



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
Fin de Grao

**Predición do pronóstico neurolóxico de
pacientes en coma tras parada cardíaca:
unha revisión sistemática**

**Predicción del pronóstico de pacientes en
coma tras parada cardíaca: una revisión
sistemática**

**Prediction of the neurologic outcome of
comatose patients after cardiac arrest: a
systematic review**

Autor: Jorge Noguera Campos

Titor: Dr. José M^a García Acuña

Departamento: Psiquiatría, Radiología,
Salud pública, Enfermería y Medicina

Xuño 2023

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	5
RESUMEN	7
RESUMO	8
ABSTRACT	9
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. PARADA CARDÍACA	10
1.1.1. Definición	10
1.1.2. Tipos de parada cardíaca	10
1.1.3. Epidemiología	11
1.1.4. Etiología	12
1.1.5. Tratamiento	12
1.2. LESIÓN CEREBRAL TRAS PARADA CARDÍACA	13
1.2.1. Fisiopatología	13
1.2.2. Tratamiento	15
1.2.3. Pronóstico	15
1.3. PREDICCIÓN DEL PRONÓSTICO NEUROLÓGICO	16
1.3.1. Examen clínico	16
1.3.2. Biomarcadores	17
1.3.3. Electrofisiología	18
1.3.4. Pruebas de imagen	18
1.3.5. Monitorización	21
1.3.6. Tratamientos	22
1.3.7. Comorbilidades	23
1.3.8 Scores pronósticos habituales	23
2. MATERIAL Y MÉTODOS	24
2.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	24
2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	24
2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	24
2.4. PROCESO DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	25
3. RESULTADOS	26
3.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS	26
3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	28

3.2.1 Sandroni C et al. (14)	28
3.2.2 Hoiland RL et al. (15).....	28
3.2.3. Lee SH et al. (33)	29
3.2.4. Na MK et al. (34)	29
3.2.5. Lybeck A et al. (35)	29
3.2.7. Shin H et al. (37)	30
3.3. SÍNTESIS DE RESULTADOS	30
3.3.1 Examen clínico.....	30
3.3.2. Biomarcadores.....	30
3.3.3. Electrofisiología	31
3.3.4. Neuroimagen.....	32
3.4. LIMITACIONES DE LA EVIDENCIA.....	34
4. DISCUSIÓN.....	35
5. CONCLUSIONES.....	38
AGRADECIMIENTOS	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

PCIH: Parada cardíaca intrahospitalaria
PCEH: Parada cardíaca extrahospitalaria
EuReCa: European Registry of Cardiac Arrest
ERC: European Research Council
CAPAC: Certificación Asistencial en Paro Cardíaco
OHSCAR: Out-of-Hospital Spanish Cardiac Arrest Registry
SEM: Servicio de Emergencias Hospitalarias
SVB: Soporte Vital Básico
SVA: Soporte Vital Avanzado
ATP: Adenosine Triphosphate
RCP: Reanimación Cardiopulmonar
HRQOL: Health-Related Quality Of Life
CDC: Center for Disease Control and prevention
CPC: Cerebral Performance Categories
NPi: Neurological Pupil index
NFL: Neurofilament Light Chain
GFAP: Glial Fibrillary Acidic Protein
UCH-L1: Ubiquitin C-terminal hydrolase –L1
NSE: Neuron-Specific Enolase
EEG: Electroencefalograma
SSEPS: Somatosensory Evoked Potential
TC: Tomografía Computerizada
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
PIC: Presión Intracraneal
PAS: Presión Arterial Sistólica
PAM: Presión Arterial Media
PET: Positron Emission Tomography

JORGE NOGUERA CAMPOS

SPECT: Single Photon Emission Computerized Tomography

MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy

PWI: Perfusion Weighted Imaging

DWI: Difusion Weighted Imaging

BIS: Bispectral Index

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

JCR: Journal Citation Reports

FI: Factor de Impacto

TTM: Targeted Temperature Management

ACNS: American Clinical Neurophysiology Society

GOS: Glasgow Outcome Scale

RCE: Retorno a la Circulación Espontánea

US: Ultrasonidos

GWR: Grey-White matter Ratio

MPN: mal pronóstico neurológico

RESUMEN

Justificación

La parada cardíaca tiene actualmente un pobre pronóstico. La mayor parte de los pacientes reanimados entran en coma debido a la lesión cerebral ocasionada, siendo esta la principal causa de muerte y discapacidad a largo plazo.

En este contexto, es fundamental estimar el pronóstico neurológico de estos pacientes para proveer tempranamente una información veraz a sus familiares y evitar cuidados desproporcionados en pacientes que no van a alcanzar un estado neurológico aceptable. Para ello existen varios métodos, que se han ido describiendo heterogéneamente en diferentes estudios.

Objetivos

Conocer si la estimación del pronóstico neurológico se puede realizar de forma fiable con un sólo predictor o es necesario combinar varios, y cuantificar la precocidad de esa estimación.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática en la que se incluyeron metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas de menos de 5 años de antigüedad (entre 2017 y 2023), escritos en inglés o en castellano, y publicados en revistas con un factor de impacto superior a 6 en 2021. Para ello, se realizó una búsqueda en MEDLINE-PubMed entre octubre de 2022 y abril de 2023 y se aplicaron estos criterios de inclusión y exclusión.

Resultados

Se seleccionaron 7 artículos que determinaron las sensibilidades y especificidades de los predictores disponibles actualmente y la precocidad de su estimación. Uno de ellos los analizó conjuntamente, y el resto lo hicieron de forma individual. Se describió la ventana temporal en la que cada uno proporciona la predicción, para la que presentaron especificidades de hasta 100%, pero sin sensibilidades elevadas.

Conclusiones

Prácticamente todos los predictores alcanzaron especificidades elevadas para la estimación antes de las 72 horas tras la RCE y algunos en las primeras 24 horas. Se concluyó que es necesario combinar varios métodos para realizar una estimación fiable dado que ninguno alcanzó una sensibilidad suficientemente elevada.

Palabras clave: predicción, pronóstico neurológico, parada cardíaca, métodos predictores.

RESUMO

Xustificación

A parada cardíaca ten actualmente un pobre pronóstico. A maior parte dos pacientes reanimados entran en coma pola lesión cerebral ocasionada, sendo esta a principal causa de morte e discapacidade a longo prazo.

Neste contexto, é fundamental establecer o pronóstico neurolóxico destes pacientes para prover de forma temperá unha información veraz aos seus familiares e evitar coidados desproporcionados en pacientes que non van acadar un estado neurolóxico aceptable. Para isto existen varios métodos, que se foron describindo heteroxéneamente en diferentes estudos.

Obxectivos

Coñecer se a estimación do pronóstico neurolóxico se pode realizar de xeito fiable cun só predictor ou é necesario combinar varios, e cuantificar a precocidade desa estimación.

Métodos

Realizouse unha revisión sistemática na que se incluíron metaanálises, ensaios clínicos aleatorizados e revisións sistemáticas de menos de 5 anos de antigüidade (entre 2017 e 2023), escritos en inglés ou castelán, e publicados en revistas cun factor de impacto superior a 6 no 2021. Para iso, realizouse unha búsqueda en MEDLINE-PubMed entre outubro do 2022 e abril do 2023 e aplicáronse estes criterios de inclusión e exclusión.

Resultados

Seleccionáronse 7 artigos que determinaron as sensibilidades e especificidades dos predictores dispoñibles actualmente e a precocidade da súa estimación. Un deles analizounos conxuntamente, e o resto fixérono de forma individual. Describiuse a ventá temporal na que cada un proporciona a predición, presentando especificidades de ata 100%, pero sen sensibilidades elevadas.

Conclusións

Prácticamente tódolos predictores acadaron especificidades elevadas para a estimación antes das 72 horas tras a RCE e algúns nas primeiras 24 horas. Concluíuse que é necesario combinar varios métodos para realizar unha estimación fiable dado que ningún acadou unha sensibilidade suficientemente elevada.

Palabras chave: predición, pronóstico neurolóxico, parada cardíaca, métodos predictores.

ABSTRACT

Justification

Cardiac arrest currently has a poor prognosis. The most of the resuscitated patients go into coma due to brain injury, which is the main cause of death and long-term disability.

In this context, it is essential to estimate the neurological prognosis of these patients in order to provide early and accurate information to their relatives and to avoid disproportionate care in patients who will not reach an acceptable neurological state. Several methods exist for this purpose, which have been described heterogeneously in different studies.

Objectives

To determine whether the estimation of neurological prognosis can be reliably performed with a single predictor or whether it is necessary to combine several predictors, and to quantify the precocity of this estimation.

Methods

We conducted a systematic review including meta-analyses, randomized clinical trials and systematic reviews less than 5 years old (between 2017 and 2023), written in English or Spanish, and published in journals with an impact factor greater than 6 in 2021. For this purpose, we searched MEDLINE-PubMed between October 2022 and April 2023 and applied these inclusion and exclusion criteria.

Results

Seven articles that determined the sensitivities and specificities of currently available predictors and the precocity of their estimation were selected for the review. One of them analyzed them jointly, and the rest analyzed them individually. The time window in which each one provides the prediction was described, presenting specificities up to 100%, but without high sensitivities.

Conclusions

Practically all predictors reached high specificities for estimation before 72 hours after ROSC and some in the first 24 hours. It was concluded that it is necessary to combine several methods to perform a reliable estimation since none reached a sufficiently high sensitivity.

Key words: prediction, neurological outcome, cardiac arrest, prognostic methods.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. PARADA CARDÍACA

1.1.1. Definición

La American Heart Association y el American College of Cardiology define la parada cardíaca como: “el cese de la actividad cardíaca que hace que el paciente no responda a estímulos, junto al cese de la respiración y desaparición de signos de circulación sanguínea (1).”

1.1.2. Tipos de parada cardíaca

Según el entorno en el que ocurren, podemos dividir las paradas cardíacas en intrahospitalarias (PCIH) y extrahospitalarias (PCEH), cuyas características se exponen en las **Tablas 1 y 2**.

	PCIH	PCEH
Incidencia	290.000 cada año	350.000 cada año
Características del paciente	Edad media de 66 años y 60% hombres	Edad media de 65 años y 60% hombres
Ritmo presentado	Aproximadamente el 80% son no desfibrilables	Aproximadamente el 80% son no desfibrilables
Causa	Principalmente cardíaca y respiratoria	Principalmente cardíaca
Prevención	Posible si reconocimiento y tratamiento precoz	Mayoritariamente imposible por falta de monitorización previa
Momento del SVB	Instantáneo habitualmente	Según la situación de la parada
Momento del SVA	Entre 5 y 10 minutos desde la instauración de la parada	20 minutos de media desde la instauración de la parada
Manejo de la vía aérea	Aproximadamente 1/3 ya están intubados por profesionales	Manejo por asistentes de experiencia variable
Fármacos	Recomendadas epinefrina y amiodarona	Recomendadas epinefrina y amiodarona
Tratamiento post-parada	Tratamiento de soporte y control de temperatura recomendados	Tratamiento de soporte y control de temperatura recomendados
Pronóstico	Enfoque en status neurológico y fallo	Enfoque en status neurológico
Supervivencia	Aproximadamente de 25% al alta	Entre el 10% y el 12% al alta

Tabla 1. Comparación entre la parada cardíaca intrahospitalaria y extrahospitalaria (datos reunidos en Estados Unidos). (Tabla adaptada de Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, Donnino MW, Granfeldt A. In-Hospital Cardiac Arrest. JAMA. 26 de marzo de 2019;321(12):1200-10) (2).

1.1.3. Epidemiología

1.1.3.1. Parada cardíaca extrahospitalaria

La incidencia exacta de parada cardíaca extrahospitalaria en Europa actualmente es desconocida. Los datos de que disponemos están basados en registros de PCEH atendidas por los servicios de emergencia. (3).

El EuReCa es un proyecto internacional impulsado por el European Research Council que proporciona los datos más fiables respecto a la epidemiología de la parada cardíaca en Europa. Se estima que se producen entre 67 y 170 paradas cardíacas extrahospitalarias por cada 100.000 habitantes, con una supervivencia al alta de aproximadamente el 8% (3).

