

Artículo original

Índice biespectral y tasa de supresión tras parada cardiaca: ¿son útiles para individualizar planes de escalada terapéutica?



Emilio Arbas-Redondo^{a,*}, Sandra O. Rosillo-Rodríguez^{b,c}, Carlos Merino-Argos^a, Irene Marco-Clement^a, Laura Rodríguez-Sotelo^a, Luis A. Martínez-Marín^a, Lorena Martín-Polo^a, Andrea Vélez-Salas^a, Juan Caro-Codón^{b,c}, Daniel García-Arribas^b, Eduardo Armada-Romero^{b,c} y Esteban López-De-Sa^{b,c}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Unidad de Cuidados Agudos Cardiovasculares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 18 de noviembre de 2021

Aceptado el 15 de marzo de 2022

On-line el 15 de junio de 2022

Palabras clave:

Parada cardiorrespiratoria
Síndrome de paro postcardiaco
Hipotermia inducida
Monitores de consciencia
Índice biespectral
Tasa de supresión
Pronóstico neurológico

RESUMEN

Introducción y objetivos: La disfunción miocárdica contribuye a la mortalidad precoz (24-72 horas) de los supervivientes de parada cardiaca (PC). Actualmente, la decisión de implantar un dispositivo de soporte circulatorio en este contexto se toma con información limitada acerca del potencial de recuperación neurológica (PRN) del paciente, lo que en muchas ocasiones termina en infratratamiento. Por tanto, requerimos de herramientas accesibles y fiables que añadan información sobre el PRN y ayuden a establecer planes individualizados de escalada terapéutica.

Métodos: Se recogieron valores de índice biespectral (BIS) y tasa de supresión (TS) en supervivientes de una PC sometidos a control de la temperatura corporal. La función neurológica se evaluó con la escala Cerebral Performance Category (CPC).

Resultados: Se incluyeron 340 pacientes. En la primera evaluación neurológica completa, 211 (62,1%) alcanzaron buen pronóstico (CPC 1-2). Los valores de BIS fueron significativamente mayores y los de TS menores, en pacientes con CPC 1-2. Un BIS promedio > 26 en las primeras 12 horas predijo buena evolución neurológica (sensibilidad 89,5%; especificidad 75,8%; AUC = 0,869), mientras que una TS promedio > 24 en las primeras 12 horas predijo mala evolución o CPC 3-5 (sensibilidad 91,5%; especificidad 81,8%; AUC = 0,906). Los valores horarios de BIS/TS mostraron buena capacidad predictiva (AUC > 0,85) desde la 2.^a hora para TS y 4.^a para BIS.

Conclusiones: El BIS/TS permiten estimar el PRN tras una PC. Este hallazgo puede contribuir a crear conciencia con respecto a evitar la limitación de escalada terapéutica en pacientes potencialmente recuperables.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Bispectral index and suppression ratio after cardiac arrest: are they useful as bedside tools for rational treatment escalation plans?

ABSTRACT

Introduction and objectives: Myocardial dysfunction contributes to early mortality (24-72 hours) among survivors of a cardiac arrest (CA). The benefits of mechanical support in refractory shock should be balanced against the patient's potential for neurological recovery. To date, these early treatment decisions have been taken based on limited information leading mainly to undertreatment. Therefore, there is a need for early, reliable, accessible, and simple tools that offer information on the possibilities of neurological improvement.

Methods: We collected data from bispectral index (BIS) and suppression ratio (SR) monitoring of adult comatose survivors of CA managed with targeted temperature management (TTM). Neurological status was assessed according to the Cerebral Performance Category (CPC) scale.

Results: We included 340 patients. At the first full neurological evaluation, 211 patients (62.1%) achieved good outcome or CPC 1-2. Mean BIS values were significantly higher and median SR lower in patients with CPC 1-2. An average BIS > 26 during first 12 hours of TTM predicted good outcome with 89.5% sensitivity and 75.8% specificity (AUC of 0.869), while average SR values > 24 during the first 12 hours of TTM predicted poor outcome (CPC 3-5) with 91.5% sensitivity and 81.8% specificity (AUC, 0.906). Hourly BIS and SR values exhibited good predictive performance (AUC > 0.85), as soon as hour 2 for SR and hour 4 for BIS.

Keywords:

Cardiac arrest
Post-cardiac arrest syndrome
Hypothermia induced
Consciousness monitors
Bispectral index
Suppression ratio
Neurological prognostication

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: e.arbasredondo@gmail.com (E. Arbas-Redondo).

Conclusions: BIS/SR are associated with patients' potential for neurological recovery after CA. This finding could help to create awareness of the possibility of a better outcome in patients who might otherwise be wrongly considered as nonviable and to establish personalized treatment escalation plans.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

BIS: índice bispectral
 CPC: cerebral performance category
 CTC: control de la temperatura corporal
 PC: parada cardiorrespiratoria
 RCE: recuperación de la circulación espontánea
 TS: tasa de supresión

INTRODUCCIÓN

A pesar de los considerables esfuerzos para mejorar la respuesta de los supervivientes a una parada cardiorrespiratoria (PC), tales como aumentar la concienciación de la población, mejorar la calidad y el momento de las maniobras iniciales de reanimación e implementar un control de la temperatura corporal, la mortalidad de los pacientes ingresados tras una reanimación satisfactoria sigue siendo muy alta y se debe principalmente a una encefalopatía hipóxico-isquémica grave.

Otro factor importante que contribuye a una baja tasa de supervivencia de los pacientes que han sufrido una PC es la disfunción miocárdica posterior a la parada cardíaca^{1–5}. Esta entidad clínica se ha definido como una disfunción generalizada y transitoria que empieza inmediatamente después de la PC, es máxima a las 7–8 h de recuperarse la circulación espontánea (RCE) y remite por completo en las 48–72 h siguientes. Cuando se establece, puede inducir un colapso circulatorio que requiere reconocimiento inmediato y a veces asistencia mecánica avanzada^{2,6,7}. Por consiguiente, los médicos se enfrentan a decisiones que tienen que ver con la escalada terapéutica, que se debería sopesar con el potencial de recuperación neurológica (PRN) del paciente, que a su vez se basa en información más bien escasa. Así pues, según los factores tradicionales de predicción de la supervivencia tras una PC (ritmo inicial, pH o tiempo transcurrido hasta la RCE) y la exploración física, los pacientes se clasifican en una categoría de PRN buena o mala, y a muchos de ellos se les niega de manera inconsciente la posibilidad de un tratamiento avanzado. Es entonces cuando los instrumentos más accesibles y fiables adquieren importancia, ya que podrían añadir datos objetivos para los planes de escalada terapéutica individualizados.

La guía vigente recomienda un enfoque multimodal para el pronóstico neurológico que incluye exploración física diaria, biomarcadores (enolasa neuronal específica, S-100), técnicas de diagnóstico por la imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética) y pruebas neurofisiológicas como el electroencefalograma (EEG) o los potenciales somatosensitivos evocados. Dicha estrategia implica un retraso de 72 h, además de otros inconvenientes, como escasa disponibilidad y necesidad de personal especializado^{2,8–10}.

