

Departament de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona

**Marcadores de pronóstico neurológico  
en pacientes tratados con hipotermia moderada terapéutica  
después de una parada cardíaca extrahospitalaria.**

Irene Buera Surribas

Director: Dr. José A. Barrabés Riu

Rosa Maria Lidón Corbí, Jordi Bañeras Rius, Ferran Rueda Sobella,  
José Ángel Urbano Moral, Ignacio Ferreira González.

Treball de Recerca.

Convocatòria setembre 2013.

Anexo

## CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

José Antonio Barrabés Riu, profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona y adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, hace constar que el trabajo titulado “**Marcadores de pronóstico neurológico en pacientes tratados con hipotermia moderada terapéutica después de una parada cardíaca extrahospitalaria**” ha sido realizado bajo mi dirección por la licenciada Irene Buera Surribas, encontrándose en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de Doctorado en Medicina Interna (curso 2012-2013), en la convocatoria de septiembre.

Barcelona, 3 de septiembre de 2013.

## ÍNDICE

A. Resumen.....	4
○ Introducción.....	5
B. Material y métodos.....	7
○ Población	7
○ Análisis estadístico	7
C. Resultados.....	9
○ I. Descripción de la población y resultados	9
○ II. Análisis de las variables relacionadas con la evolución neurológica	14
○ III. Análisis multivariante para resultado neurológico	17
○ IV. Interrelación enolasa-mioclonías y valores predictivos	18
○ V. Regresión logística enolasa y mioclonías	20
○ Anexo I. Análisis de supervivencia	21
D. Discusión.....	22
E. Conclusiones.....	24
F. Bibliografía.....	25

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos.** La muerte súbita por parada cardíaca es una causa frecuente de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados. La hipotermia moderada ha demostrado disminuir el daño neuronal y mejorar la evolución neurológica, pero en algunos casos resulta difícil establecer el pronóstico neurológico de estos pacientes. Nuestro objetivo es establecer los marcadores que permitan estratificar precozmente el pronóstico neurológico.

**Métodos.** Hemos estudiado una serie de 91 pacientes consecutivos ingresados por parada cardíaca extrahospitalaria secundaria a arritmia ventricular. Se han analizado los tiempos de isquemia y de maniobras de reanimación, parámetros clínicos como la aparición de mioclonías y analíticos relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo, así como la enolasa neuronal. Los pacientes fueron evaluados mediante electroencefalograma (EEG), y el resultado neurológico final se valoró mediante la escala CPC (Cerebral Performance Categories, donde 1 es la ausencia de secuelas y 5 es la muerte encefálica), considerándose 1-2 como un buen resultado neurológico y 3-5 como un mal resultado.

**Resultados.** Un total de 56 pacientes (61,5%) sobrevivieron con buen resultado neurológico. La presencia de diabetes mellitus, las mioclonías o actividad paroxística en el EEG ( $p=0,01$ , OR 53,5) y un valor elevado de enolasa en los días 1-5 ( $p=0,037$ , OR 1,08) son factores de riesgo independientes de mal pronóstico neurológico. El modelo de regresión logística permite predecir el resultado neurológico con un  $c=0,898$  en la curva COR. El nivel de corte de enolasa para una especificidad del 100% para mal resultado neurológico corresponde a 67,8 ng/mL, y disminuye hasta 28,6 ng/mL en presencia de actividad epileptiforme en el EEG.

**Conclusión.** Tras una parada cardíaca es posible mejorar la estratificación del pronóstico neurológico de forma precoz mediante la combinación del valor de enolasa con la presencia de actividad paroxística en el EEG o la presencia de mioclonías.

## INTRODUCCIÓN

En Europa se ha estimado que anualmente unas 375000 personas sufren una parada cardíaca<sup>1</sup>, lo que supone una incidencia aproximada de entre 4 y 13 casos por cada 10.000 habitantes y año<sup>2</sup>.

La parada cardíaca (y secundariamente circulatoria) conlleva una situación de isquemia generalizada en todo el organismo, cuya evolución natural es la muerte. Mediante la aplicación de medidas de reanimación es posible recuperar la circulación espontánea en una proporción significativa de pacientes. En este caso, tiene lugar la reperfusión de todos los tejidos, con lo que empieza una fase de importantes cambios a nivel metabólico y celular. El daño tisular secundario a la parada cardíaca se inicia durante la fase de parada circulatoria por isquemia, pero continúa tras la recuperación de la circulación en forma de daño por reperfusión. La importancia de este hecho es tal, que se ha establecido el término de síndrome postparada cardíaca para reunir todas las manifestaciones secundarias a la reperfusión de los tejidos tras una parada circulatoria<sup>3</sup>.

Los puntos clave del síndrome postparada cardíaca son el daño cerebral, la disfunción miocárdica y la respuesta sistémica de isquemia-reperfusión, que cursa en forma de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con un cuadro hemodinámico similar al que se observa en la sepsis. El daño cerebral, y en menor grado la disfunción miocárdica, son las principales causas de morbilidad y mortalidad tras la parada cardíaca<sup>3-5</sup>.

La inducción de hipotermia moderada tras la recuperación de la circulación espontánea ha demostrado conseguir una mejoría del resultado neurológico y de la supervivencia tras la parada cardiorespiratoria<sup>1-2,6-7</sup>. Consiste en una disminución inducida de la temperatura corporal hasta 33-34°C durante 24-48 horas. Suele iniciarse con la infusión de sueros fríos y puede mantenerse mediante diferentes sistemas endovasculares o bien de superficie.

La hipotermia moderada terapéutica (HMT) es uno de los métodos más importantes de neuroprotección en la actualidad. Se ha comprobado que actúa en varios niveles de la cascada de daño por reperfusión: disminuye la producción de neurotransmisores excitadores, con lo que se evita la muerte neuronal, inhibe la apoptosis a través de múltiples vías, disminuye el metabolismo cerebral, el estrés oxidativo y la producción de radicales libres y disminuye el edema cerebral<sup>8</sup>.

Su uso se basa en el resultado de dos ensayos clínicos aleatorizados que estudiaron pacientes resucitados tras una parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria con fibrilación ventricular como ritmo inicial, y en coma persistente tras la recuperación de la circulación espontánea. Uno de ellos incluyó 273 pacientes y demostró una mejoría en la supervivencia a 6 meses (55% vs. 41%) y de la proporción de resultado neurológico favorable (55% vs. 39%)<sup>1</sup>. El otro aleatorizó a 77 pacientes y también pudo demostrar mayor proporción de pacientes con resultado neurológico favorable (49% vs. 26%)<sup>6</sup>. Por ello, la hipotermia terapéutica moderada se incluyó en las guías del International Liaison Committee on Resuscitation en 2002 y en las de la American Heart Association en 2005 para los pacientes con las características descritas. Una revisión sistemática de los tres ensayos clínicos aleatorizados disponibles<sup>4</sup> confirmó un mejor resultado neurológico con un RR 1,55 (IC 95% 1,22-1,96) y mayor supervivencia al alta hospitalaria con un RR 1,35 (IC 95% 1,1-1,65) en los pacientes tratados con hipotermia. En una revisión de estudios aleatorizados y cuasi-aleatorizados<sup>2</sup> se ha calculado un número de pacientes a tratar entre 4 y 13 para conseguir un buen resultado neurológico adicional.

