

EMPLEO DE HIPOTERMIA EN PACIENTES POST PARADA CARDIACA: BENEFICIOS

JHON FREDY BELLO CORDERO¹, DIEGO ORLANDO SALAZAR MARTÍNEZ²,
ANTONIO JOSE GIPIS SAAVEDRA³, JORDAN GONZALO LLERENA VELASTEGUÍ⁴,
WILLIAM RICARDO CÁRDENAS CORONADO⁵, DIANA CAROLINA CAICEDO SÁNCHEZ⁶,
MIGUEL ANGEL BETANCOURT MONTERO⁷, CRISTIAN JHOAN ROJAS AVILA⁸

Recibido para publicación: 22-03-2022 - Versión corregida: 30-08-2021 - Aprobado para publicación: 30-08-2022

Bello-Cordero J.F., Salazar-Martínez D.O., Gipis-Saavedra A.J., Llerena-Velasteguí J.G., Cardenas-Coronado W.R., Caicedo-Sanchez D.C., Betancourt-Montero M.A., Rojas-Avila C.J., **Empleo De Hipotermia En Pacientes Post Pa-rada Cardiaca: Beneficios.** *Arch Med (Manizales)*. 2022. 22(2):198-205. 10.30554/arch-med.22.2.4546.2022

Resumen

Antecedentes: la enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte en los Estados Unidos. Los ataques cardíacos también conocidos como paradas cardíacas ocurren cuando el corazón deja de latir repentinamente ocasionando el cese de suministro sanguíneo al cerebro. La intervención temprana es fundamental para prevenir la mortalidad. La Hipotermia Terapéutica, es una medida postparo cardíaco que tiene efectos neuro protectores comprobados en la isquemia cerebral global. **Metodología:** se realizó una revisión narrativa a través de diversas bases de datos de Enero de 2014 a Febrero de 2022; la búsqueda y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés. Se utilizaron como palabras clave: Hipotermia, parada cardíaca, beneficios. **Resultados:** uno de los problemas que se enfrenta ante una parada cardiorrespiratoria, es el posible daño cerebral hipoxico-isquémico. Los pacientes que se sometieron a hipotermia a 33°C presentan una mayor supervivencia y un mejor resultado neurológico. La fiebre es uno de los síntomas que se podría presentar en pacientes que entran en un paro cardíaco, provocando daños sistémicos y locales. **Conclusiones:** la presente revisión ofrece información actualizada y detallada sobre los efectos te-

1 Médico de urgencias, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud Bogotá-
<https://orcid.org/0000-0002-7840-9610>.

2 Médico de Urgencias, Universidad Central del Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-7769-3082> diorsama@gmail.com.

3 Especialista en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Universidad Tecnológica de Pereira
<https://orcid.org/0000-0002-6405-3895>

4 Médico general, Pontificia Universidad Católica del Ecuador <https://orcid.org/0000-0002-3876-1150>

5 Médico general, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A <https://orcid.org/0000-0002-6101-919X>

6 Médico general, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia – UPTC
<https://orcid.org/0000-0002-8312-322X>

7 Médico general, Universidad Libre, Cali <https://orcid.org/0000-0002-9533-6847>

8 Médico general, Fundación Universitaria Juan N Corpas <https://orcid.org/0000-0002-9276-3077>

rapéuticos de la hipotermia, al igual que brinda información de los posibles efectos al no aplicarla y al aplicarla.

Palabras claves: *Hipotermia, parada cardíaca, beneficios.*

Use of hypothermia in post cardiac arrest patients: benefits

Abstract

Background: *heart disease is the leading cause of death in the United States. Heart attacks (also known as myocardial infarctions) occur when part of the heart muscle does not receive adequate blood flow. Early intervention is essential to prevent mortality. Therapeutic Hypothermia has proven neuroprotective effects in global cerebral ischemia. Methodology:* *a narrative review was carried out through various databases from January 2014 to February 2022; the search and selection of articles was carried out in journals indexed in English. The following keywords were used: hypothermia, cardiac arrest, benefits. Results:* *one of the problems faced in a cardiorespiratory arrest is the possible hypoxic-ischemic brain damage. Patients who underwent hypothermia at 33°C have a longer survival and a better neurological outcome. Fever is one of the symptoms that could occur in patients who go into cardiac arrest, causing systemic and local damage. Conclusions:* *this review offers updated and detailed information on the therapeutic effects of hypothermia, as well as information on the possible effects of not applying it and applying it.*