Por otra parte, en España, se realizó el proyecto CAPAC (Certificación Asistencial en Paro Cardíaco) con el fin de promover la formación de unidades acreditadas en resucitación cardíaca en los hospitales. Según sus datos, se estima que anualmente se producen 30.000 paradas cardíacas en la comunidad, de las cuales sólo el 10% de los pacientes ingresan en un hospital y el 5% reciben el alta (4). También se llevó a cabo el proyecto OHSCAR (Out of Hospital Spanish Cardiac Arrest Registry), que es un registro de las paradas cardíacas extrahospitalarias en España entre el año 2013 y el 2014, en el que participaron un total de 17 SEM a nivel autonómico y otros dos municipales. Los objetivos de este proyecto fueron conocer la supervivencia al alta con buen estado neurológico según la escala CPC (puntuación de 1 o 2), la incidencia de la PCEH atendida por los SEM por cada 100.000 habitantes, y el porcentaje de pacientes que ingresan vivos en el hospital (5). Sus resultados se exponen en la **Tabla 2**.

Incidencia	Se registraron 9347 paradas cardíacas en las que se inició SVA en los 13 meses de duración del estudio
Reanimación	Fútil en el 5,9% de los casos, en los que se cesó el SVA
Características de los pacientes	El 72,1% de los pacientes fueron hombres. La edad media, 62,5 ±16,5 años para los hombres y 66 ±18 para las mujeres.
Lugar	El 57,5% se produjeron en el domicilio
Causa estimada	Posible etiología cardíaca en el 78,2% de los casos
Ritmo inicial	Desfibrilable en el 22% de los casos
SVB previo a la llegada de EE	Proporcionado en el 56,7% de los casos, siendo en el 24,2% de los casos proporcionado por legos
Desfibrilación	Proporcionada en el 21,2% de los casos
Pulso	Presente en el 30,5% de los pacientes a su llegada al hospital
Tiempo transcurrido	12 minutos de media entre llamada y llegada, rango intercuartílico de 8-19 minutos
Resultados al alta	El 13% recibió el alta, presentando CPC de 1 o 2 el 11,1%

Tabla 2. Epidemiología de la parada cardíaca extrahospitalaria en España (datos extraídos del registro OHSCAR). (Tabla adaptada de Ruiz Azpiazu JI, Daponte Codina A, Fernández Valle P, López Cabeza N, Jiménez Fabrega X, Iglesias Vázquez JA, et al. Variabilidad regional en

incidencia, características generales y resultados finales de la parada cardíaca extrahospitalaria en España: Registro OHSCAR. *Emerg Rev Soc Esp Med Urgenc Emerg.* 2021;33(1 (Febrero)):15-22 (5).

1.1.3.2. Parada cardíaca intrahospitalaria

Calcular la incidencia de la PCIH es también difícil, ya que, entre otras razones, no todas las paradas cardíacas que suceden en los hospitales tienen indicación de reanimación, para lo que los países tienen distintas políticas, y problemas logísticos. Aún así, en Europa se estima que la incidencia de parada cardíaca intrahospitalaria es de entre 1,5 y 2,8 por cada 1000 ingresos, a las que sobreviven entre el 15% y el 34% de los pacientes a los 30 días o al alta hospitalaria (3).

En España, según los datos que aporta el proyecto CAPAC, se estima que se producen unas 22.300 cada año (4).

1.1.4. Etiología

Identificar la causa es crucial, debido a que existen causas potencialmente reversibles, lo que podría mejorar el pronóstico de estos pacientes.

1.1.4.1. Parada cardíaca extrahospitalaria

La etiología de la parada cardíaca se puede dividir, a grandes rasgos, en cardíaca, que es la más frecuente, y no cardíaca.

En un análisis del Out of Hospital Cardiac Arrest Outcomes Project en Inglaterra (un registro de reanimaciones prospectivo estructurado y mantenido de acuerdo a las guías de Utstein) se observó que el 80% de las PCEH eran de origen cardíaco. Del resto de casos, los clasificados como de origen desconocido (13%) o de filiación no posible (5%) se cree que también fueron de origen cardíaco (6).

Hasta el 80% de los individuos que fallecen por parada cardíaca tienen enfermedad coronaria, aumentando esta proporción en ancianos y hombres más que en mujeres (6).

1.1.4.2. Parada cardíaca intrahospitalaria

En general, las causas más frecuentes de PCIH son también las de origen cardíaco, como el infarto agudo de miocardio, las arritmias o la insuficiencia cardíaca, con una prevalencia de entre el 50% y el 60% (2).

En segundo lugar están las causas de origen respiratorio, con una prevalencia de entre el 15% y el 40%, que aumenta proporcionalmente a la duración del ingreso previo a la parada (2).

Por último, es infrecuente que la parada cardíaca intrahospitalaria tenga una causa neurológica (2).

1.1.5. Tratamiento

El tratamiento de un paciente con parada cardíaca se realiza en diferentes fases. La primera incluye la identificación de la parada cardíaca (el paciente no responde a estímulos, no tiene pulsos y no respira) y la aplicación medidas de soporte vital básico, así como el uso de desfibrilador si está disponible y es necesario. El siguiente paso es proporcionar un soporte vital avanzado, incluyendo fármacos intravenosos o intraóseos. Si se consigue el restablecimiento

de la circulación espontánea (RCE), el paciente recibirá cuidados post-reanimación con manejo a largo plazo (1).

1.1.5.1. Soporte Vital Básico

Estas medidas incluyen una reanimación cardiopulmonar inmediata, alternando 2 ventilaciones por cada 30 compresiones, según las guías actuales, y la intubación orofaríngea o nasofaríngea del paciente para favorecer la ventilación (1).

1.1.5.2. Soporte Vital Avanzado

En esta segunda fase, el personal sanitario puede administrar fármacos como epinefrina o amiodarona si procede, y emplear dispositivos más avanzados para asegurar la vía aérea y la intubación endotraqueal. Además, se procederá a la monitorización estrecha de las constantes del paciente, pudiendo reconocer ritmos desfibrilables tempranamente y proceder a la desfibrilación si estuviera indicado (1).

1.2. LESIÓN CEREBRAL TRAS PARADA CARDÍACA

1.2.1. Fisiopatología

La fisiopatología de la lesión cerebral post-parada cardíaca se basa en una lesión primaria debida a la isquemia ocasionada, y otra secundaria de reperfusión. Ambas ocurren de forma secuencial durante la parada cardíaca, la reanimación y la fase post-reanimación (7).

1.2.1.1. Lesión cerebral primaria

La parada cardíaca ocasiona un cese del bombeo de sangre por parte del corazón y consecuentemente de la distribución de oxígeno a los órganos vitales.

El cerebro recibe entre un 15 y un 20% del gasto cardíaco para mantener su homeostasis, ya que su metabolismo depende en gran medida de un aporte consistente de oxígeno y sustratos (principalmente glucosa). La interrupción del flujo cerebral resulta en un cese de la actividad cerebral inmediata, debido a que las neuronas carecen de un sistema de almacenamiento de energía efectivo, lo que las hace particularmente vulnerables a la isquemia (7).

A nivel celular, esta isquemia resulta impide el metabolismo aerobio, lo que provoca una depleción de ATP. Esto, a su vez, produce una alteración del funcionamiento de la bomba Na^+/K^+ , lo que propicia la entrada masiva de sodio acompañado de agua al interior de la célula así como un edema intracelular citotóxico.

Además, el potasio sale de la célula, produciéndose una despolarización de la membrana, que lleva a la apertura de los canales de calcio voltaje-dependientes y consecuentemente, la entrada de calcio en la célula. Esto provoca la liberación de glutamato, que se une a la membrana celular provocando un aumento aún mayor de la concentración de calcio intracelular. Así, se desencadena la activación de enzimas líticas y la formación de radicales libres de oxígeno que ocasionan el daño celular, como refleja la **Figura 1** (7).

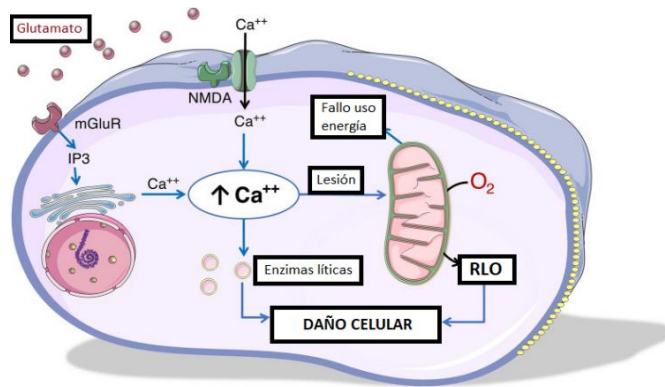


Figura 1. Bases celulares de la lesión cerebral post parada cardíaca. (Imagen tomada y adaptada de: Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. Intensive Care Med. 2021;47(12):1393-414.) (7).

1.2.1.2. Lesión cerebral secundaria

Tras la RCP, el flujo sanguíneo cerebral se reanuda parcialmente, aproximadamente a un 25% del flujo normal, muy por debajo del 40-50% necesario para mantener la integridad de las neuronas y evitar así la lesión isquémica. Con la recuperación de la circulación espontánea (RCE), el flujo sanguíneo cerebral es restaurado, lo cual pone en marcha una serie de mecanismos que llevan a una lesión secundaria (7).

Como se puede observar en la **Figura 2**, la reperfusión sanguínea activa el sistema inmune innato provocando inflamación tisular. Este proceso es iniciado por la microglía y por leucocitos circulantes que se adhieren al endotelio de la microvasculatura cerebral y migran al tejido neuronal. Los leucocitos se activan y liberan citoquinas proinflamatorias que causan un mayor daño neuronal y endotelial, lo cual a su vez incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, formándose un edema vasogénico (7).

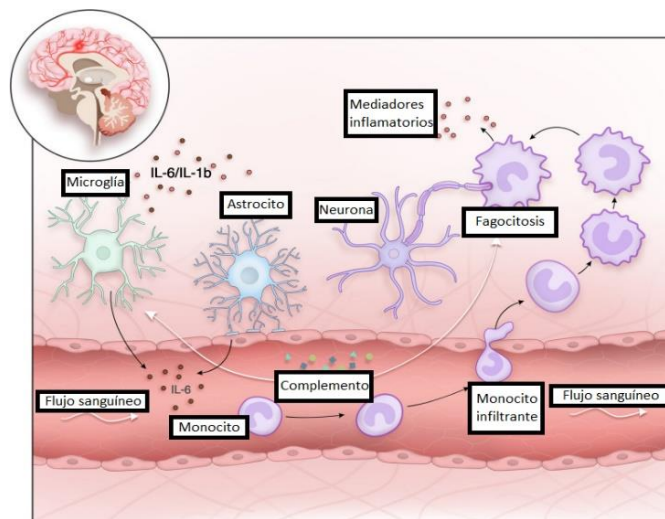


Figura 2. Mecanismos inflamatorios implicados en la lesión cerebral post parada cardíaca. (Imagen tomada y adaptada de: Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. Intensive Care Med. 2021;47(12):1393-414.) (7).

1.2.2. Tratamiento

En la actualidad, no existe ningún tratamiento para la lesión cerebral post-parada cardíaca propiamente, sino que esta se intentará minimizar evitando alteraciones de la temperatura corporal, la presión arterial, la oxigenación y la ventilación del paciente, así como controlando las posibles crisis epilépticas que pudieran aparecer (7).

1.2.3. Pronóstico

En aquellos pacientes que sobreviven a la parada cardíaca, los resultados funcionales se miden mediante la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL) y la función neurológica.

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud, existen diversos cuestionarios para medirla de forma personal. El cuestionario que propone la CDC incluye, por ejemplo, formula preguntas en las que el paciente evalúa su salud de forma general, su salud física y su salud mental, así como el grado en el que sus limitaciones afectan a su vida cotidiana (8).

Para determinar la función neurológica, las guías ERC 2021 (9) recomiendan aplicar la escala de Rankin modificada (**Tabla 3**) en vez de la escala CPC. El momento ideal para realizar esta evaluación neurológica es al momento del alta, o 1 mes después de la parada. Posteriormente puede que el estado del paciente mejore, por lo que los “2019 Standards for Studies on Neurological Prognostication after Cardiac Arrest”, establecidos por la AHA, recomiendan que se reevalúe 3 y 6 meses después, e incluso 1 año después si hay recursos disponibles (7).

