

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio multicéntrico de validación del análisis espectral de la
fibrilación ventricular como predictor pronóstico en la
parada cardíaca (AWAKE)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Julián Palacios Rubio

DIRIGIDA POR

David Filgueiras Rama

Madrid

© Julián Palacios Rubio, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Estudio multicéntrico de validación del análisis espectral de la fibrilación ventricular como predictor pronóstico en la parada cardíaca (AWAKE)

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Julián Palacios Rubio

DIRECTOR

Dr. David Filgueiras Rama

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en
Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**Estudio multicéntrico de validación
del análisis espectral
de la fibrilación ventricular
como predictor pronóstico
en la parada cardíaca
(AWAKE)**

Doctorando: Julián Palacios Rubio
Director: Dr. David Filgueiras Rama

Madrid, 2024

*A Julián y Nati por traerme,
a Ana por crecer conmigo,
a Virginia por acompañarme,
y a Ana por venir.*

Agradecimientos:

Esta tesis es el fruto de la cooperación de varias personas a lo largo de más de un lustro. El detonante y el empuje fueron la idea y el apoyo de David Filgueiras que, en una noche de guardia, puso este proyecto sobre la mesa. Desde entonces, su visión, su consejo y sus ideas para resolver los callejones aparentemente sin salida han sido indispensables para completar este camino. Somos enanos sobre hombros de gigantes, y he tenido la fortuna de trabajar con uno de esos gigantes, ejemplo de espíritu científico y entrega al trabajo.

No menos importante ha sido la guía de Julián Pérez-Villacastín, tanto durante mi formación en el Hospital Clínico como en los años posteriores. De él no solo he aprendido cuestiones técnicas, sino también una perspectiva sobre la profesión y la vida.

La parte analítica se ha podido llevar a cabo gracias al conocimiento y virtuosismo de Jorge García-Quintanilla, que ha hecho fácil lo difícil y ha integrado su vasto conocimiento de análisis de señal y programación en herramientas fáciles de usar y asequibles para este médico asistencial. Mención especial merecen también Manuel Marina y su tesón revisando el CRF y hablando con los centros para asegurar la sólida base de unos datos de calidad.

Por supuesto, ha sido indispensable la cooperación de todos los compañeros de los hospitales que han participado en el estudio. Recuerdo especialmente a M^aCarmen Corcobado y Carmen Espinosa de la UCI de Ciudad Real, a José Miguel Gil de la UCI del Clínico, a Daniel García ya desde la coronaria de La Paz, a Francisco Gómez-Mascaraque de SAMUR o a Alberto Rodríguez de la coronaria de Son Espases. Todas las piezas del engranaje han sido importantes, pero ellos, por su implicación y entrega, han ocupado un lugar destacado.

Y por último he de reconocer la deuda con la Sociedad Española de Cardiología y su sección de Electrofisiología y Arritmias que, en su edición de 2016 y bajo la presidencia del Dr. Nicasio Pérez Castellanos, otorgó a este proyecto la *Beca de la sección de electrofisiología y arritmias para la formación en investigación post residencia en centros españoles*. Esta dotación facilitó la ejecución de este trabajo y mi formación como electrofisiólogo.

A todos ellos, mi más sincera gratitud.

Índice

Índice.....	1
Índice de figuras.....	3
Índice de tablas.....	5
Listado de acrónimos.....	6
Resumen.....	8
Abstract.....	10
Introducción.....	12
La parada cardíaca.....	12
Definición.....	12
Epidemiología.....	12
Reanimación cardiopulmonar.....	14
Desfibrilación precoz.....	14
Cuidados tras reanimación.....	15
Cuidados tras reanimación: coronariografía.....	16
Cuidados tras reanimación: control de temperatura.....	16
Coste humano y económico de la parada cardíaca.....	17
Evaluación neurológica tras la parada cardíaca.....	19
Pronosticación neurológica tras la parada cardíaca.....	21
Evaluación clínica.....	21
Neurofisiología.....	22
Biomarcadores.....	23
Pruebas de imagen cerebral.....	24
Estado actual de la pronosticación neurológica.....	25
Fundamento del análisis de señal eléctrica cardíaca.....	27
Características de la señal de fibrilación ventricular.....	28
Herramientas de pronosticación tras parada cardíaca basadas en el análisis de la FV.....	33
Frecuencia dominante.....	33
Área de amplitud espectral (AMSA).....	34
Relación de frecuencias.....	36
Estudio multicéntrico de validación del análisis espectral de la fibrilación ventricular como predictor pronóstico en la parada cardíaca.....	37
Justificación.....	37
Hipótesis.....	37
Objetivos.....	37
Metodología.....	39
Diseño del estudio.....	39
Criterios de inclusión y exclusión.....	39
Recogida de datos.....	40
Control de temperatura en supervivientes de PC en coma.....	40
Evaluación neurológica y seguimiento de pacientes.....	41
Variables adicionales de pronosticación neurológica.....	41
Análisis espectral de los trazados de FV.....	42
Objetivos.....	45
Tamaño muestral y cronología.....	46
Análisis estadístico.....	47
Análisis de subgrupos.....	48

Utilidad de variables adicionales	48
Aspectos éticos	49
Resultados.....	50
Descripción de la base de datos	50
Origen de los datos: pacientes evaluados e incluidos	50
Características basales de los pacientes y de la parada cardíaca	52
Resultado neurológico y vital durante el ingreso hospitalario	54
Resultado neurológico y vital al cabo del seguimiento	55
Diferencias en el resultado neurológico evaluado por CPC y MMSE	57
Validación multicéntrica del modelo.....	58
Objetivo primario: resultado neurológico intrahospitalario	58
Objetivo secundario: predicción de mortalidad intrahospitalaria	61
Objetivo secundario: predicción de resultado neurológico en el seguimiento	61
Objetivo secundario: predicción de mortalidad al seguimiento	62
Análisis de subgrupos.....	64
Causa isquémica de la PC.....	64
Administración de RCP básica	64
Tratamiento betabloqueante	65
Inclusión prospectiva	65
Pacientes en coma a la llegada al hospital.....	66
Errores de predicción	67
Herramienta de análisis en línea	68
Comparación con herramientas de pronosticación establecidas	71
Enolasa neuroespecífica.....	71
Imagen cerebral.....	73
Electroencefalograma	73
Potenciales evocados somatosensoriales.....	74
Demora para la obtención de resultados diagnósticos	74
Análisis exploratorios de optimización del modelo.....	75
Modelo multivariado	75
Mejoría integrada de la discriminación.....	75
Comentario	77
Características basales.	77
Análisis espectral del registro de FV.....	78
Resultado neurológico.....	79
Comparación con otras herramientas de pronosticación.	80
Fortalezas.	81
Limitaciones.....	81
Conclusión.	82
Bibliografía.....	83

Índice de figuras.

