral cortical Hemianopsia homónima Déficit motor/sensitivo en ≥ 2 regiones | Territorio superficial y profundo de ACM y ACA Territorio superficial y profundo de ACM | Embolia Trombosis |
| Infartos parciales de la circulación anterior (PACI) (35%) | 2 ó 3 componentes del TACI Disfunción cerebral cortical Deficit sensitivo motor mas limitado que LACI | Porción superior e inferior de ACM | Embolia Trombosis |
| Infartos de la circulación posterior (POCI) (25%) | Afectación ipsilateral de uno o mas nervios craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral Alteraciones de la mirada conjugada, alteraciones oculares nucleares o internucleares Síndrome cerebeloso Hemianopsia homónima uni o bilateral | Territorio vertebrobasilar: cerebelo, tronco encefálico y lóbulos occipitales | Embolia Trombosis |

ACA (arteria cerebral anterior); ACM (arteria cerebral media).

Fuente: Bamford *et al* 1991. OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project.

Número de pacientes

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia promedio mundial del ictus es de 200 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, pero con marcadas diferencias entre países o regiones geográficas²⁵. Los ictus isquémicos representan el 80-85 % de todos los ictus. Las enfermedades cerebrovasculares afectan a 15 millones de personas al año, de las cuales un tercio fallece y otro tercio queda discapacitado de forma permanente.

En España los estudios epidemiológicos sobre el ictus son escasos y heterogéneos, siendo difícil obtener datos fiables. En cuanto a la incidencia, un estudio en población española mayor de 17 años (Estudio IBERICTUS) realizado en diferentes áreas de España, observó en un pilotaje previo, tasas crudas de incidencia (por 100.000 habitantes-año) de ictus de 181,3 (en hombres), 152,81 (en mujeres) y una tasa global de 166,9. En el accidente isquémico transitorio, la tasa de incidencia fue de 37,1 (en hombres), 36,4 (en mujeres), con una tasa global de 36,7. Estudios poblacionales previos internacionales y nacionales, establecen una tasa bruta de incidencia anual de ictus isquémico entre 150 y 250 casos por 100.000 habitantes. Las tasas de prevalencia del ictus, al compararlas con otros estudios europeos, ocupan un lugar intermedio y siguen la misma tendencia en cuanto a la distribución por edad y sexo. La prevalencia de ictus es de un 2% en mayores de 20 años, aumentando a 6-7 % en mayores de 65 años. La prevalencia ajustada por edad es más baja en mujeres (5,6%) que en hombres (7,3 %), aunque en las edades más avanzadas la proporción aumenta más en las mujeres¹⁹.

En Andalucía, al igual que en el resto de España, los estudios epidemiológicos sobre el ictus son muy escasos y no hay datos de prevalencia. Utilizando como fuente de datos el conjunto mínimo básico de datos (CMBD), la tasa bruta de ictus isquémico en 2008 fue 133,34 por 100.000 habitantes, siendo 150,31 para los hombres y 116,61 para las mujeres. En los últimos años se ha observado un discreto aumento de pacientes ingresados con el diagnóstico principal al alta de enfermedad cerebrovascular, incremento que se produce a expensas fundamentalmente del número de ingresos de hombres con ictus isquémico. La incidencia de ictus aumenta claramente con la edad, sobre todo en las mujeres. En los hombres el 66,5 % de los ictus se dan en personas de 65 ó más años y en las mujeres este porcentaje aumenta al 80,3 %¹⁹.

Con respecto a la mortalidad, el ictus representa actualmente en España la segunda causa de muerte, después de la cardiopatía isquémica. A pesar del aumento de la incidencia del ictus en los últimos años, se ha observado un descenso progresivo de la mortalidad por esta causa en Andalucía. Así ha pasado de 7.835 fallecimientos por ictus en 2003 a 6.527

fallecimientos en el año 2008. Esto supone una disminución relativa del 16,7 %, siendo este descenso de la mortalidad más marcado en las mujeres que en los varones y representa una tasa bruta de mortalidad de 70,58 en hombres y 88,43 en mujeres (por 100.000 habitantes). A pesar de este descenso de la mortalidad por ictus, Andalucía sigue teniendo una mortalidad que se encuentra por encima de la media en España, donde existe una importante variabilidad entre las distintas Comunidades Autónomas en cuanto a mortalidad por esta causa¹⁹.

El ictus ocupa el segundo lugar en cuanto a la carga de enfermedad en Europa, considerándose responsable del 6,8 % de los años de vida perdidos por discapacidad (AVAD) y un 2,4 % de los años vividos con discapacidad. Los datos epidemiológicos disponibles indican que a los 6 meses del ictus, el 26,1 % de los pacientes han fallecido, el 41,5 % son independientes y el 32,4 % son dependientes, estimándose de forma global que entre los supervivientes del ictus el 44 % quedan con una dependencia funcional. Según estas estimaciones, cada año alrededor de 2.800 mujeres y 3.550 hombres andaluces quedan con dependencia funcional tras un ictus.

El coste de la enfermedad, desde una perspectiva socioeconómica, se estima entre el 3 % y el 4 % del gasto sanitario en los países de rentas elevadas.

Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta, evalúa y prioriza las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

El accidente cerebrovascular agudo o ictus constituye un problema de salud pública por su elevada frecuencia y por el impacto que origina a nivel individual, familiar y social en las personas que lo padecen, especialmente en personas mayores y mujeres.

El uso terapéutico de la hipotermia en el enfermo neurocrítico es una de las terapias de neuroprotección que más interés ha despertado en la última década. En el caso concreto del 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 de este intervalo de tiempo y 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.

Los prometedores resultados obtenidos a nivel experimental no se han visto reflejados de la misma forma en las distintas patologías que afectan a estos enfermos. Su uso está ya implantado en pacientes con deterioro neurológico tras una parada cardiorrespiratoria y en determinados procedimientos quirúrgicos^{3,5}, pero su aplicación en otras patologías como 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 de la hipotermia en pacientes con isquemia cerebral.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es eficaz y segura la aplicación de terapia hipotérmica a los pacientes con ictus isquémico agudo?

Los objetivos específicos se centraron en valorar la eficacia y seguridad de la terapia hipotérmica en términos de supervivencia o mortalidad, estado neurológico y complicaciones o efectos adversos.

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA^a. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane²⁶. La síntesis de los resultados se realizó de forma cuantitativa y cualitativa cuando no fue posible el metaanálisis. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por NICE^b.

Búsqueda

La búsqueda se centró en localizar estudios con grupo control. Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta octubre de 2012: MedLine, EMBASE, *Web of Science* y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination (CRD)*, en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan)*, en la *Food and Drug Administration (FDA)* y en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>). Además se buscó en el *Metaregister of Controlled Trials* (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>) y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>).

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (www.guiasalud.es), Consejería de Salud y Bienestar Social de Andalucía, la OMS, los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, *The Emergency Care Research Institute (ECRI)*, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

a Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-511.

b National Institute for Health and Clinical Excellence (April 2006) 'The guidelines manual'. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad²⁷ y las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* adaptadas por CASP España (CASPe²⁸).

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- **Población:** adultos que han sufrido un ictus isquémico agudo.
- **Intervención:** terapia hipotérmica.
- **Comparación:** cualquier intervención dentro del manejo del ictus isquémico, ya sea farmacológica o mecánica.
- **Resultados:** estudios que presenten resultados de eficacia, en términos de supervivencia o mortalidad, función neurológica y seguridad.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, artículos de opinión.
- Abstracts de congresos.
- Estudios experimentales: con animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporten resultados significativamente relevantes.

Extracción de los datos

Toda la información fue extraída de los artículos seleccionados por un solo revisor. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas 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.

Análisis estadístico de los resultados. Metaanálisis.

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 índice agrupado 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 promedios se calcularon ponderados por la inversa de la varianza.

Se evaluó la presencia de heterogeneidad en el RR existente entre los resultados de los estudios mediante la prueba estadística Q propuesta por DerSimonian y Laird's^c 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 consideraron valores de p inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos con intervalos de confianza al 95 %. Se eligió la opción de sumar 0,5 a todas las celdas de los estudios en los que alguna de las celdas fuera 0.

^c DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7:177-88.

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad consistió en la repetición del metaanálisis tantas veces como estudios seleccionados, de forma que cada vez se omitió un estudio combinándose todos los restantes.

Además, en los casos en los que el estadístico mostrara heterogeneidad, se examinó la robustez de los hallazgos mediante un análisis de subgrupos que consideró diferentes asunciones. En primer lugar se calculó el efecto global utilizando ambos modelos. En segundo lugar, la calidad metodológica se evaluó en función de la cumplimentación de los ítems propuestos por la herramienta PRISMA. En función de los resultados obtenidos en dicho análisis, se clasificaron los estudios como de alta y baja calidad. Para ello se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

- Alta calidad:
 - Como mínimo no se produjo sesgo de selección ni sesgo de desgaste (criterios mayores).
 - Se pudieron incumplir el sesgo de detección (debido a que la mortalidad es un parámetro objetivo) y el sesgo de realización (debido a la imposibilidad de llevar a cabo el cegamiento en esta intervención).
- Baja calidad:
 - Se incumplieron al menos uno de los dos sesgos definidos como criterios mayores (selección y/o desgaste).