El índice bispectral (BIS) es un sistema clínico multicanal y de fácil uso que utiliza electrodos en las regiones frontal y temporal para registrar las señales del EEG subyacente y del electromiograma (EMG) del cuero cabelludo. A continuación, un algoritmo patentado y concebido clínicamente transforma las

señales obtenidas en tiempo real en un índice entre 0 (EEG isoeléctrico) y 100 (conciencia plena). En la pantalla principal también aparece otro parámetro, la tasa de supresión (TS), que estima el porcentaje de tiempo de señal isoeléctrica o suprimida del EEG^{11,12}. El BIS se utilizó por primera vez como método para monitorizar la profundidad anestésica^{13,14}, pero su accesibilidad lo ha introducido progresivamente en el campo de los cuidados posteriores a la reanimación. En muchos estudios se ha establecido una relación entre la monitorización por BIS y los resultados neurológicos de los pacientes que han sufrido una PC. No obstante, los datos sobre los métodos, los valores límite de referencia y el momento adecuado siguen siendo pocos^{15–22}.

Así pues, se intentó evaluar la utilidad de recurrir temprano al BIS y la TS para predecir el PRN de los pacientes en una población de supervivientes a una PC sometidos a control de la temperatura corporal. También se quiso identificar el margen de tiempo en que los valores predictivos del BIS y la TS son máximos.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Este estudio retrospectivo observacional evaluó a todos los adultos (edad ≥ 18 años) comatosos supervivientes a una PC ingresados consecutivamente en la unidad de críticos y agudos cardiovasculares (UCyAC) de un centro especializado entre diciembre de 2011 y octubre de 2020. El protocolo del estudio se llevó a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética sobre investigaciones clínicas local (PI-4756).

Cuidados tras la reanimación

Siguiendo el protocolo de cuidados tras la reanimación, tras el ingreso en la UCyAC se inició de manera urgente el control de la temperatura corporal, que se llevó a cabo con el dispositivo intravascular de control de la temperatura de ZOLL (IVTM, Estados Unidos), con un catéter endovascular seleccionado en función de las medidas del paciente. Las mediciones de la temperatura se obtuvieron de manera continua por medio de una sonda vesical. El enfriamiento se fijó a la velocidad máxima para alcanzar la temperatura deseada (32–34 °C), que seleccionó el médico tratante o se asignó dentro de un ensayo clínico aleatorizado (NCT01155622 o NCT02035839), y se mantuvo durante por lo menos 24 h. A continuación, se volvió a calentar a una velocidad de 0,1–0,3 °C/h para alcanzar los 36,5 °C. Esta temperatura se mantuvo durante 72 h tras la RCE. Se intubó a todos los pacientes y se les proporcionó ventilación mecánica.

Cuando los pacientes llegaban al hospital, se los sometía a una evaluación inicial sistemática y tratamiento. Tras evaluar su estado neurológico inicial, se les inducía sedación, inicialmente mediante la administración intravenosa de midazolam (bolo de 5–10 mg seguido de infusión a 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) y remifentanilo (0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Para evitar que tiritaran y minimizar la interferencia entre el EMG y los valores del BIS, se indujo parálisis muscular mediante la administración intravenosa de cisatracurio (1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Una vez

transferido el paciente a la UCyAC y tras colocar adecuadamente el monitor del BIS, se individualizaron los fármacos mencionados y se ajustaron de manera continua según la escala de agitación/sedación de Richmond (RASS) y un índice BIS entre 40 (estado de hipnosis profunda) y 60 (anestesia general).

Los objetivos del control general de cuidados intensivos se establecieron de acuerdo con las recomendaciones e incluyeron normoxemia, normocapnia, glucemia < 180 mg/dl evitando la hipoglucemia y una presión arterial media de 70 a 100 mmHg. Siempre que se sospechaba que un síndrome coronario agudo era la causa de la PC, se recomendaba realizar una primera angiografía coronaria.

Monitorización por BIS y TS

El BIS se monitorizó colocando en la frente del paciente un sensor frontotemporal de 4 electrodos (monitor BIS VISTA Covidien Medtronic, Estados Unidos) según las instrucciones del fabricante, y el registro de datos comenzaba al iniciarse el control de la temperatura corporal. Los valores del BIS y la TS se anotaron en las historias clínicas de enfermería cada hora durante por lo menos 48 h. El personal de enfermería evaluó los valores del BIS, que

tenían que cumplir los criterios de calidad preestablecidos de pocos artefactos en el EMG (ausentes o < 30 dB) y el indicador de calidad de la señal > 80. Se excluyó del análisis a los pacientes sin monitorización por BIS o sin datos que cumplieran estos criterios de calidad.

Evaluación neurológica

El resultado neurológico se clasificó según la escala *Cerebral Performance Category* (CPC) de 1 (buen desempeño cerebral) a 5 (muerte cerebral). Las categorías de la CPC se dividieron en resultado bueno (CPC 1-2) o malo (CPC 3-5). Como objetivo primario de este estudio se eligió la puntuación de la CPC, registrada después de completar la primera evaluación neurológica exhaustiva (que incluyó exploración clínica, biomarcadores, técnicas de diagnóstico por la imagen y técnicas funcionales). Es más, esta puntuación de la CPC volvió a registrarse al final del periodo de seguimiento preestablecido de 3 meses.

También es necesario hacer hincapié en que la decisión de retirar el soporte vital se tomó de acuerdo con las recomendaciones de la guía vigente y siguiendo un enfoque multimodal. Ni la determinación del estado neurológico final del paciente ni las