Figura 1: Cadena de supervivencia.	12
Figura 2: La mayoría de eventos suceden en pacientes sin factores de riesgo tradicionales de PC.	13
Figura 3: El control de temperatura se considera uno de los pilares de los cuidados tras la reanimación.	16
Figura 4: Comparación del resultado neurológico evaluado por diferentes métodos.	20
Figura 5: Rendimiento diagnóstico de la enolasa neuroespecífica.	23
Figura 6: Rendimiento diagnóstico de la proteína ácida glial fibrilar, hidrolasa de ubiquitina y enolasa neuroespecífica.	24
Figura 7: Diagrama de flujo con recomendaciones para la pronosticación neurológica tras la PC (guías europeas).	25
Figura 8: Línea temporal con herramientas recomendadas para la pronosticación neurológica tras la PC (guías estadounidenses).	26
Figura 9: Ejemplo gráfico de la descomposición de una imagen en sus componentes por color.	27
Figura 10: Ejemplo de transformación de Fourier.	28
Figura 11: Relación entre derivación, amplitud y frecuencia de la FV.	29
Figura 12: Relación entre el espectro (en la banda 3-13 Hz) y la duración de la FV.	29
Figura 13: Relación entre duración de la FV y diferentes variables espectrales.	30
Figura 14: Efecto de las compresiones torácicas en el AMSA.	31
Figura 15: Análisis espectral de un ECG con compresiones torácicas.	31
Figura 16: Relación entre la densidad de potencia espectral normalizada de las compresiones torácicas y diferentes ritmos.	32
Figura 17: Relación entre AMSA y RoSC.	34
Figura 18: Espectro de amplitud y frecuencia de la FV en función del tiempo en un grupo control de cerdos con FV isquémica y en otro pretratado con metoprolol.	34
Figura 19: Evolución temporal del AMSA en función de la presencia de IAMCEST.	35
Figura 20: Variables espectrales asociadas con el pronóstico neurológico en un modelo univariado.	36
Figura 21: Capturas de pantalla del cuaderno electrónico de recogida de datos.	40
Figura 22: Muestras representativas de la optimización del registro previo al análisis de señal.	42
Figura 23: Ejemplo de registro con artefacto por oscilación de la línea de base.	43
Figura 24: Demostración del análisis de señal.	43
Figura 25. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos.	51
Figura 26: Distribución geográfica y temporal de los casos incluidos.	51
Figura 27: Línea temporal de los casos incluidos.	52
Figura 28: Causa de la parada cardíaca.	54
Figura 29: Gráfico de caja y bigotes de puntuación de riesgo del modelo según el resultado neurológico.	58
Figura 30: Curva ROC del rendimiento diagnóstico del modelo para resultado neurológico intrahospitalario.	59
Figura 31: Curva ROC del rendimiento diagnóstico del modelo para resultado neurológico intrahospitalario evaluado según CPC y MMSE.	60

Figura 32: Curva ROC del rendimiento diagnóstico del modelo para mortalidad intrahospitalaria.	61
Figura 33: Curva ROC del rendimiento diagnóstico del modelo para resultado neurológico al seguimiento.	62
Figura 34: Curva ROC del rendimiento diagnóstico del modelo para mortalidad al seguimiento.	63
Figura 35: Comparación de curvas ROC del modelo en función de la causa isquémica de la PC.	64
Figura 36: Comparación de curvas ROC del modelo en función de la administración de RCP previa al choque.	65
Figura 37: Comparación de curvas ROC del modelo en función de la toma previa de tratamiento betabloqueante.	65
Figura 38: Comparación de curvas ROC del modelo en función del tipo de inclusión (prospectiva vs. retrospectiva).....	66
Figura 39: Aplicación web de análisis semiautomático, primer paso: designación de la región de interés.....	68
Figura 40: Aplicación web de análisis semiautomático, segundo paso: extracción de la señal de FV.....	69
Figura 41: Aplicación web de análisis semiautomático, tercer paso: eliminación de artefactos.....	69
Figura 42: Aplicación web de análisis semiautomático, cuarto paso: predicción de resultado neurológico.	70
Figura 43: Curva ROC del rendimiento diagnóstico de la enolasa neuroespecífica para resultado neurológico intrahospitalario.	72
Figura 44: Comparación de curvas ROC para pronóstico de resultado neurológico en el seguimiento mediante enolasa y puntuación de riesgo.....	73
Figura 45: Tiempo desde el ingreso hasta la obtención de resultados diagnósticos.	74

Índice de tablas.

Tabla 1: Origen de los casos evaluados y criterios de exclusión.50
Tabla 2: Origen de los casos incluidos en el estudio.51
Tabla 3: Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos.53
Tabla 4: Mortalidad y resultado neurológico durante el ingreso.....55
Tabla 5. Resultado neurológico al seguimiento.56
Tabla 6. Casos con resultado neurológico favorable según las diferentes escalas. ...57
Tabla 7: Cuartiles de puntuación de riesgo del modelo y odds ratio de mal resultado neurológico.59
Tabla 8: Rendimiento diagnóstico de otras herramientas de pronosticación de uso habitual.71

Listado de acrónimos

AESP: actividad eléctrica sin pulso
 AHA: *American Heart Association*, Asociación Estadounidense del Corazón
 AIC: *Akaike information criterion*, criterio de información de Akaike
 AMSA: *amplitude spectral area*, área de amplitud espectral
 AWAKE: *early prognostic value of an Algorithm based on spectral Variables of Ventricular fibrillation from the EKG of patients with suddEn cardiac arrest: a multicenter observational study*, valor pronóstico precoz de un algoritmo basado en variables espectrales de la fibrilación ventricular del ECG de pacientes con parada cardíaca: un estudio observacional multicéntrico
 AUC: *area under curve*, área bajo la curva
 CI: consentimiento informado
 CNIC: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares
 CPC: *cerebral performance categories scale*, escala de categorías de rendimiento cerebral
 DESA: desfibrilador externo semiautomático
 E-98: punto de corte de la puntuación de riesgo del modelo que proporciona una especificidad del 98% para el diagnóstico de resultado neurológico desfavorable
 ECG: electrocardiograma
 eCRD: cuaderno electrónico de recogida de datos
 EEG: electroencefalograma
 ENS: enolasa neuroespecífica
 ESICM: *European Society of Intensive Care Medicine*, Sociedad Europea de Cuidados Intensivos
 FD: frecuencia dominante
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 FV: fibrilación ventricular
 GCS: escala del coma de Glasgow
 GFAP: *glial fibrillary acidic protein*, proteína ácida glial fibrilar
 HLPsDR: *high-to-low power spectral density ratio*, relación de densidad de potencia espectral alta vs. baja
 HLPkR: *high-to-low peak ratio*, relación de picos en alta vs. baja
 IAM: infarto agudo de miocardio
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
 IC95%: intervalo de confianza al 95%
 IDI: *integrated discrimination improvement*, mejoría integrada de la discriminación
 IECA/ARA2: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II
 IYm: índice de Youden máximo
 LET: limitación del esfuerzo terapéutico
 MMSE: *mini-mental state evaluation*; mini evaluación de estado mental
 MoCA: *Montreal cognitive assessment*, evaluación cognitiva de Montreal
 mRS: *modified Rankin scale*, escala modificada de Rankin
 noRNF: resultado neurológico desfavorable
 OR: *odds ratio*, relación de oportunidades
 PC: parada cardíaca
 PC-EH: parada cardíaca extrahospitalaria
 PC-IH: parada cardíaca intrahospitalaria
 PESS: potenciales evocados somatosensoriales
 RCP: reanimación cardiopulmonar
 RM: resonancia magnética

Índice

RNF: resultado neurológico favorable

ROC (curva): *receiver operating characteristic (curve)*, (curva) característica operativa del receptor

RoSC: *return of spontaneous circulation*, recuperación de la circulación espontánea

SEM: servicios de emergencias médicas

TC: tomografía computerizada

TV: taquicardia ventricular

UCH-L1: *ubiquitin C-terminal hydrolase-L1*, hidrolasa-L1 carboxiterminal de ubiquitina

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Resumen

Estudio multicéntrico de validación del análisis espectral de la fibrilación ventricular como predictor pronóstico en la parada cardíaca (AWAKE)

Introducción:

La parada cardíaca (PC) es un problema de salud pública que supone la tercera causa de mortalidad por todas las causas en Europa. Solo un 10% de las PC extrahospitalarias presentan un resultado neurológico favorable (RNF) durante el ingreso hospitalario, por lo que es crucial conseguir una pronosticación del RNF lo más fiable y precoz posible que permita adecuar los cuidados médicos. En aproximadamente 1 de cada 4 PC se observa un ritmo desfibrilable en el momento de la primera asistencia. Las características espectrales de la señal de fibrilación ventricular (FV) se han relacionado con la supervivencia y el resultado neurológico. Un trabajo previo unicéntrico demostró una elevada capacidad predictiva del RNF empleando una puntuación de riesgo basada en el análisis espectral de la señal de FV en el ECG de superficie. Sin embargo, su validación externa e implementación mediante herramientas de uso clínico no están establecidos.

