

ARTÍCULO ORIGINAL

Mejora del pronóstico tras parada cardiorrespiratoria de causa cardíaca mediante el empleo de hipotermia moderada: comparación con un grupo control

Sergio Castrejón, Marcelino Cortés, María L. Salto, Luiz C. Benitez, Rafael Rubio, Miriam Juárez, Esteban López de Sá, Héctor Bueno, Pedro L. Sánchez y Francisco Fernández Avilés

Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Introducción y objetivos. Los pacientes que sobreviven a una parada cardíaca tienen mal pronóstico vital y neurológico a corto plazo. La hipotermia moderada se ha ensayado en escasos estudios aleatorizados y parece ser eficaz en el tratamiento de estos pacientes. Nuestro objetivo es mostrar el impacto de esta estrategia en la supervivencia y en el estado neurológico.

Métodos. Hemos comparado hipotermia frente a tratamiento habitual en pacientes tras parada cardíaca prolongada por fibrilación o taquicardia ventricular y con signos de daño neurológico, para lo que se establecieron un grupo control de 28 pacientes y otro grupo de 41 pacientes tratados con hipotermia. Los pacientes fueron evaluados al alta y a los 6 meses.

Resultados. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos al comparar las características basales, las características de la parada y los tiempos de asistencia. Al alta tenían una buena situación neurológica 18 (43,9%) pacientes del grupo de hipotermia y 5 (17,9%) del grupo control (riesgo relativo [RR] = 2,46; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,11-3,98; $p = 0,029$). A los 6 meses del alta, se encontraban en buena situación neurológica 19 (46,3%) pacientes del grupo tratado y 6 (21,4%) del grupo control (RR = 2,16; IC del 95%, 1,05-3,36; $p = 0,038$). El efecto de la hipotermia puede verse afectado por diversos factores de confusión.

Conclusiones. Nuestros resultados ponen de manifiesto que el tratamiento con hipotermia después de parada cardíaca prolongada por FV o TV contribuye a mejorar el pronóstico de la encefalopatía anóxica.

Palabras clave: Hipotermia. Encefalopatía anóxica. Parada cardíaca. Fibrilación ventricular.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 726-8

Correspondencia: Dr. S. Castrejón Castrejón.
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: castrejonxp@yahoo.es

Recibido el 10 de noviembre de 2008.
Aceptado para su publicación el 17 de marzo de 2009.

Improved Prognosis After Using Mild Hypothermia to Treat Cardiorespiratory Arrest Due to a Cardiac Cause: Comparison With a Control Group

Introduction and objectives. Patients who survive a cardiac arrest have a poor short-term prognosis in terms of mortality and neurological function. The use of mild hypothermia has been investigated in only a few randomized studies, but appears to be effective for treating these patients. The aim of this study was to investigate the effect of this treatment on survival and neurological outcomes.

Methods. We compared mild hypothermia and usual treatment in patients who had experienced a prolonged cardiac arrest due to ventricular fibrillation or tachycardia and who showed signs of neurological damage. Patients were divided into two groups: a control group of 28 patients and a group of 41 patients who were treated with hypothermia. Patients were assessed at discharge and at 6 months.

Results. There was no significant difference between the two groups in baseline characteristics, including those of the cardiac arrest, or in the time to treatment. At discharge, neurological status was good in 18 patients (43.9%) in the hypothermia group but in only five (17.9%) in the control group (risk ratio=2.46; 95% confidence interval, 1.11-3.98; $P=0.029$). At 6 months after discharge, neurological status was found to be good in 19 patients (46.3%) in the treatment group and six (21.4%) in the control group (risk ratio=2.16; 95% confidence interval, 1.05-3.36; $P=0.038$). The effect of hypothermia may have been affected by various confounding factors.

Conclusions. Our findings demonstrate that hypothermic treatment after cardiac arrest prolonged by ventricular fibrillation or tachycardia helps improve the prognosis of anoxic encephalopathy.

Key words: Hypothermia. Anoxic encephalopathy. Cardiac arrest. Ventricular fibrillation.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

DEM: disociación electromecánica.
FV: fibrilación ventricular.
HM: hipotermia moderada.
PCR: parada cardiorrespiratoria.
RCP: reanimación cardiopulmonar.
TV: taquicardia ventricular.

INTRODUCCIÓN

La supervivencia tras una parada cardiorrespiratoria (PCR) extrahospitalaria depende del tipo de asistencia inicial, y puede llegar a un 16-32% en los casos presenciados y asistidos de inmediato, pero se reduce enormemente si no es así¹. El trastorno del ritmo cardiaco que origina la PCR determina la supervivencia, que es de hasta un 34% en caso de fibrilación ventricular (FV), pero no más del 6% en caso de asistolia de disociación electromecánica (DEM)^{2,3}.

La importancia de disminuir el daño cerebral por anoxia/reperusión ha llevado a acuñar el término «resucitación cardiocerebral»⁴, pues sólo un 1,4% de los supervivientes de una PCR extrahospitalaria queda totalmente libre de alteraciones neurológicas⁵ y hasta un 64% puede presentar secuelas graves⁶.