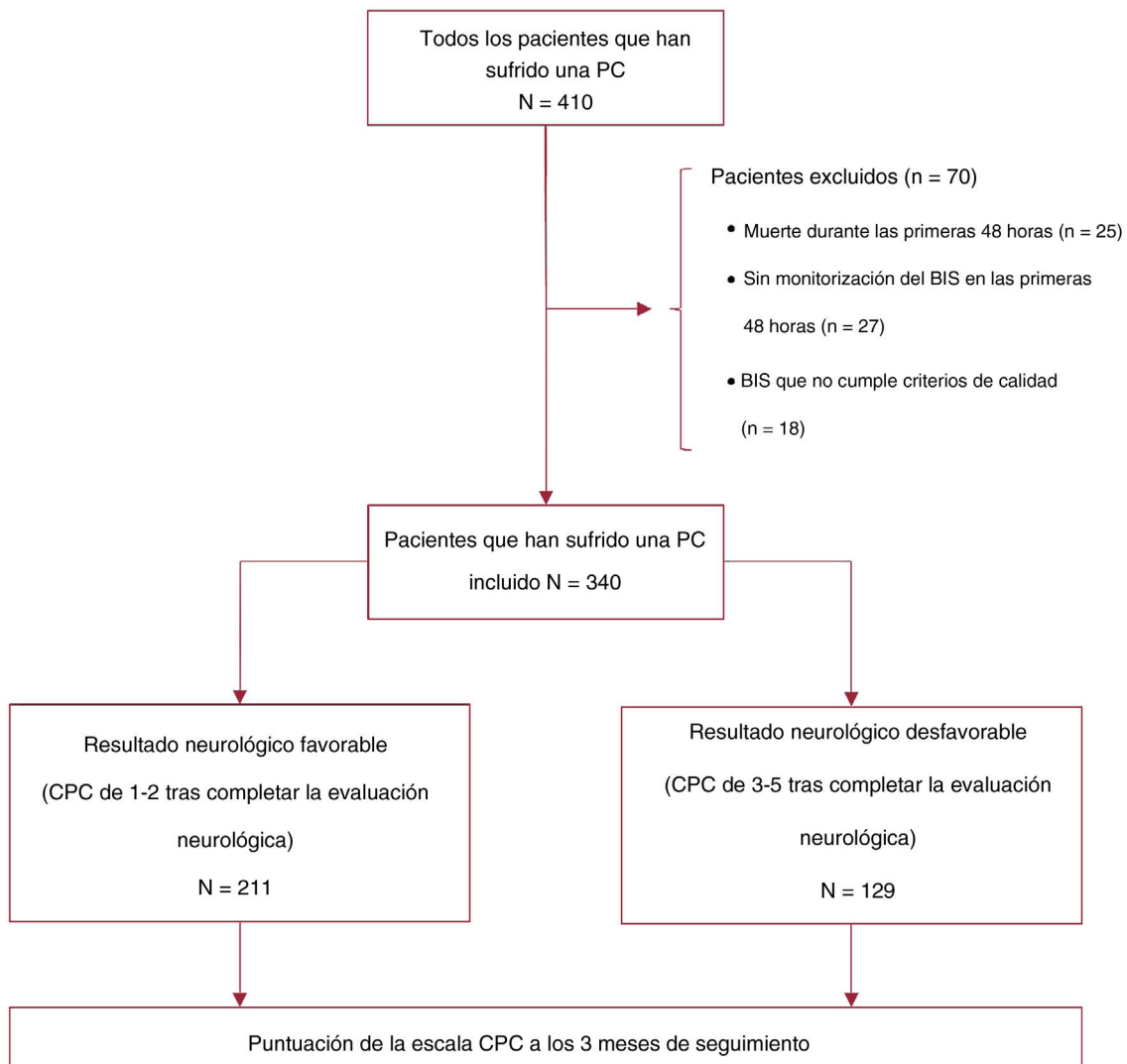


Figura 1. Esquema del estudio. BIS: índice biespectral; CPC: *Cerebral Performance Category*; PC: parada cardiorrespiratoria.

Tabla 1

Datos demográficos, variables basales y relacionadas con la parada cardiaca de todos los pacientes incluidos en el estudio y diferencias entre los grupos con CPC 1-2 y CPC 3-5

Variable	Todos los pacientes (n = 340)	CPC 1-2 (n = 211)	CPC 3-5 (n = 129)	p
Edad (años)	61,7 ± 14,3	60,8 ± 14,8	63,3 ± 13,4	0,12
Sexo				
Varones	268 (78,8%)	174 (82,5%)	94 (72,9%)	0,036*
Mujeres	72 (21,2%)	37 (17,5%)	35 (27,1%)	
Hipertensión	169 (49,7%)	96 (45,5%)	73 (56,6%)	0,06
Diabetes	90 (26,5%)	42 (19,9%)	48 (37,2%)	< 0,001*
Dislipemia	145 (42,7%)	93 (44,1%)	52 (40,3%)	0,50
Tabaquismo	127 (37,4%)	83 (39,3%)	44 (34,1%)	0,33
IM previo	76 (22,4%)	46 (21,8%)	30 (23,3%)	0,76
PCEH	298 (87,7%)	179 (84,8%)	119 (92,3%)	0,08
PC demostrable	317 (93,2%)	205 (97,6%)	112 (86,8%)	< 0,001*
RCP por transeúntes	254 (74,7%)	151 (73,0%)	103 (81,1%)	0,09
Ritmo basal				
Desfibrilable	245 (72,1%)	183 (86,7%)	62 (48,1%)	< 0,001*
No desfibrilable	95 (27,9%)	28 (13,3%)	67 (51,9%)	
Tiempo sin flujo (min)	2,0 [1,0-5,0]	1,0 [0,0-4,0]	5,0 [1,0-10,0]	< 0,001*
Tiempo flujo escaso (min)	5,0 [0,0-10,0]	5,0 [0,0-10,0]	5,0 [0,0-10,0]	0,97
Tiempo transcurrido hasta RCE (min)	23,0 [15,0-33,0]	20,0 [12,0-30,0]	28,0 [20,5-40,0]	< 0,001*
pH al ingreso	7,18 ± 0,16	7,21 ± 0,15	7,14 ± 0,16	< 0,001*
Lactato al ingreso (mmol/l)	6,2 ± 4,0	5,3 ± 3,6	7,6 ± 4,2	< 0,001*
Glucemia al ingreso (mg/dl)	250,9 ± 100,5	231,5 ± 98,8	282,2 ± 95,4	< 0,001*

CPC: Cerebral Performance Category; IM: infarto de miocardio; PC: parada cardiaca; PCEH: parada cardiaca extrahospitalaria; RCE: recuperación de la circulación espontánea; RCP: reanimación cardiopulmonar.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

* Los valores de p < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

decisiones sobre la retirada del soporte vital se tomaron utilizando los valores del BIS, ya que su monitorización solo se empleó con la idea de ajustar la dosis de los sedantes.

Obtención de los datos y análisis estadístico

Se obtuvieron prospectivamente los datos personales de los pacientes y relativos a la comorbilidad inicial, las características de la PC (Utstein-Style), datos analíticos, de intervenciones específicas, de complicaciones y de la supervivencia al alta y el seguimiento ambulatorio.

Las variables continuas se expresan en media ± desviación estándar y se compararon mediante la prueba de la t de Student; las variables con distribución no normal se describen como mediana [intervalo intercuartílico], y las diferencias se analizaron con el método de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se compararon con la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Los modelos predictivos se estimaron con regresión logística. La validación interna de todos los modelos se hizo con el procedimiento de muestreo. Se trazaron las curvas de las características operativas del receptor (ROC) y, para determinar la utilidad del BIS y la TS en la predicción de los resultados neurológicos, se determinó el área bajo la curva (AUC) con valores horarios y consecutivos promedio del BIS y la TS a las 6, 12 y 24 h. Se calcularon los valores discriminatorios óptimos de los valores del BIS para predecir un buen resultado (CPC 1-2) y los valores de la TS para predecir un mal resultado neurológico (CPC 3-5) con el valor máximo del índice de Youden –sensibilidad + 1 – especificidad–. Un valor de p < 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se hicieron con la versión 15 del software estadístico STATA (StataCorp. 2017, Estados Unidos).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, ingresaron en la unidad 410 pacientes que habían sufrido una PC y se sometieron a control de la temperatura corporal. Se excluyó del análisis a 70 pacientes: 28 por falta de monitorización por BIS, 17 porque los valores del BIS no satisfacían los criterios de calidad prespecificados y 25 porque fallecieron en las primeras 48 h de ingreso en el hospital con un estado neurológico desconocido (figura 1). Los valores promedio del BIS y la causa de la muerte de estos 25 pacientes se muestran en las tablas 1 y 2 del material adicional. En el análisis se incluyó a 340 pacientes: 72 (21,2%) eran mujeres con una media de edad de 61,7 ± 14,3 años.

Tras completar la primera evaluación neurológica exhaustiva (exploración clínica, biomarcadores, técnicas de diagnóstico por la imagen y técnicas funcionales), 211 pacientes (62,1%) presentaron una puntuación CPC de 1-2 y 129 (37,9%), de 3-5. En la tabla 1 se

Tabla 2

Principales causas de muerte de los supervivientes a una parada cardiaca pasadas las primeras 48 h del ingreso y dentro del periodo de seguimiento de 3 meses

Retirada del soporte vital por mal pronóstico neurológico	124 (59,3)
Cardiovasculares	20 (14,8)
Retirada del soporte vital por otras situaciones	14 (10,4)
Muerte cerebral	12 (8,9)
Infección	5 (3,7)
Respiratorias	3 (2,2)
Hemorrágicas	1 (0,7)

Los valores expresan n (%).