En tercer lugar, se valoró la existencia de sesgo de publicación mediante la prueba de Begg y su equivalente gráfico (gráfico de embudo o 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 inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos con intervalos de confianza al 95 %.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Se localizaron 533 referencias bibliográficas sin duplicados en las bases de datos referenciales Medline, Embase y *Web of Science*. En el resto de fuentes consultadas, se localizó un informe de síntesis elaborado por ECRI. Tras la lectura de título y resumen se excluyeron 497 referencias, valorándose 37 a texto completo. Finalmente se incluyeron 8 estudios para su análisis. Además, se seleccionaron algunos trabajos que se utilizaron para la redacción de la introducción y discusión (Anexo 2).

Descripción y calidad de los artículos

Los estudios incluidos para el análisis fueron un informe de síntesis⁹, una revisión sistemática²⁹, 5 ensayos clínicos³⁰⁻³⁴ y un estudio cuasiexperimental³⁵.

Informe de síntesis de tecnologías sanitarias

El Instituto ECRI publicó en julio del 2012 un informe de síntesis sobre la hipotermia como terapia tras un ictus isquémico. Es 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 dónde se mencionaba la hipotermia como posible tratamiento, una revisión sistemática elaborada por la Colaboración Cochrane en 2008 sobre la disminución de la temperatura corporal como terapia para el ictus isquémico y hemorrágico y 7 estudios, de los cuales sólo uno³³ cumplía con los criterios de inclusión definidos en la presente revisión.

La hipotermia inducida no se menciona en las actuales guías sobre diagnóstico y tratamiento inicial del ictus. Sin embargo, la FDA ha aprobado el uso de dispositivos no invasivos e invasivos para la disminución de la temperatura o reducción de la fiebre si clínicamente está indicada. No obstante, según los autores, la 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.

Revisión sistemática

Lakhan *et al.*²⁹ han publicado en 2012 una revisión sistemática (límite temporal hasta mayo de 2011) con metaanálisis 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 cuasiexperimentales (con diseño pre-post), 4 estudios cuasiexperimentales con diseño paralelo y 4 ensayos clínicos. Sólo 4³²⁻³⁵ de ellos han sido seleccionados en la actual revisión al cumplir los criterios de inclusión definidos.

Se utilizó el listado de comprobación para revisiones sistemáticas de CASPe para valorar la calidad metodológica de la revisión. Según estos criterios, la calidad de este trabajo fue moderada (nivel de evidencia 1+). Se trató de un tema bien definido, con una estrategia de búsqueda en las bases de datos referenciales Medline/Pubmed así como en diferentes registros de ensayos clínicos y con resultados sobre mortalidad y severidad del episodio isquémico. No obstante, no se realizó un análisis explícito de la calidad de los artículos incluidos y el metaanálisis tuvo 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.

Los autores realizaron un metaanálisis para los resultados de severidad del ictus y mortalidad mediante la selección de 7 de los 8 estudios con diseño en grupos paralelos (uno excluido por no presentar los mismos resultados). Tras el análisis de los datos globales, no se encontraron 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 IC 95 %: 0,93 a 2,78).

En cuanto a la severidad clínica del ictus, la hipotermia no influyó en la puntuación NIHSS medida tras la intervención (diferencia de la media de la puntuación NIHSS - 0,17; IC 95 %: - 0,42 a 0,08; p=0,32). Este resultado, al no tener en cuenta la función neurológica basal, no valoró realmente la evolución neurológica del paciente. Además, la heterogeneidad e inconsistencia hallada entre los estudios (heterogeneidad $X^2=21,89$; p=0,001; Inconsistencia $I^2=73$ %) hacen que los resultados obtenidos tengan que ser interpretados con cautela.

Los autores señalaron que no encontraron pruebas concluyentes que apoyen el uso de la hipotermia terapéutica en pacientes con ictus en los hospitales. No obstante, debido al reducido tamaño muestral de los estudios incluidos, para dar recomendaciones sobre el manejo clínico se requeriría de ensayos clínicos que incluyeran un mayor número de participantes.

Artículos originales

De los 6 estudios seleccionados, 5 eran ensayos clínicos y 1 un estudio cuasi-experimental³⁵. Los principales objetivos fueron evaluar la eficacia y la seguridad de la hipotermia inducida sola o combinada con otros tratamientos farmacológicos o quirúrgicos indicados para el ictus isquémico.

En todos los casos se realizó un diseño en grupos paralelos, en los que la intervención utilizada como control fue un placebo en el estudio de Dippel *et al.*³¹, la fibrinólisis intravenosa en el trabajo de Hemmen *et al.*³², el tratamiento estándar^{30,33} o la craneotomía descompresiva^{34,35}. Tres de los 5 ensayos tuvieron carácter multicéntrico: el estudio de Hemmen *et al.*³² desarrollado en 5 instituciones de EEUU, el De Georgia *et al.*³³ con la participación de tres países (EEUU, Alemania y Austria) y el de Dippel *et al.*³¹ en 3 hospitales de Holanda.

Descripción de la población

La población incluida en los estudios localizados eran pacientes con ictus isquémico, con un tiempo transcurrido menor de 24 horas desde el inicio de los síntomas neurológicos 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.*³¹, donde se incluían pacientes con un deterioro neurológico leve, sobre todo los que constituían el grupo control. El territorio anterior fue la localización del infarto en cuatro estudios, no ofreciéndose información al respecto en los otros dos trabajos^{30,32}.

Los estudios analizados incluyeron entre 36 y 93 pacientes con edades comprendidas desde los 43 a los 85 años excepto en el estudio de Els *et al.*³⁴ con 25 pacientes y una edad media de 40±10 años. En 5 estudios la mayoría de los pacientes eran hombres, mientras que constituían solo el 47,5 % de los pacientes incluidos en el estudio de Bi *et al.*³⁰.

Los pacientes de 4 de los estudios seleccionados³⁰⁻³³ presentaban otras co-morbilidades en el momento del ictus, destacando el hábito tabáquico, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, patología cardíaca o vascular. En uno de ellos³² además había pacientes con patología renal, hepática, digestiva o pulmonar. Los criterios de exclusión quedaron detallados en todos los artículos menos en Els *et al.*³⁴ (Tabla 3).

| Tabla 3. Características de los artículos incluidos en el análisis | | | | | | | | | |
|--|----|--|--|--------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------|--|----------------------------------|
| Autor y año | N | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión | Ensayos clínicos | | | Población | | |
| | | | | Años (media±DE) | Sexo (%hombres) | NIHSS basal (media±DE) | Afectación | Características clínicas | |
| Bi 2011 ³⁰ | 93 | <ul style="list-style-type: none"> -No isquémico -Recuperación neurológica rápida -NIHSS>20 (hemisferio derecho) y >25 (hemisferio izquierdo) -Alcoholismo -Alteración hematológica o renal -Comorbilidad imposible de intervención -Cifras determinadas de TA -Embarazo -Epilepsia | <ul style="list-style-type: none"> -No isquémico -Recuperación neurológica rápida -NIHSS>20 (hemisferio derecho) y >25 (hemisferio izquierdo) -Alcoholismo -Alteración hematológica o renal -Comorbilidad imposible de intervención -Cifras determinadas de TA -Embarazo -Epilepsia | Hipotermia+rPA: 68,4±6,9 | 32,3 | Hipotermia+rPA: 11,4±2,8 | ND | Fumadores DM HTA Enfermedad coronaria Dislipemia | |
| | | | | rPA: 68,55±6,28 | 41,9 | rPA: 11±2,7 | | | Antiplaquetaria+ china: 10,8±2,7 |
| Dippel 2001 ³¹ | 75 | <ul style="list-style-type: none"> -T basal <36°C o >39°C -Toma de esteroides o AINES 3 días antes -Otra enfermedad severa -Déficit neurológico por ictus previo -Alteración renal o hepática -Alcohol -Alergia a AAS o Acetaminofen -Estado terminal -No firmar consentimiento | <ul style="list-style-type: none"> -T basal <36°C o >39°C -Toma de esteroides o AINES 3 días antes -Otra enfermedad severa -Déficit neurológico por ictus previo -Alteración renal o hepática -Alcohol -Alergia a AAS o Acetaminofen -Estado terminal -No firmar consentimiento | Acetaminofen: 069±1 | 46 | Acetaminofen: 8,8±5,6 | Territorio anterior | Fumadores DM HTA Enfermedad cardíaca AIT Dislipemia Enfermedad vascular periférica | |
| | | | | Acetaminofen: 74±1 | | 56 | | | Acetaminofen: 10±8,2 |