Además, se recomienda realizar una evaluación cognitiva, empleando el Mini Mental State Examination o el Montreal Cognitive Assessment (7).

0 – Sin síntomas.
1 – Sin discapacidad significativa. Es capaz de realizar todas las actividades habituales, a pesar de mostrar algún síntoma.
2 – Ligera discapacidad. Es capaz de ocuparse de sus tareas, pero incapaz de realizar todas las actividades previas.
3 – Discapacidad moderada. Necesita ayuda para sus actividades, pero es capaz de caminar sin asistencia.
4 – Discapacidad moderada-severa. No es capaz de atender sus necesidades personales sin ayuda y no es capaz de caminar sin asistencia.
5 – Discapacidad grave. Necesita cuidados de enfermería continuados, se encuentra encamado la mayor parte del día y presenta incontinencias.
6 – Muerte.

Tabla 3. Escala de Rankin modificada. (Tabla adaptada de: Broderick JP, Adeoye O, Elm J. The Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. Stroke. julio de 2017;48(7):2007-12) (10).

1.3. PREDICCIÓN DEL PRONÓSTICO NEUROLÓGICO

El pronóstico neurológico es el parámetro principal a la hora de establecer el pronóstico de un paciente tras una parada cardíaca (11).

La lesión cerebral aguda causa 2 de cada 3 muertes después de las primeras 72 horas tras la parada cardíaca. Sin embargo, no es la causa final de la mayoría de estas, sino que el mal pronóstico funcional y neurológico del paciente en coma acaba por ocasionar la retirada del soporte vital de forma activa. Para realizar ese proceso de una forma fundada y anticiparnos cuanto sea posible, así como para evitar proporcionar tratamientos innecesarios, es fundamental estimar de forma fiable el pronóstico general, y el neurológico en particular del paciente (7).

Este proceso es de suma importancia de por sí, pero además hay que tener en cuenta que estos pacientes pueden ser potenciales donantes de órganos, con lo cual la rapidez y fiabilidad de la predicción gana todavía más importancia.

Los pilares fundamentales para estimar el pronóstico neurológico son, según las guías ERC 2021 el examen clínico, la electrofisiología, los biomarcadores y las pruebas de imagen (12,13), que son aquellos que pueden potencialmente predecir en la primera semana tras la RCE un mal pronóstico con un 0% de falsos positivos (FP) (14). Además, actualmente se evalúa también la influencia tanto de la monitorización del paciente, como de las comorbilidades que pueda presentar y los tratamientos proporcionados sobre su pronóstico neurológico (12).

1.3.1. Examen clínico

El examen clínico es fundamental para establecer el pronóstico neurológico de estos pacientes, pero su valor pronóstico es fiable sólo cuando el paciente no está sometido a los efectos de bloqueo neuromuscular o sedación inducidos por fármacos, necesarios para el control de la temperatura corporal (7). Se recomienda practicar este examen a diario para observar posibles cambios en su evolución, así como posibles muestras de recuperación de la conciencia o signos de muerte cerebral (13).

Este examen se basa en la evaluación de la respuesta motora, los reflejos oculares y las mioclonías (7).

La respuesta motora se evalúa midiendo la respuesta del paciente a un estímulo doloroso. La ausencia de respuesta, la presencia de signos de decorticación o de extensión de miembros tras las primeras 72 horas desde la RCE es un predictor de alta sensibilidad, aunque de baja especificidad, de un mal pronóstico neurológico (7).

El reflejo pupilar y corneal, conocidos en conjunto como reflejos oculares, se generan en el troncoencéfalo (una estructura relativamente resistente a la anoxia), y son un predictor más específico que la respuesta motora alterada. Esto se debe a que sólo se afectan cuando la lesión cerebral ocasionada por la parada cardíaca es lo suficientemente severa como para dañar el troncoencéfalo, mientras que la respuesta motora puede afectarse a diferentes niveles desde la corteza cerebral hasta el troncoencéfalo (7).

La abolición bilateral de tanto el reflejo corneal como del reflejo pupilar tras 72 horas de la RCE son signos de mal pronóstico neurológico. Cabe destacar que el reflejo pupilar tiene la ventaja de ser más preciso, y no se ve afectado por el efecto de los relajantes musculares (7).

Además, se recomienda el uso del Neurological Pupil index (NPI), que combina los datos de la pupilometría cuantitativa con otros como el tamaño, porcentaje de constricción y la velocidad de dilatación y latencia en vez de evaluar el reflejo pupilar a la luz (7). Es un predictor precoz, ya que funciona de forma fiable ya en las primeras 24 horas desde la RCE (13), aunque algunos estudios señalan la falta de evidencia que respalde este hecho (14).

Las mioclonías aparecen de forma frecuente, y es útil determinar algunas de sus características.

Su aparición en las primeras 48 horas, una distribución generalizada, la adopción de patrones síncronos y estereotipados y una duración de más de 30 minutos, son indicadores de mal pronóstico. Sin embargo, el síndrome de Lance-Adams, que se manifiesta como mioclonías durante el movimiento voluntario de los miembros, indica buen pronóstico cuando aparece (7).

Por otra parte, la ausencia de respuesta motora a estímulos, aunque poco específico, es un dato de muy elevada sensibilidad para establecer un mal pronóstico neurológico (14).

1.3.2. Biomarcadores

Los biomarcadores son componentes de las neuronas y células gliales que se liberan al torrente sanguíneo cuando se lesiona la barrera hematoencefálica (**Figura 3**). Su medición en sangre o suero es una forma sencilla de cuantificar e interpretar el alcance de la lesión cerebral. (7).

En la actualidad se conocen varios biomarcadores, como el NFL, Tau, GFAP, UCH-L1 o S100B, pero el biomarcador que más se ha estudiado es la enolasa específica neuronal (NSE), siendo el que goza de una mayor disponibilidad en los hospitales. La elevación de los niveles de estos biomarcadores se asocian con un mal pronóstico neurológico (7). Sin embargo, los más novedosos, aunque se están empezando a introducir en la práctica clínica, aún no están incluidos en las guías, lo que es en gran medida debido a la falta de estandarización para su empleo.

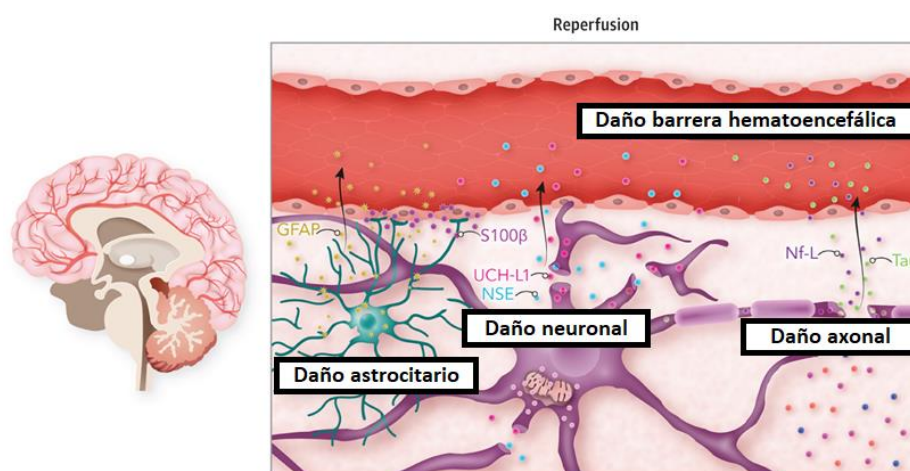


Figura 3. Liberación de biomarcadores de lesión cerebral al torrente sanguíneo. (Imagen tomada y adaptada de: Hoiland RL, Rikhraj KJK, Thiara S, Fordyce C, Kramer AH, Skrifvars MB, et al. Neurologic Prognostication After Cardiac Arrest Using Brain Biomarkers. JAMA Neurol. abril de 2022;79(4):390-8.) (15).

1.3.3. Electrofisiología

1.3.3.1. Electroencefalograma (EEG)

El EEG es el método de predicción del pronóstico neurológico más empleado en la práctica clínica habitual (7).

Para su interpretación existe una terminología específica para referirse a los diversos patrones registrados, propuesta por la American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) en 2021, que incluye la actividad basal, la presencia de descargas superpuestas y la reactividad a la estimulación como aspectos principales a evaluar (7).

Con respecto a la actividad basal, el EEG de un paciente con lesión cerebral puede mostrar un patrón de supresión, definido como una amplitud de las ondas por debajo de 10 μ V. También puede presentar un patrón de supresión basal con ráfagas de actividad eléctrica que duren menos del 50% del trazado. En conjunto, estos dos patrones reciben el nombre de patrones basales “malignos” ya que se asocian a un mal pronóstico neurológico (7).

Por otra parte, el registro de descargas superpuestas es otro de los predictores de mal pronóstico neurológico, especialmente cuando van asociadas a otros patrones desfavorables como los mencionados anteriormente (7).

Finalmente, la reactividad a estímulos consiste en un cambio de amplitud o frecuencia en el trazado cuando se aplica un estímulo. Su ausencia todavía no se ha consolidado como un predictor fiable de mal pronóstico, aunque su presencia indica que éste probablemente será bueno (7).

Es importante señalar que el empleo de benzodiazepinas y sedantes, empleados durante el proceso de hipotermia inducida pueden interferir, dependiendo de la dosis, suprimiendo las mioclonías y la actividad epileptiforme registrada en el EEG, la cual puede ser desenmascarada durante las pausas en la administración de estos sedantes (13).

1.3.3.2. Potenciales evocados somatosensoriales de corta latencia (SSEPS)

Esta prueba consiste en la estimulación del nervio mediano, que desencadena la emisión de potenciales de membrana que se dirigen hacia el SNC y que serán medidos a nivel del plexo braquial, la zona cervical posterior y la corteza sensorial contralateral. A este último nivel la onda medida a los 20 ms tras la aplicación del estímulo recibe el nombre de N20 (7).

La ausencia bilateral de la onda N20 tras la parada cardíaca se asocia a un mal pronóstico neurológico, y tienen la ventaja de que no se ven influidos por la hipotermia inducida ni los fármacos neurodepresores. Sin embargo, pueden producirse artefactos que oculten la onda N20, siendo la causa más común la actividad muscular. Por ello es recomendable el empleo de relajantes musculares para la correcta realización de esta prueba (13).

1.3.4. Pruebas de imagen

La neuroimagen promete ser una de las herramientas clave en la predicción precoz del pronóstico neurológico, ya que proporciona información objetiva acerca de un posible daño estructural cerebral.

1.3.4.1. Tomografía Computerizada cerebral

El TC cerebral es una prueba de mucha utilidad, especialmente para la detección de una hemorragia intracraneal, pero a la vez también permite detectar una posible lesión cerebral a través de signos sugestivos de edema cerebral vasogénico, como el borramiento de los surcos cerebrales o una disminución del tamaño de los ventrículos (7).

Con esta prueba se pueden observar signos de edema citotóxico, como el descenso de la relación materia gris-materia blanca (GWR). Este parámetro refleja una disminución de la densidad de núcleos neuronales en las zonas de materia gris debido a la lesión cerebral, con respecto a la de los axones de la materia blanca, que resultan indemnes. Esto se refleja en la imagen como un borramiento aparente de la transición de materia gris a materia blanca. Este descenso del GWR, medido en la zona de los ganglios basales y el centro semioval, tiene un gran valor pronóstico avalado por varios estudios (16), aunque se debe estandarizar el umbral a partir del que puede predecir un mal pronóstico (7).