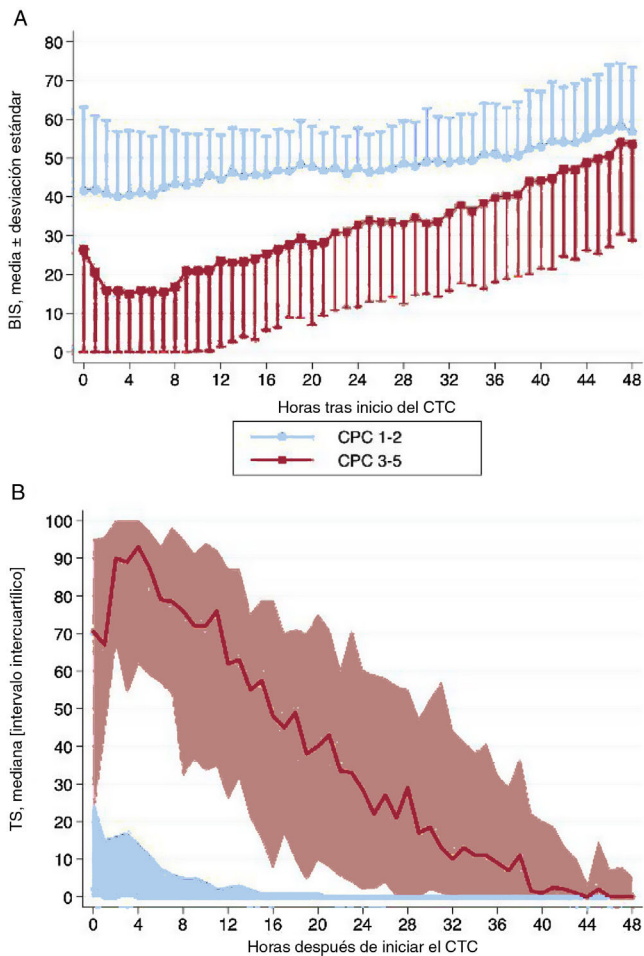


Figura 2. Cambios en los valores medios del BIS (A) y la TS (B) durante las primeras 48 h del control de la temperatura corporal de supervivientes a una parada cardiorrespiratoria según el resultado neurológico (CPC 1-2 frente a CPC 3-5). A modo de ejemplo, en el gráfico A se han omitido el intervalo de desviaciones estándar negativos en el grupo de CPC 1-2 y el intervalo de desviaciones estándar positivos en el grupo de CPC 3-5. BIS: índice bispectral; CPC: Cerebral Performance Category; CTC: control de la temperatura corporal; TS: tasa de supresión.

muestra la comparación entre grupos de las características basales y de la PC. Los factores asociados con buen resultado neurológico (CPC 1-2) incluyeron: ritmo inicial desfibrilable (el 86,7 frente al 48,1%; $p < 0,001$), PC demostrable (el 97,6 frente al 86,8%; $p < 0,001$), concentración sérica de lactato baja (5,3 frente a 7,6 mmol/l; $p < 0,001$) y pH más alto (7,21 frente a 7,14; $p < 0,001$) al ingreso. En la [tabla 3 del material adicional](#), se muestran los cambios en la puntuación CPC durante el seguimiento de 3 meses.

Tabla 3

Resultados de los valores promedio de BIS y TS durante las primeras 48 h del control de la temperatura corporal tras una parada cardíaca según la función neurológica

Variable	CPC 1-2	CPC 3-5	OR (IC95%)	p	ORa (IC95%)*	p*
Prom. BIS	47,9 ± 7,1	31,5 ± 14,5	1,17 (1,13-1,21)	< 0,001	1,14 (1,09-1,19)	< 0,001
Prom. TS	3,7 ± 6,0	39,6 ± 24,9	0,85 (0,81-0,89)	< 0,001	0,85 (0,80-0,91)	< 0,001

BIS: índice bispectral; CPC: escala Cerebral Performance Category; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ORa: odds ratio ajustada; Prom.: promedio; TS: tasa de supresión.

* La ORa y su valor de p se obtuvieron mediante el modelo de regresión logística multivariable que incluye todos los posibles factores de confusión (las variables que eran distintas en la comparación: sexo, diabetes mellitus, parada cardíaca demostrable, ritmo basal, tiempo de inactividad, tiempo de recuperación de la circulación espontánea, pH al ingreso, lactato y glucemia al ingreso). Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Después de las primeras 48 h y dentro del periodo de seguimiento de 3 meses, fallecieron 135 pacientes (39,7%) y la principal causa de su muerte fue la retirada del soporte vital por una encefalopatía hipóxico-isquémica grave (80 pacientes, 59,3%). En la [tabla 2](#) se describen otras causas de la mortalidad.

Los datos horarios del BIS y la TS de cada hora las primeras 48 h del control de la temperatura corporal se muestran en la [figura 2](#) según el resultado neurológico de los pacientes. Los valores promedio del BIS y la TS durante las primeras 48 h del control de la temperatura corporal muestran diferencias entre los grupos de CPC 1-2 y CPC 3-5, incluso después de controlar por los posibles factores de confusión con un análisis multivariante ([tabla 3](#)). En los pacientes con un buen resultado neurológico, los valores promedio del BIS fueron sistemáticamente mayores, mientras que los valores medios de la TS fueron considerablemente inferiores. Las diferencias observadas en los valores del BIS y la TS fueron más pronunciadas durante las primeras 12-24 h de la monitorización. Cuando se analizó la muestra según el ritmo inicial de la PC, las diferencias se mantuvieron significativas y fueron mayores en los pacientes con ritmos iniciales no desfibrilables ([figura 3](#)).

Además, 5 pacientes con un valor de BIS 0 al cabo de 1 h sobrevivieron con una CPC de 1-2 y solo 1 entre las 2 y las 6 h. Se registró un BIS promedio < 10 durante las primeras 6 h de control de la temperatura corporal en 10 pacientes (13,5%) que se recuperaron con un resultado neurológico favorable, mientras que solo 3 (5,8%) lo hicieron con un BIS promedio < 10 durante las primeras 12 h. Asimismo, solo se observó una TS promedio > 90 durante las primeras 6 h en 2 pacientes (9,7%) que sobrevivieron sin ninguna alteración neurológica, y al final ningún paciente sufrió alteración con una CPC 1-2 cuando se obtuvo una TS promedio > 90 durante las primeras 12 h.

En las [tablas 4 y 5 del material adicional](#), se muestran el análisis ROC y la curva horaria AUC del BIS medio y los valores promedio de la TS para predecir un resultado neurológico. La AUC para la predicción del BIS de un buen resultado neurológico fue $\geq 0,85$ a las 4 h y entre las 6 y las 8 h del control de la temperatura corporal. La mayor AUC (0,878) se observó a las 7 h de iniciarse el control de la temperatura corporal. Para predecir un mal resultado neurológico (CPC 3-5), la TS media entre las 2 y las 26 h de control de la temperatura corporal mostró una AUC $\geq 0,85$, y a las 18 h fue el momento óptimo para una predicción neurológica desfavorable (AUC = 0,920).