Dos estudios clínicos aleatorizados^{7,8} y algunos otros observacionales recientemente publicados⁹⁻¹² han mostrado la eficacia de la terapia con hipotermia moderada (HM) (*mild hypothermia*) para mejorar el pronóstico vital y neurológico de estos pacientes¹³. En 2003 la ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) publicó las indicaciones de esta técnica¹⁴.

En nuestra unidad coronaria se viene aplicando un protocolo de HM desde 2003 a pacientes en coma tras PCR prolongada de causa cardiaca. En este artículo presentamos nuestros resultados con esta técnica terapéutica, la primera experiencia amplia publicada en nuestro país.

MÉTODOS

Sujetos de estudio

El estudio se ha llevado a cabo en nuestra unidad coronaria, que consta de 11 camas. La población estudiada comprende a todos los pacientes que han ingresado entre enero de 2000 y mayo de 2008 con el diagnóstico de PCR extrahospitalaria o intrahospitalaria. Se han empleado los siguientes criterios de inclusión: FV o taquicardia ventricular (TV) sin pulso como primer ritmo, maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada prolongadas

con necesidad de intubación orotraqueal, resucitación exitosa con consecución de ritmo estable, ingreso en la unidad coronaria en coma (Glasgow < 8) por anoxia cerebral excluidas otras causas (especialmente coma farmacológico o metabólico). Se consideró pacientes no candidatos a protocolo de HM a los enfermos con comorbilidades en estado terminal o que desde el principio estuvieran en situación hemodinámica o eléctrica (tormenta arrítmica) inestable y rebelde al tratamiento y conducente a la muerte las primeras 24 horas de ingreso. No se excluyó del protocolo a los pacientes en shock cardiogénico tratado con las medidas convencionales (fluidoterapia, aminas simpaticomiméticas, intervencionismo coronario urgente y balón de contrapulsación intraaórtico) en los que se consiguió estabilización.

Con el fin de analizar el efecto que la HM tiene en el pronóstico vital y neurológico, se han comparado una cohorte de pacientes tratada mediante esta técnica y otra cohorte control. El grupo control está compuesto por pacientes sin contraindicación para la HM según los criterios mencionados, de manera que ambos grupos puedan ser comparables.

Protocolo de hipotermia moderada

El inicio del enfriamiento debe llevarse a cabo lo más precozmente posible, una vez realizadas las pruebas complementarias que el médico considere indicadas. Se procede a sedación mediante midazolam y cloruro mórfico, así como a miorelajación con cisatracurio. Para el enfriamiento se emplea una manta isotérmica a 33 °C y bolsas de hielo, pero si no se consigue descenso de la temperatura central (monitorizada por sonda vesical o catéter de Swan-Ganz), se debe administrar suero salino fisiológico o Ringer lactato a 4 °C. Se mantiene la temperatura en 33-34 °C durante 12-24 h con monitorización hemodinámica invasiva. El recalentamiento es pasivo, retirándose la sedación y relajación al alcanzar de nuevo 36 °C. La hipotermia se puede suspender si aparece deterioro clínico importante y ésta se constituye en potencial obstáculo para el manejo del paciente.

Datos recogidos

Mediante revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes, se han recogido las características basales y todos los tiempos de atención desde el momento de la parada hasta la temperatura objetivo. La situación al ingreso se ha caracterizado mediante puntuación de Glasgow, puntuación APACHE II, presencia de infarto, estado de shock cardiogénico, necesidad de balón de contrapulsación, realización de reperusión coronaria

TABLA 1. Características basales y de la parada

	Grupo control	Grupo de hipotermia	p
Total de pacientes (n)	28	41	
Varones	23 (85,2)	35 (85,4)	0,469
Edad (años)	61,7 ± 12,2	58,3 ± 15,8	0,336
Diabetes mellitus	6 (21,4)	8 (19,5)	0,867
Cardiopatía isquémica previa	8 (28,6)	10 (24,4)	0,721
Infarto de miocardio previo	6 (21,4)	4 (9,8)	0,296
Historia de insuficiencia cardiaca	6 (21,4)	4 (9,8)	0,296
Parada intrahospitalaria	5 (17,8)	3 (7,3)	0,255
Tiempo hasta la primera asistencia (min)	1,5 [0-10]	5 [0,5-10]	0,860
Tiempo hasta desfibrilación (min)	10 [5-15]	10 [8-15]	0,542
Tiempo desde parada hasta ritmo estable tras RCP (min)	26,5 [17,8-42]	30 [20-34]	0,887
Tiempo de traslado al hospital (min)	57 [42-62]	54 [45-68]	0,547

RCP: reanimación cardiopulmonar.

Las cifras expresan n individuos (porcentaje válido), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

TABLA 2. Situación al ingreso

	Grupo control	Grupo de hipotermia	p
APACHE II	22 [18-26]	21 [19-27]	0,720
Glasgow	3 (3-7)	3 (3-7)	0,236
Síndrome coronario agudo con elevación de ST	15 (53,6)	26 (63,4)	0,414
Shock cardiogénico	7 (25)	17 (41,5)	0,159
Necesidad de aminas simpaticomiméticas	12 (42,9)	19 (46,3)	0,775
Necesidad de balón de contrapulsación intraaórtico	6 (21)	11 (27)	0,668
Infartos tratados con angioplastia primaria	10 (66,7)	18 (69,2)	1
Infartos tratados con fibrinólisis	1 (6,7)	4 (15,4)	0,636
Síndrome coronario agudo con elevación de ST sin reperusión urgente	4 (26,7)	4 (15,4)	0,434
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el ingreso (%)	36 ± 16	37 ± 17	0,911