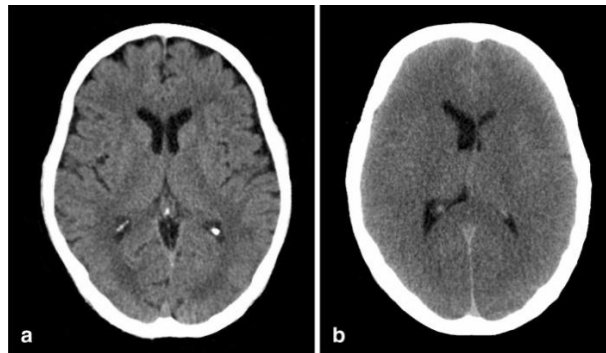


Figura 4. El TC cerebral de la imagen izquierda corresponde a un varón de 70 años sano. La de la derecha corresponde a un varón de 48 años con una parada cardíaca de 40 horas de evolución en la que se aprecia un borramiento tanto de los surcos cerebrales como de la transición materia gris-materia blanca (GWR), así como una deformidad de los ventrículos laterales (7).

(Imagen tomada de: Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Med.* 2021;47(12):1393-414.) (7).

1.3.4.2. Resonancia Magnética Nuclear cerebral

Empleando la secuencia de difusión (DWI) en la RMN podemos objetivar áreas de edema citotóxico cerebral tras el cese de circulación, que es indicador de MPN. Son altamente sugestivas de este tipo de edema las áreas hiperintensas en DWI con valores bajos de coeficiente de difusión (ADC), que es un parámetro que refleja cuantitativamente el nivel de restricción a las moléculas de agua que presenta un área cerebral (7,17).

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática basada en seis estudios que emplearon en esta secuencia de difusión, los cuales mostraron especificidades y sensibilidades dispares para la estimación del pronóstico neurológico, probablemente debido al empleo de metodologías y valores de corte diferentes. Hay que tener en cuenta que el campo de la RMN está sometido a constantes cambios y avances que incrementan las diferencias en su empleo

entre los diferentes centros. Esta variabilidad entre estudios y centros es una de las justificaciones de que todavía no se haya implementado un método global para realizar una estimación del pronóstico neurológico basada en los resultados de la RMN en la práctica clínica habitual (18).

An et al. han intentado resolver este problema realizando un estudio prospectivo de un único centro en el que proponen unos valores de corte para establecer un score basado en la secuencia de difusión de la RMN. Este método demostró predecir un pobre pronóstico neurológico con una especificidad del 100% y una sensibilidad de entre el 81,3% y el 87,5%, mostrándose como una posibilidad prometedora. Sin embargo, está por estudiar si se puede extrapolar y emplearse de forma fiable en otros centros, con hardware de RMN distintos al empleado en el estudio (19).

Aunque no hay un consenso sobre cuándo es el momento más adecuado para realizar estas pruebas, la evidencia actual nos dice que el TC puede mostrar alteraciones a partir de la primera hora tras la RCE (14,18). Sin embargo, en algunos pacientes aparecen entre los 2 a los 6 primeros días, lo que realza la importancia de realizar TC seriados durante el ingreso reciente del paciente. En el caso de la RMN, las alteraciones en los ganglios basales y centro semioval son más visibles a los 3 días de la reanudación del flujo (18).

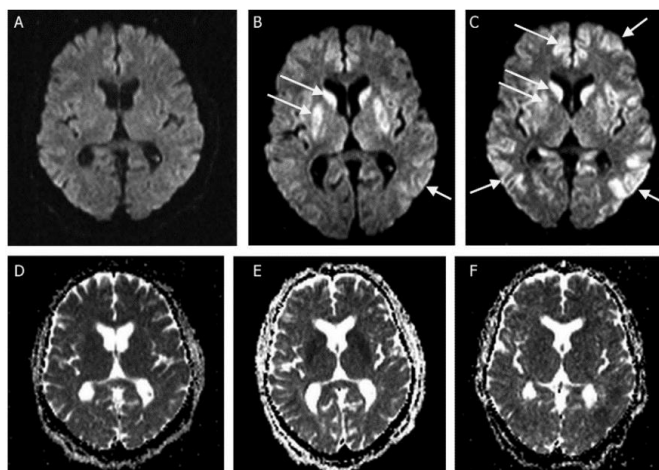


Figura 5. Se exponen las RMN seriadas de un paciente varón de 60 años con una parada de 35 minutos de evolución. La realizada a la hora del ingreso no muestra alteraciones en el DWI (A) ni en ADC (D). El DWI a las 32 horas (B) muestra un aumento de señal en ambos núcleos caudados y lentiformes con baja señal en ADC en esas áreas (E). A las 96 horas, en el DWI (C) se aprecian además lesiones corticales hiperintensas, y en ADC (F) no se aprecian cambios (20).

(Imagen tomada de: Heradstveit BE, Larsson EM, Skeidsvoll H, Hammersborg SM, Wentzel-Larsen T, Guttormsen AB, et al. Repeated magnetic resonance imaging and cerebral performance after cardiac arrest—A pilot study. *Resuscitation*. mayo de 2011;82(5):549-55. (20).

1.3.4.3. Ultrasonidos

Mediante esta técnica se puede medir el diámetro de la vaina del nervio óptico, que se ha postulado como un indicador de hipertensión intracraneal cuando aumenta, así como un

predictor de mal pronóstico neurológico en pacientes con parada cardíaca. Esto se fundamenta en que el nervio óptico se encuentra adyacente con el espacio subaracnoideo, encontrándose rodeado de todas las capas meníngeas, por lo que cuando aumenta la tensión intracraneal, su diámetro también lo hace (21). Este parámetro, además, también puede ser medido en el TC cerebral.

1.3.5. Monitorización

1.3.5.1 Presión intracraneal (PIC)

Tras la parada cardíaca puede elevarse la PIC, de forma indirecta, a consecuencia de la formación de edema cerebral, como se ha mencionado previamente. Monitorizar este parámetro es importante dado que PICs de más de 20 mmHg se asocian con una elevada mortalidad en pacientes con lesión cerebral traumática. Esta monitorización está indicada sobre todo en los pacientes que han sufrido una parada cardíaca cuya TC inicialmente no era patológica, siguiendo un modelo predictivo que incluye pacientes mayores de 40 años, PAS menor de 90 mmHg y signos de descerebración o decorticación (22).

Para medir la PIC disponemos de métodos invasivos (parenquimatosos y ventriculares), que son los utilizados actualmente en la práctica clínica en pacientes en coma, y por otra parte se están desarrollando métodos no invasivos, como sistemas Doppler o pupilometrías que aún no se han implementado (22).

1.3.5.2. Oxigenación cerebral

Existen varios métodos para la medición de la oxigenación de forma no invasiva, como la determinación de la PAM o la espectroscopia del infrarrojo cercano, pero las limitaciones en la calidad de la evidencia impiden su aplicación a la práctica real por el momento. Sin embargo, supone una importante rama de investigación para el futuro (22).

1.3.5.3. Pruebas de imagen metabólicas

Entre ellas destacan el PET, SPECT, MRS, H-MRS y PWI. Es otro tema sobre el que se debe seguir investigando, puesto que de momento sólo se han realizado estudios en animales y de calidad limitada (22).

1.3.5.4. Microdiálisis

La microdiálisis es un método de monitorización del metabolismo cerebral consistente en una sonda recubierta de una membrana semipermeable, que se introduce en el tejido cerebral del paciente a través de la que se perfunde un líquido (normalmente suero) que sale al tejido, provocando que, pasivamente, el fluido cerebral junto con pequeñas moléculas entren en la membrana. Llegados a este punto, la sonda podrá medir la concentración del soluto de interés. Generalmente, este soluto es el lactato, piruvato (medidos habitualmente como ratio lactato-piruvato) glutamato, glucosa o iones libres. Los cambios en los niveles de estos solutos reflejan el estado cerebral del paciente, y un seguimiento de su evolución permite estudiar los mecanismos de la lesión e individualizar así el tratamiento proporcionado (22).

1.3.5.5. Monitorización BIS

El índice biespectral o monitorización BIS consiste en un dispositivo que permite medir el grado de sedación de un paciente basándose en el trazado registrado en el EEG. Se emplea de forma rutinaria en procedimientos realizados bajo anestesia general y en las UCI, pero actualmente se

usa también para predecir el pronóstico neurológico y para calcular la probabilidad de instauración de muerte cerebral en pacientes con parada cardíaca (23).

El empleo de este tipo de monitorización de forma prolongada en el tiempo es especialmente relevante a la hora de evaluar el estado de pacientes que se encuentran en coma, sedados o bajo los efectos de relajantes musculares, es decir, situaciones en las que el examen clínico aporta menor información para realizar la estimación pronóstico neurológico. Además, se ha demostrado que es fiable a la hora de realizar esta estimación en pacientes con parada cardíaca refractaria asistidos con Reanimación Cardiopulmonar Extracorpórea, un proceso costoso que se podría acortar o evitar de aplicarse una estimación certera y precoz (23).

1.3.6. Tratamientos

1.3.6.1. Corticoides

Aunque la evidencia es escasa actualmente, se ha demostrado que la administración de corticoides, conjuntamente con vasopresina y epinefrina a pacientes con parada cardíaca intrahospitalaria mejora su pronóstico neurológico y su supervivencia al alta. Su uso de forma aislada, por contra, no se ha asociado a una mejoría del pronóstico ni de la supervivencia en pacientes con PCIH ni PCEH, aunque la falta de datos y la imprecisión influyen en los resultados (24).

1.3.6.2. Control de la temperatura corporal (TTM)

Previamente denominada “hipotermia terapéutica”, el control de la temperatura corporal comprende tres fases: la fase de inducción, en la que se trata de alcanzar una temperatura corporal de entre 32 y 34°C; la fase de mantenimiento de esta temperatura; y la fase de recalentamiento en la que se restablece la temperatura de 37°C. La fase de inducción se puede realizar mediante distintos sistemas de enfriamiento, aunque ninguno ha demostrado tener mejores resultados frente a los demás (25). La TTM debería instaurarse tan pronto como sea posible tras la reanimación del paciente (26).

Es importante señalar que el empleo de TTM se ve facilitado si se aplica un bloqueo neuromuscular y sedación, lo cual dificulta algunas partes del examen clínico y algunas técnicas electrofisiológicas realizadas como parte de la estrategia de estimación del pronóstico neurológico, como se ha expuesto anteriormente (26).

Este método se ha convertido en una de las herramientas más empleadas en el cuidado post-parada cardíaca, pero su uso está sujeto a cierta controversia en la comunidad científica (26,27).

Los dos primeros ensayos clínicos aleatorizados publicados en relación a este tema demostraron que la proporción de pacientes sin secuelas neurológicas remanentes fue superior en el grupo de pacientes que recibieron TTM en comparación con los que recibieron el tratamiento que hasta esa fecha era el habitual (26).

Posteriormente, varios estudios observacionales pusieron en entredicho la eficacia de esta medida terapéutica, y el TTM Trial de 2013, que fue el estudio más grande realizado hasta la fecha, terminó de asentar el debate ya que demostró una supervivencia y recuperación neurológica similar entre pacientes con PCEH tratados con TTM a 33°C durante 24 horas en comparación con aquellos cuya temperatura corporal se mantenía en 36°C (26).

Sin embargo, los resultados del TTM de 2013 fueron cuestionados por supuestos sesgos cometidos durante el desarrollo del mismo. El reciente estudio HYPERION concluyó que el empleo de TTM a 33°C sí se asoció significativamente a una mejora del pronóstico neurológico a tres meses en pacientes con PCIH y PCEH con respecto a los tratados con la estrategia habitual (26).

En la actualidad, el control de la temperatura corporal está recomendado por las guías europeas (13), pero es necesario definir bien los detalles de este proceso para elaborar unas directrices estandarizadas para el uso en la clínica habitual.

1.3.6.3. Gas Xenon inhalado

Este gas actúa como inhibidor del receptor NMDA, contribuyendo así a limitar la exotoxicidad en la fase de reperfusión de la lesión cerebral tras la parada cardíaca (7).

Sin embargo, la aplicación de este tratamiento no ha demostrado todavía una disminución de la mortalidad de estos pacientes a 6 meses vista. Se espera que la publicación de los resultados del estudio XePOHCAS ayude a dilucidar el futuro de este tratamiento en la práctica clínica (7).

1.3.7. Comorbilidades

Un punto importante a destacar es que la mayoría de los estudios sobre la parada cardíaca no tienen en cuenta las comorbilidades ni la severidad de la enfermedad que presentan los pacientes, lo cual actúa como un confusor que altera la magnitud de los resultados observados en los estudios (28).