Objetivo:

El objetivo primario es validar un modelo basado en el análisis espectral de la FV para la pronosticación del resultado neurológico intrahospitalario tras la parada cardíaca por FV en una cohorte multicéntrica. Los objetivos secundarios son validar su capacidad de predicción de la supervivencia hospitalaria y el resultado neurológico y supervivencia a largo plazo, y comparar las predicciones del modelo con otras herramientas de pronosticación de uso clínico habitual.

Métodos:

Estudio observacional, multicéntrico, ambispectivo, iniciado por investigadores, que incluyó pacientes con PC intra o extrahospitalaria con primer ritmo FV y registro ECG de duración ≥ 3 segundos previo al primer choque, sometidos a control de temperatura según las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Se recogieron los ECG, variables clínicas, resultado neurológico (evaluado mediante CPC, *Cerebral Performance Category*) y supervivencia durante el ingreso hospitalario y tras un seguimiento mínimo de 6 meses. Se consideró RNF una puntuación CPC de 1 o 2. El análisis espectral de los ECG escaneados se hizo empleando una aplicación creada *ad hoc* en entorno MATLAB que proporcionaba una puntuación de riesgo según el modelo objeto de validación. Se comprobó el rendimiento predictivo de la puntuación de riesgo para RNF y supervivencia, y se comparó este con el rendimiento de otros exámenes de uso habitual.

Resultados:

Se evaluaron 678 pacientes de 5 centros desde 2016 hasta 2022, de los que se incluyeron 168, principalmente de forma prospectiva (140, 83%). La mayoría de las PC (96, 57%) fueron debidas a síndrome coronario agudo, se recogieron 30 (18%) PC intrahospitalarias. La supervivencia al alta hospitalaria fue de 139 (83%), 136 (81%) pacientes presentaron RNF.

La puntuación de riesgo del modelo basado en variables espectrales de la FV predijo el resultado neurológico intrahospitalario con un área bajo la curva (AUC) de 0,85 (intervalo de confianza al 95%, IC95%, 0,77-0,93). Definiendo la

puntuación de forma dicotómica usando el valor con mayor índice de Youden se obtuvo una validez del 87% (IC95% 82-92%) y un valor predictivo positivo (VPP) para RNF del 93% (IC95% 89-98%). La puntuación de riesgo del modelo predijo la mortalidad intrahospitalaria con un AUC de 0,82 (IC95% 0,73-0,91), un índice de validez del 86% (IC95% 81-92%) y valor predictivo negativo (VPN) de 89% (IC95% 83-94%). El seguimiento se pudo completar en 137 (99%) de los pacientes dados de alta, tras una media de 16,9 ($\pm 21,3$) meses. El resultado neurológico al cabo del seguimiento se predijo con un AUC 0,83 (IC95% 0,74-0,92), índice de validez de 87% (IC95% 81-92%) y VPP para RNF de 89% (IC95% 83-94%). La mortalidad al cabo del seguimiento se predijo con un AUC 0,75 (IC95% 0,65-0,85), índice de validez de 83% (IC95% 77-89%) y VPN 84% (IC95% 78-91%). La fiabilidad de la predicción del resultado neurológico intrahospitalario no mostró diferencias en función de la causa isquémica de la PC, administración de reanimación cardiopulmonar básica, tratamiento betabloqueante o cronología de inclusión de los casos.

Otras herramientas de pronóstico como enolasa neuroespecífica, imagen craneal, electroencefalograma o potenciales evocados somatosensoriales, presentaron respectivamente un índice de validez de 82, 76, 88 y 80% en la predicción del resultado neurológico. Enolasa fue la herramienta empleada con mayor frecuencia en la cohorte: 76 (45%) pacientes tenían al menos una determinación, que mostró un AUC 0,85 (IC95% 0,74-0,95) para la predicción del resultado neurológico intrahospitalario. El modelo no mostró una diferencia estadísticamente significativa en su capacidad de predicción en el grupo de pacientes con alguna determinación de enolasa (AUC 0,77, IC95% 0,65-0,89, $p=0,38$ para la comparación de las curvas). El modelo proporcionó su predicción al ingreso en el 100% de los pacientes, mientras que la enolasa tardó más de 48 horas en emitir una predicción en casi la mitad de los pacientes, y otras pruebas como los potenciales evocados tardaron más de 120 horas.

En un análisis multivariado, las dos únicas variables predictoras independientes del RNF intrahospitalario fueron la puntuación de riesgo del modelo ($p=0,03$) y el valor pico de enolasa ($p=0,005$): la adición del valor pico de enolasa proporcionó una mejoría integrada de la discriminación de 0,22 ($p=0,001$).

Conclusiones:

Un modelo de predicción del resultado neurológico tras PC por FV basado en el análisis espectral del ECG de FV permite una predicción fiable y precoz del resultado neurológico y la supervivencia intrahospitalarios y al seguimiento. El rendimiento predictivo es al menos igual al de otras herramientas de uso habitual pero, a diferencia de estas, la valoración pronóstica se obtiene desde el momento del ingreso. Es posible que la adición del valor pico de enolasa al modelo permita aumentar su capacidad predictiva.

Abstract

Multicenter validation study of an Algorithm based on spectral Variables of Ventricular fibrillation from the EKG of patients with sudden cardiac death (AWAKE)

Introduction:

Cardiac arrest (CA) is a public healthcare problem that accounts for one third of all cause deaths in Europe. Only 10% of out-of-hospital CA result in a favorable neurological outcome (FNO) during hospital admission. Therefore, achieving neurological outcome prognostication as reliably and early as possible is crucial to adapt medical care. Approximately 1 in 4 CA feature a defibrillable heart rhythm at the first medical contact. The spectral characteristics of the ventricular fibrillation (VF) signal have been linked to survival and neurological outcome. A previous, single-center study, demonstrated strong predictive capabilities for FNO using a risk score based on spectral analysis of the VF signal on the surface EKG. However, this work has not been externally validated, and its implementation using clinical tools has not been established.

Outcome:

The primary outcome is to validate a model based on the spectral analysis of VF to prognosticate in-hospital neurological outcome after CA due to VF in a multicenter cohort. Secondary outcomes include validating its predictive ability of in-hospital survival, long-term neurological outcome and survival, as well as comparing the model predictions with other common clinical prognostication tools.

Methods:

This observational, multicentric, ambispective, investigator-initiated study enrolled patients with in- or out-of-hospital CA, presenting rhythm of VF and EKG tracing ≥ 3 seconds before the first shock, undergoing temperature management as per clinical practice guidelines. We collected EKGs, clinical variables, neurological outcome (assessed by CPC, Cerebral Performance Category) and survival, during admission and after a minimum 6-month follow-up. Patients with CPC scores of 1 or 2 were considered to have FNO. Spectral EKG analysis was performed using a custom application in the MATLAB environment that provided a risk score according to the model subject to validation. We evaluated the predictive performance of the risk score for FNO and survival, and compared it with other common use tools.

Results:

678 patients were evaluated across 5 centers from 2016 to 2022, of which 168 were included, primarily prospectively (140, 83%). The majority of CA (96, 57%) were due to acute coronary syndrome. 30 (18%) in-hospital CA were included. In-hospital survival was 139 (83%), 136 (81%) patients showed FNO.