En la [tabla 4](#) se muestran los resultados de predicción de los valores promedio del BIS durante las primeras 6, 12 y 24 h del control de la temperatura corporal. En las [figuras 1-3 del material adicional](#), se trazan las curvas ROC y en la [figura 4 A del material adicional se comparan](#). Un valor límite del BIS > 26 durante las primeras 12 h del control de la temperatura corporal predijo un buen resultado neurológico con una sensibilidad del 89,5% y una especificidad del 75,3%, lo que resulta en una proporción de falsos negativos del 10,5% (AUC = 0,869; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,828-0,903) ([figura 5](#)).

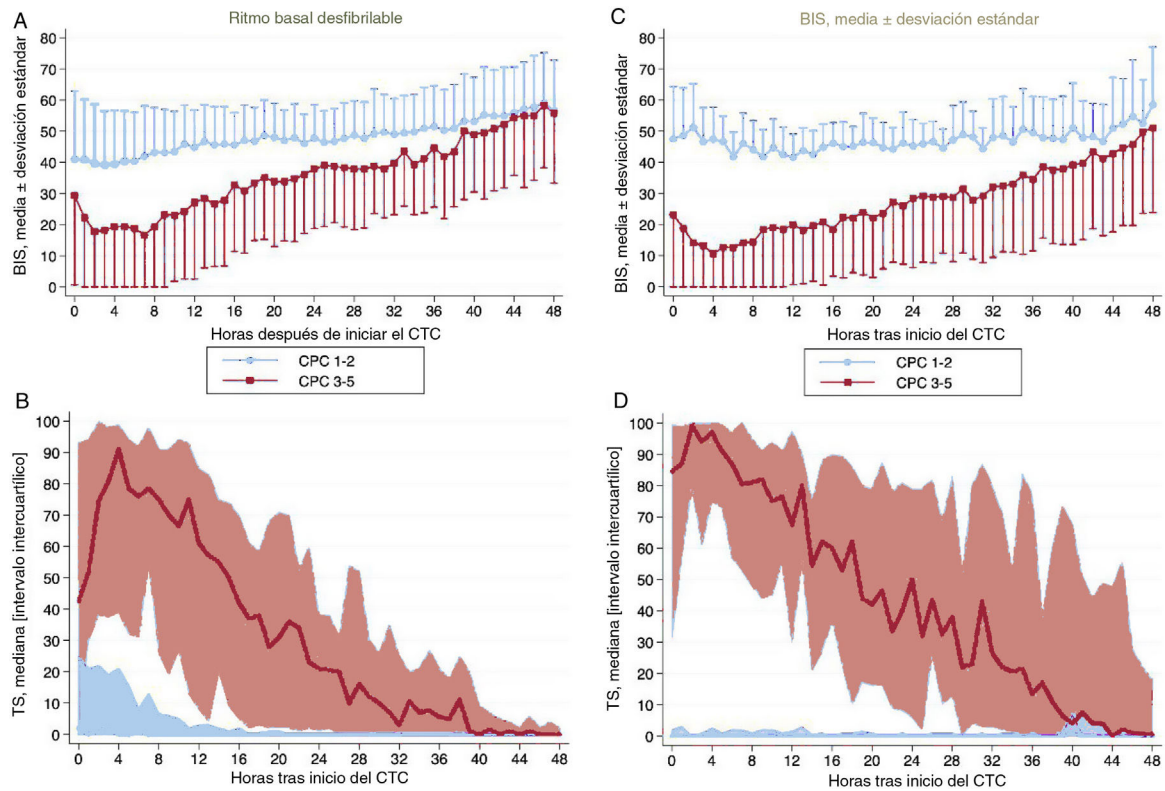


Figura 3. Diferencias relacionadas con el ritmo basal de la parada cardiaca en los cambios en los valores promedio del BIS y la TS durante las primeras 48 h del control de la temperatura corporal de supervivientes a una parada cardiorrespiratoria según el resultado neurológico (CPC 1-2 frente a CPC 3-5). En la parte izquierda de la figura se muestra a los pacientes con un ritmo basal desfibrilable (A y B) y en la parte de la derecha (C y D) a aquellos con un ritmo no desfibrilable. A modo de ejemplo, en los gráficos A y C se han omitido el intervalo de desviaciones estándar negativas en el grupo de CPC 1-2 y el intervalo de desviaciones estándar positivas en el grupo de CPC 3-5. BIS: índice bispectral; CPC: Cerebral Performance Category; CTC: control de la temperatura corporal; TS: tasa de supresión.

Tabla 4

Eficacia predictiva del BIS y la TS promedio durante las primeras 6, 12 y 24 h del control de la temperatura corporal para el pronóstico neurológico

	Límite	AUC (IC95%)	S	E	VPP	VPN
<i>Eficacia del BIS promedio para predecir un buen resultado neurológico (CPC 1-2)</i>						
0-6 h de CTC	> 21	0,843 (0,799-0,881)	90,3	69,8	83,0	81,5
0-12 h de CTC	> 26	0,869 (0,828-0,903)	89,5	75,3	85,8	81,5
0-24 h de CTC	> 32	0,876 (0,837-0,909)	92,9	76,7	86,7	86,8
<i>Eficacia de la TS promedio para predecir un buen resultado neurológico (CPC 3-5)</i>						
0-6 h de CTC	> 33	0,887 (0,828-0,931)	88,1	81,1	72,2	92,5
0-12 h de CTC	> 24	0,906 (0,852-0,946)	91,5	81,8	73,0	94,7
0-24 h de CTC	> 25	0,923 (0,872-0,958)	85,0	91,9	85,0	91,9

AUC: área bajo la curva obtenida por análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC); BIS: índice bispectral; CPC: Cerebral Performance Category; CTC: control de la temperatura corporal; E: especificidad; S: sensibilidad; TS: tasa de supresión; VDN: valor diagnóstico de un resultado negativo; VDP: valor diagnóstico de un resultado positivo.

En la [tabla 4](#) se muestran los resultados de predicción de los valores promedio de la TS durante las primeras 6, 12 y 24 h del control de la temperatura corporal. En las [figuras 4-6 del material adicional](#), se trazan las curvas ROC y en la [figura 4B](#) se comparan. Un valor límite de la TS > 24 durante las primeras 12 h del control de la temperatura corporal podría predecir un mal resultado con una sensibilidad del 91,5% y una especificidad del 81,8% (AUC = 0,906; IC95%, 0,852-0,946) ([figura 5](#)). Solo 9 pacientes con una TS promedio > 24 sobrevivieron con un resultado neurológico favorable (CPC 1-2), lo que resultó en un valor diagnóstico de un resultado negativo del 94,7%. Los principales resultados estadísticos, los parámetros de calibración y la

validación interna con técnicas de muestreo de todos los modelos de regresión logística se resumen en la [tabla 6 del material adicional](#).