En un estudio realizado a nivel nacional en Suecia se comprobó que las comorbilidades del paciente afectan negativamente a su pronóstico de supervivencia a 30 días en el caso de la parada cardíaca extrahospitalaria (29).

1.3.8 Scores pronósticos habituales

En los últimos años se han creado scores que pretenden predecir inicialmente el pronóstico neurológico (definido según la escala CPC) de los pacientes de forma precoz y sencilla, basándose en variables fácilmente identificables en el momento de la parada cardíaca para ayudar a establecer el manejo inicial y dar información orientativa a los familiares. El resultado de estos scores es orientativo y su empleo es suplementario a los parámetros mencionados previamente (30). Dos ejemplos son el MIRACLE2 y el SALTED, este último creado en España. Ambos han sido validados externamente.

El score MIRACLE2 incluye como variables: que la parada cardíaca sea no presenciada; si el ritmo es o no desfibrilable; la edad del paciente; si el ritmo es cambiante o persistente; un $\text{pH} < 7,20$; y si se administró o no epinefrina (31).

Por su parte, el SALTED incluye: si el ritmo es o no desfibrilable; la edad del paciente; los niveles de lactato; el tiempo transcurrido hasta la RCE; y si es o no diabético (30).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para estructurar este estudio se han seguido las recomendaciones del Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis Protocols (PRISMA P) (32).

2.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de literatura se realizó entre octubre de 2022 y abril de 2023 en la plataforma MEDLINE-PubMed, y estuvo basada en el método PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcomes): pacientes en coma tras PCIH o PCEH mayores de 15 años de edad, empleo de los predictores disponibles para estimar el pronóstico neurológico, no se estableció grupo de comparación, y como objetivo, conocer la precocidad con la que los distintos estimadores proporcionan un pronóstico neurológico fiable y si es necesario el empleo de una combinación de varios de ellos.

La búsqueda incluyó términos como:

“Cardiac arrest AND neurological outcome”; “Neuroprognostication AND cardiac arrest”; “MRI AND cardiac arrest”; “CT AND cardiac arrest”; “EEG AND cardiac arrest”; “Biomarkers AND cardiac arrest” “Clinical examination AND cardiac arrest”.

2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En este estudio se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis de menos de 5 años de antigüedad (aquellos publicados en el período de 2017-2022) publicados previamente a abril de 2023, escritos en castellano o inglés, y publicados en revistas con un factor de impacto en el Journal Citation Reports (JCR) mayor de 6 en el año 2021.

2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron otro tipo de artículos como revisiones bibliográficas o estudios observacionales y ensayos clínicos no aleatorizados. También se excluyeron artículos de más de 5 años de antigüedad (publicados en 2016 o anteriormente) o los publicados después de abril de 2023, así como aquellos escritos en otros idiomas diferentes al castellano o inglés, y aquellos publicados en revistas con un FI menor de 6 en el año 2021.

2.4. PROCESO DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Los artículos resultantes de la búsqueda fueron filtrados según su idioma y su fecha de publicación y posteriormente se aplicaron el resto de criterios de inclusión y exclusión. A continuación, se procedió a la lectura de los resúmenes de los artículos incluidos, seleccionando aquellos relevantes para la revisión. Finalmente, se realizó una lectura de los artículos resultantes de forma íntegra, a partir de la cual se escogieron los artículos que se incluyeron definitivamente.

3. RESULTADOS

3.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Fruto de la búsqueda en la plataforma MEDLINE-PubMed, se recopilaron un total de 63 artículos potencialmente susceptibles de inclusión en la revisión. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se excluyeron 32 registros y se realizó una lectura de sus resúmenes, excluyéndose 18. Finalmente, se analizaron íntegramente los 13 artículos seleccionados, tras lo cual se descartaron 6, resultando en 7 artículos incluidos en la revisión.

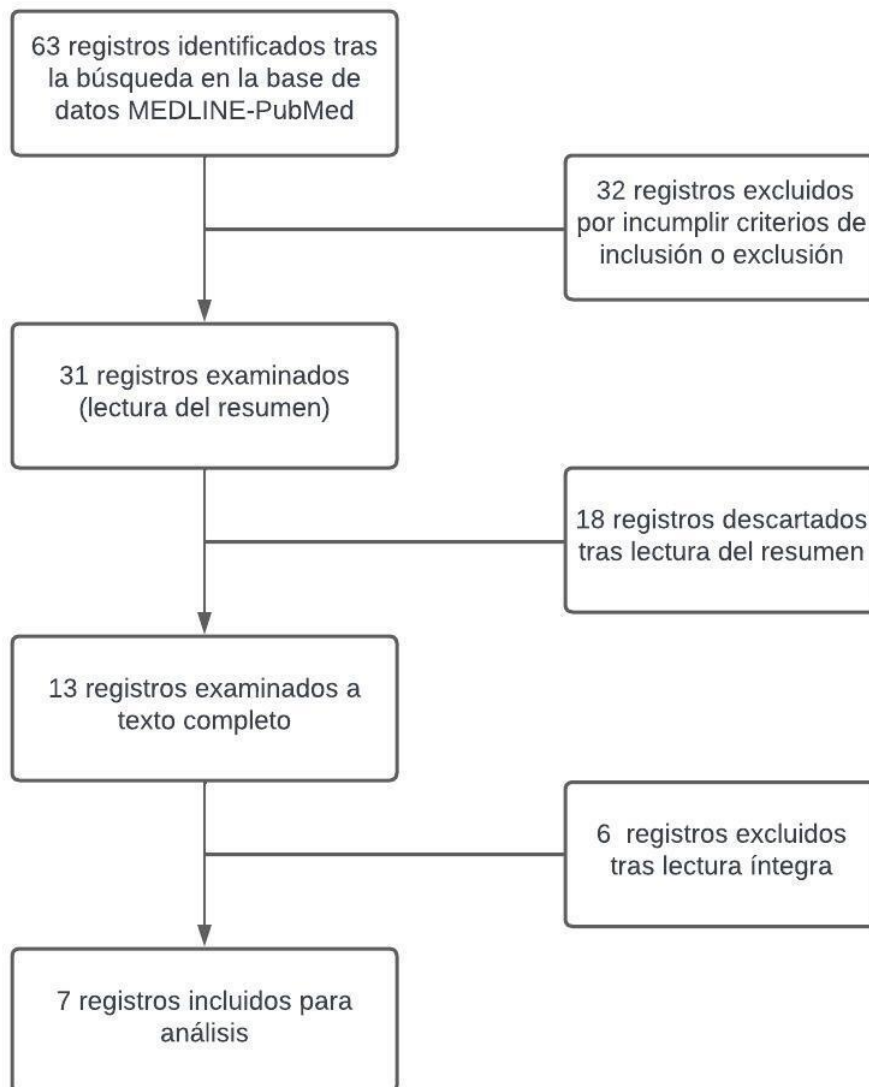


Figura 6. Diagrama de flujo realizado según la declaración PRISMA. (32)

Predicción del pronóstico neurológico en pacientes en coma tras parada cardíaca: una revisión sistemática

	Autor	Título y año de publicación	Diseño	Revista y FI en 2021	Hallazgos principales
1	Sandroni C. et al. (14)	Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. (2020)	Revisión sistemática	Intensive Care Med. (41,7)	Métodos pronósticos y precocidad de la estimación de los mismos.
2	Hoiland RL. et al. (15)	Neurologic prognostication after cardiac arrest using biomarkers (2022)	Revisión sistemática	JAMA Neurology (29,9)	Superioridad del NFL como estimador sobre los demás biomarcadores.
3	Lee SH et al. (33)	Diagnostic performance of optic nerve sheath diameter for predicting neurologic outcome in post-cardiac arrest patients: A systematic review and meta-analysis (2019)	Revisión sistemática y metaanálisis	Resuscitation (6,25)	Medición del diámetro de la vaina del nervio óptico con ultrasonidos y TC como predictor del pronóstico neurológico.
4	Na MK et al. (34)	Gray matter to white matter ratio for predicting neurological outcomes in patients treated with target temperature management after cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis (2018)	Revisión sistemática	Resuscitation (6,25)	Análisis del GWR medido en TC en las primeras 24 horas tras la parada cardíaca como predictor del pronóstico neurológico.
5	Lybeck A et al. (35)	Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management (2017)	Ensayo clínico aleatorizado (análisis post hoc)	Resuscitation (6,25)	Influencia de las crisis epilépticas durante el ingreso hospitalario sobre el pronóstico neurológico.
6	Backman S et al. (36)	Highly malignant routine EEG predicts poor prognosis after cardiac arrest in the Target Temperature Management trial (2018)	Ensayo clínico aleatorizado (análisis post hoc)	Resuscitation (6,25)	Patrones de alta malignidad registrados en EEG como predictores del pronóstico neurológico a partir de las 36 horas desde la RCE.
7	Shin H et al. (37)	Procalcitonin as a prognostic marker for outcomes in post-cardiac arrest patients: A systematic review and meta-analysis (2019)	Revisión sistemática y metaanálisis	Resuscitation (6,25)	Asociación entre la elevación de los niveles de procalcitonina en sangre con un mal pronóstico neurológico.

Tabla 4. Estudios incluidos en la revisión.

3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Durante el proceso de selección de los artículos, se ha visto que la revisión sistemática realizada por Sandroni C. et al. es la más completa de entre los artículos incluidos en esta revisión. En ella se analiza cada uno de los predictores más estudiados hasta la fecha, determinando tanto la fiabilidad como la precocidad con la que cada uno de ellos proporciona la estimación del pronóstico neurológico en pacientes tras la reanimación de la PCR. Por esto, por haber sido publicado en una revista de elevado FI y por el alto número de veces que ha sido citado en otros artículos (154, según Google Scholar), se ha tomado como el artículo principal de entre los estudiados, y el resto de artículos se han ido comparando con los resultados de éste.

3.2.1 Sandroni C et al. (14)

El estudio de Sandroni C. et al. es una revisión sistemática que ha incluido pacientes con PCEH o PCIH mayores de 16 años, a los que se reanimó con éxito y que permanecen en coma (definido como una puntuación en la escala de Glasgow menor o igual a 8 en el momento de estudio). En ellos, se llevó a cabo un examen clínico, electrofisiológico, pruebas de neuroimagen y biomarcadores.

Se definió pobre pronóstico neurológico como: severa discapacidad neurológica, estado vegetativo persistente o muerte, correspondiente con una puntuación de 3-5 en la escala CPC o 4-6 en la escala Rankin modificada.

En este estudio se analizaron un total de 94 artículos (30.200 pacientes en total) publicados entre 2013 y 2020, de los cuales 45 tuvieron carácter prospectivo y 49, retrospectivo. En 68 estudios se empleó TTM en el 100% de los pacientes, mientras que en 22 el porcentaje fue de entre 17,5% y 94%, en otro no se empleó y en tres no se especifica. El método de empleo de la TTM fue variable entre los estudios. De los 94, 15 estudios evaluaron el examen clínico como estimador, 12 evaluaron el empleo de biomarcadores, 26 los estudios electrofisiológicos y 15 las pruebas de neuroimagen, mientras que 26 evaluaron varios estimadores a la vez. La mayoría fueron calificados como de moderado a alto riesgo de sesgo, sobre todo de selección y de confusión.

3.2.2 Hoiland RL et al. (15)

En esta revisión sistemática se han incluido estudios en los que se evalúan los niveles de NSE, GFAP, NFL, proteína S-100B, proteína tau y UCH-L1 en sangre como estimador de mal pronóstico neurológico (MPN) en pacientes con parada cardíaca mayores de 18 años. Estos biomarcadores se han medido en el momento del ingreso hospitalario, y a las 24, 48 y 72 horas del mismo, y se ha establecido la curva ROC, su umbral óptimo a partir del cual tienen valor predictor según el porcentaje de especificidad deseado y la concentración mediana de cada uno de ellos a las 48 horas tras el ingreso.