Un punto clave en el manejo de estos pacientes es evaluar e intentar predecir de forma precoz y a la vez fiable su pronóstico neurológico, ya que es un factor determinante en su pronóstico

global, tanto por la mortalidad que conlleva como por las eventuales secuelas neurológicas, que pueden abarcar desde una amnesia del episodio hasta un estado vegetativo persistente. En algunos casos la evolución clínica del paciente es rápidamente favorable y hay pocas dudas respecto al pronóstico neurológico, pero en muchos otros casos que precisan sedación prolongada o simplemente presentan una evolución lenta desde el punto de vista neurológico pueden ser muy útiles algunos datos para intentar establecer su pronóstico y poder actuar consecuentemente.

Se han analizado muchos métodos para establecer de forma precoz el pronóstico neurológico tras una parada cardíaca, muchos de ellos desde antes de la implantación de la hipotermia moderada terapéutica. Durante la misma, es imprescindible la sedoanalgesia y miorelajación, que dificultan y prácticamente imposibilitan una evaluación neurológica. Así pues, las principales herramientas para la valoración neurológica (exploración física, electroencefalograma) se ven interferidas por la presencia de sedación y por el propio efecto de la hipotermia en el sistema nervioso central. Se está estudiando el papel de diferentes biomarcadores para intentar establecer un pronóstico neurológico de forma precoz, entre ellos los más destacados son la enolasa neuronal específica y la proteína S-100.

La enolasa neuronal específica es una isoenzima de la enzima glucolítica enolasa (2-fosfo-D-glicerato-hidrolasa), que únicamente se encuentra en las neuronas y otras células neuroectodérmicas. De forma fisiológica se encuentra en cantidades insignificantes en sangre periférica, y se ha utilizado habitualmente como marcador de diferentes neoplasias de origen neuroectodérmico (neuroblastoma, carcinoma microcítico, APUDoma). Se ha demostrado una elevación de los valores de enolasa después del daño neuronal por diferentes mecanismos (ictus isquémico, hemorragia intracerebral), apoyando la teoría de que podría ser un marcador de daño neuronal. La parada cardíaca produce un período de isquemia cerebral transitoria que causa liberación de enzimas citosólicas neuronales al espacio extracelular, con paso a la sangre. Los mecanismos de liberación en el caso concreto de la isquemia cerebral por parada cardíaca todavía no están completamente estudiados, pero algunos estudios apuntan a un primer pico de liberación rápida por la lesión celular isquémica, seguido de un segundo pico que reflejaría la presencia de mecanismos secundarios de daño cerebral, muerte neuronal tardía o cambios en la barrera hematoencefálica<sup>9</sup>.

Diferentes estudios, los primeros realizados antes de la era del tratamiento con hipotermia y los más recientes en pacientes tratados con dicha técnica, han demostrado la elevación de enolasa tras una parada cardíaca. Dicha elevación se asocia significativamente con el pronóstico neurológico.

El objetivo del estudio actual es describir las características demográficas y clínicas así como el resultado neurológico en una cohorte contemporánea de pacientes consecutivos ingresados por muerte súbita extrahospitalaria e identificar los marcadores que permiten predecir precozmente y de forma fiable una mala evolución neurológica. Hasta el momento múltiples estudios han intentado establecer el pronóstico a partir de marcadores biológicos de daño neuronal, sin haberse obtenido todavía un consenso sobre el punto de corte idóneo. Por otra parte, hay marcadores clínicos relacionados con mal pronóstico, pero que no son suficientemente específicos para sustentar decisiones clínicas. Hemos planteado la hipótesis de que una combinación de ambas variables, analítica en forma de enolasa como marcador de daño neuronal, y clínica en forma de actividad paroxística en el EEG, podría ayudar a estratificar mejor el riesgo de mala evolución neurológica en estos pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Población

Se han incluido de forma consecutiva 91 pacientes con muerte súbita extrahospitalaria y sometidos a tratamiento con hipotermia moderada terapéutica ingresados en la unidad coronaria de dos hospitales universitarios de tercer nivel, en uno de ellos (H. Vall d'Hebron) desde octubre de 2008 hasta junio de 2013, y en el otro (H. Germans Trias i Pujol) desde enero de 2012 hasta junio de 2013. Los criterios de inclusión para el tratamiento con hipotermia, según el protocolo de ambos centros, son **pacientes con parada cardíaca extrahospitalaria con ritmo inicial desfibrilable** (fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso) **en situación de coma tras la recuperación de la circulación espontánea**, definido como no respuesta a órdenes, previa administración de flumazenil en los casos en que se consideró indicado. Los criterios de exclusión para el tratamiento con hipotermia, también según los protocolos, son el coma de causa diferente a la anoxia cerebral, el embarazo, la respuesta a órdenes, la hipotensión o hipoxemia severas y refractarias, la enfermedad terminal y la presencia de coagulopatía o trombopenia severas o el sangrado no controlable.

Todos los pacientes fueron sometidos a hipotermia, que se inició mediante infusión de suero fisiológico (NaCl 0,9%) aproximadamente a 4°C, y posteriormente se mantuvo mediante el sistema Coolgard® y catéter ICY®, sistema de enfriamiento endovascular mediante intercambio de temperatura conseguido por recirculación de líquido frío a través de un catéter venoso femoral. La temperatura objetivo fue de 33°C, y se mantuvo durante 24 horas. Posteriormente, mediante el mismo sistema Coolgard® se procedió a recalentamiento progresivo hasta 37°C a una velocidad de 0,25°C/hora. En caso de aparición de fiebre en las primeras horas tras suspender la hipotermia, se mantuvo una temperatura objetivo de 37°C mediante enfriamiento con el mismo sistema. La monitorización de la temperatura se realizó a nivel central mediante sonda vesical con termistor.

Todos los pacientes estuvieron intubados y ventilados mecánicamente. Se monitorizó de forma continua el ECG, la presión arterial invasiva, la saturación arterial de oxígeno y la temperatura central. Desde el punto de vista cardiovascular, se siguieron las pautas de tratamiento habituales: tratamiento de reperfusión coronaria en caso de infarto agudo de miocardio con elevación de ST, uso de drogas vasoactivas, balón de contrapulsación intraaórtico y monitorización invasiva mediante catéter de Swan-Ganz o sistema Vigileo en los casos indicados. Se realizó ecocardiograma-Doppler al ingreso a todos los pacientes.

Se recogieron los valores de presión arterial, frecuencia cardíaca y ECG tras la recuperación de circulación espontánea, así como valores de pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, bicarbonato, lactatos, glucemia, creatinina, K<sup>+</sup> y Mg<sup>++</sup>, proteínas totales, albúmina, troponina T y CK-MB, hemoglobina y leucocitos, en un análisis al ingreso y en controles evolutivos. A partir de mayo de 2011 se inició la recogida y análisis de valores de enolasa neuronal específica en todos los pacientes consecutivos de uno de los dos centros, inicial (<72h) y evolutiva (3-7 días).

El tiempo desde la muerte súbita hasta el inicio de las maniobras de reanimación, así como la actividad realizada y los síntomas previos a la parada cardíaca se obtuvieron a través de la familia, de quienes presenciaron la muerte súbita o de los servicios de emergencias médicas

(SEM); el número de desfibrilaciones y el tiempo de maniobras hasta la recuperación de circulación espontánea se obtuvieron a través de los servicios de emergencias médicas.