Por último, en la [figura 7 del material adicional](#), se muestra cómo al incluir los valores promedio del BIS y la TS durante las primeras 6, 12 y 24 h, además de otras variables clásicas muy utilizadas para la estratificación de pacientes en la práctica diaria (edad, PC demostrable, reanimación cardiopulmonar aplicada por transeúntes, ritmo inicial, tiempo de inactividad, tiempo transcurrido hasta la RCE, glucemia, pH y lactato sérico al ingreso), la eficacia predictiva de un resultado neurológico favorable aumentó (AUC, 0,947 frente a 0,829; AUC, 0,961 frente a 0,833, y AUC, 0,966

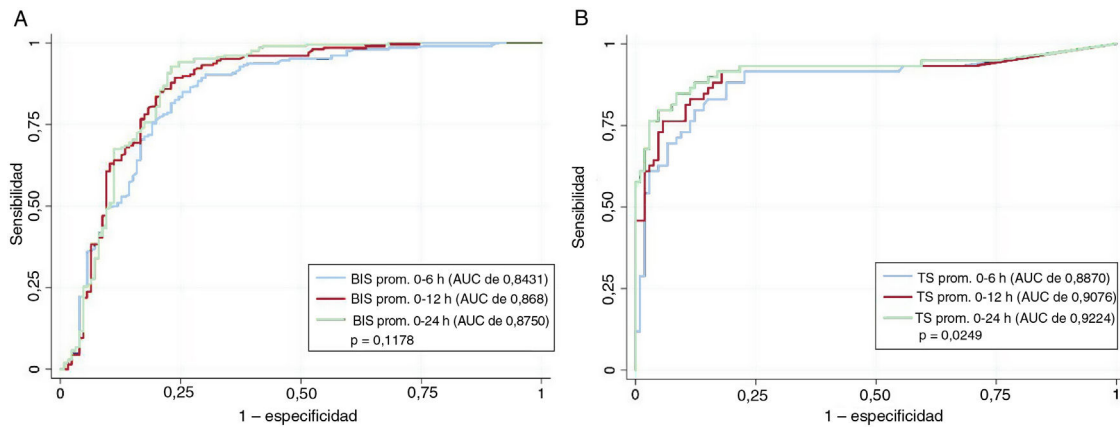


Figura 4. Comparación de todas las curvas ROC de todos los modelos predictivos con los valores promedio de BIS durante las primeras 6, 12 y 24 h del control de la temperatura corporal (A) y con los valores promedio de la TS durante las primeras 6, 12 y 24 h de este mismo control (B). AUC: área bajo la curva ROC; BIS: índice bispectral; CTC: control de la temperatura corporal; Prom.: promedio; TS: tasa de supresión.

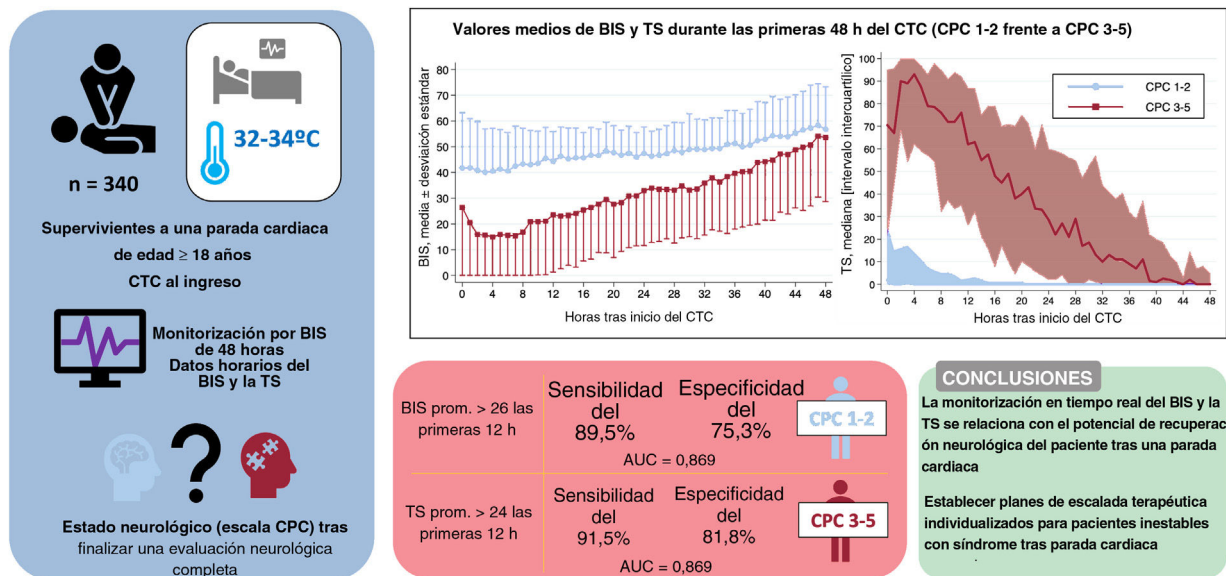


Figura 5. Figura central. Los valores del BIS y la TS durante las primeras horas del control de la temperatura corporal pueden predecir con exactitud el potencial de recuperación neurológica de los pacientes supervivientes a una parada cardíaca. Se ilustra la eficacia predictiva de los valores promedio durante las primeras 12 h. AUC: área bajo la curva; BIS: índice bispectral; CPC: escala Cerebral Performance Category; CTC: control de la temperatura corporal; Prom.: promedio; TS: tasa de supresión.

frente a 0,835 para los valores de BIS y TS a las 6, 12 y 24 horas respectivamente; $p < 0,001$ para todas las comparaciones de curvas ROC).

DISCUSIÓN

Hasta la fecha, este es el mayor estudio observacional con pacientes que han sufrido una PC sometidos a control de la temperatura corporal en el que se confirma que el BIS y la TS, parámetros derivados del EEG, pueden identificar el PRN del paciente al principio del ingreso (figura 5).

Muchos de los pacientes que han sufrido una PC presentarán inestabilidad hemodinámica durante las primeras horas posteriores a su ingreso, principalmente por la disfunción miocárdica que tiene lugar tras la parada que puede ser incluso peor si es de origen cardíaco (p. ej., síndrome coronario agudo, miocardiopatía previa). Aunque esta entidad clínica es potencialmente recuperable y la

mayoría de los pacientes responderán a los inotrópicos o vasopresores, habrá quienes evolucionen a un estado de choque refractario que requiera asistencia mecánica avanzada para evitar un desenlace fatal. Por lo tanto, los médicos tienen que afrontar la decisión de escalar el tratamiento de inmediato cuando la información sobre el estado neurológico del paciente es más bien escasa. Aún no se han validado aún instrumentos específicos que contribuyan a predecir el resultado neurológico en ese marco temporal y, lamentablemente, esta falta de conocimiento ha impedido que a muchos pacientes se les administraran tratamientos especializados.

Estas son algunos motivos por los que la monitorización no invasiva por BIS en el campo de los cuidados tras la reanimación ha ido generando mayor interés²³. Tras un periodo de formación estructurada breve, el equipo técnico es capaz de interpretar los trazos simplificados del EEG y los valores que aparecen en el monitor^{11,12}. Además, en los últimos años han aparecido indicios que corroboran la relación entre el BIS y los resultados

neurológicos en los pacientes que han sufrido un PC sometidos a control de la temperatura corporal^{24–31}. No obstante, cabe preguntarse por qué no se ha incluido este instrumento en los algoritmos de pronóstico neurológico multimodal³².