Para ello, se analizaron 86 estudios (10.567 pacientes en total) publicados entre 1996 y 2021, de los cuales 53 son prospectivos y 33 retrospectivos. Además, ha habido marcadores más estudiados que otros, ya que en 72 de los artículos se estudiaba la NSE, en 29 la proteína S-100B, en 10 la NFL, en 9 la GFAP, en 6 la proteína tau y en 4 la UCH-L1. 68 de los estudios se realizaron en pacientes a los que se trató con TTM. La edad media de los pacientes estudiados

es de 62,4 años. Además, cabe destacar que 44 estudios sólo incluyeron pacientes con PCEH, otro estudio incluyó sólo pacientes comatosos con PCIH y otros 10 no especifican el tipo de parada cardíaca. 67 estudios emplearon la escala CPC para evaluar el pronóstico neurológico de los pacientes, 7 la escala GOS y 2 la escala GOS modificada.

3.2.3. Lee SH et al. (33)

Se trata de una revisión sistemática y metaanálisis que tuvo como objetivo evaluar el diámetro de la vaina del nervio óptico visualizado en TC cerebral o mediante ultrasonidos como predictor de MPN en pacientes con parada cardíaca.

Se incluyeron 8 estudios (766 pacientes en total) publicados entre 2015 y 2018, de los cuales 4 fueron prospectivos y los otros 4, retrospectivos. Estos estudios incluyeron pacientes en coma de más de 18 años (entre 51 y 74,8 años de media) que sufrieron tanto PCIH como PCEH. En 4 de ellos los pacientes recibieron medidas para el control de la temperatura corporal, mientras que otros 4 no lo especificaron. 8 de los artículos evaluaron el pronóstico neurológico de los pacientes siguiendo la escala CPC mientras que uno mediante la escala GOS.

3.2.4. Na MK et al. (34)

Esta revisión sistemática y metaanálisis trató de evaluar el valor como indicador de MPN (según la escala CPC) del GWR medido en TC cerebral en pacientes con parada cardíaca. Se trata del primer metaanálisis realizado sobre este tema en la comunidad científica.

Para ello, se incluyeron 10 estudios observacionales retrospectivos (1374 pacientes en total para la revisión sistemática y 1150 para el metaanálisis) publicados entre 2013 y 2017, que incluyeron pacientes comatosos tras PCIH y PCEH. De ellos, en 9 se emplearon estrategias de control de temperatura corporal mientras que uno de ellos no lo especificó.

3.2.5. Lybeck A et al. (35)

Este estudio es un análisis post hoc del ensayo clínico aleatorizado internacional multicéntrico TTM-Trial (preacordado antes de su realización). Incluyó 950 pacientes de varios países de 18 años de edad o mayores con PCEH, de los cuales 473 recibieron técnicas hipotermia inducida a 33°C, y 476 a 36°C. El objetivo de este análisis post hoc fue evaluar si la aparición de crisis epilépticas registradas entre los días 1 y 7 de ingreso en la UCI es un predictor de MPN fiable en estos pacientes. Se trata del estudio prospectivo más grande realizado sobre este tema. Se evaluó el pronóstico neurológico de los pacientes según la escala CPC al alta hospitalaria y a los 180 días de la misma.

3.2.6. Backman S et al. (36)

Se trata también de un análisis post hoc del ensayo TTM Trial, cuyas características se mencionan en el apartado anterior. Al igual que el estudio de Lybeck S et al., se trata de un análisis preacordado antes de la realización del estudio. Su objetivo principal fue estandarizar los patrones malignos registrados en el EEG como estimador de MPN en los pacientes con parada cardíaca.

Para ello, se realizó un EEG de rutina a todos los pacientes entre las 36 primeras horas de control de la temperatura corporal y los primeros 14 días de ingreso hospitalario y sus resultados fueron analizados según la nomenclatura de la ACNS. Se evaluó el pronóstico neurológico a los 180 al alta hospitalaria y a los 180 días del alta mediante la escala CPC.

3.2.7. Shin H et al. (37)

Este estudio es la primera revisión sistemática y metaanálisis realizada para comprobar el poder predictivo de la procalcitonina en las primeras 24 horas tras la parada cardíaca en pacientes con PCEH y PCIH.

Se incluyeron un total de 10 estudios (un total de 1065 participantes) publicados entre 2007 y 2018 tanto para la revisión como para el metaanálisis. De ellos, 6 tienen carácter prospectivo mientras que tres son retrospectivos y el otro no lo especifica. Para la evaluación del pronóstico neurológico se estableció que un pobre pronóstico correspondía con una puntuación de 3-5 y un buen pronóstico, una puntuación de 1-2 en la escala CPC.

3.3. SÍNTESIS DE RESULTADOS

3.3.1 Examen clínico

En cuanto al reflejo pupilar, Sandroni C et al. han determinado que la ausencia bilateral del reflejo pupilar en el momento inmediato a la RCE permite predecir un MPN con una elevada sensibilidad y un bajo porcentaje de falsos positivos, mientras que alcanza el 0% de falsos positivos (FP) a las 48 horas de la RCE en algunos estudios, alcanzando la mayor fiabilidad a los 4 días. También se estudió este reflejo de forma cuantitativa usando pupilometría infrarroja, de forma que un porcentaje de cambio en el diámetro pupilar mínimo o ausente tras la iluminación pupilar alcanzó el 0% de FP a las 48 horas de la RCE. De la misma forma, un NPi bajo (entre 0 y 2,4) obtuvo un 0% de FP a las 24 horas desde la RCE (14).

Un reflejo corneal ausente de forma bilateral demostró ser un predictor de MPN fiable tras 4 días desde la RCE. La sensibilidad que alcanzó fue de entre el 23,1% y el 40,5%. Una ausencia de reflejo pupilar bilateral sumado a la ausencia de reflejo corneal bilateral a la hora del ingreso hospitalario predijo MPN con entre 0 y 9,3% de FP y una sensibilidad de entre 27,1 y 28,4% (14).

La ausencia de respuesta motora o una respuesta extensora al estímulo físico es un estimador de alta sensibilidad pero baja especificidad, con un porcentaje de FP de 5% o más a los 7 días de la RCE (14).

En 6 estudios se observaron mioclonías entre el primer y el cuarto día desde la RCE, que demostraron tener un porcentaje de falsos positivos de entre 0-22%. En dos estudios, la aparición de status mioclónico instaurado entre el primer y séptimo día de la RCE demostró ser un estimador con un 0% de FP al alta hospitalaria o a los 6 meses (14).

3.3.2. Biomarcadores

Sandroni C et al. observaron que valores en sangre de NSE de entre 39.8-172 µg/L a las 24 horas de la RCE, 34-120 µg/L a las 48 horas, y 33-79 µg/L a las 72 horas, predicen con un 0% de FP un mal pronóstico neurológico en casi todos los estudios en los que se analizó. La sensibilidad que alcanzaron fue de entre 7.6% y 56%, 24.6% y 60.2%, y entre 39.3% y 52.6%, respectivamente (14).

Por otra parte, valores elevados de proteína s-100B son indicadores de MPN con un 0% de FP entre el momento inmediatamente posterior a la RCE y las 72 horas desde la misma, aunque el rango de valores de esta proteína varió ampliamente entre estudios (14).

Valores elevados de GFAP a las 48 horas, y de proteína tau y NFL a las 24, 48 y 72 horas de la RCE alcanzaron el 0% de FP como estimadores, mientras que la NFL demostró tener mayor sensibilidad que los demás biomarcadores, siendo siempre superior al 50% (14).

Hoiland RL et al., en su estudio establecieron umbrales a partir de los cuales los biomarcadores medidos en sangre pueden ser indicadores de MPN en pacientes con parada cardíaca, que varían en función de la especificidad y la sensibilidad con la que se proporciona esa predicción. A las 48 horas desde el ingreso, una concentración de NSE de 64,1 $\mu\text{g/L}$, por ejemplo puede predecir un MPN con una especificidad del 97% y una sensibilidad de 46%. Igualmente, para la NFL una concentración de 1361 pg/ml puede estimar un MPN con una especificidad del 98% y una sensibilidad del 68%. Una concentración de proteína S-100B de 0,43 $\mu\text{g/L}$ puede predecir MPN con una especificidad del 97% y una sensibilidad del 46%. Una concentración de proteína tau de 130 pg/ml es predictora con una especificidad del 96% y una sensibilidad del 56%. Una concentración de GFAP de 820 pg/ml es predictora con una especificidad del 98% y una sensibilidad del 40%. Por último, para la UCH-L1 una concentración de 825 pg/ml predice MPN con una especificidad del 97% y una sensibilidad del 55% (15).

Shin H et al. investigaron acerca de la procalcitonina como biomarcador predictor de MPN en pacientes con parada cardíaca. En su estudio se ha observado una consistente asociación directa entre niveles elevados de procalcitonina en sangre en las primeras 48 horas tras la parada cardíaca con un MPN al alta hospitalaria, así como tras entre 1 y 6 meses tras la parada(37). Esto supone un comienzo para realizar estudios posteriores que profundicen en este tema.

3.3.3. Electrofisiología

3.3.3.1 SSEPs

La ausencia bilateral de onda N20 en SSEPs se estudió en 18 artículos, en los que resultó asociarse de forma casi invariable a MPN cuando se objetiva entre mismo día de la RCE y los primeros seis días. Sin embargo, en dos estudios pequeños, el porcentaje de FP fue de 50% a las 24-48 horas y 25% a las 24-72 horas. Un estudio multicéntrico, por su parte, demostró estimar MPN con 2,6% de FP cuando se mide en el primer día post-RCE (14).

Por otro lado, en dos estudios realizados en cohortes multicéntricas se vio que una N20 de bajo voltaje de un lado y una onda N20 ausente contralateral también medidos a las 12, 24 y 72 horas de la RCE alcanzaron el 0% de FP (14).

3.3.3.2. EEG

En la revisión de Sandroni C et al., un estudio demostró que un EEG isoelectrico (actividad menor de 2 μV) a las 12-72 horas de la RCE predijo un MPN con un 0% de falsos positivos y elevada precisión. En otros 6 estudios se observó que un patrón de supresión basal del EEG (actividad menor de 10 μV , según la terminología de la ACNS) a las 16-24 horas de la RCE en especial, predijo de forma prácticamente invariable un MPN. Cabe destacar que en los estudios que emplearon registro de EEG continuo, se vio que la sensibilidad del patrón de supresión basal disminuyó tras las 48 horas tras RCE (14).

En tres grandes estudios, el patrón de supresión basal con descargas periódicas superimpuestas, también resultó ser un buen estimador de MPN entre el primer día de la RCE y las primeras 120 horas, aunque con una sensibilidad de menos del 10% (14).

En otros tres estudios, el patrón de supresión basal con ráfagas (definido por la ACNS como más del 50% del registro de supresión basal alternada con ráfagas) a las 8-48 horas de la RCE alcanzó el 0% de falsos positivos en un estudio, y $\leq 1,5\%$ de FP en los otros dos a las 76-77 horas de mediana desde la RCE (14).

Además, la presencia de descargas rítmicas o periódicas en EEG se erigió como un estimador con bajo porcentaje de FP (entre 0 y 2,8%), especialmente cuando las descargas se registraron en las primeras 24 horas desde la RCE. La presencia de estatus epiléptico, por sí mismo o sumado a descargas rítmicas o periódicas alcanzó el 0% de FP al diagnosticarse entre 16,6 horas y 5 días tras RCE, aunque la definición del mismo varió considerablemente entre artículos (14).

Backman S et al. también comprobaron que los patrones de alta malignidad de la ACNS (patrón de supresión basal, supresión con ráfagas idénticas y descargas periódicas sobre supresión basal) registrados en EEG a partir de las primeras 36 horas de ingreso son un predictor fiable de MPN. Concretamente, alcanzaron una especificidad del 98% con unos intervalos de confianza de entre 92% y 100%, mientras que su sensibilidad fue del 31%. Hubo un falso positivo, cuyo EEG mostraba un patrón de supresión con ráfagas a las 75 horas tras la parada y su pronóstico neurológico fue favorable. Cabe destacar que no se encontraron diferencias en el poder predictivo entre los pacientes que recibieron sedación y los que no la recibieron. Además, en este estudio la presencia de patrones considerados benignos en EEG se asociaron de forma contundente con un buen pronóstico neurológico (36).