Tabla 3. Características de los artículos incluidos en el análisis. Continuación

| Autor y año | N | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión | Población | | | | | Características clínicas |
|--------------------------------------|----|--|--|---|-----------------|---|--|--|--------------------------|
| | | | | Años (media ±DE) | Sexo (%hombres) | NIHSS basal (media ± DE) | Afectación | Ensayos clínicos | |
| Hemmen 2010 ³² | 58 | 18-60 años NIHSS ≥7 Síntomas <6h | -Recuperación neurológica rápida -HIC -Alteración hematológica, renal o hepática -Hipotiroidismo -Estado terminal -Embarazo -Barreras anatómicas dificulten acceso cava -Intolerancia a meperidina o buspirona -Inhibidores de amino-oxidasas | Hipotermia + rPA: 68,9 ± 7,9 rPA: 62,3 ± 14,5 | 56,7 53,8 | Hipotermia + rPA: 14,3 ± 5 rPA: 13,7 ± 5,1 | ND | Fumadores DM HTA Enfermedad cardiaca FA AIT o ictus previo Dislipemia Patología renal, hepática, pulmonar o digestiva | |
| De Georgia 2004 ³³ | 40 | >18 años NIHSS 8-25 Síntomas <12h Zona anterior | -Recuperación neurológica rápida -mRS basal >2 -HIC -Alteración hematológica, renal o cardiaca -Estado terminal -Embarazo -Hemorragia o masa o aneurisma -Intolerancia a meperidina o buspirona -Inhibidores de amino-oxidasas -Sepsis reciente -Contraindicación de RM -Altura < 1,5m -Filtro cava inferior | Hipotermia + estándar: 60,9 ± 12,1 Estándar: 67,3 ± 12,5 | 72 27 | Hipotermia + estándar: 15,2 ± 4,4 Estándar: 14,6 ± 5,6 | Hemisferio derecho Gl: 61% GC: 43% | DM HTA Enfermedad cardiaca Dislipemia Enfermedad cerebrovascular Enfermedad vascular periférica | |

Tabla 3. Características de los artículos incluidos en el análisis. Continuación

| Autor y año | N | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión | Población | | | | Características clínicas |
|-------------------------------------|----|--|--|---|-----------------|--|--|--------------------------|
| | | | | Años (media ±DE) | Sexo (%hombres) | NIHSS basal (media ±DE) | Afectación | |
| Els 2006³⁴ | 25 | < 65 años NIHSS > 15-20* Supratentorial >2/hemisferio afectado en RM Karnofsky > 70 No demencia | ND | Ensayos clínicos | | | | ND |
| | | | | Hipotermia + Cirugía: 49 ± 12 Cirugía: 49 ± 6 | 50 69 | Hipotermia + Cirugía: 18 ± 2 Cirugía: 19 ± 2 | Territorio anterior | |
| Estudio cuasiexperimental | | | | | | | | |
| Georgiadis 2002³⁵ | 36 | NIHSS > 15 Cerebral anterior | -Enfermedad neurológica discapacitante -Estado terminal | Hipotermia: 56 (rango 50-63) Cirugía: 52 (rango 47-57) | 73 53 | Hipotermia: 20 (rango 18-22)* Cirugía: 17 (rango 16-18) | Territorio anterior GI: HD GC: HND | ND |

AIT: accidente isquémico transitorio; AINES: antiinflamatorio no esteroideo; Antiplaquetaria: tratamiento con agregación antiplaquetaria con AAS (ácido acetilsalicílico) o clopidogrel; China: medicina tradicional china; DM: diabetes mellitus; DWI/PWI: discordancia entre difusión/perfusión en una RM cerebral; FA: fibrilación auricular; HIC: hemorragia intracranial; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HD: hemisferio dominante afectado; HND: hemisferio no dominante afectado; HTA: hipertensión arterial; Karnofsky: escala para medir discapacidad funcional (0-100); mRS: escala modificada de Rankin mide dependencia (0-6); 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); RM: resonancia magnética; rPA: fibrinólisis con activador tisular del plasminógeno intravenoso; TA: tensión arterial; TC: Tomografía computarizada.

* Diferencia estadísticamente significativa del rango en el NIHSS basal en ambos grupos.

† Dosis alta de Acetaminofen 1000mg/4h.

‡ Dosis media de Acetaminofen 500mg/4h.

Puntuación NIHSS ≥ 15 en el caso de lesión de hemisferio derecho y > 20 en el caso de lesión en hemisferio izquierdo.

Descripción de la intervención

Hipotermia inducida

- Método externo: sólo Bi *et al.*³⁰ utilizaron este método, aplicando localmente frío en la cabeza mediante un sistema de refrigeración a 6°C que descendería la temperatura de tálamo y putamen a 32-34°C, mantenida durante 24 horas, seguida de la fase de recalentamiento sin aplicación de dispositivo alguno. A los pacientes de este grupo intervención se les administró tratamiento fibrinolítico con rtPA intravenoso.
- Método interno:
 - No invasivo: en el estudio Dippel *et al.*³¹ se administró acetaminofen a altas (1.000 mg/4h) y medias (500mg/4h) dosis en presentación supositorios durante 5 días.
 - Invasivo: utilizado en dos trabajos^{32,33} mediante enfriamiento endovascular con canalización de un catéter vía femoral para conseguir una temperatura de 33°C que se mantuvo durante 24 horas. Los dispositivos utilizados fueron *Celsius Control System*³² y *Reprive Endovascular Temperatura Management System*³³; la fase de recalentamiento de 12 horas de duración se produjo a una velocidad de entre 0,2 y 0,3°C/h hasta los 36,5°C.
- Métodos combinados: la hipotermia se consiguió con la combinación de métodos externos e internos invasivos en dos trabajos^{34,35}. Se utilizó enfriamiento externo para 2-12 pacientes con ventilador aire frío, manta³⁵ o dispositivo *thermo wrap* en combinación con infusión de suero salino y lavados vesicales fríos en Georgiadis *et al.*³⁵ La inducción endovascular fue aplicada a 7-10 pacientes empleando el dispositivo *CoolGard* en Georgiadis *et al.*³⁵ La temperatura diana fue de 33-35°C, mantenida durante un periodo de tiempo comprendido de 24-92 horas y con una fase de recalentamiento que osciló entre 25-34 horas a una velocidad de 1°C/8-24 horas.

Tratamiento control

- Fibrinólisis con rtPA intravenosa realizada en dos estudios^{30,32}.
- Agregación antiplaquetaria (AAS o clopidogrel) asociada a medicina china tradicional en Bi *et al.*³⁰.
- Placebo en Dippel *et al.*³¹.
- Tratamiento estándar del ictus en de Georgia *et al.*³³.

- Intervención quirúrgica con hemicraneotomía descompresiva como alternativa en dos de ellos^{34,35}.

Cointervención

Tan solo en dos estudios el grupo intervención únicamente recibió la hipotermia inducida (Dippel *et al.*³¹ y Georgiadis *et al.*³⁵) ya que en el resto, los pacientes recibieron además rtPA iv^{30,32}, tratamiento estándar³³ ó intervención quirúrgica³⁴. Además, se empleó meperidina y bupiriona así como manta de aire caliente en dos de los estudios^{32,33} para controlar y minimizar los temblores secundarios a la inducción de hipotermia (Tabla 4).

| Autor y Año | Hipotermia inducida | | | | Control (N) |
|--------------------------------------|--|-------------------|---------------|--|--|
| | Método de inducción (N) | Tº diana | Tiempo | Recalentamiento | |
| Bi 2011 ³⁰ | H. Externa+ rtPAiv (31) | 32-34°C | 24 horas | Sin dispositivo | -rtPAiv (31) -Antiplaquetaria + medicina china tradicional (31) |
| Dippel 2001 ³¹ | Acetaminofen (1000mg/4h) (26) Acetaminofen (500mg/4h) (25) | ND | 5 días | ND | Placebo (24) |
| Hemmen 2010 ³² | H. Endovascular (28) (24/28 con rtPA iv) | 33°C | 24 horas | 0,3°C/hora durante 12 horas hasta 36,5°C | rtPA iv (30) |
| De Georgia 2004 ³³ | H. Endovascular + estándar (18) | 33°C ^º | 24 horas | 0,2°C/hora | Estándar (22) |
| Els 2006 ³⁴ | Hipotermia* + Cirugía (12) -Externa (2) -Endovascular (10) | 35°C | 48 horas | 1°C/24 horas | Cirugía (13) |
| Georgiadis 2002 ³⁵ | Hipotermia * (19) -Externa (12) -Endovascular (7) | 33°C | 71 ± 21 horas | 1°C/8h durante 25-34 horas | Cirugía (17) |

Antiplaquetaria: tratamiento con agregación antiplaquetaria con AAS (ácido acetilsalicílico) o clopidogrel; Cirugía: Hemicraneotomía descompresiva; Estándar: tratamiento específico del ictus; H: hipotermia; ND: no descrito; rtPA iv: fibrinólisis con activador tisular del plasminógeno intravenoso.
* Se aplicó hipotermia por mecanismos externos e internos invasivos.