Keywords: *Hypothermia, cardiac arrest, benefits.*

Introducción

La enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte en los Estados Unidos. Los ataques cardíacos también conocidos como paradas cardíacas ocurren cuando el corazón deja de latir repentinamente interrumpiendo el flujo sanguíneo al cerebro, siendo las principales contribuyentes a las enfermedades cardíacas, con un estimado de 750 000 que ocurren anualmente. [1,2]

La intervención temprana es fundamental para prevenir la mortalidad en caso de infarto [3] La identificación de los signos y síntomas de un ataque cardíaco por parte de los transeúntes, y la adopción de medidas inmediatas llamando a los servicios de emergencia, son cruciales para garantizar la recepción oportuna de la atención de emergencia y, por lo tanto,

mejorar las posibilidades de supervivencia. [4, 5, 6]

En la actualidad existen diferentes guías que brindan protocolos para la atención de pacientes postparo cardíaco, por lo que conviene saber otras medidas para así disminuir la mortalidad en estos pacientes. Una de las medidas que presenta mucha controversia es la hipotermia terapéutica, dado que algunas guías la recomiendan como eficaces y otras no. [7, 8, 9] La Hipotermia Terapéutica tiene efectos neuro protectores comprobados en la isquemia cerebral global. Las indicaciones para la inducción de hipotermia incluyen paro cardíaco y asfixia neonatal. Los dos métodos generales de hipotermia inducida son el enfriamiento superficial o el enfriamiento endovascular. La hipotermia debe inducirse lo antes posible para

lograr la máxima neuro protección y el efecto de bloqueo del edema. [9, 10]

El enfriamiento endovascular tiene el beneficio de un tiempo más corto para alcanzar la temperatura objetivo, pero la inserción del catéter requiere experiencia y capacitación, lo que puede ser una barrera para la disponibilidad generalizada. Aún no se ha determinado el método óptimo de enfriamiento, pero es necesario un enfoque multimodal para abordar las tres fases del enfriamiento: inducción, mantenimiento y recalentamiento. [9]

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión narrativa, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect, entre otras. La recopilación y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés de los años 2014 a 2022. Como palabras clave, se emplearon en las bases de datos según la metodología DeCS y MeSH los términos: Hipotermia; Parada cardíaca; Beneficios. En esta revisión se identificaron 142 publicaciones originales y de revisión relacionadas con la temática estudiada, de los cuales, 42 artículos cumplieron con los requisitos de inclusión especificados, tales como, artículos que estuvieran en un rango no menor al año 2014, que fueran artículos de texto completo y que informaran sobre los beneficios del empleo de la hipotermia en pacientes post parada cardíaca. Como criterios de exclusión se tuvo en cuenta que los artículos no contaran con información suficiente y que no presentaran el texto completo al momento de su revisión.

Resultados

Hipotermia en pacientes post parada cardíaca

Uno de los problemas que se enfrenta ante una parada cardiorespiratoria, es el posible daño cerebral hipoxico-isquémico. Como ya bien es sabido, una parada cardíaca representa

una ausencia de flujo sanguíneo a órganos muy susceptibles de daño mediado por isquemia; como es el caso del cerebro, por lo que las pautas internacionales recomiendan el control de la temperatura para así amortiguar estos posibles daños en pacientes en coma después de un paro cardíaco. [11, 12]

Antes de poder identificar o no los posibles efectos benéficos de la hipotermia en pacientes post parada cardíaca, conviene saber de dónde se saca la idea de que la hipotermia podría amortiguar estos daños, qué fue lo que dio pautas para identificar que esta sería otra medida terapéutica. (13)