Las cifras expresan n individuos (porcentaje válido), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

aguda (angioplastia, fibrinólisis o nada) y tomografía computarizada (TC) craneal. El objetivo fundamental del estudio es describir la situación neurológica al alta hospitalaria y a los 6 meses aplicando las categorías de estado neurológico de Glasgow-Pittsburgh¹⁵: 1 (sin secuelas), 2 (discapacidad leve, es independiente, no precisa institucionalización), 3 (discapacidad severa, no es independiente, precisa institucionalización), 4 (estado vegetativo persistente) y 5 (muerte). Al igual que en trabajos previos^{8,9}, se consideró buena evolución neurológica a las dos primeras y mala evolución neurológica o muerte a las tres últimas.

Análisis estadístico

Todos los datos recogidos se sometieron a una estadística descriptiva utilizando medidas de frecuencia (frecuencias absolutas y porcentajes) si las variables eran cualitativas, y medidas de centralización y dispersión si eran cuantitativas. En este caso, las variables cuantitativas podían expresarse mediante la media ± su desviación estándar (DE) o la mediana [intervalo intercuartílico], dependiendo

de las características de la variable descrita. La magnitud del efecto de la hipotermia se expresa en forma de riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza (IC) del 95%. El análisis univariable de las variables cuantitativas se ha realizado mediante la prueba de la t de Student cuando se ajustaban a la distribución normal y mediante la U de Mann-Whitney cuando no era así; las variables cuantitativas han sido analizadas mediante el test de la χ^2 o con el exacto de Fisher cuando no se cumplen las condiciones de aplicación del primero. En el análisis multivariable se consideró imposible evaluar interacciones debido al pequeño tamaño de la muestra, por lo que se empleó un análisis de regresión logística para determinar si la asociación entre la intervención y la evolución de los pacientes hasta 6 meses tras el alta estaba influida por diferencias en las características basales de ambos grupos (factores de confusión). De todo el conjunto de variables basales de las tablas 1 y 2, se seleccionaron las potencialmente confusoras aplicando en primer lugar un criterio clínico y de plausibilidad biológica y en segundo lugar el criterio estadístico propuesto por Mickey et al¹⁶ excluyendo todas las variables

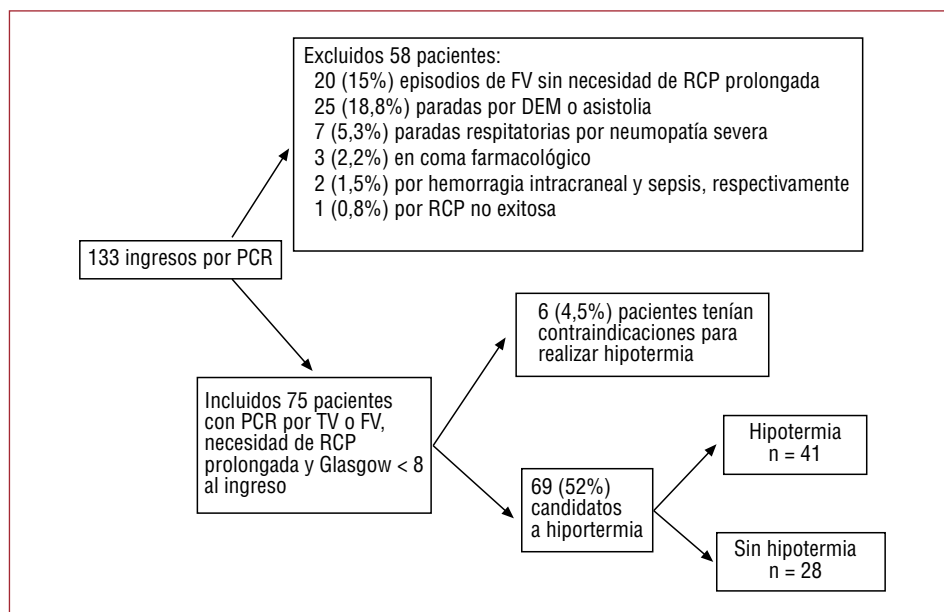


Fig. 1. Diagrama de flujo: selección de pacientes. DEM: disociación electro-mecánica; FV: fibrilación ventricular; PCR: parada cardiorrespiratoria; RCP: reanimación cardiopulmonar; TV: taquicardia ventricular.

que en un análisis univariable presentaban una asociación con la respuesta con valor $p > 0,20$. El ajuste del efecto de la hipotermia en el pronóstico a los 6 meses tras el alta se realizó variable a variable, dadas las limitaciones de tamaño muestral. Los resultados se muestran en RR con su respectivo IC del 95%. Para calcular los RR a partir de las *odds ratio* (OR) de la regresión logística, se empleó la siguiente fórmula, siendo P_0 la incidencia del evento «buena evolución neurológica (Pittsburgh cerebral performance category 1-2)» en el grupo control: $RR = OR / [(1 - P_0) + (P_0 \times OR)]^{8,17}$. Si el RR es > 1 , significa que la intervención (HM) aumenta la probabilidad de buena evolución neurológica a los 6 meses^{8,9}. En la presentación de los datos se han seguido las directrices de la Iniciativa STROBE¹⁸.