Todos los pacientes recibieron sedoanalgesia con midazolam o propofol y opioides, así como relajación muscular con cisatracurio o atracurio para prevenir los escalofríos. Durante la fase de hipotermia se tituló la dosis de sedantes con la ayuda de la monitorización de la actividad cerebral mediante sistema BIS (índice biespectral). Tras la retirada de la sedación, los pacientes fueron evaluados clínicamente, y mediante realización de electroencefalograma basal en caso de aparición de mioclonías o de no recuperación del nivel de conciencia en los primeros 48-72h sin sedación, con controles posteriores en caso de afectación significativa, presencia de actividad paroxística o mala evolución neurológica. Se consideró un resultado positivo la presencia de actividad paroxística o epileptiforme en alguno de los registros. Todos los pacientes con actividad paroxística recibieron tratamiento anticomitial con uno o varios fármacos según indicación por Neurología. Los pacientes en que no se realizó EEG y sin evidencia clínica de mioclonías fueron considerados como negativos. El estado neurológico al alta se evaluó mediante la escala Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC): se consideró resultado favorable CPC 1 (buena función cerebral) y CPC 2 (déficit leve o moderado que no interfiere con la realización de las actividades diarias), y mal resultado CPC 3 (déficit severo, con incapacidad para la realización de actividades básicas), CPC 4 (coma) y CPC 5 (muerte encefálica). En caso de recuperación neurológica y muerte por otra causa durante el ingreso, se consideró como resultado el mejor CPC antes del éxitus.

Clasificación neurológica según escala CPC
1: Buena capacidad cerebral: consciente, alerta, capaz de realizar vida normal. Función cerebral normal. Puede tener déficits psicológicos o neurológicos menores, que no comprometen significativamente la función cerebral o física.
2: Discapacidad moderada: consciente, alerta, capaz de realizar las actividades básicas de la vida diaria. Puede tener déficits moderados: hemiplejía, convulsiones, ataxia, disartria, disfasia o alteraciones mentales o mnésicas permanentes.
3: Discapacidad severa: consciente, pero dependiente para las actividades básicas. Incluye desde pacientes ambulatorios con alteraciones mnésicas severas o demencia hasta tetraparesia.
4: Coma o estado vegetativo: no consciente, sin interacción con el entorno. Puede tener apertura ocular espontánea o ritmo sueño-vigilia. Incluye todos los grados de ausencia de respuesta que no tienen criterios de CPC 3 (consciente) ni 5 (coma, con criterios de muerte encefálica).
5: Muerte cerebral confirmada.

### Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS Statistics 21. La normalidad en la distribución de las variables continuas se analizó mediante los tests de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Los resultados se muestran como media  $\pm$  desviación estándar o como mediana y rango intercuartil para las distribuciones no paramétricas. El análisis de asociación se realizó mediante test t de Student o U de Mann-Whitney para las variables continuas, según lo apropiado, y mediante Chi cuadrado o test de Fisher para las categóricas. Se realizó un análisis multivariante para determinar los predictores independientes de mal pronóstico neurológico y de mortalidad, en el que se introdujeron las variables asociadas con el resultado con una  $p < 0.05$ . En algún caso fue necesario ajustar el número de variables para el número de eventos eligiendo la que mejor resumía una condición (diabetes y glucemia, insuficiencia renal y



creatinina). Finalmente, se analizaron dichas variables mediante curva COR y análisis de regresión.

## RESULTADOS

### I. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN Y RESULTADOS

#### Características de la población:

Se incluyeron un total de 91 pacientes, con edad media de  $56,3 \pm 13,3$  años (rango 17-84). De ellos, 17 eran mujeres (18,6%). El 48,4% eran fumadores, 56% hipertensos, 15,4% diabéticos y 42,9% dislipémicos. Como principales comorbilidades, el 28,7% estaban afectados de insuficiencia renal crónica y el 8,8% tenían antecedente de enfermedad cerebral vascular.

De acuerdo con el protocolo, los pacientes incluidos presentaron un ritmo inicial desfibrilable: 20 de ellos tratado mediante desfibrilador externo semiautomático "DEA" (22%), 69 (75,8%) con fibrilación ventricular y 2 (2,2%) con taquicardia ventricular sin pulso. Uno de los pacientes presentaba como ritmo inicial una asistolia que rápidamente evolucionó a fibrilación ventricular, por lo que se consideró adecuado incluirlo en el estudio.

#### **Cardiopatía previa:**

El 23,1% de los pacientes tenían cardiopatía conocida antes del ingreso: 9 (9,9%) cardiopatía isquémica y 12 (13,2%) no isquémica.

De los pacientes con cardiopatía isquémica conocida, 3 estaban revascularizados quirúrgicamente y 5 tenían función sistólica deprimida (2 severamente deprimida (<35%) y 3 ligera o moderadamente deprimida (FEVI 40-55%)). Entre los pacientes con cardiopatía no isquémica, las entidades más frecuentes fueron: 5 pacientes con sustitución valvular (4 aórtica y una mitral), 4 pacientes con cardiopatía congénita (2 de ellas reparadas quirúrgicamente), una miocardiopatía hipertrófica, una insuficiencia mitral severa y una miocardiopatía familiar no filiada. Otro paciente, no contabilizado como cardiopatía previa, fue diagnosticado al ingreso de una doble lesión aórtica severa por válvula bicúspide con disfunción ventricular severa.

Un total de 10 pacientes (11%) tenían antecedente de cirugía cardíaca previa.

En la siguiente tabla se muestran los detalles de la cardiopatía previa de los pacientes de nuestra serie.

Tabla 1. Cardiopatía previa.

<b>Cardiopatía previa - isquémica (n=9)</b>
IAM anterior, revascularizado quirúrgicamente, FEVI 52%
IAM anterior, FEVI 62%
IAM inferior, revascularizado quirúrgicamente, FEVI 47%
IAM anterior, FEVI 23%
Angor, enfermedad 3 vasos pendiente revascularización, FEVI 43%
IAM, revascularizado quirúrgicamente, FEVI 32-40%
C. isquémica no catalogada
IAM no Q
Angor estable

*IAM: infarto agudo de miocardio; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.*

<b>Cardiopatía previa - no isquémica (n=12)</b>
CIV + vena cava superior izquierda persistente, reparada quirúrgicamente
TGA congénitamente corregida + estenosis pulmonar + CIV restrictiva
Dextrocardia
CIV reparada quirúrgicamente, FEVI 37%
SVAo + tubo aorta ascendente y bypass Ao-CD, FEVI 35%
Miocardopatía hipertrófica + DLAo, miectomía + SVAo
IM severa, FA permanente, FEVI 48%
SVAo
FA lenta y bloqueo bifascicular, portador de marcapasos
SVM
Marfan, SVAo con técnica de Bentall
Miocardopatía familiar no filiada, FEVI 50%

*CIV: comunicación interventricular; TGA: transposición de grandes arterias; SVAo: sustitución valvular aórtica; FA: fibrilación auricular; SVM: sustitución valvular mitral.*

#### Condiciones de la parada cardíaca, inicio de maniobras y tiempos de reanimación:

##### **Actividad y localización en el momento de la parada cardíaca:**

El 44,8% de los pacientes estaban en reposo en el momento de la parada cardíaca. El 37,9% realizaban alguna actividad ligera. El 6,9% estaban durmiendo y el 10,3% sufrieron la parada cardíaca realizando esfuerzo intenso o en el postesfuerzo.

La localización más frecuente de la parada cardíaca fue en el domicilio (n= 29, 31,9%). Una proporción importante de los casos tuvieron lugar en la vía pública (n=21, 23,1%) o en lugares públicos (n=18, 19,8%), como centros deportivos, transporte público, etc. Destacan 8 casos relacionados con la práctica deportiva (8,8%), 7 en el entorno laboral (7,7%) y 4 casos durante la conducción de un vehículo (4,4%).

En la siguiente tabla se muestran de forma esquemática la localización y actividad durante la parada cardiorrespiratoria en cada caso.

Tabla 2.