Lybeck A et al. observaron que en el TTM Trial, del total de pacientes que desarrollaron crisis epilépticas durante su ingreso (29%), un 11% tuvieron un buen pronóstico neurológico. Aquellos con crisis epilépticas mioclónicas tuvieron un pronóstico neurológico peor que aquellos que desarrollaban crisis tónico-clónicas. Además, se demostró que la incidencia de crisis en el grupo tratado con hipotermia de 33°C fue similar a la del grupo tratado con hipotermia de 36°C, y también que la precocidad con la que los pacientes desarrollan las crisis no influye en su pronóstico neurológico (35).

3.3.3.3. Monitorización BIS

En tres estudios incluidos en la revisión de Sandroni C et al. se observó que una puntuación de 0-23 en el BIS a las 6-48 horas de la RCE predijo un mal pronóstico neurológico con un porcentaje de FP de entre 0 y 15,8% (14).

3.3.4. Neuroimagen

3.3.4.1. TC cerebral

La relación materia gris/materia blanca (GWR) es uno de los parámetros que se pueden usar, como se ha introducido anteriormente en este trabajo. En el estudio de Sandroni et al. se recopilan los resultados de 15 artículos que indagaron acerca del GWR como estimador de MPN en pacientes con parada cardíaca. En 10 de ellos se realizó el TC en la mayoría de los pacientes a las primeras dos horas después de la RCE, y en todos ellos salvo uno, el porcentaje

de FP fue del 0%. Sin embargo, el rango de valores que adoptó cada estudio varió ampliamente (14).

Na MK et al. también observaron el poder pronóstico del GWR en TC cerebral en las primeras 24 horas tras la parada cardíaca, con una sensibilidad ampliamente variable entre los estudios incluidos, y con una especificidad del 100% en todos ellos (34).

Otros parámetros que se han evaluado en dos estudios en esta revisión son la visualización en TC de edema cerebral de forma cualitativa o semi-cuantitativa, a través del Alberta Stroke Program CT Score (ASPECTS) bilateralmente. Ambos estimadores demostraron un porcentaje bajo de FP y sensibilidad elevada, aunque un estudio objetivó que tanto el porcentaje de FP como la sensibilidad mejoraron después de las primeras 24 horas tras la RCE del paciente (14).

En otro artículo se midió el gradiente de densidad de la materia gris y la de la materia blanca en tres áreas corticales y subcorticales. Un gradiente por debajo de 5,5 unidades Hounsfield entre ambos valores predijeron con una sensibilidad de 61,9% y 0% de FP un MPN (14).

3.3.4.2. RMN cerebral

En la revisión de Sandroni C et al. se incluyeron también 6 estudios que evaluaron los cambios en la secuencia de difusión (DWI) de la RMN cerebral de forma cualitativa. En ellos tanto la sensibilidad como la especificidad de los cambios en DWI variaron de forma relevante. En cuatro de estos estudios se evaluó la precisión del coeficiente de difusión aparente (ADC). En un estudio, el valor global de ADC con el que el porcentaje de FP es de 0% fue de $\leq 726 \times 10^{-6}$ mm²/s en las primeras 48 horas tras la RCE y $\leq 627 \times 10^{-6}$ mm²/s entre 48 horas y 7 primeros días, respectivamente. Por otra parte ese mismo estudio y otro más evaluaron como estimador el porcentaje de ADC disminuido en el volumen cerebral (ADC por debajo de 400×10^{-6} mm²/s) en una mediana de 3 horas tras la RCE con un 4,3% de falsos positivos, en las primeras 48 horas con un 2,5% de falsos positivos, y entre 48 y 72 horas con un 1,66% de falsos positivos. Estos resultados fueron confirmados por otro estudio posterior similar (14).

Otro estudio preliminar sugiere que el gradiente eco (GRE) de la secuencia T2 de la RMN, que es un marcador de la oxigenación venosa cerebral, también puede predecir de forma fiable el pronóstico neurológico, alcanzándose cifras de 0% de FP y 81,5% de sensibilidad. Supone un inicio para investigaciones posteriores en un mayor número de participantes (14).

3.3.4.3. Medición del diámetro de la vaina del nervio óptico

Tres estudios incluidos en la revisión de Sandroni C et al. estudiaron este estimador. En uno de ellos, un diámetro de 5,11 mm medido con ultrasonidos antes de instaurar la TTM alcanzó el 56,4% de sensibilidad y un 21,4% de FP. En otros dos, un diámetro de 6,21mm y de 7 mm respectivamente medidos con TC cerebral en la primera hora tras la RCE estimaron el pronóstico neurológico con un 0% de FP (14).

Lee SH et al. observaron que este parámetro permite la predicción fiable un mal pronóstico neurológico, concretamente con una sensibilidad y especificidad medias de 41% y 99%, respectivamente. En el análisis por subgrupos, la medición mediante ultrasonidos alcanzó una sensibilidad de 77% y especificidad del 98%, mientras que la medición en TC cerebral tuvo una sensibilidad del 24% y una especificidad del 100%. El estudio de meta-regresión empleado localizó como fuentes de heterogeneidad el origen cardíaco de la parada cardíaca y el método

de evaluación del pronóstico neurológico, así que recomiendan emplear la medida del diámetro de la vaina del nervio óptico en pacientes con parada cardíaca de origen cardíaco y el uso de la escala CPC para evaluar el pronóstico neurológico (33).

3.4. LIMITACIONES DE LA EVIDENCIA

Como ya se ha comentado previamente, la principal limitación de esta revisión es la falta de evidencia sobre el tema a estudio que cumpla con los criterios de calidad que se han establecido. Por ello, no ha sido posible contrastar la información referente a ciertos predictores de los que habla el artículo principal como se hubiera deseado. En este sentido, no se ha realizado ninguna excepción en cuanto al cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

En segundo lugar, las ventanas temporales en las que se evaluaron los distintos predictores no han sido iguales en todos los estudios incluidos, lo que hubiera ayudado a homogeneizar los resultados obtenidos y a proporcionar unas conclusiones más sólidas. En este sentido, tampoco los valores tomados como umbrales para que cada parámetro sea considerado predictor han sido los mismos entre los estudios.

En tercer lugar, se ha objetivado una falta de consenso entre estudios a la hora de evaluar el registro electroencefalográfico. Algunos de los incluidos en la revisión de Sandroni C et al. y aquellos incluidos en la de Backman S et al. han empleado la nomenclatura de la ACNS como método de estandarización para estudiar los patrones registrados en el EEG mientras que otros de los incluidos en la primera, no lo han hecho.

4. DISCUSIÓN

La gran mayoría de los pacientes que sufren una parada cardíaca entran en un estado de coma tras la reanimación, ocasionado por la lesión cerebral que se produce al cesar el flujo de sangre a este órgano, y posteriormente de forma paradójica por la lesión producida cuando se logra la reperfusión sanguínea.

Este estado de coma supone un periodo de incertidumbre sobre el pronóstico del paciente, tanto para los sanitarios como para sus familiares. Para poder proporcionar información veraz a los familiares y poder tomar decisiones importantes como una posible limitación del esfuerzo terapéutico, donación de órganos, es necesario predecir tanto el pronóstico en general, y concretamente el pronóstico neurológico del paciente de una forma fiable y lo más precozmente posible.

Para ello, es necesario crear un método estandarizado y contrastado de predicción del pronóstico neurológico que actualmente todavía no se ha conseguido. La evidencia disponible actualmente todavía se distribuye de forma heterogénea y falta una base de conocimiento consistente para realizar dicha estandarización.

Esta revisión sistemática se ha realizado con el objetivo de conocer si existe algún predictor que de por sí pueda proporcionar un pronóstico neurológico de forma fiable o si es necesaria la combinación de varios de ellos, y determinar la precocidad con la que cada predictor es capaz de proporcionar este pronóstico. Con este propósito, se ha buscado información referente a los principales predictores conocidos actualmente, aunque no se ha podido encontrar evidencia de calidad suficiente sobre algunos de ellos, por lo que se han estudiado los que se detallan a continuación.

En el examen clínico es fundamental analizar de forma cualitativa y cuantitativa los reflejos pupilares, ya que si están ausentes o disminuidos de forma bilateral son predictores de MPN que alcanzan especificidades del 100% de forma muy precoz, concretamente a las 48 horas de la RCE, e incluso a las 24 horas si el NP_i tiene un valor bajo (14).

La ausencia del reflejo corneal bilateral, predice un mal pronóstico con alta especificidad, pero a los 4 días de la RCE. Se deberían evaluar los reflejos oculares conjuntamente, ya que esto permite realizar una estimación casi certera ya en la primera hora de ingreso (14).

Por su parte, la evaluación de la respuesta motora o una respuesta extensora a un estímulo físico también es un predictor de alta sensibilidad pero de baja especificidad incluso tras 7 días desde la RCE. Las mioclonías no son buenas predictoras, mientras que la instauración de un estatus mioclónico tiene una especificidad del 100% al alta hospitalaria o a los 6 meses de la RCE (14).

En cuanto a los biomarcadores medidos en sangre, la NSE es el biomarcador más empleado y estudiado en la actualidad, pero tanto el estudio de Sandroni C et al. como el de Hoiland RL et al. afirman que la medición de la NFL alcanza unos valores de sensibilidad superiores a los de la NSE, a igual valor de especificidad (14,15). Hoiland RL et al. apuntan, además, que la sensibilidad de la proteína tau y la UCH-L1 también superan a la de la NSE, siendo sus especificidades igualmente muy elevadas (15). La medición de todos los biomarcadores

permite, con mayor o menor fiabilidad, proporcionar una predicción de mal pronóstico neurológico de forma muy precoz, entre las 24 y las 72 horas tras la RCE (14,15). Ante estos buenos resultados, se hace necesaria una estandarización de los umbrales pronósticos de los niveles de estos biomarcadores para su introducción en la práctica clínica.

Además, Shin H et al. han demostrado que la elevación de los niveles de procalcitonina en sangre a las 48 horas de la RCE se asocian también con un mal pronóstico neurológico (37), lo que lo convierte en otro biomarcador a tener en cuenta y sobre el que se deberían realizar más estudios.

Dentro de los estudios electrofisiológicos, los SSEPs se han convertido en una herramienta pronóstica fundamental, como han comprobado Sandroni C et al, ya que una onda N20 ausente de forma bilateral en tan sólo las primeras 24 horas desde la RCE ha sido predictora con un 2,6% de falsos positivos (aunque dos estudios menores obtuvieron resultados peores) (14).

Otra prueba electrofisiológica importante es el EEG, en la que el registro de patrones “malignos” tiene valor pronóstico, en distintos momentos del ingreso cada uno de ellos. Sin embargo, en esta revisión se ha objetivado una falta de consenso entre los estudios incluidos a la hora de definir estos patrones, ya que algunos emplearon la nomenclatura de la ACNS mientras que otros no (14).

En el estudio de Sandroni C et al. los patrones electroencefalográficos que con mayor precocidad alcanzaron una especificidad de entre el 96 y el 100% fueron el de supresión basal, a las 16-24 horas de la RCE, el patrón de descargas rítmicas, en las primeras 24 horas, y el EEG isoelectrico, que tuvo un 0% de FP a las 12-72 horas. Por otro lado, el resto de patrones demostraron tener una especificidad elevada pero en rangos de tiempo más amplios. El patrón de supresión basal con descargas periódicas, entre las 24-120 horas, mientras que el de supresión basal con ráfagas, fue predictor con precocidades variables entre estudios. Además se apunta que un estatus epiléptico también es predictor pero en un rango de tiempo variable entre las 16,6 horas y los 5 días de la RCE, aunque la definición varió entre artículos (14).

Estos datos fueron apoyados por el estudio de Backman S et al., que observaron que el registro de estos patrones malignos (según la nomenclatura de la ACNS exclusivamente) medidos a las 36 horas de la RCE alcanzaron una especificidad del 98% aunque con baja sensibilidad (36).

La monitorización BIS, por su parte, ha demostrado ser predictora de MPN pero con unos porcentajes de FP muy variables, entre 0 y 15,8% (14).

Finalmente, las técnicas de neuroimagen se reafirmaron como otro pilar fundamental de la predicción del pronóstico neurológico. Estos métodos tienen importantes ventajas, como que el uso de sedantes no interfiere con su valor pronóstico y que los estudios se pueden realizar con enmascaramiento. Sin embargo también tienen inconvenientes, como la actual falta de estandarización de la técnica, y la variabilidad inter-observador a pesar de ser parámetros cuantitativos (14).