Descripción de las medidas de resultado

Eficacia

- Mortalidad: medido como el porcentaje de personas fallecidas, con respecto al total de pacientes a estudio que han tenido lugar bien a los 24 días³⁵, al mes^{31,33}, a los 3 meses^{30,32} o a los 6 meses³⁴. La medida promedio utilizada para la realización del metaanálisis fue el RR de muerte.
- Evolución del estado neurológico mediante estos tres parámetros:
 - La **escala NIHSS** empleada para la valoración de las funciones neurológicas básicas en la fase aguda del ictus isquémico, tanto al inicio como durante su evolución. La puntuación oscila entre 0 (sin déficit neurológico) hasta más de 20 (déficit grave).
 - La **escala Rankin modificada** (mRS) es una escala que valora, de forma global, el grado de discapacidad física tras un ictus. Se divide en 7 niveles desde 0 (sin síntomas) hasta 6 (muerte).
 - El **Barthel Index** (BI) evalúa la capacidad funcional para las actividades basales de la vida diaria (ABVD), valorando 10 áreas. Se puntúa de 0 (total dependencia) a 100 (total independencia).

Se definió como resultado favorable cuando la puntuación obtenida en las escalas fue: mRS (0-1)^{30,31}, NIHSS (0-1)³⁰ y BI (95-100)³⁰. Estos parámetros fueron medidos en diferentes momentos (desde el primer día hasta 6 meses) en los estudios localizados. Además, Bi *et al.*³⁰ ofrecieron estos resultados según el tiempo de instauración del ictus (<3h ó 3-6h) de los pacientes seleccionados.

- Tamaño de la difusión de la zona infartada: en De Georgia *et al.*³³ utilizaron la diferencia entre las imágenes de difusión (DWI) entre el 3º-5º día de algunos pacientes de los grupos del estudio para medir la eficacia.

Morbilidad

Además, en todos los estudios exceptuando en Bi *et al.*³⁰, se midieron una serie de factores relacionados con la morbilidad de los pacientes, destacando:

- Reducción de temperatura corporal tras 24 horas de instauración del tratamiento y temperatura tras el 5º día de tratamiento³¹.
- Porcentaje de pacientes que alcanzaron la temperatura diana en el grupo intervención³².

- Porcentaje de pacientes que fueron intubados³³.
- Estancia media de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos^{34,35}.
- Duración de ventilación mecánica que requirieron los pacientes^{34,35}.
- Dosis máxima de norepinefrina utilizada^{34,35}.
- Duración del tratamiento con norepinefrina³⁵.
- Incremento superior a 20 mmHg de la presión intracraneal³⁵ (Tabla 5).

Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de frecuencia (medias^{30,31,33,34}, medianas³⁵, desviación estándar^{30,31,33,34} y rango) y diferentes análisis estadísticos paramétricos y no paramétricos para comprobar la diferencia entre grupos (Chi-cuadrado^{30,34,35}, test de Student³⁵, ANOVA³⁰, Spearman³⁵, Fisher³², Mann-Whitney³⁵, Wilcoxon³²). Dos de los estudios^{31,32} presentaron los resultados mediante análisis por intención de tratar.

| Tabla 5. Medida de resultados de los estudios. | | | | | |
|--|----------------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Autor y año | Mortalidad (%) | Función neurológica | | | Morbilidad |
| | | Diferencia en la puntuación NIHSS con respecto a la basal | Escala mRS | Barthel Index | |
| Bi 2011 ³⁰ | 90 días | Media±DE a las 24horas % Resultado favorable* 90 días | % Resultado favorable* a 90 días | % Resultado favorable* a 90 días | ND |
| Dippel 2001 ³¹ | 30 días | ND | % Resultado favorable† a 30 días | ND | -Reducción media de T entre GI y GC tras 24h de tratamiento -T tras 5º día |
| Hemmen 2010 ³² | 90 días | Media±DE 24 horas-30días-90días | % con puntuación 0-1 a 90 días | ND | -% Pacientes con temperatura diana |
| De Georgia 2004 ³³ | 30 días | ND | ND | ND | -% Pacientes intubados |
| Els 2006 ³⁴ | 6 meses | Media±DE 6 meses | Media±DE 6 meses | Media±DE 6 meses | -Estancia en UCI (días) -VM (días) -Dosis máxima de NA (mg/h) |

Tabla 5. Medida de resultados de los estudios. Continuación

| Autor y año | Mortalidad (%) | Función neurológica | | | Morbilidad |
|-------------------------------|----------------|---|------------|---------------|---|
| | | Diferencia en la puntuación NIHSS con respecto a la basal | Escala mRS | Barthel Index | |
| Georgiadis 2002 ³⁵ | 24 días | ND | ND | ND | -Estancia en UCI (días) -VM (días) -Dosis máxima de NA (mg/h) -Duración tratamiento con NA (h) -% Pacientes con aumento de PIC>20mmHg |

GI: grupo intervención con Acetaminofen 1000mg/4h; GC: grupo control con placebo; NA: Noradrenalina o Norepinefrina, fármaco vasopresor usado habitualmente en hipotensión aguda o tras parada cardíaca; ND: no descrito; PIC: presión intracraneal; T: temperatura corporal; UCI: unidad cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.
* Resultado favorable definido como: NIHSS (0-1), mRS (0-1) y BI (95-100). Es medido también según tiempo instauración del ictus.
† Resultado favorable definido como mRS ≤2.

Descripción de la calidad de los estudios

La calidad de los ensayos clínicos según la escala de *Jadad*²⁶ fue buena (puntuación ≥3) y tan solo el estudio *Els et al.*³⁴ obtuvo una puntuación inferior a 3. Por lo general, los estudios tuvieron un bajo riesgo de sesgo, incluso cuando se evaluó el sesgo de realización. A pesar de la imposibilidad de cegar a sanitarios y pacientes, el riesgo de que los resultados estuvieran sesgados por la provisión desigual de la asistencia sanitaria fue bajo (Figura 1, Anexo 3). El nivel de evidencia de los estudios fue 1+.

Respecto a la validez interna:

- El método de aleatorización se especificó en 3 estudios³¹⁻³³, garantizando la ocultación de la secuencia de aleatorización.
- Existieron diferencias basales entre los grupos en 3 de los 5 estudios en cuanto al sexo (*De Georgia et al.*³³), edad (mayor en el grupo intervención en *Hemmen et al.*³²) y mejor función neurológica en el grupo control en el trabajo de *Dippel et al.*³¹. En el estudio de *Els et al.*³⁴ no se ofreció información al respecto.
- Solo en el estudio donde se comparó con placebo³¹ se realizó cegamiento tanto de los pacientes como de los clínicos. En el resto, aunque el cegamiento no fue posible, la atención sanitaria proporcionada a ambos grupos siguió un protocolo predefinido, disminuyendo así el riesgo de sesgo de realización. En uno de los estudios se realizó la evaluación ciega de los resultados³⁰. No

obstante, el riesgo de sesgo de detección sería bajo en todos los estudios debido a que los dos parámetros medidos no están sujetos a la subjetividad de los investigadores.

- El seguimiento de los pacientes se realizó a lo largo de los estudios, especificándose las pérdidas y las razones de las mismas en los dos estudios donde se produjeron^{31,33}. El porcentaje de perdidos fue de 2,5 % en de Georgia *et al.*³³ y del 22 % en Dippel *et al.*³¹ Los motivos de estas pérdidas fueron que los pacientes eran dados de alta antes de finalizar el estudio, murieron antes de la fecha prevista de seguimiento o por ser diagnosticados de otra patología. No obstante, los autores realizaron análisis por intención de tratar^{31,32}.

Respecto a la validez externa:

- El número de participantes fue bajo en la mayoría de ensayos (el mayor³⁰ con un tamaño muestral de 93 pacientes) lo que dificultó o limitó la extrapolación de los resultados. Solo en Dippel *et al.*³¹ se ofreció información sobre el cálculo del tamaño muestral.
- Todos los estudios especificaron unos criterios de inclusión y exclusión estrictos menos en Els *et al.*³⁴ donde la información respecto a los criterios de exclusión no fue aportada.
- Resultó complicado valorar el efecto de la hipotermia de forma aislada respecto a los resultados obtenidos ya que solo en un ensayo³¹, a los pacientes del grupo intervención sólo se les trató con acetaminofén para inducir la hipotermia. La diversidad de métodos de enfriamiento usados también dificultó la generalización de los resultados.

Figura 1. Valoración de riesgo de sesgos en base a las recomendaciones de la Colaboración Cochrane



Principales resultados

Mortalidad

La mortalidad acontecida en los diferentes estudios no fue estadísticamente diferente entre los grupos, oscilando entre el 4-47 % en el grupo intervención frente al 4-18,2 % en grupo control. Tan solo en el trabajo con diseño cuasi-experimental³⁵ hubo una mayor incidencia de defunciones significativamente mayor en el grupo intervención frente al grupo control (47,3 % vs. 12 %; $p < 0,02$).

Independientemente del método de inducción utilizado, hubo más muertes entre los pacientes del grupo intervención que en el grupo control en todos los estudios menos en Els *et al.*³⁴ (8 % vs. 15 %; $p > 0,05$). En el estudio con enfriamiento externo no invasivo³⁰ los porcentajes de mortalidad fueron 12,9 % vs. 9,7 %; $p = 0,433$; en el estudio con método interno no invasivo³¹ 16 % vs. 4 %; y en los dos estudios con inducción endovascular^{32,33} entre 21,4 % y 27,8 % vs. 16,7 % y 18,2 %; $p > 0,05$.