Localización y actividad en el momento de la parada cardiorrespiratoria		n	%
<b>Domicilio</b>	Durmiendo	6	6,9%
	Reposo/actividad ligera	23	25,3%
<i>total domicilio</i>		29	<b>31,9%</b>
<b>Vía pública</b>	a pie	15	16,5%
	en vehículo particular (no conductor)	2	2,2%
	Conducción vehículo (3 coche, 1 moto)	4	4,4%
<i>total vía pública</i>		21	<b>23,1%</b>
<b>Deporte</b>	Futbol (1 jugando, 1 después de jugar)	2	2,2%
	Bicicleta (2 estática, 1 carretera)	3	3,3%
	Gimnasio (1 después de tenis, 1 gimnasio)	2	2,2%
	Esquí	1	1,1%
<i>total deporte</i>		8	<b>8,8%</b>
<b>Entorno laboral</b>		7	7,7%
<b>Lugares públicos</b>	Campo deporte / gimnasio (incluye jugando)	8	8,8%
	Metro	2	2,2%
	Restaurante	2	2,2%
	Hotel	2	2,2%
	Centro social (tai-chi, ajedrez)	2	2,2%
	Otros (farmacia, parque atracciones)	2	2,2%
<i>total lugares públicos no relacionados con salud</i>		18	<b>19,8%</b>
<b>Relacionado con atención sanitaria</b>	Centro de atención primaria	4	4,4%
	Centro hospitalario (no ingresado)	1	1,1%
	SEM	1	1,1%
<i>total relacionado con atención sanitaria</i>		6	<b>6,6%</b>

Treinta y siete pacientes (40,7%) refirieron síntomas previos a la parada cardíaca: un 26,4% dolor torácico y un 14,3% otros síntomas (malestar general, palpitaciones o disnea).

#### **Atención inicial: maniobras de reanimación y recuperación de circulación espontánea**

En el 96,7% de los casos la parada cardíaca fue presenciada. Se iniciaron maniobras de reanimación básicas en 69 casos (75,8%). El tiempo estimado desde la parada cardíaca hasta el inicio de maniobras básicas de reanimación (o tiempo de isquemia) fue de 5 minutos (rango intercuartil 6 min, rango 0-17 min).

Como se ha descrito previamente, 20 pacientes (22%) fueron desfibrilados mediante sistemas semiautomáticos (DEA).

El tiempo desde la parada cardiorrespiratoria hasta el inicio de maniobras avanzadas fue de 12 min (rango intercuartil 4 min, rango 0-46 min).

El número medio de desfibrilaciones fue de 4,2 (rango 1-21).

El tiempo desde la parada cardíaca hasta la recuperación de la circulación espontánea fue de 30 minutos (rango intercuartil 11 min, rango 8-65 min).

El primer ECG tras la recuperación de circulación espontánea se distribuyó de la siguiente manera:

Tabla 3.

Primer ECG tras la recuperación de circulación espontánea	N	%
Elevación del segmento ST	40	44,9%
Descenso del segmento ST	14	15,7%
Bloqueo de rama izquierda	14	15,7%
Estimulación ventricular por marcapasos	1	1,1%
Sin alteraciones de la repolarización	20	22,5%

Se activó código IAM en 45 pacientes (50%). Dos fueron tratados con fibrinolíticos y en el resto se realizó angioplastia primaria.

#### Causa de la muerte súbita:

Se pudo establecer la causa de la muerte súbita en el 87,9% de los casos, siendo la causa más frecuente la isquémica (68,1%), y dentro de ésta el infarto agudo de miocardio (62,6%). El 12,1% fue secundaria a una miocardiopatía no isquémica, y el 5,5% a una canalopatía. En otras series se describe un porcentaje similar de arritmias no filiadas.

Tabla 4.

Causa arritmia ventricular		n	%
Isquémica	IAM anterior	22	24,2
	IAM inferior/lateral/VD	23	25,3
	IAM no Q/no localizable	10	11
	Otros coronarias sin lesiones (SCA vs. vasospasmo; discinesia apical)	2	2,2
	<i>total IAM/SCA</i>	57	62,6
	Cardiopatía isquémica crónica	5	5,5
	<i>total c. isquémica</i>	62	68,1
Miocardiopatía no isquémica	Secundaria (valvulopatía/CIV)	3	3,3
	Dilatada (idiopática/OH)	2	2,2
	Hipertrófica	3	3,3
	No filiada	3	3,3
	<i>total mioc. no isquémica</i>	11	12,1

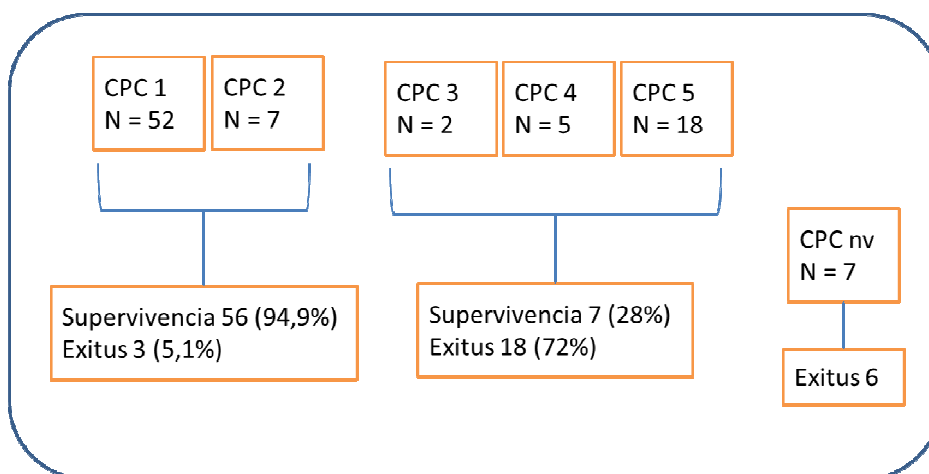
Canalopatías	Sd. Brugada	2	2,2
	Sd. QT largo	3	3,3
	<i>total canalopatías</i>	5	5,5
Otras		2	2,2
No filiada		11	12,1

#### Supervivencia y resultado neurológico:

De los 91 pacientes, sobrevivieron hasta el alta hospitalaria un total de 64 (70,3%). De éstos, un 87,5% (56/64) fue con buen resultado neurológico (CPC 1-2) y un 10,9% (7/64) con mal resultado (CPC 3-4). Un paciente fue trasladado a su país de origen sin poderse establecer una valoración neurológica.

Fallecieron durante el ingreso un total de 27 pacientes. De ellos, 18 eran pacientes con mala evolución neurológica (CPC 4-5) y la muerte estuvo relacionada en todos los casos con la propia encefalopatía severa, ya fuere por muerte encefálica o bien por complicaciones infecciosas. Seis pacientes fallecieron antes de las 72 horas de ingreso, con CPC no valorable por sedación, debido a shock mixto o cardiogénico o a fracaso multiorgánico. Tres pacientes con buen resultado neurológico fallecieron respectivamente por shock cardiogénico, fracaso multiorgánico y disociación electromecánica. En el siguiente gráfico se muestra de forma esquemática la mortalidad durante el ingreso en función del resultado neurológico.

Gráfico 1. Distribución de resultado neurológico y supervivencia en cada grupo.



## II. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES ASOCIADAS CON LA EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA

### Características basales:

La tabla 5 ilustra la distribución de las principales variables analizadas en los pacientes y con y sin recuperación neurológica adecuada. En el análisis univariante, la diabetes mellitus y la insuficiencia renal crónica se asocian de forma estadísticamente significativa con el mal pronóstico neurológico, lo que es consistente con el hallazgo de una asociación también estadísticamente significativa con la glucemia inicial, la hemoglobina glucosilada y la creatinina inicial. La presencia de cardiopatía previa también se asocia a un peor pronóstico neurológico.