En el TC cerebral ha demostrado ser el método de estimación más precoz. El parámetro más estudiado es el GWR, que ha probado ser predictor con un 0% de FP a las 2 horas de la RCE, aunque se necesita una estandarización de los valores umbrales (14). Na MK et al. estudiaron

su poder de predicción en una ventana temporal más conservadora, en las primeras 24 horas de la RCE, cuando alcanzó una especificidad del 100% aunque con sensibilidades variables (34). Otro parámetro estudiado fue la visualización de edema cerebral bilateral cualitativa o semicuantitativamente según el ASPECTS, que obtuvo también una alta especificidad y sensibilidad pero de forma más tardía, a partir de las primeras 24 horas tras la RCE (14).

Por otro lado, la medición del parámetro ADC en la secuencia de DWI de RMN cerebral ha demostrado ser un predictor fiable y precoz, aunque sin la especificidad del TC (4,3% de FP en las primeras 3 horas tras RCE, mejorando a partir de las 48 horas). Además, no se puede realizar en pacientes inestables debido a la larga duración de la técnica. El gradiente eco en secuencia T2 también ha sido predictor con muy buenas cifras de especificidad y sensibilidad, pero se necesitan más estudios al respecto (14).

La medición del diámetro de la vaina del nervio óptico mediante TC o US es un método pronóstico que ha ganado importancia, dada la elevada especificidad y sensibilidad que ha alcanzado tanto en el estudio de Lee SH et al. como en dos de los incluidos en la revisión de Sandroni C et al., aunque el rango de valores debe ser estandarizado todavía y se debe especificar la precocidad de su estimación (14,33). En el estudio de Lee SH et al. las mediciones en US han resultado ser mejores que las del TC, lo que ha sido relacionado con un error metodológico en la técnica del TC (33).

En definitiva, se ha visto que los predictores estudiados tienen una especificidad muy elevada, en muchos casos del 100%, pero no existe ninguno que alcance una sensibilidad lo suficientemente alta como para poder emplearlo de forma individual si se quiere proporcionar una predicción fiable. Como ya apuntan las guías ERC 2021, es necesario combinar distintos predictores, siendo los más importantes el examen clínico completo, la determinación de biomarcadores en sangre, las pruebas de neuroimagen y los estudios electrofisiológicos (13). Además, se ha evidenciado la necesidad de una estandarización en el empleo de las técnicas de neuroimagen, las pruebas electrofisiológicas y la medición de biomarcadores para una aplicación homogénea en los centros hospitalarios que garantice una predicción de calidad y de alta fiabilidad.

5. CONCLUSIONES

En la presente revisión sistemática se ha determinado la precocidad y fiabilidad con la que cada uno de los parámetros estudiados predice el pronóstico neurológico en pacientes con parada cardíaca:

- La ausencia bilateral de los reflejos oculares y la medición de la onda N20 en los SSEPs se han erigido como predictores fiables.
- Los patrones registrados en el EEG demostraron fiabilidad en la estimación, aunque las definiciones de cada patrón variaron entre estudios.
- El parámetro GWR medido en TC cerebral ha sido el indicador fiable más precoz, a diferencia de los parámetros de RMN, que fueron más tardíos.
- La medición del diámetro de la vaina del nervio óptico, mediante US o TC, arrojó resultados prometedores.
- Los biomarcadores, por su parte, se han reafirmado como predictores fundamentales. En esta revisión, además, se observó una superioridad del NFL, e incluso la proteína tau y el UCH-L1, sobre la NSE, y se introdujo la procalcitonina como predictor.

Destaca la necesidad de una estandarización de tanto la técnica utilizada en las pruebas de neuroimagen, como de los valores umbrales del GWR y de los biomarcadores para su utilización en la práctica clínica habitual. Debería establecerse también la ventana temporal óptima para el empleo de cada estimador. De la misma manera, todos los estudios realizados sobre los patrones del EEG deberían seguir una terminología específica, como podría ser la propuesta por la ACNS.

Finalmente, se ha objetivado que todos los indicadores estudiados han realizado la predicción con una especificidad muy elevada, pero ninguno lo ha hecho con la sensibilidad suficiente como para poder ser empleado de forma aislada. Es por ello que se hace necesaria su combinación para proporcionar un pronóstico neurológico fiable en estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a mi tutor, el Dr. José M^a García Acuña, su dedicación y disposición para ayudarme a realizar este trabajo.

Como no puede ser de otra forma, gracias a mi familia, a los que están y a los que ya no, por haberme dado siempre su amor y apoyo incondicional y por enseñarme desde pequeño que el trabajo duro da sus frutos.

Gracias Ana, por ser mi mejor amiga, por estar siempre ahí para mí y ser un ejemplo en tantas cosas.

Y finalmente gracias amigos, a los de verdad, por los buenos y malos momentos que compartimos hasta ahora y los que nos quedan por vivir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patel K, Hipskind JE. Cardiac Arrest. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 10 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534866/>
2. Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, Donnino MW, Granfeldt A. In-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*. 26 de marzo de 2019;321(12):1200-10.
3. Gräsner JT, Herlitz J, Tjelmeland IBM, Wnent J, Masterson S, Lilja G, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. abril de 2021;161:61-79.
4. Roca RF, López RG, de Sá EL, Solé AA. Acreditación en la gestión del paro cardiaco en los hospitales españoles Proyecto CAPAC.
5. Ruiz Azpiazu JI, Daponte Codina A, Fernández Valle P, López Cabeza N, Jiménez Fabrega X, Iglesias Vázquez JA, et al. Variabilidad regional en incidencia, características generales y resultados finales de la parada cardiaca extrahospitalaria en España: Registro OHSCAR. *Emerg Rev Soc Esp Med Urgenc Emerg*. 2021;33(1 (Febrero)):15-22.
6. Myat A, Song KJ, Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. *The Lancet*. marzo de 2018;391(10124):970-9.
7. Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Med*. 2021;47(12):1393-414.
8. Healthy Days Methods and Measures | HRQOL | CDC [Internet]. 2018 [citado 25 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hrqol/methods.htm>
9. Haywood K, Whitehead L, Nadkarni VM, Achana F, Beesems S, Böttiger BW, et al. COSCA (Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in Adults: An Advisory Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 29 de mayo de 2018;137(22):e783-801.
10. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. The Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. julio de 2017;48(7):2007-12.
11. Wang H, Tang L, Zhang L, Zhang ZL, Pei HH. Development a clinical prediction model of the neurological outcome for patients with coma and survived 24 hours after cardiopulmonary resuscitation. *Clin Cardiol*. septiembre de 2020;43(9):1024-31.
12. Cronberg T. New evidence supports multi-modal neuroprognostication after cardiac arrest. *Resuscitation*. marzo de 2021;160:170-1.
13. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation*. abril de 2021;161:220-69.

14. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, Hoedemaekers CWE, Kamps MJA, Oddo M, et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2020;46(10):1803-51.
15. Hoiland RL, Rikhsraj KJK, Thiara S, Fordyce C, Kramer AH, Skrifvars MB, et al. Neurologic Prognostication After Cardiac Arrest Using Brain Biomarkers. *JAMA Neurol.* abril de 2022;79(4):390-8.
16. Jeon CH, Park JS, Lee JH, Kim H, Kim SC, Park KH, et al. Comparison of brain computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict early neurologic outcome before target temperature management comatose cardiac arrest survivors. *Resuscitation.* septiembre de 2017;118:21-6.
17. Soffia S P. DIFUSIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA: BASES Y APLICACIONES ONCOLÓGICAS EN ÓRGANOS EXTRACRANEANOS. *Rev Chil Radiol.* 2009;15:17-24.
18. Hoedemaekers CWE, Helmich RC. MRI in neuroprognostication after cardiac arrest: It's time for the next step. *Resuscitation.* diciembre de 2020;157:264-5.
19. An C, You Y, Park JS, Min JH, Jeong W, Ahn HJ, et al. The cut-off value of a qualitative brain diffusion-weighted image (DWI) scoring system to predict poor neurologic outcome in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patients after target temperature management. *Resuscitation.* diciembre de 2020;157:202-10.
20. Heradstveit BE, Larsson EM, Skeidsvoll H, Hammersborg SM, Wentzel-Larsen T, Guttormsen AB, et al. Repeated magnetic resonance imaging and cerebral performance after cardiac arrest—A pilot study. *Resuscitation.* mayo de 2011;82(5):549-55.
21. Elmer J. Prognosis at the speed of sound: Measuring optic nerve sheath diameter after cardiac arrest. *Resuscitation.* octubre de 2019;143:217-8.
22. Reis C, Akyol O, Araujo C, Huang L, Enkhjargal B, Malaguit J, et al. Pathophysiology and the Monitoring Methods for Cardiac Arrest Associated Brain Injury. *Int J Mol Sci.* 11 de enero de 2017;18(1):129.
23. Jouffroy R, Lamhaut L, Guyard A, Philippe P, An K, Spaulding C, et al. Early detection of brain death using the Bispectral Index (BIS) in patients treated by extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (E-CPR) for refractory cardiac arrest. *Resuscitation.* noviembre de 2017;120:8-13.
24. Shah K, Mitra AR. Use of Corticosteroids in Cardiac Arrest-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 1 de junio de 2021;49(6):e642-50.
25. Sunde K. Hipotermia terapéutica en la parada cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 1 de mayo de 2013;66(5):346-9.
26. Taccone FS, Picetti E, Vincent JL. High Quality Targeted Temperature Management (TTM) After Cardiac Arrest. *Crit Care.* 6 de enero de 2020;24:6.

27. Granfeldt A, Holmberg MJ, Nolan JP, Soar J, Andersen LW. Targeted temperature management in adult cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 1 de octubre de 2021;167:160-72.
28. Fouche PF, Carlson JN, Ghosh A, Zverinova KM, Doi SA, Rittenberger JC. Frequency of adjustment with comorbidity and illness severity scores and indices in cardiac arrest research. *Resuscitation*. enero de 2017;110:56-73.
29. Hirlekar G, Jonsson M, Karlsson T, Hollenberg J, Albertsson P, Herlitz J. Comorbidity and survival in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 1 de diciembre de 2018;133:118-23.
30. Pérez-Castellanos A, Martínez-Sellés M, Uribarri A, Devesa-Cordero C, Sánchez-Salado JC, Ariza-Solé A, et al. Development and External Validation of an Early Prognostic Model for Survivors of Out-of-hospital Cardiac Arrest. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 1 de julio de 2019;72(7):535-42.
31. Ramzy M. MIRACLE2 Risk Score for Early Prediction of Neurologic Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest [Internet]. *REBEL EM - Emergency Medicine Blog*. 2021 [citado 16 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://rebelem.com/miracle2-risk-score-for-early-prediction-of-neurologic-outcome-in-out-of-hospital-cardiac-arrest/>
32. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2 de octubre de 2018;169(7):467-73.
33. Lee SH, Jong Yun S. Diagnostic performance of optic nerve sheath diameter for predicting neurologic outcome in post-cardiac arrest patients: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. mayo de 2019;138:59-67.
34. Na MK, Kim W, Lim TH, Jang B, Cho Y, Choi KS, et al. Gray matter to white matter ratio for predicting neurological outcomes in patients treated with target temperature management after cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. noviembre de 2018;132:21-8.
35. Lybeck A, Friberg H, Aneman A, Hassager C, Horn J, Kjærgaard J, et al. Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. *Resuscitation*. 1 de mayo de 2017;114:146-51.
36. Backman S, Cronberg T, Friberg H, Ullén S, Horn J, Kjaergaard J, et al. Highly malignant routine EEG predicts poor prognosis after cardiac arrest in the Target Temperature Management trial. *Resuscitation*. octubre de 2018;131:24-8.
37. Shin H, Kim JG, Kim W, Lim TH, Jang BH, Cho Y, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for outcomes in post-cardiac arrest patients: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 1 de mayo de 2019;138:160-7.

Predicción del pronóstico neurológico en pacientes en coma tras parada cardíaca: una revisión sistemática