The VF spectral variable-based model's risk score predicted in-hospital neurological outcome with an area under the curve (AUC) 0,85 (95% confidence interval, 95%CI, 0,77-0,93). When the risk score was defined dichotomously for FNO using the value with the highest Youden's index, a validity of 87% (95%CI 82-92%) and a positive predictive value (PPV) of 93% (95%CI 89-98%) were obtained. The model's risk score also predicted in-hospital mortality with AUC

0,82 (95%CI 0,73-0,91), validity 86% (95%CI 81-92%) and negative predictive value (NPV) 89% (95%CI 83-94%). Follow-up was completed for 137 (99%) patients discharged after an average of 16,9 (\pm 21,3) months. Neurological outcome at follow-up was predicted with AUC 0,83 (95%CI 0,74-0,92), validity 87% (95%CI 81-92%) and PPV 89% (95%CI 83-94%) for FNO. Mortality at follow-up was predicted with AUC 0,75 (95%CI 0,65-0,85), validity 83% (95%CI 77-89%) and NPV 84% (95%CI 78-91%). The reliability of in-hospital neurological outcome prediction did not differ based on the ischemic cause of CA, administration of basic cardiopulmonary resuscitation, betablocker treatment or the chronology of case inclusion.

Other prognostication tools such as neuron-specific enolase, brain imaging, electroencephalography or somatosensory evoked potentials showed validity for the prediction of FNO of 82, 76, 88 and 80%, respectively. Enolase was the most frequently used tool in the cohort: 76 (45%) had at least one measurement, and it showed an AUC 0,85 (95%CI 0,74-0,95) for the prediction of in-hospital neurological outcome. The model showed no statistically significant differences for its predictive ability in the group of patients with at least one enolase measurement (AUC 0,77, CI95% 0,65-0,89, $p=0,38$ for curve comparison). The model provided its prediction upon admission in 100% patients, whereas enolase took over 48 hours to provide a prediction in almost half of the patients, and other tests such as evoked potentials took over 120 hours.

In a multivariate assessment, the only two variables that independently predicted in-hospital FNO were the model risk-score ($p=0,03$) and enolase peak value ($p=0,005$): the addition of enolase peak value to the risk-score provided an integrated discrimination improvement of 0,22 ($p=0,001$).

Conclusions:

A model for the prediction of neurological outcome after CA due to VF based on the spectral analysis of VF EKG allows for a reliable and early prediction of neurological outcome and survival in-hospital and at follow-up. The predictive yield is at least on par to other commonly used tools but, unlike these, the prognostic assessment is obtained at the very moment of admission. It is possible that adding enolase peak value to the model might improve its predictive ability.

Introducción

La parada cardíaca

Definición

La parada cardíaca (PC) es el **colapso cardiocirculatorio** manifestado como pérdida de consciencia y ausencia de respiración y respuesta a estímulos. Se debe a causas cardíacas o no cardíacas en una relación aproximadamente 3:1^{1,2}. Dentro de las causas no cardíacas se cuentan, entre otros, la enfermedad respiratoria, cerebrovascular, traumatismos o sobredosis de fármacos¹. La PC de causa cardíaca, por el contrario, se debe predominantemente a enfermedad coronaria, enfermedades primarias del miocardio (v.g. miocardiopatía hipertrófica, arritmogénica) o canalopatías³. Esta diferente fisiopatología entre las PC de causa cardíaca y las que no, conlleva que cursen con diferente ritmo cardíaco. A estos efectos se distingue entre ritmos desfibrilables, que se pueden revertir con un choque eléctrico (desfibrilación), y que comprenden la fibrilación ventricular (FV) y taquicardia ventricular (TV), y los ritmos no desfibrilables en los que un choque eléctrico es inútil, que comprenden la asistolia y la actividad eléctrica sin pulso (AESP)⁴. Así, casi un 50% de las PC de causa cardíaca comienzan con un ritmo desfibrilable, mientras que ese porcentaje apenas alcanza el 10% en las PC de causa no cardíaca¹. Considerando el conjunto de todas las PC y el hecho de que cualquier ritmo en su fase final evoluciona a una asistolia, se ha visto que la prevalencia de ritmo no desfibrilable (asistolia o AESP) es dos a cuatro veces mayor que la de ritmos desfibrilables^{2,4,5}.

En el manejo de la PC se han definido cuatro elementos cruciales que determinan la supervivencia. Estos elementos se esbozaron en 1967 en lo que se llamó “**la cadena de supervivencia**” (a partir de la expresión alemana “*die Rettungskette*”), y se consolidaron en las recomendaciones europeas y estadounidenses de 1991⁶. Desde entonces se ha creado un amplísimo cuerpo de evidencia que explica su fundamento y demuestra su eficacia. Los eslabones que componen esta cadena son⁷:

- Reconocimiento de la parada cardíaca y solicitud de ayuda.
- Reanimación cardiopulmonar precoz.
- Desfibrilación precoz.
- Cuidados tras reanimación.



Figura 1: Cadena de supervivencia.
Reproducido de Nolan et al. ⁷.

Epidemiología

La PC es una de las principales causas de mortalidad en el mundo, suponiendo el 60% de las muertes por causa cardiovascular⁸, y la **tercera causa de mortalidad** por todas las causas en Europa, con una incidencia estimada de 73 casos por cada 100 000 habitantes y año⁵. Aunque el riesgo relativo es mayor en determinadas poblaciones (pacientes con infarto de miocardio previo o disfunción sistólica grave

del ventrículo izquierdo), en términos absolutos la PC afecta predominantemente a población sin patología conocida y se debe habitualmente a cardiopatía isquémica⁹.

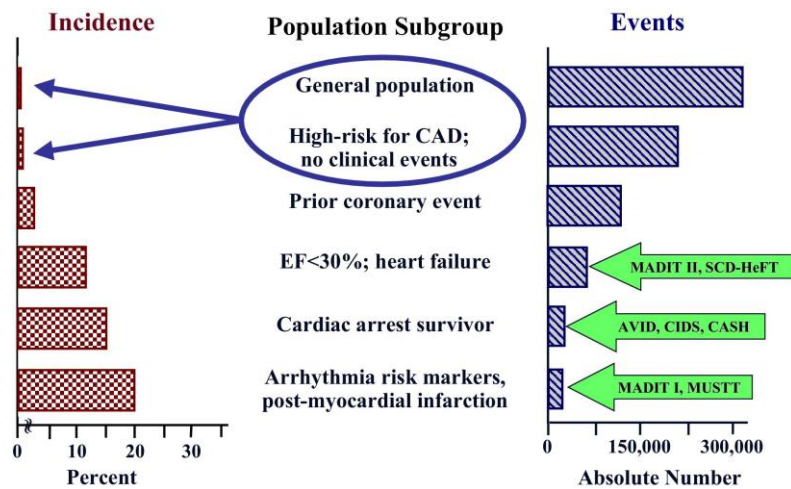


Figura 2: La mayoría de eventos suceden en pacientes sin factores de riesgo tradicionales de PC. Aunque ciertos grupos de riesgo, como pacientes con disfunción sistólica o supervivientes de PC, tienen un riesgo individual mayor, suponen un porcentaje limitado de la población y por tanto la incidencia absoluta en ese grupo es baja. Reproducido de Myerburg et al¹⁰.

Sin embargo, por su naturaleza fortuita y fuera de un entorno controlado, se desconoce la incidencia real de la PC. La literatura publicada se refiere a aquellos casos de PC en los que se ha avisado a los servicios de emergencias médicas (SEM): el registro europeo de PC (EuReCa) es un registro internacional auspiciado por el Consejo Europeo de Reanimación en el que se recoge la incidencia y resultados de la PC extrahospitalaria (PC-EH) en Europa¹¹. Los resultados del EuReCa TWO arrojan una incidencia de PC-EH atendida por SEM de 84 por 100 000 habitantes y año, iniciándose reanimación cardiopulmonar (RCP) en **56 por 100 000 habitantes/año**. De estos, solo en el 33% se consigue recuperación de la circulación espontánea (RoSC) antes de la llegada al hospital, un porcentaje que es mucho mayor en los pacientes con ritmo desfibrilable (58 vs. 26%). La supervivencia al alta hospitalaria de las PC en las que se inicia RCP es del 8%, pero el porcentaje aumenta al 28% si se consideran solo las PC presenciadas con ritmo desfibrilable, un dato en línea con otros estudios que muestran que los pacientes con PC debida a FV tienen una supervivencia hasta nueve veces superior a aquellos pacientes con PC asociada a ritmo no desfibrilable¹. No obstante, es necesario señalar que la supervivencia también varía notablemente entre países (4-18%) por influencia de otros factores como la organización de la asistencia¹¹ o condicionantes sociodemográficos tales como la renta media, nivel cultural¹², distribución racial o densidad poblacional¹³, contribuyendo estos en más de un 10% de esa variabilidad observada¹⁴.