En nuestra serie no hemos encontrado asociación entre el sexo, la edad, el IMC, la hipertensión arterial, la dislipemia, la arteriopatía periférica o el antecedente de enfermedad cerebrovascular y el pronóstico neurológico.

### Factores relacionados con la reanimación: tiempos de maniobras de reanimación, de recuperación de circulación espontánea y de inicio de hipotermia

En nuestra serie no hemos podido demostrar ninguna asociación significativa entre estos factores, relacionados con la primera asistencia tras la parada cardiorespiratoria, y el resultado neurológico. Se ha analizado la realización o no de maniobras básicas, el uso de DEA y los tiempos hasta la primera asistencia médica, hasta el inicio de maniobras avanzadas o hasta la recuperación de la circulación espontánea. El único intervalo que muestra asociación con el resultado neurológico en el análisis univariante (con una  $p < 0,10$ ) es el tiempo desde la muerte súbita hasta el inicio de maniobras básicas de reanimación.

Tampoco hemos observado una asociación entre los tiempos hasta el inicio de la hipotermia o hasta la consecución de la temperatura objetivo y el pronóstico neurológico.

### Parámetros analíticos al ingreso

Se han analizado múltiples parámetros analíticos al ingreso, especialmente los presuntamente relacionados con la inflamación, el estrés oxidativo, la hiperglucemia y la hiperoxia. En esta línea, se ha comprobado una asociación significativa entre la glucemia inicial de estos pacientes y el resultado neurológico (a mayor glucemia, peor resultado,  $p = 0,019$ ), con resultados parecidos para la hemoglobina glicosilada ( $p = 0,005$ ), y la creatinina inicial ( $p = 0,008$ ).

No se ha encontrado asociación significativa con la  $pO_2$  como marcador de hiperoxia; ni con el pH o el lactato iniciales, que podrían sugerir una mayor intensidad o duración de la isquemia.

### Causa de la parada cardíaca y parámetros de lesión miocárdica

No hemos documentado asociación del resultado neurológico con la causa de la parada cardiorrespiratoria (isquémica vs. no isquémica) ni con la presencia de elevación del segmento ST en el ECG inicial tras recuperación de la circulación espontánea. El grado de elevación de marcadores de lesión miocárdica tampoco parece mostrar asociación con el resultado neurológico. La función sistólica del ventrículo izquierdo al ingreso, bajo hipotermia, no tiene relación con el pronóstico neurológico.

### Otras variables

La mortalidad es claramente inferior en los pacientes con buen resultado neurológico (como es esperable). La estancia media no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, si bien sí se ha observado un mayor período de requerimiento de ventilación mecánica en el grupo de mal pronóstico neurológico.

Tabla 5. Características analizadas en la población. Análisis univariante

<i>Características basales</i>	Total (n=91)	CPC 1-2 (n=58)	CPC 3-5 (n=26)	p
Edad	56,3 ± 13,3	54,9 ± 14,3	58,2 ± 11,6	0,310
Sexo masculino	74 (81,3%)	46 (79,3%)	21 (80,8%)	0,878
Tabaquismo	44 (48,3%)	31 (53,4%)	10 (38,5%)	0,204
IMC	28,2 ± 4,5	27,7 ± 4,2	28,9 ± 5	0,330
Comorbilidades:				
HTA	51 (56%)	29 (50%)	17 (65,4%)	0,190
Diabetes mellitus	14 (15,4%)	2 (3,4%)	8 (30,8%)	<b>0,001</b>
Dislipemia	39 (42,9%)	22 (37,9%)	13 (50%)	0,300
Insuficiencia renal crónica	26 (28,6%)	11 (19%)	11 (45,8%)	<b>0,012</b>
Ictus previo	8 (8,8%)	4 (6,9%)	4 (15,4%)	0,246
Cardiopatía previa (isquémica o no)	21 (23,1%)	9 (15,5%)	9 (34,6%)	<b>0,049</b>
<i>Factores relacionados con la reanimación y el ingreso</i>				
Realización MRB	68 (74,7%)	44 (75,9%)	19 (73,1%)	0,785
Tiempo MS-inicio MRB (min)	5 (6)	4 (5)	5 (6)	0,096
Tiempo MS-inicio MRA (min)	11 (9)	13,5 (7)	12 (9)	0,219
Tiempo MS-RCE (min)	26 (20)	34 (20)	30 (17,25)	0,077
Tiempo RCE-inicio HT (min)	106 (105)	106 (107)	117 (103)	0,780
Tiempo MS-temp 34°C (min)	415 (315)	363 (335)	430 (288)	0,295
Tiempo MS-temp 33°C (min)	482 (298)	471 (266)	495 (344)	0,544
Días ventilación mecánica	5 (10)	4 (4)	14 (10)	<b>0,000</b>
Días ingreso	14 (16)	14,5 (14)	18,5 (30)	0,189
Supervivencia ingreso	64 (70,3%)	56 (96,5%)	7 (26,9%)	<b>0,000</b>

<i>Parámetros analíticos</i>				
Glucemia inicial (mg/dL)	236 ± 92	215 ± 77	264 ± 103	<b>0,019</b>
HbA1c%	5,6 (0,6)	5,5 (0,5)	5,8 (2,1)	<b>0,005</b>
Creatinina inicial (mg/dL)	1,19 (0,62)	1,08 (0,47)	1,28 (0,48)	<b>0,008</b>
pH inicial	7,22 ± 0,14	7,24 ± 0,14	7,21 ± 0,14	0,439
Lactato inicial (mmol/L)	2,9 (2,96)	2,38 (2,92)	3,02 (2,67)	0,248
pO2 inicial (mmHg)	144 (174)	138 (139)	182 (177)	0,241
<i>Factores relacionados con la cardiopatía</i>				
Causa de la MS: isquémica	61 (67%)	38 (65,5%)	18 (69,2%)	0,739
Primer ECG: elevación segmento ST	40 (44%)	28 (49,1%)	11 (42,3%)	0,564
TnT pico (ng/mL), n=65	1,69 (5)	1,31 (2,9)	1,96 (10,1)	0,171
CK-MB pico (mcg/L), n=67	131 (364)	110 (350)	153 (613)	0,701
FEVI inicial	40 (24)	40 (25)	37,5 (53)	0,306

#### Mioclónías y actividad paroxística en el EEG

La aparición de movimientos mioclónicos se asocia en el análisis univariante a un mal resultado neurológico ( $p<0,001$ ). Se practicó electroencefalograma en 56 pacientes. La documentación de actividad paroxística o status en el EEG también tiene una asociación intensa con el pronóstico neurológico:  $p<0,001$ .

#### Marcadores de daño neuronal: enolasa

Disponemos del valor de enolasa inicial (en las primeras 72 horas desde la parada cardiorrespiratoria) en 47 pacientes. Fue posible conseguir una segunda determinación en 35 pacientes a los 3-7 días.

El análisis en esta subpoblación de nuestro grupo muestra que el valor de enolasa presenta una clara asociación con el resultado neurológico. El valor inicial de enolasa en las primeras 72 horas, así como una segunda determinación (3-7 días), se asocian al resultado neurológico (a mayor elevación de enolasa, peor resultado). La variación entre la enolasa inicial y la evolutiva también muestra una asociación significativa con el pronóstico, con mayor descenso en aquellos pacientes con buen resultado neurológico.