RESULTADOS

Selección de los pacientes del estudio

En el periodo de estudio han ingresado en nuestra unidad coronaria 133 pacientes con el diagnóstico de PCR extrahospitalaria o intrahospitalaria. De este grupo total, se excluyó a 20 (15%) por tratarse de episodios de FV con cardioversión exitosa sin necesidad RCP prolongada, 25 (18,8%) en los que el primer ritmo fue DEM o asistolia, 7 (5,3%) con parada respiratoria por neumopatía severa, 3 (2,2%) en coma farmacológico y Glasgow > 8 una vez eliminado el efecto de los sedantes, 2 (1,5%) con una causa extracardiaca confirmada de la PRC (hemorragia intracraneal y sepsis respectivamente) y 1 paciente en el que no se consiguió recuperar ritmo estable. De los 75 casos restantes, se excluyó

a los que no podían haber sido candidatos a hipotermia según los criterios de exclusión expuestos: 5 (3,7%) fallecidos en menos de 24 horas en situación de shock cardiogénico refractario y 1 paciente con neoplasia de pulmón avanzada. Se incluyó a 69 pacientes, de los que 41 (59,4%) han sido sometidos a HM a partir de 2003 (con la única excepción de 1 paciente aislado tratado con HM en el 2002). El grupo control consta de 28 pacientes, de los que 21 (75%) ingresaron entre 2000 y 2003. Los restantes 7 (25%) han ingresado más tarde y se solapan en el tiempo con los pacientes sometidos a HM. No obstante, ninguno presentaba contraindicaciones para la HM, de forma que dependió de la opinión subjetiva del médico responsable en cada momento y de la familiaridad de éste con la técnica que se lo incluyera o no en el protocolo. En el diagrama de flujo representado en la figura 1 se muestra la selección de los pacientes.

Características de la PCR y situación de los pacientes al ingreso

Las características basales de los pacientes y las características de la parada se presentan en la tabla 1. En la tabla 2 se describe la situación clínica al ingreso. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes sometidos a HM y del grupo control. Cabe destacar la presencia de un mayor porcentaje de cardiopatía isquémica, infarto previo, pacientes diabéticos y con episodios de insuficiencia cardiaca previa en el grupo de tratamiento conservador y un mayor porcentaje de infarto agudo de miocardio con elevación de ST, así como de shock

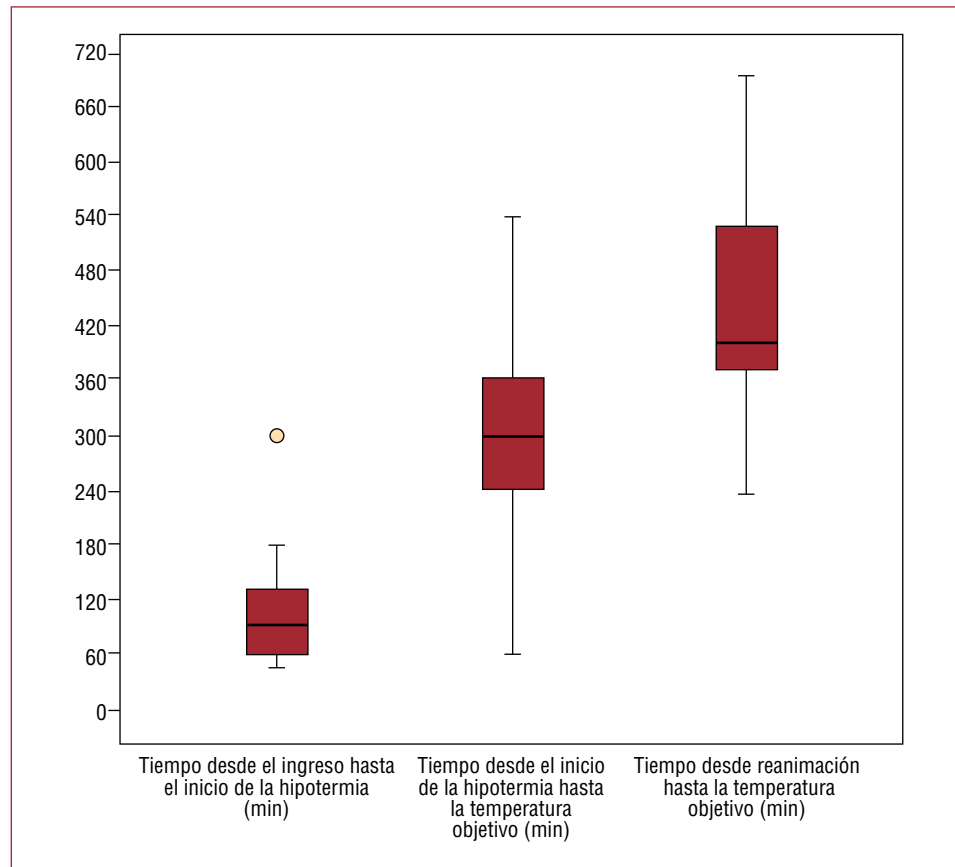


Fig. 2. Distribución de los tiempos de realización de hipotermia. Se presentan la mediana, los cuartos de Tukey primero y tercero y los valores máximo y mínimo que no se consideran anómalos (*wiskers*).

cardiogénico, en el grupo de HM. Debido a que el pequeño tamaño muestral limita la detección de diferencias estadísticamente significativas, todas las variables basales fueron analizadas como potenciales factores de confusión con vistas a su inclusión en el modelo de regresión logística.