La evidencia ha demostrado, a través de ensayos realizados en pacientes que se encontraban en estado postparo cardíaco cuya reanimación fue llevada a cabo en el ámbito extrahospitalario, por presunta causa cardíaca y ritmos iniciales de tipo desfibrilables, que aquellos que se sometieron a hipotermia de 33°C presentan una mayor supervivencia y un mejor desenlace desde el punto de vista neurológico [14, 15]. Un ensayo reciente en el que participaron pacientes que sufrieron un paro cardíaco con ritmo no desfibrilable mostró mejores resultados neurológicos con hipotermia dirigida a 33 °C que con normotermia dirigida a 37 °C. [16]

Pero además de que existen estudios que afirman el efecto benéfico de la hipotermia, pudimos identificar otros análisis de ensayos clínicos, los cuales indican que los ensayos disponibles tenían un alto riesgo de sesgo y errores aleatorios. Por lo que se podría decir, que la evidencia general es de certeza baja, sin embargo, a nivel de las guías, recomiendan encarecidamente el control de la temperatura con un objetivo térmico constante entre 32°C y 36°C. [17]

Fiebre asociada a un resultado neurológico desfavorable

En la Figura 1 podemos identificar los principales mecanismos fisiopatológicos por los

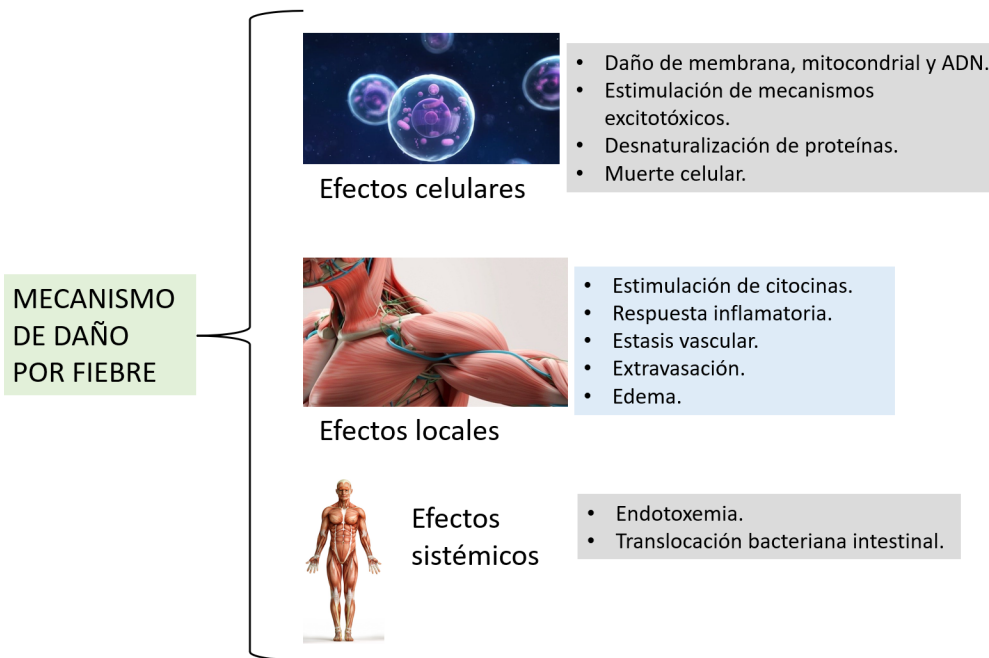


Figura 1.
Mecanismo de daño por fiebre después de un paro cardíaco.

Fuente: <https://www.npunto.es/revista/16/control-de-la-temperatura-tras-parada-cardiorrespiratoria>

cuales la fiebre puede producir una lesión cerebral asociada. [18, 19, 20, 21, 22]

La fiebre se ha propuesto como un factor de riesgo para un resultado neurológico desfavorable después de un paro cardíaco, aunque se desconoce si existe una relación causal y modificable.