Tabla 6. Variables de estudio. Análisis univariante

<i>Variable</i>	Total	CPC 1-2	CPC 3-5	p
Enolasa 1 (ng/mL), n=47	31,4 (33,3)	24,1 (13,8)	38,9 (56,3)	<b>0,002</b>
Enolasa 2 (ng/mL), n=35	16,3 (27,4)	13,7 (7)	35,1 (55,6)	<b>&lt;0,001</b>
Variación enolasa (2-1, ng/mL), n=35	- 6,3 (14,1)	-10,9 (14,9)	-2,6 (24,2)	<b>0,006</b>
Mioclónías (clínicas)	12 (13,2%)	2 (3,4%)	10 (38,5%)	<b>&lt;0,001</b>
Actividad paroxística en EEG	23 (25,3%)	4 (6,9%)	19 (73%)	<b>&lt;0,001</b>



### III. ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA RESULTADO NEUROLÓGICO

Las características basales con asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) con la recuperación neurológica en el análisis univariante fueron la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, la cardiopatía previa y los valores basales de glucemia y creatinina.

Todos los parámetros de estudio (mioclonías y enolasa) se asociaron con el resultado neurológico en el análisis univariante. Según los estudios publicados, el mayor valor predictivo de enolasa se encuentra entre las 48-72h<sup>17</sup>. Por otra parte, algunos estudios apuntan a que la variación de enolasa podría tener mayor poder predictivo que el valor absoluto de enolasa<sup>17-18</sup>. Teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes en que disponemos de una segunda determinación ( $n=35$ ) y la cantidad de variables implicadas en el análisis, nos restringimos a incluir en el análisis multivariante la primera determinación. Asimismo, incluimos las mioclonías detectadas por EEG (actividad paroxística), por la alta prevalencia de mioclonías silentes. Finalmente, incluimos en el análisis multivariante las variables que se muestran a continuación:

Tabla 7. Predictores de mal resultado neurológico en el análisis multivariante (sin incluir enolasa),  $n=81$

	P	OR	IC 95%
Diabetes mellitus	<b>0,035</b>	17,49	1,22-250
Insuficiencia renal crónica	0,549	1,78	0,27-11,75
Cardiopatía previa	0,872	0,85	0,13-5,74
Glucemia al ingreso	0,233	1,00	0,99-1,01
Actividad paroxística en EEG	<b>&lt;0,001</b>	60,26	11,49-316

Teniendo en cuenta que al incluir en el análisis la enolasa, disminuye de forma importante el número de pacientes, lo realizamos por separado, obteniendo los siguientes valores:

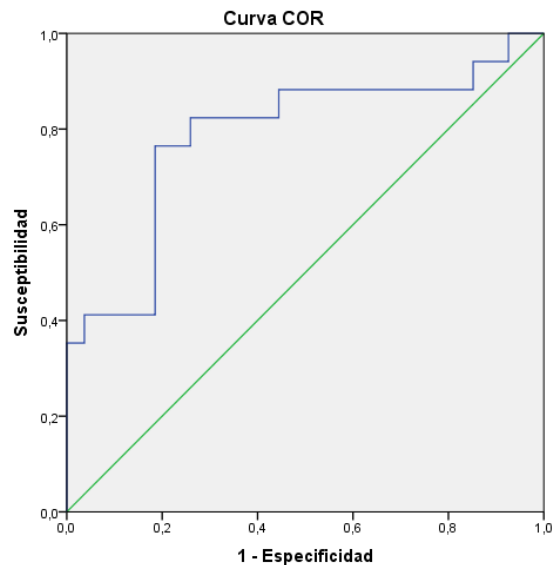
Tabla 8. Predictores de mal resultado neurológico en el análisis multivariante incluyendo enolasa,  $n=44$

	P	OR	IC 95%
Diabetes mellitus	0,060	98,9	0,82-11978
Insuficiencia renal crónica	0,960	0,92	0,03-27,22
Cardiopatía previa	0,654	0,46	0,02-13,35
Glucemia al ingreso	0,891	1	0,99-1,01
Actividad paroxística en EEG	<b>0,010</b>	53,54	2,6-1101
Enolasa inicial	<b>0,037</b>	1,08	1-1,15

#### IV. INTERRELACIÓN ENOLASA-MIOCLONIAS Y VALORES PREDICTIVOS

Como se ha descrito anteriormente, los valores de enolasa neuronal son un factor de riesgo independiente de mal resultado neurológico.

Gráfico 2. Curva COR para el valor de enolasa inicial, n=44



El análisis de utilidad del valor de enolasa mediante curva COR muestra un área bajo la curva de 0,786 con un valor de  $p$  0,02 (IC 95% 0,636-0,937). El punto de corte óptimo se halla en 34,5 ng/mL, con una sensibilidad de 76,5% y una especificidad de 81,5%. Para este punto de corte de enolasa, se obtiene un valor predictivo positivo de 72,2% y un valor predictivo negativo de 84,6%. El punto de corte para una especificidad del 100% se encuentra en 67,8 ng/mL, con una sensibilidad del 35,3% para el diagnóstico de mal resultado neurológico.

Tabla 9. Resultado según el nivel de corte óptimo de enolasa obtenido mediante curva COR.

	Enolasa <34,5	Enolasa >34,5	total
<b>CPC 1-2</b>	22	5	27
<b>CPC 3-5</b>	4	13	17
total	26	18	44

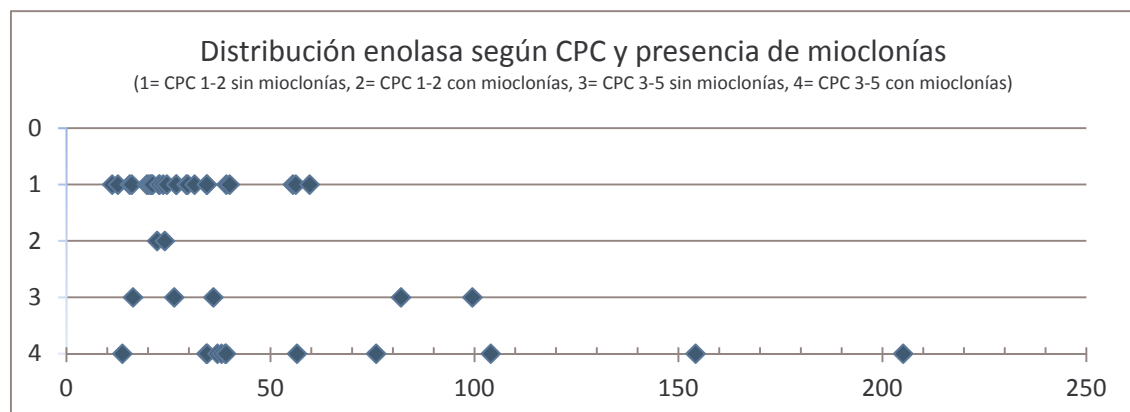
S	76,5%
E	81,5%
VPP	72,2%
VPN	84,6%

En la siguiente tabla se describe la distribución de los valores de enolasa inicial según resultado neurológico y presencia de mioclonías en los 44 pacientes en que se realizó dicha determinación. No se encontraron diferencias significativas en el valor de enolasa según la presencia o ausencia de mioclonías en cada subgrupo.