Tiempos de asistencia y realización de hipotermia

En la tabla 1 se muestran los diversos tiempos de asistencia y en la figura 2, los tiempos de realización de la técnica. El tiempo hasta el inicio de maniobras es el tiempo total de parada sin ningún tipo de asistencia, independientemente de quién comenzara las maniobras (personal no entrenado en el 29% de los casos). Antes del inicio de la HM, 19 (46,3%) pacientes fueron sometidos a coronariografía urgente con angioplastia primaria en 18 (43,9%) casos (el restante tenía coronarias normales) y a 3 (7,3%) pacientes se les realizó TC cerebral. Los tiempos desde el ingreso hasta alcanzar la temperatura objetivo en los pacientes sometidos a coronariografía urgente se distribuyen con una media de $391,1 \pm 139,9$ frente a $355,5 \pm 140$ min en el grupo no sometido a coronariografía ($p = 0,419$). En todos los pacientes se

consiguió la temperatura objetivo y en ningún caso fue necesario suspender la hipotermia.

Evolución durante el ingreso hospitalario

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la duración del ingreso (grupo control: mediana 11 [4-30] días; grupo de hipotermia: mediana 11 [7-19] días; $p = 0,95$). Hay tendencia a un ingreso más prolongado en el grupo control, pues permanecieron ingresados más de 30 días 7 (25%) pacientes de este grupo, frente a 5 (12,2%) de los sí sometidos a hipotermia ($p = 0,205$). El tiempo de intubación orotraqueal en el grupo control fue de mediana 7 [3-11] días y tiende a ser más prolongado que en el grupo de hipotermia, 4 [2-7] días ($p = 0,068$). La complicación infecciosa más frecuente fue la neumonía nosocomial, que presentaron 13 (46,4%) pacientes del grupo control y 16 (41%) del grupo tratado con hipotermia ($p = 0,66$). La realización de electroencefalograma y de potenciales evocados neurosensoriales N20 se realizó a criterio médico en los pacientes que presentaban una evolución neurológica inicial tórpida: 15 (55,6%) del grupo control y 19 (46,3%) del grupo tratado ($p = 0,457$). La

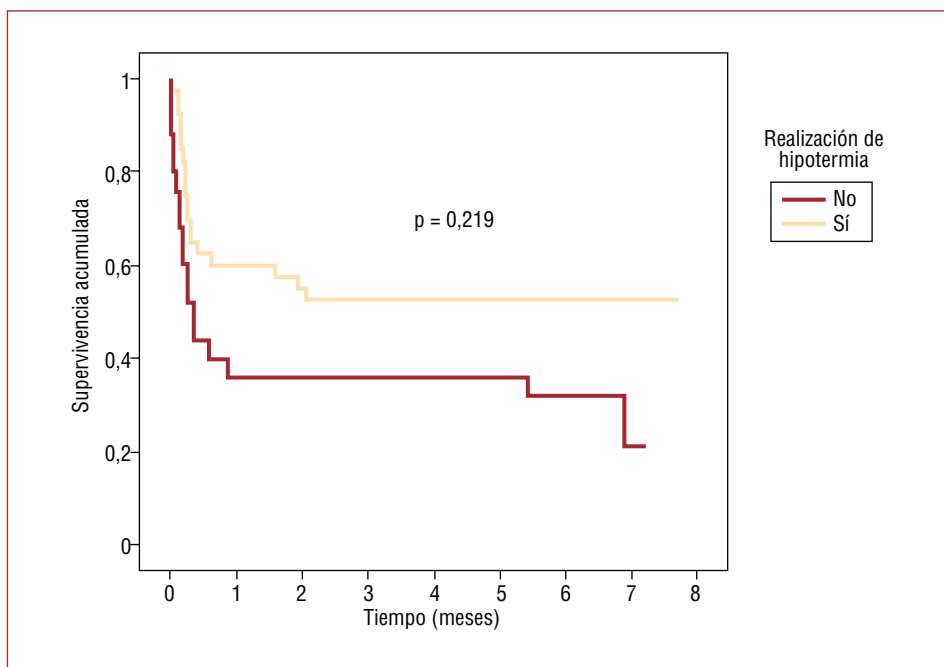


Fig. 3. Curva de supervivencia (método de Kaplan-Meier).

frecuencia de estos estudios informados como «de mal pronóstico» o «compatible con encefalopatía anóxica de grado severo» fue de 14 (50%) casos en el grupo de manejo conservador y 16 (39%) en el grupo de hipotermia ($p = 0,366$).

Diagnóstico final

El diagnóstico final fue infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en 41 (59,4%) pacientes, infarto agudo de miocardio sin elevación de ST en 4 (5,8%), cardiopatía isquémica crónica en 8 (11,6%), miocardiopatía dilatada en 4 (5,8%), síndrome de QT largo en 2 (2,3%), miocardiopatía hipertrófica obstructiva en 1 (1,4%), displasia arritmogénica del ventrículo derecho en 1 (1,4%) e hipopotasemia severa con prolongación de QT y TV polimórfica por tubulopatía proximal en 1 caso. En 7 (10,1%) no se llegó a ningún diagnóstico etiológico, 6 de ellos murieron durante el ingreso y el restante fue dado de alta en estado vegetativo persistente.