Riesgos de la hipotermia sobre la salud

Como ya se ha explicado la terapia con hipotermia en pacientes post parada cardiaca podría tener efectos positivos, sin embargo, esta no presenta este mismo efecto en todas las personas, en algunas podría incluso tener efectos devastadores sobre la salud. En la tabla 1 podemos identificar los principales efectos colaterales que esta podría tener. [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31]

Como se implementa la hipotermia terapeutica

El tratamiento con Hipotermia terapéutica se puede dividir en 3 partes: inducción, mantenimiento y recalentamiento. [32] La inducción

se puede inducir fácil y económicamente con líquidos helados (30-40mL/kg de NaCl 0,9% periférico IV) en combinación con compresas frías refrigeradas tradicionales, colocadas en la ingle, axilas y cuello y cabeza. [33]

Debido a la disminución del metabolismo durante la hipotermia terapéutica, los volúmenes corrientes deben reducirse para evitar la hiperventilación. (34, 35) Por lo tanto, se requieren frecuentes análisis de gases en sangre, especialmente durante las fases de enfriamiento y recalentamiento, para lograr la normo ventilación deseada. También deben tenerse en cuenta los efectos prolongados del fármaco debido a la disminución del aclaramiento. (36)

En la inducción se debe apuntar a una temperatura corporal entre 32 y 34°C dentro de las primeras 6 horas. Durante el periodo de mantenimiento se debe preservar una temperatura corporal central durante 24 horas, aunque otras guías recomiendan un periodo de 12 a 36 horas. En el periodo de recalentamiento, se debe elevar la temperatura de forma controlada o pasiva a normotermia de 37°C, aumentando

TABLA 1. Efectos colaterales de la hipotermia sobre la salud

EFFECTOS	SÍNTESIS
Otro ritmo cardíaco anormal	Algunos informes de Electrocardiograma intraoperatorios obtenidos durante la oclusión circulatoria e hipotermia, describieron una disminución de la frecuencia cardíaca y una prolongación de los intervalos PR, QRS y QT. Las arritmias eran comunes y estaban relacionadas con la temperatura central. Durante la hipotermia leve, las arritmias más frecuentes fueron los ritmos auriculares ectópicos y los ritmos nodales. Se produjo una notable incidencia de fibrilación auricular por debajo de 30-32 °C.
Infección sanguínea grave (sepsis)	La evidencia disponible hasta la fecha, sugiere fuertemente una asociación entre la hipotermia terapéutica y el riesgo de neumonía y sepsis, mientras que no se observó un aumento en el riesgo general de infección. En aquellos pacientes con diagnóstico de shock séptico e insuficiencia respiratoria, la hipotermia afectó negativamente la duración del shock y el control inflamatorio.
La sangre es menos capaz de coagular	Los estudios in vitro informaron disfunción plaquetaria, trombocitopenia y coagulopatía en pacientes a los que se le implementó hipotermia terapéutica, aumentando la necesidad de transfusiones en estos pacientes por el riesgo de hemorragia.
Electrolitos y problemas metabólicos	La hipotermia indujo diuresis, junto con disfunción tubular y cambios de iones intracelulares, lo que resultó en una disminución de la concentración sérica de varios electrolitos, incluidos magnesio, potasio y fosfato. La hipomagnesemia puede causar vasoconstricción cerebral y coronaria y puede exacerbar la lesión por reperfusión. La hipopotasemia y la hipofosfatemia pueden causar taquiarritmias potencialmente mortales y debilidad de los músculos respiratorios que pueden aumentar el riesgo de infecciones respiratorias y la desconexión de la ventilación mecánica. La hipotermia provoca una disminución inicial de los niveles de potasio; sin embargo, la etapa final del paro cardíaco hipotérmico puede inducir hiperpotasemia debido a la lisis celular y la despolarización final.
Niveles elevados de azúcar en la sangre	Las alteraciones en la función metabólica durante la hipotermia terapéutica disminuyen la respuesta a la insulina y aumentan el riesgo de hiperglucemia.

Estos riesgos pueden variar según su edad y otros problemas de salud. [31]

Fuente: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-trastornos-temperatura-corporal-13108301>

0,25°C por hora o 0,5°C por hora durante 8 a 12 horas, evitando la hipertermia. [35]

Diferentes guías establecen criterios para implementar este enfoque terapéutico. En la tabla 2 podemos evidenciar las indicaciones y contraindicaciones para implementar esta técnica. [36, 37, 38, 39, 40]

TABLA 2. Indicaciones y contraindicaciones de la hipotermia terapéutica

Indicaciones	Contraindicaciones
Post paro cardíaco (cualquier causa)	Detención traumática
Retorno de la circulación espontánea < 30 minutos desde la llegada del equipo	Hemorragia activa (incluyendo intracraneal)
Tiempo < 6 horas desde el retorno de la circulación espontánea	Embarazo, cirugía mayor reciente, sepsis grave
El paciente está comatoso	
(Presión arterial media) PAM >= 65 mmHg	