Tabla 10. Distribución de los valores de enolasa inicial.

	n	mediana	p25	p75	mínimo	máximo
<b>CPC 1-2</b>	27	24,1	20,6	34,4	11,2	59,6
no mioclonías	25	24,6				
mioclonías	2	23,2				
<b>CPC 3-5</b>	17	38,9	34,4	90,75	13,7	205,1
no mioclonías	5	36				
mioclonías	12	39				

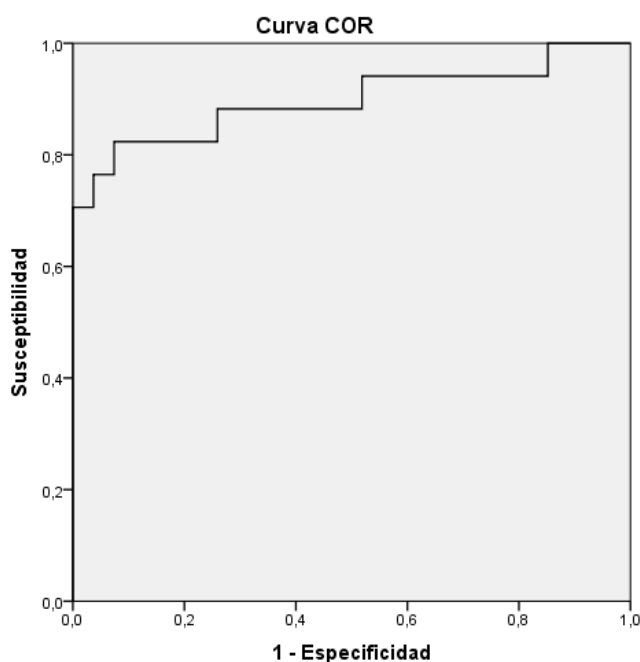
Gráfico 3. Distribución de los valores individuales de enolasa.



## V. REGRESIÓN LOGÍSTICA ENOLASA Y MIOCLONÍAS:

Al realizar un análisis de regresión logística incorporando la presencia de mioclonías (definidas como actividad paroxística en el EEG) al valor de enolasa, se consigue una mejor estratificación del riesgo de mala evolución neurológica, como muestra la siguiente curva COR. El área bajo la curva es de 0,898 con un valor de  $p < 0,001$  (IC 95% 0,784-1).

Gráfico 4. Curva COR para la regresión logística obtenida con las variables enolasa y mioclonías.



Mediante el análisis de regresión hemos calculado los valores de corte de la enolasa para una especificidad 100% para mal resultado neurológico según la presencia o ausencia de mioclonías, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 11. Niveles de corte de enolasa para una especificidad 100% para mal resultado neurológico.

Población	Enolasa (ng/mL)
Global	67,8
Sin mioclonías	87,7
Con mioclonías	28,6

## ANEXO I. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Se analizaron las variables para ver asociación con la supervivencia durante el ingreso. Los pacientes que sobrevivieron tenían menor prevalencia de hipertensión arterial (p 0.007), diabetes mellitus (p 0.001), insuficiencia renal crónica (p 0.015), cardiopatía previa (p 0.002) y menor IMC (p 0.024). También tenían un menor tiempo desde la muerte súbita hasta el inicio de maniobras de reanimación básica (p 0.003) y avanzada (p 0.046), así como con menores valores de lactato (p 0.031), glucosa (p 0.008) y creatinina (p 0.008) en la analítica inicial.

En la siguiente tabla se muestra el análisis multivariante, en el que destacaron como determinantes de mortalidad hospitalaria la presencia de cardiopatía previa, el mayor IMC y el tiempo hasta el inicio de maniobras de reanimación básica. El resultado no varió significativamente al incluir en el análisis los valores de lactato, glucemia ni creatinina, que no resultaron significativos.

Tabla 13. Análisis multivariante para mortalidad

	P	OR	IC 95%
Hipertensión arterial	0,816	0,75	0,07-8,52
Diabetes mellitus	0,819	1,47	0,05-40,31
Insuficiencia renal crónica	0,976	1,03	0,11-9,86
Cardiopatía previa	<b>0,025</b>	24,28	1,50-394
Índice de masa corporal	<b>0,039</b>	1,35	1,02-1,80
Tiempo hasta inicio maniobras básicas	<b>0,021</b>	1,53	1,07-2,20
Tiempo hasta inicio de maniobras avanzadas	0,25	0,91	0,78-1,07

## DISCUSIÓN

La hipotermia moderada es un tratamiento que ha demostrado mejorar el pronóstico neurológico y la supervivencia después de una parada cardíaca, en base a una disminución del daño por reperfusión. En nuestra serie, la supervivencia con buen resultado neurológico es del 61,5%, similar al obtenido en los ensayos clínicos aleatorizados en el subgrupo de pacientes con fibrilación ventricular como ritmo inicial: dicho porcentaje fue del 55% en el estudio del Hypothermia After Cardiac Arrest study group<sup>1</sup> y del 49% en el estudio de Bernard<sup>6</sup>.

Los estudios han mostrado diferentes marcadores tanto de supervivencia como de pronóstico neurológico. Respecto a la mortalidad, los más implicados son el ritmo inicial no desfibrilable, un tiempo prolongado hasta la recuperación de la circulación espontánea, la enfermedad coronaria y la insuficiencia renal<sup>10</sup>. En nuestra serie la presencia de cardiopatía previa, el sobrepeso y el tiempo de isquemia (tiempo sin maniobras de reanimación) han mostrado ser factores de riesgo independientes para mortalidad. Una limitación de nuestro estudio respecto a este punto es un tamaño de la muestra reducido para la cantidad de variables asociadas en el análisis univariante, que se han incluido en el modelo multivariante.

Los factores de riesgo independientes para un mal resultado neurológico en nuestra serie son la diabetes mellitus, el valor inicial de enolasa neuronal y la aparición de actividad paroxística/epileptiforme en el EEG.

Un punto clave en el manejo de estos pacientes es la estratificación precoz del pronóstico neurológico. Durante las primeras 24-48 horas dicha estratificación es prácticamente imposible basándonos en parámetros clínicos, ya que la valoración neurológica se halla artefactuada por la hipotermia y la sedación y miorelajación. Esta situación puede prolongarse durante días en algunos casos, por lo que se hace imprescindible la valoración mediante otros instrumentos para poder orientar la evolución neurológica y así guiar el tratamiento de dichos pacientes.

La presencia de mioclonías, ya sean clínicamente evidentes o en forma de actividad paroxística/epileptiforme en el electroencefalograma, es relativamente frecuente en pacientes en situación de coma postanóxico, con una prevalencia alrededor del 30%, y son un marcador independiente de mal pronóstico neurológico, sugiriendo que su presencia empeora el pronóstico *per se*. No obstante, hasta un 9% de los pacientes con mioclonías pueden acabar presentando un buen resultado neurológico<sup>11</sup>, por lo que su presencia no es un signo inexorable de mal pronóstico. En nuestra serie, un 25,3% de los pacientes presentaron en algún momento actividad paroxística en el EEG. La especificidad de la presencia de mioclonías para un mal resultado neurológico en nuestra serie es del 92,7%, con un 14,3% de falsos positivos. Estos hallazgos son acordes con los estudios previos, por lo que a pesar de ser un potente factor de riesgo de mala evolución, por sí sola la presencia de mioclonías no debería servir para la toma de decisiones en base a una estimación de riesgo de mal pronóstico neurológico.