Supervivencia y pronóstico neurológico

Sobrevivieron hasta el alta hospitalaria 23 (56,1%) pacientes del grupo manejado con HM frente a 11 (39,3%) de la otra cohorte ($RR = 1,43$; IC del 95%, 0,84-2,44; $p = 0,17$). A los 6 meses seguían vivos 21 (51,2%) pacientes del grupo de hipotermia y 9 (32,1%) del otro grupo ($RR = 1,59$; IC del 95%, 0,86-2,95; $p = 0,116$). En la figura 3 se muestra la curva de supervivencia con el método de

Kaplan-Meier; no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas pese a la marcada tendencia favorable para la hipotermia ($p = 0,219$).

Al alta tenían una buena situación neurológica (categorías 1 y 2 de Pittsburgh) 18 (43,9%) pacientes del grupo de hipotermia y 5 (17,9%) del grupo control ($RR = 2,46$; IC del 95%, 1,11-3,98; $p = 0,029$). A los 6 meses del alta se encontraban en buena situación neurológica 19 (46,3%) pacientes del grupo tratado y 6 (21,4%) del grupo control ($RR = 2,16$; IC del 95%, 1,05-3,36; $p = 0,038$), con mejoría significativa en 1 paciente de cada grupo. Se pudo obtener información de la evolución de todos los pacientes.

Efecto de la hipotermia ajustado por potenciales factores de confusión

Siguiendo los criterios expuestos, se emplearon para el ajuste estadístico los siguientes potenciales factores de confusión: edad, historia de diabetes mellitus, cardiopatía isquémica previa, tiempo hasta la desfibrilación, tiempo total de parada, IAM con elevación de ST como causa de la parada, APACHE II al ingreso, Glasgow al ingreso y shock cardiogénico. Como era esperable, el ajuste por una situación de mayor gravedad al ingreso definida por APACHE II y por un tiempo total de parada más prolongado determina de tal manera el pronóstico del paciente que hace que el efecto esperable de la HM sea no significativo. Al ajustar por otros factores importantes como la edad o el tiempo hasta la

TABLA 3. Riesgo relativo bruto y ajustado de presentar buena situación neurológica y funcional (Pittsburgh cerebral performance category 1-2) frente a mala evolución neurológica o muerte (Pittsburgh cerebral performance category 3-5) en el grupo tratado con HM frente al grupo control en seguimiento de hasta 6 meses tras el alta

Efecto de la hipotermia moderada	RR (IC del 95%)	p
No ajustado	2,16 (1,05-3,36)	0,038
Ajustado por edad	2,08 (0,98-3,31)	0,055
Ajustado por diabetes mellitus	2,25 (1,07-3,48)	0,034
Ajustado por historia de cardiopatía isquémica	2,21 (1,02-3,47)	0,044
Ajustado por tiempo hasta desfibrilación	2,37 (0,99-3,72)	0,052
Ajustado por tiempo total de PCR	2,30 (0,83-3,75)	0,080
Ajustado por SCACEST	2,27 (1,10-3,47)	0,030
Ajustado por Glasgow al ingreso	2,55 (1,17-3,79)	0,023
Ajustado por APACHE II al ingreso	1,99 (0,78-3,43)	0,131
Ajustado por shock cardiogénico	2,25 (1,09-3,45)	0,031

IC: intervalo de confianza; PCR: parada cardiorrespiratoria; RR: riesgo relativo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

desfibrilación, la HM tiene un efecto en el límite de la significación estadística (tabla 3).

DISCUSIÓN

En nuestra unidad coronaria se realiza HM a pacientes tras parada cardíaca por FV o TV desde 2002 y de forma protocolizada desde 2003. Se trata de una técnica poco extendida en nuestro país y nuestra serie es la más amplia experiencia publicada en España hasta la fecha.

El análisis retrospectivo de nuestros resultados podría avalar la utilización de esta técnica en la línea de lo previamente mostrado en los ensayos aleatorizados^{7,8,13}: beneficio en cuanto al pronóstico neurológico y notable efecto favorable en la supervivencia. Además, nuestros datos contribuyen a confirmar la utilidad de la técnica en el contexto de práctica clínica cotidiana¹¹ y en un espectro de pacientes amplio, escasamente seleccionado, que incluye a individuos en shock cardiogénico¹² y con PCR por causas diferentes de la cardiopatía isquémica¹⁹. Un 39,3% de mortalidad intrahospitalaria en nuestros pacientes no sometidos a HM es equiparable a la publicada previamente en el grupo control del estudio de Bernard et al⁷ (32%), así como a la mortalidad de la cohorte histórica del estudio de Belliard et al⁹ (36%) y otros registros². Debemos mencionar que esta supervivencia tras PCR prolongada sólo se consigue en el contexto más favorable: parada por FV presenciada y asistida inmediatamente. El pronóstico es mucho más desalentador cuando no se cumple alguna de estas premisas e incluso cuando hay mínimos retrasos en la desfibrilación^{20,21}.