Fuente: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912008000500004

Discusión

En el estudio de cohorte realizado por Paul et al, en el cual analizan a 26,183 pacientes resucitados con éxito posterior a un paro cardíaco intrahospitalario entre el 1 de marzo del 2002 y el 31 de diciembre de 2014, del cual 1568 recibieron manejo con hipotermia y otros 3714 no recibieron manejo con hipotermia terapéutica, llegando a la conclusión que el uso de hipotermia terapéutica en comparación con la atención habitual o con no usarla, se asoció con una menor probabilidad de supervivencia al alta hospitalaria y una menor probabilidad de supervivencia neurológica favorable. [38] En cambio un reporte de caso clínico, realizado por J. Clin et al, informa de un paciente de 30 años que desarrolló un paro cardíaco intrahospitalario con posterior retorno a la circulación espontánea después de reanimación cardiopulmonar prolongada que adicionalmente requirió angioplastia primaria, en el cual se instauró hipotermia terapéutica con medidas

locales por 24 horas para protección cerebral, observando que ésta presenta ventajas en el resultado neurológico del paciente. Además, en este estudio, motivan ~~para~~ a realizar dicha práctica. [41]

Otro estudio presentado por Sulagna et al, en el cual realizan un metaanálisis de ensayo clínico, en el cual demostraron la eficacia de la hipotermia terapéutica en la población adulta después de un paro cardíaco llegando a la conclusión de que la hipotermia no aporta ningún beneficio en la evolución neurológica, supervivencia al alta hospitalaria y supervivencia a largo plazo, incluso la incidencia de neumonía puede aumentar con el uso de hipotermia terapéutica. [42]

Muchos de estos estudios se contradicen, no llegando a una conclusión satisfactoria sobre la eficacia de la hipotermia terapéutica. Una fortaleza del estudio actual es la metodología implementada, con respecto a la búsqueda de la literatura, y pasos en la selección de artículos relevantes, evaluación de calidad y extracción de datos. Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones, que conviene tener en cuenta antes de llegar a una conclusión,

dentro de estas se encuentran la inclusión de estudios que podrían tener muchos sesgos o errores sistemático, sin llegar a una conclusión satisfactoria sobre el uso de la hipotermia terapéutica en pacientes post parada cardíaca, por lo que se necesitan más estudios para responder estos interrogantes.

Conclusión

Uno de los problemas que se enfrenta ante una parada cardiorrespiratoria, es el posible daño cerebral hipoxico-isquemico. Como ya bien es sabido, una parada cardíaca representa una ausencia de flujo sanguíneo a órganos muy susceptibles de daño mediado por isquemia, como es el caso del cerebro, por lo que las pautas internacionales recomiendan el control de la temperatura para así amortiguar estos posibles daños en pacientes en coma después de un paro cardíaco.

La evidencia sigue siendo contradictoria al recomendar o no el uso de la hipotermia como una medida postparo cardíaco que busca impactar en el desenlace neurológico de estos pacientes, por lo que se requieren más estudios para favorecer o no su uso rutinario.

Referencias bibliográficas

1. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Arias E. **Mortality in the United States, 2015. NCHS data brief, no. 267. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Health Statistics; 2016.**
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al.; **American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2017;135:e146–603. 10.1161/CIR.0000000000000485.**
3. Patel A, Fang J, Gillespie C, Odom E, Luncheon C, Ayala C. **Awareness of heart attack signs and symptoms and calling 9-1-1 among U.S. adults. J Am Coll Cardiol 2018;71:808–9. 10.1016/j.jacc.2017.10.104.**
4. National Center for Health Statistics. **National Health Interview Survey, survey description, 2015. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Health Statistics; 2016.**
5. Healthy People 2020. **Increase the proportion of adults aged 20 years and older who are aware of the early warning symptoms and signs of a heart attack. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014.**
6. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J., IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. **Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. Clin Chem. 2017 Jan;63(1):73-81.**

7. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M. **American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association.** *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e67-e492.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Mickley H, Crea F, Van de Werf F, Bucciarelli-Ducci C, Katus HA, Pinto FJ, Antman EM, Hamm CW, De Caterina R, Januzzi JL, Apple FS, Alonso Garcia MA, Underwood SR, Canty JM, Lyon AR, Devereaux PJ, Zamorano JL, Lindahl B, Weintraub WS, Newby LK, Virmani R, Vranckx P, Cutlip D, Gibbons RJ, Smith SC, Atar D, Luepker RV, Robertson RM, Bonow RO, Steg PG, O'Gara PT, Fox KAA. **[Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)].** *Kardiol Pol*. 2018;76(10):1383-1415.
9. S. Ying, Z. Zi, F. Bin, L. Guang. **Neuroprotection by Therapeutic Hypothermia.** *Front Neurosci*. 2019; 13: 586. doi: 10.3389/fnins.2019.00586
10. D. Josef, C. Tobias, L. Gisela. **Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. The new england journal of medicine.** Jun 17. 2021. 384:2283-2294 DOI: 10.1056/NEJMoa2100591
11. N. Chris. **Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Life in the Fastlane.** Nov 3, 2020
12. B. Olivares, M. Rivadeneira, T. Seoane. **Therapeutic hypothermia after resuscitated cardiac arrest: benefits in survival and neurological outcome.** *European Heart Journal*, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.1550, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.1550>
13. J. Baptiste, M. Ferhat, **Therapeutic hypothermia after nonshockable cardiac arrest: the HYPERION multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, superiority trial.** *BMC*, Part of springer nature. March 7 2015.
14. H. Siew, C. Enoch, C. Benjamin, **Therapeutic temperature management (TTM): post-resuscitation care for adult cardiac arrest, with recommendations from the National TTM Workgroup.** *Singapore Med J* 2017; 58(7): 408-410 doi: 10.11622/smedj.2017067
15. P. Alexander, M. Sarah, **The evolution of hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: a history in the making.** *New york academy of sciences*. 1507 (2022). doi: 10.1111/nyas.14676.
16. L. Aldo. C. Aaron, P. Gabriel. **Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A systematic review/meta-analysis exploring the impact of expanded criteria and targeted temperature.** *Resuscitation*. 2016 Nov;108:102-110. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.07.238
17. B. Jiri, A. David, V. Jiri, H. Jakub, V. Josef. **History and current use of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest.** *Arch Med Sci*. 2016 Oct 1; 12(5): 1135–1141. doi: 10.5114/aoms.2016.61917
18. J. Edward, H. Sameer, C. Mike, F. Lui. **The pathophysiological basis and consequences of fever.** *Crit Care*. 2016; 20: 200. doi: 10.1186/s13054-016-1375-5
19. J. Edward, C. Mike, **The neurological and cognitive consequences of hyperthermia.** *Crit Care*. 2016; 20: 199. doi: 10.1186/s13054-016-1376-4
20. Angilletta MJ, Youngblood JP, Neel LK, VandenBrooks JM. **The neuroscience of adaptive thermoregulation.** *Neurosci Lett*. 2019 Jan 23;692:127-136.
21. Cavaillon JM. **Exotoxins and endotoxins: Inducers of inflammatory cytokines.** *Toxicon*. 2018 Jul;149:45-53.
22. Prajitha N, Athira SS, Mohanan PV. **Pyrogens, a polypeptide produces fever by metabolic changes in hypothalamus: Mechanisms and detections.** *Immunol Lett*. 2018 Dec;204:38-46.
23. M. Martik, S. Paiullah, R. Manimala. **Severe Hypothermia Causing Ventricular Arrhythmia in Organophosphorus Poisoning.** *Indian J Crit Care Med*. 2017 Feb; 21(2): 99–101. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_443_16
24. S. Pablo, L. Esteban, P. Laura. **Electrocardiographic changes during induced therapeutic hypothermia in comatose survivors after cardiac arrest.** *World J Cardiol*. 2015 Jul 26; 7(7): 423–430. doi: 10.4330/wjc.v7.i7.423
25. S. Theis, E. Maria, B. Morten. **Induced Hypothermia in Patients with Septic Shock and Ventilator-demanding Respiratory Failure.** *Open Forum Infect Dis*. 2017 Fall; 4(Suppl 1): S30. doi: 10.1093/ofid/ofx162.073
26. S. Theis, E. Maria, B. Morten, T. Katrin. **Induced hypothermia in patients with septic shock and respiratory failure (CASS): a randomised, controlled, open-label trial.** *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):183-192. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30004-3. Epub 2018 Jan 8.
27. G. Marjolein, R. Malcolm, K. Rainer, H. Philip, **Therapeutic hypothermia and the risk of infection: a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care Med*. 2014 Feb;42(2):231-42. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a276e8.