Se han estudiado diferentes biomarcadores para evaluar el daño neuronal e intentar establecer el pronóstico neurológico de forma precoz. Probablemente el más estudiado es la enolasa neuronal, una enzima intracelular presente en las neuronas y otras células de origen

neuroectodérmico, cuyos niveles en plasma son prácticamente indetectables en el individuo sano, y que se elevan en caso de daño neuronal. Múltiples estudios han demostrado una clara asociación entre el nivel de enolasa en plasma y el mal resultado neurológico tras una parada cardíaca. Los estudios iniciales se realizaron antes de la introducción del tratamiento con hipotermia terapéutica, y las guías de la American Academy of Neurology establecieron en 2006 un punto de corte de 33 mcg/L en los días 1-3 en base a un estudio de clase I, con un índice de falsos positivos del 0% con un IC del 95%. No obstante, otros estudios empezaron a mostrar discrepancias importantes en el punto de corte, con valores entre 20 y 65 mcg/L para una misma especificidad. Tras la introducción del tratamiento con hipotermia terapéutica, ésta implica un nuevo factor de confusión añadido a la dificultad en establecer un punto de corte óptimo: varios estudios apuntan en la dirección de que la hipotermia modifica los valores de enolasa y su cinética de liberación<sup>12</sup>. En una serie de 35 pacientes en los que se midió diariamente el valor de enolasa, el punto de corte propuesto para una especificidad del 100% varía entre 54,5 y 75,5 mcg/L, con un máximo valor predictivo a las 48 horas para 54,5 mcg/L<sup>10</sup>. Este estudio, igual que otros, propone la cuantificación seriada de enolasa como marcador más potente de pronóstico neurológico que sus valores absolutos<sup>10,13</sup>. En una serie de 73 pacientes<sup>13</sup> se constata como un aumento de >4.3 ng/mL entre las 24 y 48h sería el mejor marcador de mala evolución neurológica, con una especificidad y valor predictivo positivo del 100%. Llama la atención en varios estudios la presencia de algunos casos aislados de pacientes con valores elevados de enolasa y buen resultado neurológico, hecho que juntamente con la variabilidad entre estudios se ha atribuido al uso de diferentes métodos de análisis de enolasa, que todavía no se han estandarizado, así como a la posibilidad de alteración del resultado por hemólisis y según la conservación de la muestra hasta el análisis, puesto que las plaquetas y hematíes contienen enolasa en cantidad no despreciable<sup>10</sup>.

En nuestra serie disponemos del valor de enolasa en 44 pacientes, medido en las primeras 72h. Con estos valores hemos obtenido una buena estimación del pronóstico neurológico, con un área bajo la curva de 0,786 en el análisis COR. El punto de corte para una especificidad del 100% se encuentra en 67,8 ng/mL, con una sensibilidad del 35,3% para el diagnóstico de mal resultado neurológico.

El análisis de regresión añadiendo la presencia de mioclonías al valor de la enolasa ha mostrado una franca mejoría de la discriminación del resultado neurológico, con un área bajo la curva de 0,898, permitiendo ajustar los valores de corte para una especificidad del 100% a 87,7 ng/mL si no se documentan mioclonías mediante EEG y claramente inferior (28,6 ng/mL) en caso de presencia de mioclonías.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el número de pacientes con determinación de enolasa, y la heterogeneidad en el momento de la medición de la misma, que oscila entre <24 y 72h. Sólo disponemos de una segunda determinación en 35 pacientes, y ésta es heterogénea en el tiempo, por lo que no se analizó la variación de enolasa. Por otra parte, no se realizó EEG en todos los pacientes; los motivos para la no realización del mismo fueron el éxito o la recuperación neurológica precoces, en todo caso sin presencia de mioclonías clínicas. Con ello, sólo disponemos de EEG en 56 pacientes, lo que podría influir en el resultado de los análisis. En el análisis multivariante y de regresión, los pacientes sin evidencia clínica de mioclonías en los que no se llegó a realizar EEG se consideraron como negativos para la

presencia de actividad epileptiforme, lo que implica la posibilidad de que alguno de ellos hubiera tenido actividad epileptiforme no detectada, a pesar de que la gran mayoría de los pacientes sin EEG fueron pacientes con retirada precoz de sedación y con buena evolución neurológica.

Sería necesario un estudio con mayor número de pacientes, con determinación de enolasa en el mismo momento evolutivo, y probablemente valores seriados, así como realización de EEG en todos ellos de forma estandarizada para confirmar estos resultados.

## CONCLUSIONES

La hipotermia moderada es un tratamiento que ha demostrado una mejoría del pronóstico neurológico, así como de la supervivencia, en pacientes en coma postanóxico después de una parada cardíaca. No obstante, hay un número considerable de pacientes que sobreviven a la parada cardíaca con secuelas neurológicas en forma de encefalopatía postanóxica, cuyo espectro oscila desde ligeros cambios de personalidad hasta la situación de coma vigil, pasando por situaciones de discapacidad severa.

La estratificación del pronóstico neurológico en estos pacientes puede ser complicada por los efectos de la hipotermia y la sedación. Todavía no se ha conseguido un método idóneo para establecer dicho pronóstico de forma precoz y fiable, y en este sentido han aparecido varios marcadores biológicos para cuantificar el daño neuronal, el más usado de los cuales es la enolasa neuronal. Por el momento no se ha establecido el punto de corte idóneo para asegurar un mal pronóstico neurológico.

En nuestra serie, hemos analizado el valor aislado de la enolasa (para el que se han obtenido puntos de corte similares a los estudios previos), y también la combinación de este parámetro con la aparición de actividad epileptiforme, que se sabe relacionada también con un mal pronóstico. El análisis de la combinación de ambos marcadores de resultado neurológico permite una mejor estratificación precoz del pronóstico, lo que puede tener implicaciones clínicas relevantes para el manejo de estos pacientes.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Holzer M, and the Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group (HACA). Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-556.
2. Holzer M, Bernard SA et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33(2) 414-418.
3. Neumar R, Nolan J, Adrie C. Post cardiac arrest síndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation, the AHA Emergency Cardiovascular Care Committee, the Council of Cardiovascular Surgery and Anesthesia, the Council on Clinical Cardiopulmonary, Perioperative and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology and the Stroke Council. *Circulation* 2008, 118:2452-2483.
4. Martín-Hernández H et al. Miembros del Comité Directivo del Plan Nacional de RCP de la SEMICYUC. Manejo del síndrome posparada cardíaca. *Med Intensiva*, 2010;34(2)107-126.
5. Stub D et al. Post cardiac arrest síndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation* 2011, 123:1428-1435.
6. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346:557-63.
7. Arricha J, Holzer M, Havel C. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2012
8. González-Ibarra FP et al. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Front Neurol*. 2011 Feb 3;2:4.
9. Storm C et al. Serial measurement of neuron specific enolase improves prognostication in cardiac arrest patients treated with hypothermia: A prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012, 20:6.
10. Oddo M, Rossetti A. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2011, 17:254-259.
11. Laish-Farkash A et al. Usefulness of mild therapeutic hypothermia for hospitalized comatose patients having out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2011;108:173-178.
12. Aguila A, Funderburk M et al. Clinical predictors of survival in patients treated with therapeutic hypothermia following cardiac arrest. *Resuscitation* 2010; 81(16)21-1626.
13. Steffen I et al. Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients. *Critical Care* 2010, 14:R69.
14. Schwartz BG, Kloner RA et al. Therapeutic hypothermia for acute myocardial infarction and cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2012; 110: 461-466.
15. Wolfrum S, Radke P et al. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest- A nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units. *Resuscitation* 2007 (72) 207-213.

16. Widjicks EFM, Hijdra A et al. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). *Neurology* 2006, 67:203-210.
17. Schoerhuber W et al. Time course of serum neuron-specific enolase: a predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 1999, 30:1598-1603.
18. Pfeifer R et al. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale.
19. Hungeburth M et al. Changes in Neuron-Specific Enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Neurocrit care* 2013, Jul 9.