Como es lógico suponer, por su susceptibilidad a la isquemia y al daño por reperfusión, el **resultado neurológico favorable es inferior a la supervivencia** global: en un estudio asiático cuya ejecución de RCP por testigos y desfibrilación precoz es inferior a las cohortes europeas, solo la mitad de los pacientes dados de alta presentaban una situación neurológica satisfactoria (2,7% de los ingresos para una supervivencia hospitalaria del 5,4%)¹⁵. En entornos similares al nuestro, los porcentajes son superiores: de un 37 a un 83% de las altas por PC-EH presentan buen estado neurológico^{16,17}, que supone hasta un 9% de todas las PC-EH atendidas por SEM. Los datos de una cohorte nacional que incluye las PC-EH atendidas por

SEM durante un año en todas las comunidades autónomas de España, recogen un 13% de supervivencia al alta hospitalaria y un **11,1% de buen estado neurológico (85% de los ingresos hospitalarios)**¹⁸.

Respecto a la PC intrahospitalaria (PC-IH), se encuentra el mismo problema para su cuantificación; no se dispone de registros fiables que indiquen su incidencia, y es difícil diferenciar entre aquellas PC que son muertes en estadios asociados al final de la vida y las PC debidas a una causa reversible. Registros unicéntricos han estimado que solo un 12-14% de las PC-IH son candidatas a RCP^{19,20}, con una incidencia de 1-2 casos por cada 1 000 ingresos hospitalarios^{21,22}. No obstante, el pronóstico es mucho mejor que en la PC-EH, con una supervivencia a treinta días del 28% y un pronóstico neurológico favorable en un 24% de las PC-IH.

Reanimación cardiopulmonar

La reanimación cardiopulmonar, entendida como la realización de compresiones torácicas con o sin ventilación, ha demostrado **duplicar la supervivencia** de la PC pasando del 4 al 10,5%^{2,23} a 30 días. Esto probablemente se deba al propio efecto mecánico de la compresión torácica, pues se ha visto que la mejoría pronóstica de la RCP depende de la continuidad y ausencia de interrupciones de las compresiones²⁴.

A nivel poblacional, la ejecución de RCP precoz y la supervivencia han evolucionado paralelamente en las últimas décadas, detectándose la administración precoz de RCP hasta en un 60% de las PC^{2,5,25}. Esta mejoría pronóstica conferida por la RCP es independiente de factores demográficos, causa o duración de la PC, y se mantiene en las PC de origen no cardíaco aunque con un efecto absoluto menor (supervivencia a 30 días del 1,8 vs. 3,4%)²⁵. Asimismo, se ha demostrado que la supervivencia tras la PC está directamente relacionada con la persistencia de FV, y ésta con la administración de RCP^{23,26}: es pues crucial el inicio temprano de las maniobras de reanimación.

Desfibrilación precoz

La desfibrilación es la administración de un choque eléctrico que restaura la actividad eléctrica normal del corazón y, con ello, la función mecánica y la perfusión sistémica. Determinados ritmos presentes en la PC, tales como la fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular monomórfica sin pulso o polimórfica, son reversibles mediante desfibrilación. Las compresiones torácicas son esenciales para mantener la perfusión en órganos diana (cerebro, corazón) y aumentar la probabilidad de que la FV sea tratable mediante desfibrilación²³, pero el objetivo último es una desfibrilación lo más precoz posible que aumente las probabilidades de supervivencia²⁷. De hecho, diferir la desfibrilación para administrar compresiones torácicas no mejora el pronóstico²⁸.

Desde hace más de veinte años existe evidencia empírica de que la desfibrilación precoz, administrada por personal con una mínima formación²⁹ o incluso por legos³⁰, mejora el pronóstico de la PC-EH: una demora desde la PC al choque **inferior a tres minutos aumenta la supervivencia en un 50%** (del 49 al 74%). Estos datos aplican también a la PC-IH, donde se ha visto que el pronóstico vital empeora con la demora al inicio de las maniobras de RCP y desfibrilación, y es mejor en las PC con ritmo desfibrilable^{22,31}. De hecho, un grupo taiwanés ha

desarrollado un sistema de puntuación predictor de buen resultado neurológico tras la PC-IH (CASPRI) que identificó como factores predictores intrínsecos a la PC únicamente el ritmo, la demora a desfibrilación y la duración de la RCP, con un área bajo la curva de 0,79³², en línea con otros trabajos³³.

Por ello se ha fomentado el uso de desfibriladores externos semiautomáticos (DESA) que proporcionan instrucciones auditivas para su uso, analizan automáticamente el ritmo cardíaco y deciden si es necesario administrar una descarga. Estos dispositivos, más allá de cortapisas legales, pueden ser usados sin necesidad de conocimientos médicos. La instalación de DESA en lugares de pública afluencia ha permitido acortar el tiempo a la desfibrilación y mejorar la supervivencia total y el resultado neurológico³⁴. A pesar de estos datos, el acceso a DESA y la administración de desfibrilación precoz continúan siendo limitados: solo en una de cada cuatro PC se usa un DESA disponible en los alrededores³⁵.

En contraste con estos datos, llama la atención que en la PC-IH la introducción de los DESA no mejore el pronóstico ni siquiera en ritmos desfibrilables³⁶, de manera similar a lo observado con el uso doméstico de DESA³⁷. De hecho, los estudios que han observado mejoras de supervivencia no ha sido por el uso exclusivo del DESA sino por la implementación de un programa de RCP intrahospitalaria³⁸. Posiblemente esta ausencia de beneficio se deba a las pausas para permitir el análisis del ritmo que estos dispositivos introducen en la RCP, cosa que no sucede en el uso de un desfibrilador manual por personal entrenado en entorno hospitalario³⁹⁻⁴¹.

Cuidados tras reanimación

Tras la RoSC, las guías de práctica clínica recomiendan el manejo en **centros expertos en parada cardíaca**. Estos centros se caracterizan por disponibilidad permanente, veinticuatro horas al día durante los siete días de la semana, de una unidad de cuidados intensivos con capacidad de realizar control de temperatura, acceso a coronariografía urgente, y disponibilidad de técnicas de imagen (v.g. ecocardiografía y tomografía computerizada)⁴².

Las únicas intervenciones que han demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes supervivientes de una PC son la coronariografía urgente (específicamente en el contexto de PC asociada a síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST) y el control de temperatura. Por lo demás, la atención tras la PC engloba los cuidados generales de todo paciente crítico, tales como mantenimiento de la oxigenación y ventilación mecánica con parámetros protectores⁴².

Durante los días posteriores a la PC, el paciente presenta el denominado “**síndrome post-parada**”, que es un cuadro clínico variable, dependiente de la causa de la PC y la patología subyacente, y que suele incluir disfunción miocárdica y daño cerebral hipóxico-isquémico⁴³. Se estima que la mayoría de las muertes en la fase aguda (aproximadamente durante los tres primeros días) ocurren por la afectación cardiovascular, mientras que más allá de este plazo el grueso de las muertes se deben al daño neurológico o la pronosticación de este^{44,45}.