En el metaanálisis se incluyeron todos los estudios (5 ECA y 1 cuasi-experimental) que estimaron la incidencia de mortalidad en el grupo intervención y control. Para su análisis, se consideró en el estudio de Bi *et al.*³⁰ los dos grupos control como uno solo (62 pacientes que recibieron fibrinólisis o agregación antiplaquetaria asociada a medicina tradicional china). En Dippel *et al.*³¹ los dos grupos intervención fueron considerados como uno (51 pacientes que recibieron dosis altas o medias de acetaminofen); de esa forma, todos los estudios pasaron a tener un grupo intervención frente a un grupo control.

La prueba de X^2 para el contraste de hipótesis de homogeneidad entre los distintos estudios fue de 2,86, con 5 grados de libertad y una $p = 0,72$, mostrando homogeneidad (Anexo 4).

En el metaanálisis se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad entre los pacientes a los que se les aplicaba la hipotermia inducida con valores cercanos a la significación estadística (RR: 1,67; IC 95%: 0,95-2,91) (Tabla 6). El sentido del efecto no se modificó al eliminar cualquiera de los artículos en el análisis de sensibilidad (Figura 2).

En cuanto a la prueba de Egger y de Begg para valorar la posibilidad de sesgos de publicación, el resultado no fue significativo ($p > 0,7$) (Anexo 5).

| Tabla 6. Resultados del metaanálisis | | | | | | |
|--------------------------------------|------|-------------------------|----------------------|------|------------|----------|
| Estudios | Año | Hipotermia Muertes/N | Control Muertes/N | RR | IC (95%) | Peso (%) |
| Bi | 2011 | 4/31 | 5/62 | 1,60 | 0,46-5,54 | 20,2 |
| De Georgia | 2004 | 5/18 | 4/22 | 1,53 | 0,48-4,86 | 23,2 |
| Dippel | 2001 | 5/51 | 1/24 | 2,35 | 0,29-19,05 | 7,1 |
| Els | 2006 | 1/12 | 2/13 | 0,54 | 0,06-5,24 | 27,2 |
| Georgiadis | 2002 | 9/19 | 2/17 | 4,03 | 1,01-16,09 | 16,2 |
| Hemmen | 2010 | 6/28 | 5/30 | 1,29 | 0,44-3,75 | 6,0 |
| Meta-análisis | | 30/159 | 19/168 | 1,67 | 0,95-2,91 | 100 |

Heterogeneidad: $\chi^2 = 2,86$, $df=5$ ($p=0,72$); $I^2 = 0\%$

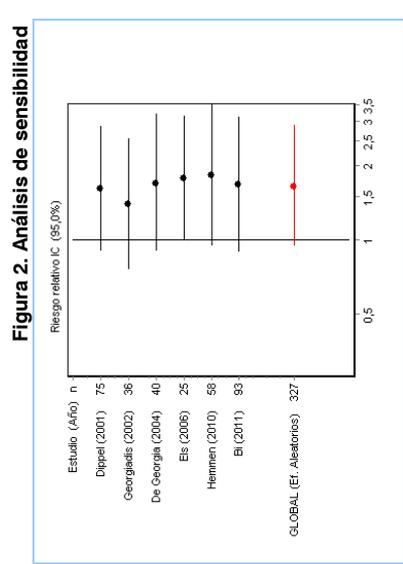
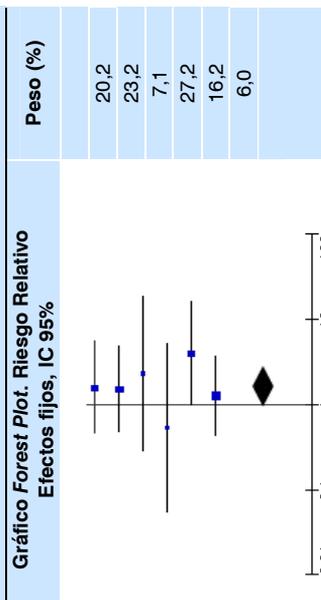


Figura 2. Análisis de sensibilidad

Función neurológica

En 3 de los 5 estudios^{31,33,34} que estudiaron la evolución de la función neurológica de los pacientes tras la intervención, no se encontraron diferencias entre los grupos intervención y control. En el resto de los estudios, los resultados fueron contradictorios, siendo la evolución en la puntuación de la escala NIHSS a las 24 horas mejor en el grupo tratado con hipotermia externa más rtPA comparado con pacientes tratados con agregación antiplaquetaria más medicina tradicional china³⁰ ($-4 \pm 0,6$ vs. $-1,5 \pm 0,4$; $p < 0,001$), mientras que en Hemmen *et al.*³², donde el grupo intervención fue tratado con meperidina (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 desaparecieron a los 30 y 90 días.

El único estudio³¹ que calculó un riesgo relativo mostró la no asociación entre el tratamiento con acetaminofén 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.*³³, la función se midió de forma indirecta determinando el porcentaje medio de crecimiento de la lesión mediante secuencias de difusión por RM (DWI) en 23 de los 40 pacientes incluidos en el estudio (GI $90 \% \pm 83,5$ frente a $108,4 \% \pm 142,4$ en el GC; $p > 0,05$). Se comparó también entre pacientes con una inducción de hipotermia adecuada ($n=8$) frente a los que no ($n=4$), no hallando, del mismo modo, diferencias significativas ($72,9 \pm 95,2 \%$ vs. $124,4 \pm 45,5 \%$; $p > 0,05$).

Morbilidad

De los diferentes parámetros para la evaluación de la morbilidad, tan solo se encontraron diferencias entre grupos en dos estudios^{33,35}. En De Georgia *et al.*³³ los pacientes tratados con hipotermia endovascular combinada con tratamiento estándar tuvieron que ser intubados con mayor frecuencia que los tratados solo con tratamiento estándar ($44,4 \%$ vs. $4,7 \%$; $p = 0,002$). En el otro estudio³⁵, la diferencia entre grupos estribó en una mayor dosis y duración de norepinefrina en los pacientes del grupo hipotermia [$1,4$ mg/h (rango: 0,8-2,5) durante 147 horas (rango: 122-176)] *versus* el grupo con hemicraneotomía descompresiva [$0,7$ mg/h (rango: 0,4-1,1) durante 108 horas (rango: 76-126)]; $p < 0,05$].

Tabla 7. Resultados de los estudios

| Autor y año | Grupos de estudio | Mortalidad (%) | Función neurológica | | | | | | Morbilidad | |
|--------------------------------------|----------------------------------|----------------|---------------------|-----|-------|-----------|---------|---------|------------|--|
| | | | Diferencia NIHSS | mRS | BI | NIHSS ≤ 1 | mRS ≤ 1 | BI ≥ 95 | | |
| Bi 2011 ³⁰ | 6,8 | 12,9 | -4±0,6* | | | | 44,4* | 48,1* | 55,6* | ND |
| | rPA | 9,7 | -4±0,5 | ND | ND | | 35,7 | 39,3 | 46,4 | |
| | Antiplaquetaria + medicina china | 6,5 | -1,5±0,4 | | | | 10,3 | 13,8 | 17,2 | |
| Dippel 2001 ³¹ | Acetaminofen 1000mg/4h | 4 | ND | ND | ND | | ND | 35 | ND | 0,3 (0-0,6) (95%CI) No diferencias de T al 5º día entre grupos |
| | Acetaminofen 500mg/4h | 16 | | | | | ND | 48 | ND | |
| | Placebo | 4 | | | | | ND | 52 | ND | |
| Hemmen 2010 ³² | Hipotermia | 21,4 | +3 (24h) | | | | | 18 | | 71,4% pacientes alcanzaron T diana |
| | | | -6 (90 d) | | | | | | | |
| | | | -8 (90 d) | ND | ND | ND | | | | |
| | rPA | 16,7 | -2,5 (24h)* | | | | | 24 | | |
| De Georgia 2004 ³³ | Hipotermia + estándar | 27,8 | ND | ND | | | | ND | | 44,4% pacientes intubados* 4,7% pacientes intubados |
| | Estándar | 18,2 | | | | | | | | |
| Els 2006 ³⁴ | Hipotermia + cirugía | 8 | -8 | 2±1 | 81±14 | | | ND | | 7±2 días en UCI 112 (73-156) días con VM 0,9 (0,5-1,4) mg/h NA 7±2 días en UCI 119 (84-163) días con VM 1,3 (0,7-2,7) mg/h NA 13 (9-17) días en UCI 9 (6-12) días con VM 1,4 (0,8-2,5) mg/h NA* 147 (122-176) horas con NA* 53% pacientes con aumento de PIC>20 mmHg |
| | Cirugía | 15 | -8 | 3±1 | 70±17 | | | ND | | |
| | Hipotermia | 47,3* | ND | ND | ND | | | ND | | |
| Georgiadis 2002 ³⁵ | Hipotermia | 12 | ND | ND | ND | | | ND | | 14 (11-18) días en UCI 9 (6-12) días con VM 0,7 (0,4-1,1) mg/h NA 108 (76-126) horas con NA 35% pacientes con aumento de PIC>20 mmHg |
| | Cirugía | | | | | | | | | |

d: días; h: horas; NA: Noradrenalina o Norepinefrina; ND: no descrito; PIC: presión intracraneal; T: temperatura corporal; UCI: unidad cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.
 Resultado favorable definido como: NIHSS (0-1), mRS (0-1) y BI (95-100). En Dippel *et al.* resultado favorable definido como mRS ≤2.
 *diferencias estadísticamente significativas (p<0,05).