Una de las principales preocupaciones es la fiabilidad de la monitorización por BIS. En este estudio, un valor promedio de BIS > 26 durante las primeras 12 h del control de la temperatura corporal predijo un buen resultado neurológico con una sensibilidad del 89,5% y una especificidad del 75,3%, mientras que un valor promedio de la TS > 24 durante las primeras 12 h del control de la temperatura corporal predijo un mal resultado neurológico con una sensibilidad del 91,5% y una especificidad del 81,8%. En realidad, las primeras 6–24 h fueron el momento en que los valores del BIS y la TS alcanzaron las tasas de predicción máximas (AUC > 0,80). Para poner en perspectiva la magnitud de estas observaciones, la ausencia del componente bilateral N20 de los potenciales somatosensitivos evocados con estimulación del nervio mediano, considerada una de las pruebas más fiables para el pronóstico neurológico en el contexto de los cuidados tras la reanimación, predice un mal resultado con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 79% en las 8–24 h tras la RCE de pacientes con temperatura corporal > 35 °C^{27,33,34}. Otro ejemplo se encuentra en los datos analíticos, ya que el cambio en los valores de la enolasa neuronal específica entre las 72 h posteriores a la RCE y el ingreso en el hospital pueden predecir un mal resultado neurológico con una AUC de 0,90³⁵.

Otro posible argumento para no incluir la monitorización por BIS en los algoritmos de pronóstico neurológico multimodales es que puede conllevar un posible riesgo de retirada temprana del soporte vital (< 72 h tras la parada)³⁶. Naturalmente, con estos resultados no se quiere fomentar la retirada temprana del soporte vital, ya que datos anteriores confirman la posibilidad de un despertar tardío en hasta el 20,9% de los pacientes que han sufrido una PC, en especial cuando se los ha tratado con temperaturas más bajas³⁷. Además, en este estudio se observó que hasta el 13,5% de los pacientes con valores de BIS bajos durante las primeras horas del ingreso al final presentaban una puntuación CPC de 1–2. Sin duda, el enfoque multimodal recomendado es el camino que seguir para el pronóstico neurológico; no obstante, se cree que la monitorización por BIS podría reforzar los modelos de predicción general aplicados actualmente. Si se toman, por ejemplo, los resultados de una de las variables incluidas en los modelos de predicción general, el pH basal, los valores bajos (< 7,2) normalmente se han relacionado con mal pronóstico neurológico después de una PC, si bien datos recientes indican que incluso con valores de pH basal sumamente bajos (< 7,0) el 20% de los pacientes se recuperan con un buen resultado neurológico³⁸. Este estudio muestra que, cuando se añaden los valores del BIS y la TS a las variables clásicas utilizadas para estratificar al ingreso (PC demostrable, ritmo basal, tiempo transcurrido hasta la RCE, pH y lactato sérico al ingreso), la eficacia predictiva del resultado neurológico aumenta considerablemente y podría evitarse el infratratamiento de los pacientes, sobre todo en las primeras 24–48 h del ingreso hospitalario^{39–43}.

Además, puesto que los pacientes que han sufrido una PC podrían inestabilizarse de manera repentina, se presentan datos que corroboran que los valores horarios del BIS y la TS muestran una buena eficacia predictiva general si comienzan a las 2 h en el caso de la TS y a las 4 h en el caso del BIS, y se mantienen durante las primeras 24–48 h del control de la temperatura corporal. Es más, se proponen distintos valores medios umbral del BIS y la TS durante las primeras 6, 12 y 24 h del control de la temperatura corporal, todos los cuales muestran una alta capacidad predictiva (tabla 3 y figura 4). Esta observación refuerza la naturaleza dinámica de estos parámetros derivados del EEG y difiere de la mayoría de los estudios previos que han centrado la atención en hallar un valor

discriminatorio óptimo del BIS y, con menor frecuencia, valores de la TS en un momento concreto (p. ej., en el minuto 267 o a las 4 h)^{24,26}.

Por último, este estudio tiene varias limitaciones. Aunque cuenta con una población comparativamente grande a diferencia de publicaciones anteriores, se llevó a cabo en un único centro con cuidados exhaustivos validados tras la reanimación y su naturaleza es observacional. Otra limitación es que no se analizó la posible influencia de la dosis total de sedantes administrados a cada paciente en los valores del BIS y la TS. Sin embargo, se cree que los valores del BIS y la TS podrían haberse subestimado o sobrestimado, principalmente durante las primeras 2 o 3 h de ingreso, ya que tras completar la evaluación del estado neurológico inicial de los pacientes y antes de llevarlos a la UCyAC se sedó a todos según las dosis estándar preestablecidas en el protocolo local. Una vez colocado el monitor del BIS, se ajustaron individualmente las dosis de los sedantes para un valor de BIS de 40 a 60. Así pues, la variabilidad en las dosis totales de cada uno de los sedantes impidió obtener conclusiones sobre ellos. Que todos los pacientes recibieran relajantes musculares por vía intravenosa de manera continua puede percibirse como otra limitación, pero contribuyó a asegurar una lectura de la monitorización por BIS correcta y de calidad. Además, se excluyó del análisis a los pacientes que fallecieron en las primeras 48 h del ingreso hospitalario, ya que no pudo completarse a fondo la evaluación neurológica, lo que podría constituir un sesgo. Por último, la exactitud de los datos depende de la documentación preexistente, que puede ser incompleta o incorrecta en el momento de obtenerla.

CONCLUSIONES

A la espera de otros estudios prospectivos, la monitorización por BIS y TS de los supervivientes a una PC sometidos a control de la temperatura corporal proporciona información exacta, real y a pie de cama para la predicción precoz del PRN de los pacientes. Este resultado podría ayudar a concienciar sobre la posibilidad de una buena evolución neurológica de pacientes que de otro modo se considerarían erróneamente no viables y establecer planes de escalada terapéutica personalizados.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

E. Arbas-Redondo y S.O. Rosillo-Rodríguez contribuyeron por igual a este artículo (diseño del estudio, obtención de los datos, análisis estadístico, redacción y revisión del manuscrito). E. López-de-Sa contribuyó al diseño del estudio, el análisis estadístico y la revisión del artículo. E. Armada-Romero contribuyó al diseño del estudio y la revisión del artículo. C. Merino-Argos, I. Marco-Clement, L. Rodríguez-Sotelo, L.A. Martínez-Marín, L. Martín-Polo y A. Vélez-Salas contribuyeron a la obtención de los datos. J. Caro-Codón y D. García-Arribas contribuyeron a la obtención de los datos y el análisis estadístico. Todos los autores han leído y aprobado la versión final del artículo presentada a la Revista.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En estudios observacionales previos con supervivientes a una PC comatosos, se observa correlación de los valores del BIS y la TS con los resultados neurológicos. No obstante, esos estudios son heterogéneos en cuanto a metodología y en su mayoría hacen referencia a la capacidad del BIS y la TS para predecir resultados neurológicos en momentos concretos, mientras que estos valores y la evolución clínica de los pacientes son dinámicos.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Los valores del BIS y la TS durante las primeras 24 h del control de la temperatura corporal pueden predecir con exactitud el PRN de los pacientes. Las tasas de predicción son sistemáticamente altas varias horas después de iniciar el control de la temperatura corporal (algunas alcanzan el 100% de especificidad para un mal pronóstico), lo que permite que su interpretación carezca de limitaciones temporales durante las primeras 12-24 h. Esto es apropiado porque la disfunción miocárdica normalmente es máxima durante las primeras 8-24 h. Así pues, el BIS y la TS podrían convertirse en un medio no invasivo que facilite a los médicos su difícil proceso de toma de decisiones sobre la escalada terapéutica y evitar potencialmente el infratratamiento.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.03.013>