Dado que las secuelas principales en los supervivientes a una PC son de tipo neurológico, se han destinado grandes esfuerzos a investigar aquellas terapias que permitan reducir el daño en los pacientes. Se han explorado muchas herramientas,

pero desgraciadamente los resultados han sido decepcionantes; los estudios realizados para buscar valores óptimos de presión arterial⁴⁶, presión parcial arterial de oxígeno⁴⁷ o dióxido de carbono⁴⁸ no han dado resultados concluyentes, lo mismo que ha sucedido con una miríada de tratamientos farmacológicos inusuales como la coenzima Q10⁴⁹, nimodipino⁵⁰, eritropoyetina⁵¹, ciclosporina⁵² o incluso xenón⁵³.

Cuidados tras reanimación: coronariografía

La causa más común de PC es la cardiopatía isquémica aguda⁹, por lo que se debe considerar la realización de una coronariografía emergente al ingreso hospitalario. Si el ECG al ingreso es diagnóstico de isquemia (*i.e.* ascenso del segmento ST o equivalente), la indicación de la coronariografía y su utilidad están claramente establecidas⁵⁴⁻⁵⁶. Por el contrario, en los casos cuyo ECG no es diagnóstico, la coronariografía emergente sigue sin haber demostrado beneficio en los distintos estudios donde se ha evaluado^{57,58}.

Cuidados tras reanimación: control de temperatura

El **control de temperatura** se ha considerado tradicionalmente un pilar de los cuidados tras la RCP (*Figura 3*). Es una intervención recomendada en las guías europeas de reanimación de 2015⁵⁹ y mantenida en las de 2021⁴² así como en las estadounidenses de 2020⁶⁰. Las guías hacen una recomendación fuerte, aunque admiten una evidencia científica limitada, a favor de la hipotermia terapéutica o normotermia controlada (manejo con control de temperatura) manteniendo al paciente a una temperatura de 32 a 36°C durante al menos 24 horas. Esta recomendación se dirige más expresamente a los adultos con PC-EH y ritmo inicial desfibrilable que permanecen inconscientes (puntaje en la escala del coma de Glasgow, GCS, inferior a 9) tras la recuperación de la circulación espontánea.

La recomendación fisiopatológica se fundamenta en que la PC produce una isquemia cerebral que no se corrige al recuperar el gasto cardíaco: el daño vascular causa una hiperemia transitoria en los minutos posteriores, seguida de una fase de hipoperfusión que se mantiene al menos 12 y hasta 72 horas tras la recuperación de la circulación⁶¹. Por el contrario, la hipotermia reduce el consumo de oxígeno cerebral^{62,63}, y se especula que mitiga mecanismos celulares dañinos (acidosis intracelular, producción de radicales libres, reacciones de citolisis)⁶⁴⁻⁶⁶. Recíprocamente, la hipertermia tras la PC se asocia a un peor pronóstico neurológico⁶⁷.

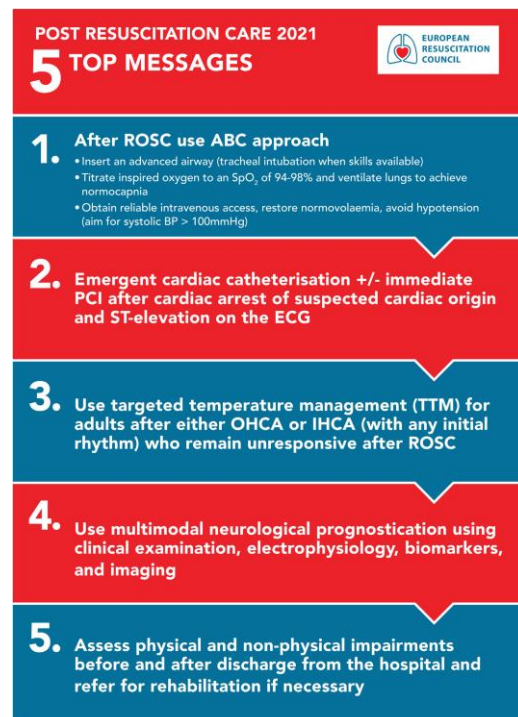


Figura 3: El control de temperatura se considera uno de los pilares de los cuidados tras la reanimación. Reproducido de Nolan et al.⁴²

Estudios en animales desde la década de 1950 ya sugerían el efecto neuroprotector de la hipotermia^{68,69}, apoyados por evidencia circunstancial en humanos⁷⁰. Por consiguiente, a finales de los años 90 se llevaron a cabo los primeros ensayos de hipotermia terapéutica en humanos⁷¹⁻⁷³. Se vio que la hipotermia ligera, con enfriamiento a 33-34°C, mejoraba el pronóstico neurológico aun a costa de aumentar la incidencia de complicaciones como neumonía o arritmias. Estudios posteriores como el TTM⁷⁴, con tamaños muestrales un orden de magnitud superiores a los de experiencias iniciales (950 vs. 77 pacientes), corroboraron ese beneficio^{74,75} e incluso permitieron refinar los objetivos de temperatura^{76,77}. Sin embargo, otra lectura de estos estudios, que no mostraba una relación dosis-respuesta entre la magnitud de la hipotermia y el beneficio neurológico, sugirió que el beneficio quizás no estuviera tanto en la hipotermia sino en controlar la temperatura y evitar la fiebre, arrojando dudas en la comunidad científica acerca del que estaba siendo el manejo estándar durante más de una década^{78,79}.

De hecho, las recomendaciones emitidas en las guías vigentes de 2021 se han visto cuestionadas por los hallazgos del estudio TTM2 publicado ese mismo año⁸⁰. Este estudio comparó dos grupos de 930 pacientes asignados aleatoriamente a recibir hipotermia terapéutica (33°C durante 28 horas) o normotermia (tratamiento conservador o farmacológico salvo que alcanzara 37,8°C, en cuyo caso se iniciaban medidas físicas con un objetivo de temperatura de 37,5°C). Es necesario señalar que la temperatura no se midió a intervalos sino de forma continua con una sonda vesical, y no solo recibieron enfriamiento el 95% de los pacientes aleatorizados al brazo de hipotermia, sino también el 46% de los pacientes inicialmente aleatorizados a normotermia, principalmente con dispositivos extravasculares. Hechas estas puntualizaciones, **no se observaron diferencias estadísticamente significativas** a seis meses en la mortalidad o discapacidad neurológica (evaluada por la escala modificada de Rankin), aunque existía una tendencia hacia una mayor supervivencia en el grupo sometido a hipotermia. Esta ausencia de beneficio se mantuvo incluso al restringir el análisis al grupo de pacientes que presentó un ritmo desfibrilable.

Empero, hoy por hoy la recomendación vigente en las guías^{42,60} es el control de temperatura, bien con hipotermia o bien con normotermia controlada, y no tanto la evitación de la fiebre.

Coste humano y económico de la parada cardíaca

Se estima que la PC supone, por sí sola, casi la mitad de los años de vida potenciales perdidos por la enfermedad cardíaca; entre los varones, **las muertes estimadas por PC son superiores a cualquier otra causa**, incluyendo accidentes de tráfico, enfermedad pulmonar o cerebrovascular, o cáncer prostático o colorrectal¹⁶. Hasta un 18% de los supervivientes de una PC sufren afectaciones multisistémicas que reducen su capacidad funcional, calidad y esperanza de vida¹⁶, y un tercio es incapaz de retomar su actividad laboral previa⁸¹⁻⁸³. Se ha observado que en aquellos entornos donde se permite no iniciar la reanimación o interrumpirla antes de llegar al hospital, el porcentaje de resultado neurológico favorable es mayor simplemente por un efecto de selección²¹.