En la actualidad los únicos métodos terapéuticos eficaces de manera demostrada (dentro de un contexto de atención integral al paciente crítico) para

mejorar la supervivencia y la evolución neurológica tras PCR son la HM, la desfibrilación lo más precoz posible^{22,23} y la angioplastia primaria cuando la PCR es por infarto agudo de miocardio^{24,25}.

La eficacia de esta terapia para minimizar el daño de la hipoxia en el sistema nervioso central ha llevado a algunos autores a cuestionar la validez de los parámetros convencionales de evaluación del pronóstico neurológico tras PCR^{26,27}: ciertamente, la realización de HM es uno de los principales factores pronósticos de estos pacientes. No obstante, y ante la falta de datos sobre el grado de empleo de esta modalidad terapéutica en España, llaman la atención los resultados publicados por Abella et al²⁸ en 2005: el 87% de los médicos intensivistas, cardiólogos o especialistas de urgencias de una muestra de centros de referencia nunca habían sometido a HM a pacientes con indicación para ello. La infratutilización de la técnica es ampliamente reconocida y se ha propuesto la inclusión de un protocolo concreto de enfriamiento dentro de las guías de práctica clínica²⁹.

Dos grandes cuestiones quedan aún abiertas. La primera de ellas es determinar la eficacia de la HM cuando la PCR es por asistolia o DEM o de causa no cardíaca. En este sentido, se han comunicado muy pocos casos con resultados claramente favorables³⁰ y en las series más amplias los resultados son contradictorios^{11,12}. La segunda cuestión es si una mayor precocidad para alcanzar la temperatura objetivo repercute efectivamente en beneficio del paciente. La noción de que a mayor precocidad corresponde mayor beneficio procede fundamentalmente de estudios en animales^{31,32}. En los dos grandes estudios clínicos mencionados⁷⁻⁹, las grandes diferencias en cuanto al momento de puesta en marcha de la técnica, las horas transcurridas hasta alcanzar la temperatura objetivo y el

tiempo de mantenimiento de ésta no parecen determinar los resultados ni mermar la eficacia del procedimiento. El tiempo medio desde la recuperación de un ritmo estable hasta alcanzar una temperatura central $< 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ en nuestra serie es notablemente inferior (mediana, 405 [360-420] min) al publicado por Belliard et al⁹ (552 [380-665] min).

Para solucionar este potencial problema de disminución del beneficio asociado a la demora en el enfriamiento, hay varias soluciones que se han demostrado factibles y seguras: perfusión de hasta 2 l de suero salino a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ³³ o suero Ringer lactato antes de llegar al hospital³⁴ e incluso durante la RCP³⁵. Además existen diversos métodos de inducción de HM con dispositivos intravasculares de circuito cerrado³⁶. Se ha publicado una amplia serie de pacientes en la que se usan estos dispositivos³⁷, y a la luz de sus resultados se señala que la consecución más rápida de la temperatura objetivo favorece la buena evolución neurológica.

En nuestra serie, sólo 3 de los últimos pacientes han sido manejados mediante uno de estos aparatos, los cuales facilitan la realización de la técnica. Con toda probabilidad, un mayor empleo de ellos aumentará el todavía escaso uso de la hipotermia terapéutica en nuestro país. Finalmente, de esta difusión de la técnica se espera por un lado gran influencia en el pronóstico de los enfermos y por otro un importante impacto económico en los sistemas sanitarios, como ya ha sido descrito en otros contextos³⁸.

Limitaciones del estudio

Nuestro trabajo presenta las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, acentuadas en tres aspectos especialmente problemáticos. El primero es la dificultad de conseguir de manera completamente precisa los tiempos hasta el inicio de la RCP, hasta la desfibrilación y el tiempo total de RCP, ya que no fueron cronometrados directamente. El segundo es la existencia de un solapamiento a partir de 2003 entre pacientes sometidos a HM y pacientes sin contraindicación pero que finalmente no fueron sometidos a la técnica, lo cual da lugar a la sospecha de que haya un sesgo de selección. Que no se practique HM a pacientes candidatos depende de la familiaridad con la técnica y el conocimiento que el personal asistencial tenga de ella, y desde su implantación se ha ido empleando cada vez más conforme aumenta la experiencia de uso. Así, de los candidatos a HM en 2002, fue manejado con ella sólo 1 (14,4%) de 7 pacientes; en 2003, 4 (50%) de 8; en 2004, 9 (90%) de 10; en 2005, 9 (100%) de 9; en 2006, 2 (66%) de 3; en 2007, 10 (100%) de 10, y entre enero y mayo de 2008, 6 (85,7%) de 7. Creemos que estos datos reflejan de

manera elocuente cuál es la realidad que acontece al implantar nuevas maniobras terapéuticas en la práctica clínica convencional. La tercera limitación es que la posible mejora en la atención extrahospitalaria de la PCR (sobre todo la mayor rapidez de asistencia y la mayor disponibilidad de desfibriladores) que se haya producido en esos 8 años podría haber repercutido en el pronóstico de estos pacientes de manera muy favorable. Para concluir, el efecto no ajustado de la HM en el pronóstico a 6 meses en nuestro trabajo es similar a otros publicados previamente⁷⁻⁹; no obstante, no se ha podido realizar por limitaciones de tamaño muestral un adecuado ajuste estadístico por varios factores de confusión, pero el ajuste llevado a cabo parece mostrar la existencia de algunos muy relevantes (tabla 3).