Riegos y Seguridad

Los efectos adversos fueron descritos en todos los estudios, con un rango de frecuencia de 5,5-78 % en grupo intervención frente a 3,3-47 % en grupo control, con diferencias significativas entre grupos en cuanto a la neumonía y las alteraciones cardíacas y sanguíneas en los estudios que utilizaron métodos de inducción internos o combinados^{32,35}. La principal diferencia radicó en la neumonía (hipotermia endovascular y rtPA 25 % vs. rtPA 6,66 %; $p= 0,05$ e hipotermia combinada 78 % vs. cirugía 47 %), que además de ser el efecto adverso más frecuente en todos los estudios excepto en uno (Els *et al.*³⁴), causó la muerte en 4 pacientes. Del igual manera, la presencia de alteraciones cardíacas (bradicardia 58 % vs. 0 %; arritmia 42 % vs. 0 %) y sanguíneas (42 % vs. 0 %) sólo aparecieron en el grupo intervención³⁵.

Otra complicación a destacar por su gravedad e influencia sobre el pronóstico fue la hemorragia intracraneal, descrita en diferentes estudios^{30,32,33} con una frecuencia de 11-28,6 % frente a 6,4-22,5 % en grupo intervención y control respectivamente. Por otra parte, se describió un caso de hemorragia retroperitoneal³³ (éste paciente además recibió trombolisis intraarterial, AAS, clopidogrel y heparina) y 5 casos de trombosis venosa profunda^{32,33} relacionados directamente con la técnica empleada en la inducción de la hipotermia (Tabla 8).

| Autor y Año | Eventos adversos | Grupo Intervención (%) | Grupo Control (%) | p |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------|
| Bi 2011 ³⁰ | HIC | 22,5 | 6,4-22,5 [†] | >0,05 |
| | Otros* | 6,4 | 6,4-6,4 [†] | 0,69 |
| Dippel 2001 ³¹ | Alteración hepática | 23-24 [‡] | 33 | 0,62 |
| | Neumonía | 12-16 [‡] | 4 | >0,05 |
| | Otros sin especificar | 0-8 [‡] | 0 | 0,25 |
| Hemmen 2010 ³² | HIC | 28,6 | 20 | 0,75 |
| | Neumonía | 25 | 6,6 | 0,05 |
| | TVP | 14,3 | 3,3 | 0,15 |
| De Georgia 2002 ³³ | HIC | 11,1 | 0 | 0,19 |
| | Eventos cardíacos | 11,1 | 13,6 | 0,59 |
| | Neumonía | 11,1 | 9,1 | 0,61 |
| | EAP | 16,6 | 4,5 | 0,22 |
| | Eventos vasculares | 22,2 | 9,1 | 0,23 |
| | Eventos urinarios | 5,5 | 22,7 | 0,24 |
| | 2º Ictus | 0 | 4,5 | 0,70 |
| Els 2006 ³⁴ | Eventos cardíacos | 16,6 | 23,1 | 0,74 |
| | TEP | 0 | 7,7 | 0,74 |

Tabla 8. Efectos adversos de los estudios. Continuación

| Autor y Año | Eventos adversos | Grupo Intervención (%) | Grupo Control (%) | p |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|--------|
| Georgiadis 2002³⁵ | Neumonía | 78 | 47 | 0,04 |
| | Bradycardia | 58 | 0 | <0,001 |
| | Arritmia | 42 | 0 | <0,01 |
| | Eventos sanguíneos | 42 | 0 | <0,01 |
| | Hipo | 36,8 | 0 | <0,05 |
| | Hipokalemia | 26 | 0 | >0,05 |
| | Alteraciones hepáticas | 26 | 0 | >0,05 |
| | Hematoma subdural | 0 | 5,9 | >0,05 |
| | Trepanación | 0 | 5,9 | >0,05 |

EAP: edema agudo pulmón; HIC: hemorragia intracraneal; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

* otros eventos adversos que ocasionaron defunción bien por neumonía, tromboembolismo pulmonar, fallo cardiaco o ictus recurrente.

† comparación realizada con los dos grupos control: uno con fibrinólisis con rtPA iv y el otro consistía en agregación antiplaquetaria combinada con medicina tradicional china.

‡ comparación realizada con los dos grupos intervención consistentes en acetaminofen a alta (1000mg/4h) y media (500mg/4h) dosis.

Estudios en marcha

Se han encontrado los siguientes estudios en marcha:

- ***Prehospital COOLing 1 (PreCOOL 1) (NCT01669408)***: Ensayo clínico en fase II con asignación en paralelo. Intervención con infusión de cristaloides frío, cloruro potásico al 0,9% o Ringer. Número de participantes de 40. Fecha prevista de finalización en septiembre del 2013.
- ***Hypothermia in Acute Ischemic stroke- Surface Versus endovascular Cooling (HAIS-SE) (NCT01665885)***: Ensayo clínico en fase II con asignación en paralelo. Intervención con dispositivos *ZOLL Thermogard XP* y *Bard/Medivance Arctic Sun 5000*. Número de participantes de 60. Fecha prevista de finalización en noviembre del 2014. Se está reclutando a los participantes.
- ***Reperfusion With Cooling in Cerebral Acute ischemia II (NCT01728649)***: Ensayo clínico en fase II con asignación en paralelo. Intervención con hipotermia leve. Número de participantes de 80. Fecha prevista finalización en junio del 2015.

- ***The Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2/3 Trial (NCT01123161)***: Ensayo clínico en fase II-III con asignación en paralelo. Intervención con hipotermia o rtPA iv y normotermia. Número de participantes de 400. Fecha prevista de finalización en abril del 2013. Se está reclutando a los participantes.
- ***EUROHYP-1***: Ensayo clínico en fase III que evaluará la seguridad, eficacia e impacto económico de la hipotermia terapéutica tras un ictus isquémico. Estudio multicéntrico con un número de 1.500 participantes de 25 países.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

El Instituto ECRI⁹ aportó información sobre el coste de tres dispositivos para la inducción de la hipotermia: (cambio de divisa aplicado a 0,7626 a fecha 5/12/12).

- Medi-Therm III Hyper/Hypothermia System: 4.537 \$ (3.459,97 €)
 - RaprRound leg wrap: 25 \$ (19,06 €)
 - RaprRound vest: 51 \$ (38,89 €)
- Arctic Sun 2000 Temperature Management System: 31.802 \$ (24.252,65 €)
 - Calibration Test Unit: 1.995 \$ (1.521,41 €)
 - Extended Warranty: 1.995 \$ (1.521,41 €)
 - ArcticGel Universal Pad (case of 4): 1.100 \$ (838,87 €)
- ThermoGard XP Thermal Regulation Systems: 32.410 \$ (24.716,31 €)
 - Temperature Management System Startup Kit (10): 2.700 \$ (2.059,05 €)
 - Icy Catheter Kit (10): 6.975 \$ (5.319,23 €)

Estudios de evaluación económica

No se ha localizado ningún estudio de evaluación económica.

Discusión

El ictus es la primera causa de mortalidad de las mujeres, la segunda de los hombres y la primera causa de discapacidad y dependencia del adulto¹². 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 funcional¹⁹. El infarto cerebral se establece de forma progresiva en varias horas por lo que una actuación adecuada en esas primeras horas es fundamental para salvar el tejido cerebral.

El interés fundamental de la hipotermia inducida en pacientes que sufren un ictus isquémico agudo estriba en la acción neuroprotectora que produce, parece disminuir el volumen total de tejido infartado y aumentar el tiempo que tiene el cerebro para soportar la isquemia antes de que el daño tisular sea permanente¹.

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 metaanálisis realizado por Lakhan *et al.*²⁹, 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 significativas³⁵ y éstas, así mismo, fueron en contra del grupo intervención. 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 cirugía³⁴, estas diferencias desaparecieron. 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 caso³² a favor de la fibrinólisis con rtPA iv, y en el otro³⁰ a favor de la hipotermia en combinación con rtPA. En este último trabajo, el grupo control fue la agregación antiplaquetaria combinada con medicina tradicional china, no encontrándose 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.

Respecto a los diferentes parámetros que evaluaron la morbilidad, los pacientes con hipotermia tuvieron mayor probabilidad de ser intubados³² y un mayor requerimiento de norepinefrina³⁵. La frecuencia de eventos adversos fue mayor en el grupo intervención con diferencias en dos estudios^{32,35}. Estas diferencias se debieron a la neumonía^{32,35}, causante de 4 defunciones, y a distintos eventos que aparecieron sólo en grupo intervención³⁵ (eventos cardiacos, sanguíneos). Aunque la neumonía fue el efecto adverso más frecuente, los autores no atribuyeron de forma directa esta complicación a la hipotermia, lo que si ocurrió con la aparición de trombosis venosa profunda o hemorragia retroperitoneal, aunque estos dos efectos adversos fueron excepcionales.