Sin embargo, tradicionalmente se ha negligido la evaluación funcional tras la PC: una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados sobre PC encontró que solo la mitad de ellos incluían una evaluación neurológica de los pacientes, apenas

un 10% hacía un seguimiento tras el alta, y en ninguno de ellos se evaluaba la calidad de vida percibida⁸⁴. No fue hasta 2018 cuando el Comité Internacional de la Reanimación recomendó evaluar la calidad de vida tras el alta hospitalaria usando cuestionarios normalizados⁸⁵. Aunque esta información puede ser interesante para adaptar los cuidados a las necesidades expresadas por el paciente, es importante recordar que las secuelas percibidas no tienen por qué concordar con las reales^{86,87}.

Evaluación neurológica tras la parada cardíaca

La PC es una causa importante de mortalidad y discapacidad secundaria al daño cerebral hipóxico-isquémico¹⁶. Por tanto, la evaluación de la PC no ha de limitarse al estado vital sino que debe incluir el resultado neurológico de la víctima. Las recomendaciones del estilo Utstein para la estandarización de la información en PC^{6,21} indican que esta valoración puede hacerse usando la **escala de funcionamiento cerebral** (*Cerebral Performance Category*, CPC) o la escala modificada de Rankin (*modified Rankin Scale*, mRS), y se recomienda repetirla a los tres o seis meses tras el evento⁸⁸.

La escala CPC clasifica el estado del paciente en una escala de 1 a 5, donde una puntuación mayor corresponde con un peor estado^{89,90} y se considera un resultado neurológico favorable a los pacientes con CPC 1 y 2⁹¹. Las categorías se definen así:

1. Buen desempeño cerebral. Consciente, alerta, capaz de trabajar y llevar una vida normal. Puede tener déficits psicológicos o neurológicos menores (ligera disfasia, hemiparesia no incapacitante, anomalías ligeras de pares craneales).
2. Discapacidad cerebral moderada. Consciente. Buen rendimiento cerebral para trabajo a tiempo parcial en entornos controlados o actividades independientes de la vida diaria (vestido, uso de transporte público, preparación de comidas). Puede tener hemiplejía, crisis comiciales, ataxia, disartria, disfasia o cambios permanentes de memoria o cognitivos.
3. Discapacidad cerebral grave. Consciente. Dependiente de otros para la actividad diaria por afectación de la capacidad cerebral (en una institución o con un esfuerzo familiar excepcional). Capacidad cognitiva limitada. Incluye un amplio abanico de anomalías cerebrales, desde pacientes ambulatorios con alteraciones graves de la memoria o demencia incompatible con la vida autónoma, a parálisis capaz de comunicar únicamente con los ojos (síndrome de cautiverio o *locked-in*).
4. Coma, estado vegetativo. Inconsciente. Sin consciencia del entorno ni capacidad cognitiva. Sin interacciones verbales o psicológicas con el entorno.
5. Muerte. Certificado en muerte cerebral o muerte clínica tradicional.

La mRS es una escala planteada originalmente para evaluar las secuelas del daño neurológico tras el ictus⁹². Los pacientes se clasifican en una de seis categorías, donde un número mayor corresponde a una situación peor: 0 (asintomático), 1 (sin discapacidad pero sintomático, capaz de llevar a cabo las actividades diarias), 2 (discapacidad ligera, incapaz de retomar su actividad previa pero no necesita ayuda para el autocuidado), 3 (discapacidad moderada, necesita ayuda pero puede caminar sin asistencia), 4 (discapacidad moderada-grave, incapaz de caminar o atender sus necesidades fisiológicas sin asistencia), 5 (discapacidad grave, encamado, incontinente, necesita cuidados continuos).

La CPC tiene la ventaja de que es fácilmente calculable y altamente reproducible^{93,94}, pero presenta un efecto dintel que limita su capacidad de discriminación dentro de la discapacidad leve. Por ello, un documento de consenso recomendó el uso de la mRS en su lugar⁸⁵, aunque la CPC sigue siendo la escala usada en la mayoría de los estudios por motivos históricos y de reproducibilidad⁴².

Sin embargo, ninguna de estas dos escalas (CPC o mRS) es capaz de detectar alteraciones cognitivas sutiles: en un estudio de supervivientes de PC sometidos a control de temperatura se observó un CPC 1 en el 85% de los pacientes, mientras que solo un 46% presentaba una puntuación normal en la Evaluación Cognitiva de Montreal (*Montreal Cognitive Assessment, MoCA*)⁸¹. De hecho, pruebas más sensibles detectan alteraciones de la memoria en un 43%, trastornos depresivos en un 18% y desinhibición del comportamiento en un 13% de los supervivientes de una cohorte en la que, según los criterios estándar (CPC 1-2), un 98% de los pacientes tenía un resultado neurológico favorable. A pesar de esa menor sensibilidad de la CPC en detectar alteraciones cognitivas finas, sí se mantiene su correlación con la autonomía de los pacientes y su capacidad de llevar a cabo actividades de la vida cotidiana⁸³.

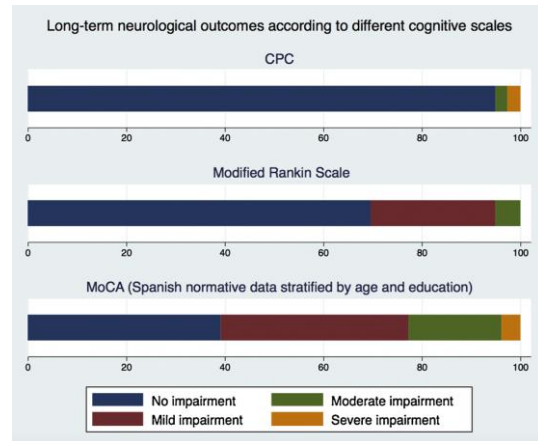


Figura 4: Comparación del resultado neurológico evaluado por diferentes métodos. Reproducido de Caro-Codón⁸¹

La **mini-evaluación de estado mental** (*Mini-Mental State Examination, MMSE*) es un examen de cribado de deterioro cognitivo que se desarrolló inicialmente para la demencia y el delirio. Evalúa varios dominios (orientación, memoria, concentración, lenguaje y praxis) y otorga una puntuación máxima de 30 puntos. Aunque la puntuación se ve afectada por la edad y el nivel educativo del sujeto, se acepta que pacientes con puntuación igual o inferior a 24 tienen deterioro cognitivo, valor que ha sido validado en cohortes españolas^{95,96}. Sin embargo, es necesario apuntar que el MMSE también adolece de una falta de sensibilidad⁹⁷ merced a un efecto techo que limita su capacidad para detectar formas leves de deterioro cognitivo. Tomando como referencia una batería de test neuropsicológicos, variar el punto de corte del MMSE de 25 a 28 puntos aumenta su sensibilidad de un 4 a un 45% pero a costa de reducir su especificidad de un 99 a un 80%⁹⁸.

Actualmente **no existen evaluaciones cognitivas específicas para los supervivientes de una PC**^{99,100}. Baterías psicológicas o test como el MoCA, que precisa de una certificación para su uso¹⁰¹, tienen una complejidad que limita su uso generalizado; por el contrario, la sencillez del MMSE, su extensión y mayor familiarización de los médicos ha condicionado su empleo en estudios en el contexto de la PC^{100,102-105}.

Pronosticación neurológica tras la parada cardíaca

El **daño neurológico es la causa de muerte en casi dos tercios** de los pacientes que fallecen en el hospital tras ingresar por una PC^{44,106}. No obstante, una buena parte de estos *exitus* se deben a la limitación del esfuerzo terapéutico tras una evaluación que pronostica una mala evolución neurológica^{45,107}. El cuerpo principal de la evidencia en pronosticación neurológica se ha obtenido en el contexto de la PC-EH, siendo mucho más escasos los trabajos dirigidos a predecir el pronóstico en la PC-IH^{32,108}, aunque se sabe que la causa principal de mortalidad tras esta es el fallo multiorgánico, a diferencia de la PC-EH que es el daño neurológico¹⁰⁹.