CONCLUSIONES

La HM es una técnica terapéutica que contribuye a mejorar el pronóstico vital y neurológico de los pacientes tras PCR prolongada por FV o TV, y se han publicado recomendaciones específicas sobre su empleo. No obstante, la efectividad de la técnica parece ser muy dependiente de diversos factores, de los que los más determinantes son el tratamiento de la causa de la parada (especialmente si se trata de infarto agudo de miocardio) y la precocidad en el inicio de maniobras de reanimación. Por ello, es una opción terapéutica útil que debe ser considerada en el contexto de un protocolo de atención integral a este tipo de enfermos que abarque desde la primera atención extrahospitalaria hasta la fase de recalentamiento¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stratton SJ, Rashi P. Out-of-hospital unwitnessed cardiopulmonary collapse and no-bystander CPR: a practical addition to resuscitation termination guidelines. *J Emerg Med.* 2008;35:175-9.
2. Eisenberg MS, Mengert TJ. Cardiac resuscitation. *N Engl J Med.* 2001;344:1304-13.
3. Vayrynen T, Kuisma M, Maatta T, Boyd J. Who survives from out-of-hospital pulseless electrical activity? *Resuscitation.* 2008;76:207-13.
4. Ewy GA, Kern KB, Sanders AB, Newburn D, Valenzuela TD, Clark L, et al. Cardiocerebral resuscitation for cardiac arrest. *Am J Med.* 2006;119:6-9.
5. Eckstein M, Stratton SJ, Chan LS. Cardiac Arrest Resuscitation Evaluation in Los Angeles: CARE-LA. *Ann Emerg Med.* 2005;45:504-9.
6. Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med.* 1994;330:1572-9.
7. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557-63.

8. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549-56.
9. Belliard G, Catez E, Charron C, Caille V, Aegerter P, Dubourg O, et al. Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2007;75:252-9.
10. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73:29-39.
11. Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2007;35:1041-7.
12. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2006;34:1865-73.
13. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:414-8.
14. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2008;118:2452-83.
15. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA*. 2004;291:870-9.
16. Mickey J, Greenland S. A study of the impact of confounder-selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol*. 1989;129:125-37.
17. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;38:423-8.
18. Von EE, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [STROBE] statement: guidelines for reporting observational studies. *Gac Sanit*. 2008;22:144-50.
19. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakama Y, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to Brugada syndrome. *Resuscitation*. 2008;79:332-5.
20. Jasinskas N, Vaitkaitis D, Pilvinis V, Jancaityte L, Bernotiene G, Dobozinskas P. The dependence of successful resuscitation on electrocardiographically documented cardiac rhythm in case of out-of-hospital cardiac arrest. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43:798-802.
21. Chan PS, Krumholz HM, Nichol G, Nallamothu BK. Delayed time to defibrillation after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008;358:9-17.
22. Bunch TJ, White RD, Gersh BJ, Meverden RA, Hodge DO, Ballman KV, et al. Long-term outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after successful early defibrillation. *N Engl J Med*. 2003;348:2626-33.
23. Stiell IG, Wells GA, Field B, Spaite DW, Nesbitt LP, De Maio VJ, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351:647-56.
24. Werling M, Thoren AB, Axelsson C, Herlitz J. Treatment and outcome in post-resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest when a modern therapeutic approach was introduced. *Resuscitation*. 2007;73:40-5.
25. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Abry B, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115:1354-62.
26. Sunde K, Dunlop O, Rostrup M, Sandberg M, Sjöholm H, Jacobsen D. Determination of prognosis after cardiac arrest may be more difficult after introduction of therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2006;69:29-32.
27. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;67:203-10.
28. Abella BS, Rhee JW, Huang KN, Vanden Hoek TL, Becker LB. Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey. *Resuscitation*. 2005;64:181-6.
29. Brooks SC, Morrison LJ. Implementation of therapeutic hypothermia guidelines for post-cardiac arrest syndrome at a glacial pace: Seeking guidance from the knowledge translation literature. *Resuscitation*. 2008;77:286-92.
30. Silfvast T, Tiainen M, Poutiainen E, Roine RO. Therapeutic hypothermia after prolonged cardiac arrest due to non-coronary causes. *Resuscitation*. 2003;57:109-12.
31. Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A, Oku K, Tisherman S, et al. Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990;10:57-70.
32. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1993;21:1348-58.
33. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, Maynard C, Carlbom D, Deem S, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation*. 2007;115:3064-70.
34. Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Prehospital induction of therapeutic hypothermia during CPR: a pilot study. *Resuscitation*. 2008;76:360-3.
35. Bernard SA, Rosalio A. Therapeutic hypothermia induced during cardiopulmonary resuscitation using large-volume, ice-cold intravenous fluid. *Resuscitation*. 2008;76:311-3.
36. Alzaga AG, Cerdan M, Varon J. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2006;70:369-80.
37. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol*. 2009;133:223-8.
38. Majersik JJ, Silbergleit R, Meurer WJ, Brown DL, Lisabeth LD, Morgenstern LB. Public health impact of full implementation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008;77:189-94.