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, cuando se combinaron estadísticamente los resultados de mortalidad, no se encontró heterogeneidad entre los estudios proporcionando robustez al resultado, que se mantuvo constante en el análisis de sensibilidad. Sin embargo, la validez externa fue deficiente debido al reducido tamaño muestral que condicionó unos amplios intervalos de confianza. Aún cuando se realizó la combinación estadística de los resultados de mortalidad, aumentando así el poder estadístico, los resultados continuaron siendo no significativos. A ello se le une la dificultad de generalización al contar con unos estrictos criterios de selección y la diversidad de métodos empleados para inducir la hipotermia.

Consecuencias e implicaciones prácticas

Cuando se habla de inducir la hipotermia es importante recordar primero, la heterogeneidad en los dispositivos existentes en el mercado, que conllevan una mayor o menor complejidad para un uso correcto, así como un coste económico importante para el sistema o centro sanitario que lo adquiera⁹.

En segundo lugar, se trata de un procedimiento que requiere de una infraestructura y unos recursos humanos y materiales para completar adecuadamente sus diferentes fases⁹. El procedimiento no finaliza con la obtención de la temperatura diana, siendo 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 porque conlleva una serie de efectos secundarios². Las complicaciones son mayores cuando la temperatura disminuye por debajo de los 32°C. Entre los más frecuentes destacan: los temblores (para generar calor), efectos cardiacos (al inicio taquicardia sinusal que pasa a bradicardia), hipovolemia, alteraciones electrolíticas,

hipotensión, hiperglucemia, alteración del sistema inmune o trastornos de la coagulación. Por todo ello, y aunque esta práctica si está indicada en otras patologías como la parada cardiaca o en la hipoxia neonatal^{36,37}, hasta el momento, en el ictus, las medidas para la reducción de la temperatura corporal se limitan a conseguir la normotermia, al contribuir la fiebre de forma negativa en la evolución y pronóstico del paciente.

A pesar de que los resultados disponibles hasta estos momentos no hayan sido prometedores, los autores insisten en la realización de nuevas estudios con mayor número de pacientes, destacando el desarrollo de dispositivos que permiten el enfriamiento local efectivo evitando las posibles complicaciones de una hipotermia general (p.e vía intranasal^{38,39}). Hasta el momento, y a la espera de futuras investigaciones, no se podría justificar su aplicación en la atención inmediata del ictus.

Referencias

1. Miñambres E, Holanda MS, Domínguez Artigas MJ, Rodríguez Borregán JC. Hipotermia terapéutica en pacientes neurocríticos. *Med Intensiva*. 2008;32:227-35.
2. Irigoyen MI, Yagüe A, Roldán J. Trayectoria clínica de hipotermia terapéutica posparada cardiaca. *Enferm Intensiva*. 2010;21:58-67.
3. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia, past, present and future. *CHEST*. 2008;133:1267-74.
4. Yenari M, Kitaqawa K, Lyden P, Pérez-Pinzón M. Metabolic downregulation: a key to successful neuroprotection? *Stroke*. 2008;39:2910-17.
5. 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(3):124-30.
6. Polderman K. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009;37 (Supl 7):S186-202.
7. Wainsztein N. Hipertermia e hipotermia en cuidados críticos. *Arch de Neurol, Neurocir y Neuropsiquiat*. 2008;9:43-57.
8. 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. URL:http://www.iecs.org.ar/iecs-visor-publicacion.php?cod_publicacion=1254&origen_publicacion=publicaciones. Acceso: 19-10-2012. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6Ctr8umuM>).
9. ECRI Institute. Therapeutic hypothermia for treating acute ischemic stroke [Internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2012. URL: <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx>. Acceso: 19-10-2012 (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6CtLvcjo>).
10. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:753-69.

11. Ribó M, Delgado-Mederos R. Trombolisis intraarterial y mecánica. En: Montaner J, editor. Tratamiento del ictus isquémico. Colección: Avances en patología neurovascular. 1º Edición. Barcelona; 2009. p. 89-95.
12. Serna-Candel C, López-Ibor L, Matías-Guiu J. Tratamiento endovascular del ictus agudo: un campo muy abierto que esta por iniciar. *Neurología*. 2010;25(5):273-8.
13. Ortega López Y, Llanos Méndez A. Trombectomía mecánica con dispositivo MERCI®: ictus isquémicos. Sevilla. AETSA; 2007.
14. Alonso-Pérez M. Innovación en el tratamiento de la estenosis carotídea. *Angiología*. 2009;61(Supl 1):S19-25.
15. Aleu Bonaut A. Nuevas técnicas de reperfusión y avances en tratamiento endovascular del ictus. Grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Neurología; 2012. URL:<http://www.ictussen.org/?q=node/334>. Acceso: 28-10-2012 (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6CtsYPPsM>).
16. Alcázar PP, García E, Fandiño E. Avances en neurorradiología intervencionista. *Radiología*. 2010;52(Supl 2):46-55.
17. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Stroke: National Clinical Guideline for Diagnosis and Initial Management of Acute Stroke and Transient Ischaemic Attack (TIA) [Internet]. London: Royal College of Physicians; 2008. URL:<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12018/41363/41363.pdf> Acceso: 28-10-2012. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6CyR9QQy3>).
18. Kollmar R, Schwab S. Ischaemic stroke: acute management, intensive care, and future perspectives. *B J of Anaesth*. 2007;99:95-101.
19. Jiménez MD, Lama C, Sanz R, editoras. Plan Andaluz de atención al ictus (2010-2014) [Internet]. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud; 2011. URL:<http://www.juntadeandalucia.es/servicios/planes/detalle/11765.html>. Acceso: 28-10-2012. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6CyXflBxu>).
20. Matías-Guiu J, coordinador. Estrategia en Ictus en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. URL:<http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf>. Acceso 20-10-2012. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6CyRcu3ZN>).

21. Alonso de Leciana M. Fisiopatología de la isquemia cerebral. En: Guía neurológica 8. Enfermedad cerebrovascular [Internet]. URL:<http://www.acnweb.org/guia/g8cap1.pdf>. Acceso: 28-10-2012. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6CuCwi40x9>).
22. Lacruz F, Herrera M, Bujanda M, Erro E, Gállego J. Clasificación del ictus. ANALES Sis San Navarra. 2000;23(Supl 3):59-65.
23. Díez-Tejedor E, Del Brutto O, Álvarez-Sabín J, Muñoz M, Abiusi G. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana de enfermedades cerebrovasculares. Rev Neurol. 2001;33:455-64.
24. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabin J. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Neurología; 2002. URL:<http://www.ictussen.org/?q=node/15>. Acceso: 16-11-2012. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6CyXO7TV3>).
25. Mérida-Rodrigo L, Poveda-Gómez F, Camafort-Babkowski M, Rivas-Ruiz F, Martín-Escalante MD, Quirós-López R, *et al.* Supervivencia a largo plazo del ictus isquémico. Rev Clin Esp. 2012;212:223-28.
26. 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. URL: www.cochrane-handbook.org. Acceso: 20-10-2012.
27. 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.
28. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General; 2005. URL: <http://www.redcaspe.org/drupal/?q=node/29>. Acceso:10-11-2012. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6Cyigl2MA>).
29. Lakhani S, Pamplona F. Application of mild therapeutic hypothermia on stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke Research and Treatment. 2012;2012:1-12

30. 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.
31. Dippel DWJ, van Breda E J, 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.
32. 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.
33. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, Davis SM, *et al.* Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID). A feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology.* 2004;63:312-17.
34. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J. Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21:79-85.
35. Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, Schwab S. Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke.* 2002;33:1584-88.
36. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Therapeutic hypothermia following cardiac arrest [Internet]. Londres: NICE; 2011. URL:<http://guidance.nice.org.uk/IPG386>. Acceso: 20-10-2012. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6CyYEi8bH>).
37. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury [Internet]. Londres: NICE; 2010. URL:<http://guidance.nice.org.uk/IPG347>. Acceso: 20-10-2012. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6CyYLDZS1>).
38. Abou-Chebl A, Sung G, Barbut D, Torbey M. Local brain temperature reduction through intranasal cooling with the RhinoChill device. Preliminary safety data in brain-injured patients. *Stroke.* 2011;42:2164-69.

39. EuroScan International Network. Rhinocill® Intranasal cooling device for therapeutic hypothermia after a cerebral ischaemic event [Internet]. Birmingham: EuroScan; 2012. URL:<http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/rhinocill-intranasal-cooling-device-for-protectiv/>. Acceso: 19-10-2012. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6CyY0291I>).