28. R. Zoltan, G. Andras. Fever, hypothermia, and mortality in sepsis. *Temperature (Austin)*. 2019; 6(2): 101–103. doi: 10.1080/23328940.2018.1516100
29. H. Toru, K. Yasuhiro, Y. Susumu. **Therapeutic hypothermia in patients with coagulopathy following severe traumatic brain injury**. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017; 25: 120. doi: 10.1186/s13049-017-0465-y
30. B. Sarah, B. Marc, V. Damien, P. Mathieu. **The impact of hypothermia on serum potassium concentration: A systematic review**. *Resuscitation*. 2017 Sep;118:35-42. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.07.003.
31. A. Allison, A. megan, M. Paul, E. Kevin. **Evaluation of glucose management during therapeutic hypothermia at a Tertiary Academic Medical Center**. *Resuscitation*. 2015 Apr;89:64-9. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.01.002. Epub 2015 Jan 17.
32. S. Hassan, R. Farzad, S. Saeid, E.J. Samad. **Hypothermia After Cardiac Arrest as a Novel Approach to Increase Survival in Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation: A Review**. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Jul; 16(7): e17497. doi: 10.5812/ircmj.17497
33. B. Wulfran, L. Jean, D. Flerence, C. Alain. **Targeted temperature management after cardiac arrest: the longer, the better?**. *J Thorac Dis*. 2018 Jan; 10(1): 49–51. doi: 10.21037/jtd.2017.12.13
34. Vaity C, Al-Subaie N, Cecconi M. **Cooling techniques for targeted temperature management post-cardiac arrest**. *Crit Care*. 2015 Mar 16;19:103.
35. Y. po, W. Ling, C. Yi. **Usefulness of Therapeutic Hypothermia to Improve Survival in Out-of-Hospital Cardiac Arrest**. *Acta Cardiol Sin*. 2019 Jul; 35(4): 394–401. doi: 10.6515/ACS.201907_35(4).20190113^a
36. J. Timothy, H. Brian, E. William. **Comparative Effectiveness of Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insight from a Large Data Registry**. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2014 Mar 1; 4(1): 21–31. doi: 10.1089/ther.2013.0018
37. K. Admire, J. Matthias, P. Michael. **Postcardiac arrest temperature management: infectious risks**. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Oct;20(5):507-15. doi: 10.1097/MCC.000000000000125.
38. S. Paul, A. Robert, T. Yuanyuan. **Association Between Therapeutic Hypothermia and Survival After In-Hospital Cardiac Arrest**. *JAMA*. 2016 Oct 4; 316(13): 1375–1382. doi: 10.1001/jama.2016.14380
39. K. Francis, E. Paco, N. Graham. **What is the Utility of Hypothermia for neuroprotection after OUT-OF-HOSPITAL Cardiac Arrest?**. *Stroke*. 2015 Feb; 46(2): 592–597. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006975
40. S. Michael, C. Jon, State-of-the-art considerations in post-arrest care. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020 Apr; 1(2): 107–116. doi: 10.1002/emp2.12022
41. R. Gautam, Y. Sankalp, G. Nitin. **Therapeutic Hypothermia after Prolonged Cardiac Arrest: Case Report with Review of Literature**. *J Clin Diagn Res*. 2015 Sep; 9(9): OD01–OD02. doi: 10.7860/JCDR/2015/14918.6491
42. B. Sulagna, K. Dalim, M. Souvik. **Therapeutic hypothermia after cardiac arrest is not associated with favorable neurological outcome: a meta-analysis**. *J Clin Anesth*. 2016 Sep;33:225-32. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.03.001.