BIBLIOGRAFÍA

- Polderman KH, Varon J. Targeted temperature management after cardiac arrest: and the optimal target is...? *Resuscitation*. 2020;146:263-265.
- Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. ILCOR Consensus Statement: Post-Cardiac Arrest Syndrome. *Circulation*. 2018;118:2452-2483.
- Stanger D, Kawano T, Malhi N, et al. Door-to-targeted temperature management initiation time and outcomes in out-of-hospital cardiac arrest: insights from the continuous chest compressions trial. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012001.
- López-de-Sá E, Juárez M, Armada E, et al. A multicentre randomized pilot trial on the effectiveness of different levels of cooling in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: the FROST-I trial. *Intensive Care Med*. 2018;44:1807-1815.
- Witten L, Gardner R, Holmberg M, et al. Reasons for death in patients successfully resuscitated from out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019;136:93-99.
- Zhia A, Kern KB. Management of postcardiac arrest myocardial dysfunction. *Current Opinion in Critical Care*. 2011;17:241-146.
- Yao Y, Johnson NJ, Muirhead Perman S, et al. Myocardial dysfunction after out-of-hospital cardiac arrest: predictors and prognostic implications. *Intern Emerg Med*. 2018;13:765-772.
- Hofmeijer J, Beernink T, Bosch FH, et al. Early EEG. contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology*. 2015;85:137-143.
- Cequier A, López-de-Sá E. Improving the initial prediction of prognosis in survivors of an out-of-hospital cardiac arrest. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:525-527.
- Stammet P, Wagner DR, Gilson G, Devaux Y. Modeling serum level of S100 β and bispectral index to predict outcome after cardiac arrest. *JACC*. 2013;62:851-858.
- Riker RR, Craig A, Eubank L, May T, Seder DB. Validation of the suppression ratio from a simplified EEG montage during targeted temperature management after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2020;153:1-5.
- Haesen J, Eertmans W, Genbrugge C, et al. The validation of simplified EEG derived from the bispectral index monitor in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2018;126:179-184.
- Drohan CM, Cardi AI, Rittenberger C, et al. Effect of sedation on quantitative electroencephalography after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018;124:132-137.
- Burjek NE, Wagner CE, Hollenbeck RD, et al. Early bispectral index and sedation requirements during therapeutic hypothermia predict neurologic recovery following cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2014;42:1204-1212.
- Stammet P, Werer C, Mertens L, Lorang C, Hemmer M. Bispectral index (BIS) helps predicting bad neurological outcome in comatose survivors after cardiac arrest and induced therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2009;80:437-442.
- Eveson L, Vizcaychipi M, Patil S. Role of bispectral index monitoring and burst suppression in prognostication following out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2017;6:191.
- Riker RR, Stone Jr PC, May T, McCrum B, Fraser GL, Seder D. Initial bispectral index may identify patients who will awaken during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective pilot study. *Resuscitation*. 2013;84:794-797.
- Seder DB, Dziodzio J, Smith KA, et al. Feasibility of bispectral index monitoring to guide early post-resuscitation cardiac arrest triage. *Resuscitation*. 2014;85:1030-1036.
- Eertmans W, Genbrugge C, Vander Laenen M, et al. The prognostic value of bispectral index and suppression ratio monitoring after out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2018;8:34.
- Chun-Yu C, Chien-Sheng C, Yung-Jiun C, Po-Chen L, Meng-Yu W. The effects of early bispectral index to predict poor neurological function in cardiac arrest patients: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics*. 2020;10:271.
- Eermans W, Genbrugge G, Haesevoets G, et al. Recorded time periods of bispectral index values equal to zero predict neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Critical Care*. 2017;21:221.
- Fatovich D, Jacobs I, Celenza A, Paech M. An observational study of bispectral index monitoring for out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2006;69:207-212.
- Young GB. BIS after cardiac arrest: do pros outweigh the cons? *Resuscitation*. 2014;85:977-978.
- Ho Park J, Hun Ohh J, Pill Choi S, Hee Wee J. Neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest could be predicted with the help of bispectral-index during early targeted temperature management. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;26:59.
- Stammet P, Collignon O, Werer C, Sertznig C, Devaux Y. Bispectral index to predict neurological outcome early after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:1674-1680.
- Seder DB, Fraser GL, Robbins T, Libby L, Riker RR. The bispectral index and suppression ratio are very early predictors of neurological outcome during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2010;26:281-288.
- Selig C, Riegger C, Dirks B, Pawlik M, Seyfried T, Klinger W. Bispectral index (BIS) and suppression ratio (SR) as an early predictor of unfavorable neurological outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:221-226.
- Leary M, Fried DA, Gaieski DF, et al. Neurologic prognostication and bispectral index monitoring after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2010;81:1133-1137.
- Yang Q, Su Y, Hussain M, et al. Poor outcome prediction by burst suppression ratio in adults with post-anoxic coma without hypothermia. *Neurol Res*. 2014;36:453-460.
- Rial Baston V, López de Sá E, Merás P, et al. Bispectral index: an early predictor of neurological outcomes in cardiac arrest survivors. *Eur Heart J*. 2016;37:972.
- Shibata S, Imota T, Shigeomi S, Sato W, Enzan K. Use of bispectral index during the early postresuscitation after out-of-hospital cardiac arrest. *J Anesth*. 2005;19:243-246.
- Taccone FS, Cronberg T, Friberg H, et al. How to assess prognosis after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Critical Care*. 2014;18:2020.
- Wijidicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice Parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). *Neurology*. 2006;67:203-210.
- Madl C, Kramer L, Domanovits H, et al. Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Crit Care Med*. 2000;28:721-726.
- Martínez-Losas P, López de Sá E, Armada E, et al. Neuron-specific enolase kinetics: an additional tool for neurological prognostication after cardiac arrest. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:123-190.
- May TL, Ruthazer R, Riker RR, et al. Early withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest is common and may result in additional deaths. *Resuscitation*. 2019;308-313.
- vPonz I, Lopez-de-Sa E, Armada E, et al. Influence of the temperature on the moment of awakening in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016;103:32-36.
- Vélez A, López-de Sá E, Rosillo SO, et al. Extremely low pH as an early predictor of outcome after cardiac arrest is not enough to give up. *Circulation*. 2017;136:A19915.
- Bucknall TK, Harvey G, Considine J, et al. Prioritising Responses Of Nurses To deteriorating patient Observations (PRONTO) protocol: testing the effectiveness of a facilitation intervention in a pragmatic, cluster-randomised trial with an embedded process evaluation and cost analysis. *Implement Sci*. 2017;12:85.
- Holmes D, Taylor R, Carberry M. Using treatment escalation and limitation plans to ensure appropriate emergency care. *Nursing Times*. 2019;115:38-41.
- De Bie AJR, Subbe CP, Bezemer R, et al. Differences in identification of patients' deterioration may hamper the success of clinical escalation protocols. *QJM*. 2019;112:497-504.
- Sondag L, Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, et al. Early EEG for outcome prediction of postanoxic coma: prospective cohort study with cost-minimization analysis. *Critical Care*. 2017;21:111.
- Di Sanzo M, Cipolloni L, Borro M, et al. Clinical applications of personalized medicine: a new paradigm and challenge. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18:194-203.