Anexos

Anexo 1: Estrategia de búsqueda en bases referenciales

MEDLINE

- #1. brain ischemia/ or brain infarction/ or brain ítem infacrctions/
or cerebral infarction/ or infarction/ or infarction, anterior
cerebral artery/ or infarction, middle cerebral artery/ or
infarction, posterior cerebral artery/ or hypoxia-ischemia,
brain/ or ischemic attack, transient/
- #2. exp stroke
- #3. or/1-2
- #4. ((brain or cereb*) and (isch?emia or infarction)),ti,ab
- #5. (stroke or cerebrovascular accident or ictus).ti,ab
- #6. (encephalopathy adj8 isch?emic).ti,ab
- #7. apoplexy.ti,ab
- #8. ((brain or cereb*) adj2 attack).ti,ab
- #9. or/4-8
- #10. 3 or 9
- #11. cryotherapy/ or hypothermia, induced/
- #12. ((hypotherm* or cool*) and (therap* or treatment).ti,ab
- #13. ((induc* or (therap* or treatment) adj2 hypotherm*).ti,ab
- #14. 11 or 12 or 13
- #15. ("ice bag" or accutrol or alsius or "arctic sun" or blanketrol
or "Celsius control system" or coolgard or
"cool line catheter" or criticool or "icy catheter" or innecool
or "intravascular temperature management" or plastipad or
rhinohill or thermogard or thermosuit).ti,ab
- #16. 14 or 15
- #17. 10 and 16
- #18. #limit 17 to (clinical trial, all o comparative study or
controlled clinical trial or evaluation studies or meta
analysis or multicenter study or randomized controlled trial)
- #19. limit 18 to humans
- #20. limit 19 to "all adult (19 plus years)"

EMBASE

- #1. 'brain infarction'/exp
- #2. 'cadasil'/exp OR 'migrainous infarction'/exp OR 'multiinfarct dementia'/exp
- #3. #1 NOT #2
- #4. 'cerebrovascular accident'/exp
- #5. 'transient ischemic attack'/exp
- #6. #3 OR # 4 OR #5
- #7. 'brain '/exp OR cereb* AND (infarction: ab,ti OR isch?emic:ab,ti) AND [embase]/lim
- #8. #6 OR #7
- #9. 'profound induced hypothermia'/exp OR 'induced hypothermia'/exp
- #10. hypotherm*.ab,ti OR cool*:ab,ti AND (therap*:ab,ti OR treatment.ab,ti) AND [embase]/lim
- #11. 'ice bag'.ab,ti OR accutrol:ab,ti OR alsius:ab,ti OR 'arctic sun': ab,ti OR blanketrol:ab,ti OR 'celsius control system':ab,ti OR coolgard:ab,ti OR'cool line catheter ':ab,ti OR criticool:ab,ti OR 'icy catheter':ab,ti OR innecool:ab,ti OR 'intravascular temperature management':ab,ti OR plastipad:ab,ti OR rhinochill:ab,ti OR thermogard:ab,ti OR thermosuit:ab,ti AND [embase]/lim
- #12. #9 OR #10 OR #11
- #13. #8 AND #12
- #14. #13 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic) '/de OR 'systematic review'/de)
- #15. #14 AND [humans]/lim AND [embase]/lim

WOK

- #1. TS= (brain infarction)
- #2. TS= (cerebrovascular accident)
- #3. TS= (transient ischemic attack)
- #4. #3 OR #2 OR #1
- #5. TS= (brain or cereb*) AND TS= (infarction or isch?emic)
- #6. #5 OR #4
- #7. TS= (induced hypothermia or profound induced hypothermia)
- #8. TS= (hypotherm* or cool*) AND TS= (therap* or treatment)
- #9. TS= (ice bag or accutrol or alsius or arctic sun or blanketrol or Celsius control system or icy catheter or innecool or intravascular temperature management or plastipad)

#10. #9 OR #8 OR #7

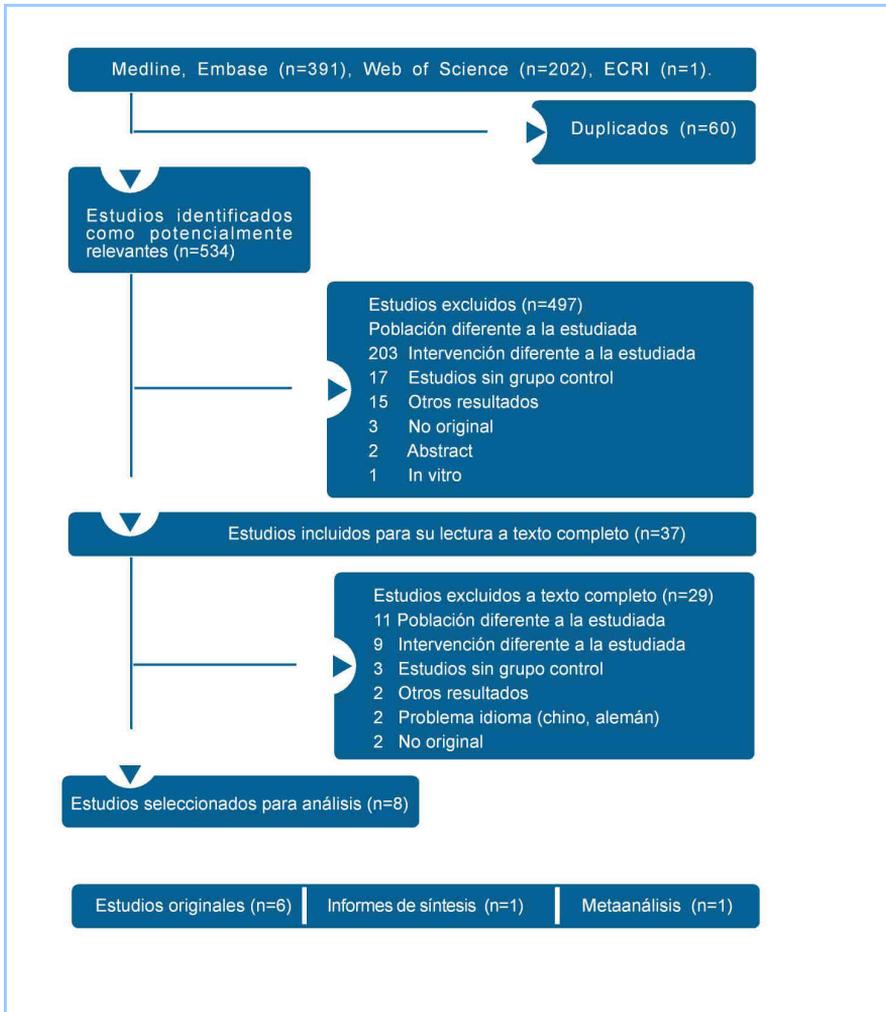
#11. #10 AND #6

#12. #TS= (newborn* or infant* or child* or teenager*)

#13. #11 NOT #12

#14. #11 NOT #12

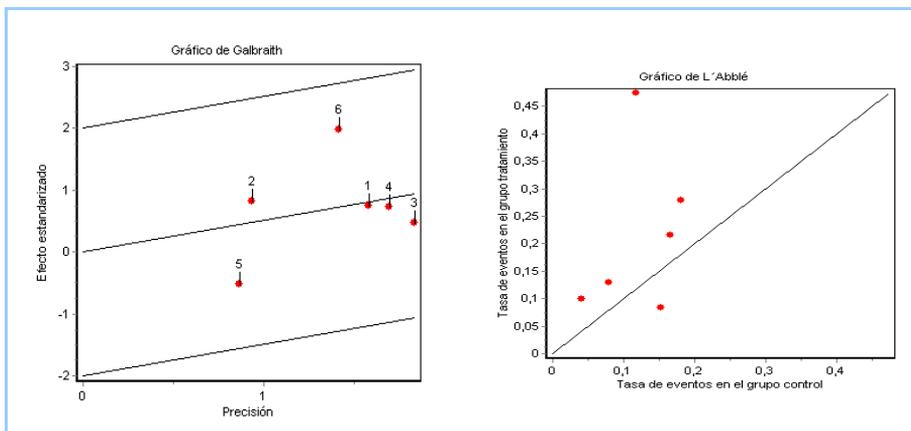
Anexo 2. Diagrama de flujo de selección de artículos



Anexo 3. Evaluación del riesgo de sesgo en base a las recomendaciones de la Colaboración Cochrane

| Criterios | Bi 2011³⁰ | Dippel 2001³¹ | Hemmen 2010³² | De Georgia 2004³³ | Eis 2006³⁴ |
|---|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Generación secuencia aleatoria | bajo | bajo | bajo | bajo | incierto |
| Ocultamiento de la asignación | alto | bajo | bajo | bajo | incierto |
| Cegamiento de personal y participantes | bajo | bajo | bajo | bajo | bajo |
| Cegamiento evaluación de resultados | bajo | bajo | bajo | bajo | bajo |
| Descripción de las pérdidas | bajo | bajo | bajo | bajo | bajo |
| Publicación selectiva de los resultados | bajo | bajo | bajo | bajo | bajo |

Anexo 4. Pruebas gráficas para determinar la heterogeneidad



Anexo 5. Pruebas gráficas para determinar el sesgo de publicación