Las guías de la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos (*European Society of Intensive Care Medicine*, ESICM) recomiendan diferir la evaluación del paciente hasta después de 72 horas tras la PC⁴², una vez sometido a control de temperatura y habiendo corregido o controlado otros factores confusores tales como sedación, relajantes neuromusculares, alteraciones metabólicas, hemodinámicas o respiratorias. Esto introduce una demora adicional, y de hecho en algunos grandes estudios la pronosticación neurológica se hacía a las 96 horas (4 días) del ingreso⁸⁰. En este sentido, las guías de la Asociación Estadounidense del Corazón (*American Heart Association*, AHA) publicadas en 2020 recomiendan posponer la evaluación a 72 horas después de recuperar normotermia, lo cual suponía retrasar la pronosticación a 5 días después de la PC⁶⁰ hasta la reciente publicación de los resultados de los estudios TTM2⁸⁰ en 2021 o BOX¹¹⁰ en 2023.

Tal espera es necesaria porque algunos de los indicadores (reflejos pupilares, potenciales evocados somatosensoriales, electroencefalograma, estado mioclónico) se ven artefactados, cuando no anulados, por fármacos de uso habitual en el paciente crítico y el cuidado tras PC. En otros casos, como las pruebas de imagen cerebral o los marcadores bioquímicos, tardan varias horas o días en alcanzar valores diagnósticos. Independientemente de todo ello, cuando la evaluación se efectúa prematuramente (antes de las 72 horas) es probable que se produzca una limitación del esfuerzo terapéutico (LET) en pacientes que de lo contrario habrían tenido un buen resultado neurológico^{45,111}, constituyendo una profecía autocumplida: más de un 20% de los pacientes que están en coma ($GCS \leq 8$) después de una semana tras el ingreso acaban presentando un pronóstico neurológico favorable a los 6 meses¹¹².

Por tanto, una pronosticación demasiado temprana puede condenar inadecuadamente a pacientes, pero al mismo tiempo la demora al pronóstico hace que se proporcionen cuidados fútiles que generan sufrimiento en las familias^{113,114}, aumenta el gasto sanitario¹¹⁵ (estimado en unos 4 700 € por día de ingreso, con datos actualizados a 2022¹¹⁶) y supone un coste de oportunidad hacia otros pacientes. Para ayudar al médico asistencial a manejar esta dicotomía en la práctica cotidiana serían de gran utilidad herramientas de pronosticación que, además de fiables, fueran precoces y accesibles a los especialistas responsables del cuidado de este tipo de pacientes.

Evaluación clínica

Los criterios clínicos, basados en Fisiología básica, evalúan la presencia de **reflejos troncoencefálicos** al ser la última región del encéfalo en verse afectada después de

la corteza, tálamo, ganglios basales y cerebelo⁸⁸. Para ello se confirma la ausencia bilateral de reflejo pupilar (contracción pupilar con la iluminación directa) así como de reflejo corneal (manifestado como cierre palpebral, lagrimeo o inyección conjuntival)⁴². Cabría argüir que no se trata tanto de una estimación pronóstica sino directamente de una evaluación diagnóstica: tanto es así, que la ausencia de reflejos pupilares constituye en nuestro país uno de los requisitos legales para el diagnóstico de muerte encefálica en donantes de órganos (Real Decreto 1723/2012). La evaluación de los reflejos corneal u oculomotor tras 96 horas tiene una especificidad del 100% para predecir un mal resultado neurológico, pero una sensibilidad de tan solo el 25%¹¹⁷, y en las primeras 48 horas ni siquiera es valorable fruto del uso de sedantes y relajantes neuromusculares. Este intervalo temporal se puede reducir a las veinticuatro horas con el uso de pupilometría cuantitativa automatizada, pero precisa de un material específico¹¹⁸.

La presencia de un **estatus mioclónico** dentro de las 24 a 96 horas tras la PC también se ha asociado a mal pronóstico. Aunque no existe una definición de consenso, se acepta que un estatus mioclónico son mioclonías (espasmos musculares involuntarios, breves y bruscos) mantenidas durante más de 30 minutos. Sin embargo, el estatus mioclónico tiene una tasa de falsos positivos de hasta el 22% en la predicción de mal resultado neurológico¹¹⁷, y sigue estando sujeto a la influencia del uso de relajantes neuromusculares y sedantes.

Neurofisiología

Existen diversas pruebas, ninguna de las cuales posee suficiente capacidad discriminativa de manera aislada, por lo que se recomienda su uso e interpretación de forma conjunta.

El **electroencefalograma** (EEG) presenta inicialmente una supresión de la actividad, que retorna al basal tras veinticuatro horas. Pasado este tiempo, la presencia de los denominados “patrones malignos” predicen mal resultado neurológico con una especificidad superior al 90% pero una sensibilidad del 31%^{119,120}. Estos patrones malignos incluyen la supresión mantenida de la actividad de fondo (inferior a 10 μ V independientemente de la presencia de descargas periódicas) o el patrón de brote-supresión (supresión alternando con ráfagas durante más del 50% del registro). Otros patrones, como el discontinuo (supresión durante más del 10% del registro) o las descargas periódicas (forma de onda con ocurrencia periódica), tienen un rendimiento incierto, y el estatus epiléptico o las crisis EEG (descargas superiores a 3 Hz) se han valorado en estudios con definiciones heterogéneas^{60,117}. A esta inespecificidad se suma el hecho de que los fármacos sedantes pueden producir un patrón discontinuo o de brote-supresión, dando un falso resultado de mal pronóstico.

Los **potenciales evocados somatosensoriales** (PESS), por el contrario, no están sujetos a artefactos por el uso de sedantes ni bloqueantes neuromusculares, e incluso estos últimos pueden aumentar el rendimiento al eliminar el ruido de miopotenciales. Los PESS miden la respuesta a un estímulo eléctrico en un nervio periférico, típicamente el nervio mediano. El primer componente cortical en aparecer es una señal negativa a los 20 ms del estímulo (componente N20), generada en la corteza somatosensorial¹²¹; la ausencia bilateral de esta señal predice con una gran especificidad un mal resultado neurológico. Su evaluación dentro de

las primeras 24 horas proporciona una tasa de falsos positivos del 0%, con una sensibilidad del 40-50%¹¹⁷.

Biomarcadores

Tras la parada cardíaca se elevan marcadores proteicos procedentes de neuronas (*v.g.* **enolasa neuroespecífica**, ENS) o astrocitos (*v.g.* proteína S100B) cuya determinación es independiente del uso de fármacos. La ENS es una enzima glucolítica presente en neuronas y tejido neuroendocrino cuya utilidad ha sido estudiada en más de una decena de estudios, con una tasa de falsos positivos del ~0% y sensibilidades de hasta el 60%¹¹⁷ para la predicción de mal resultado neurológico, y una área bajo la curva característica operativa del receptor (AUC) de 0,86 para la predicción del resultado a 6 meses¹²² (*Figura 5: Rendimiento diagnóstico de la enolasa neuroespecífica.*). Su rendimiento diagnóstico es bajo en las primeras 24 horas^{122,123}, pero en los pacientes con mal pronóstico su valor se eleva progresivamente alcanzando un pico durante las siguientes 48 a 96 horas, a diferencia de los pacientes con buen pronóstico donde se reduce paulatinamente. Este valor pico de ENS difiere en los diversos estudios, con valores que varían de 33 a 120 µg/L para conseguir una especificidad cercana al 100% de mal resultado neurológico. Por tanto, las guías de la ESICM consideran que un valor pico superior a 60 µg/L tiene un bajo riesgo de dar una falsa predicción de mal resultado⁴², mientras que las guías estadounidenses evitan dar un valor de corte al considerar la gran heterogeneidad de los resultados publicados⁶⁰. La ENS también sufre la limitación de incrementarse por la hemólisis de la muestra y liberación de la ENS contenida en los eritrocitos¹²⁴, y se especula que esto último puede ser la causa de los errores de predicción (*outliers*) en los estudios de validación.

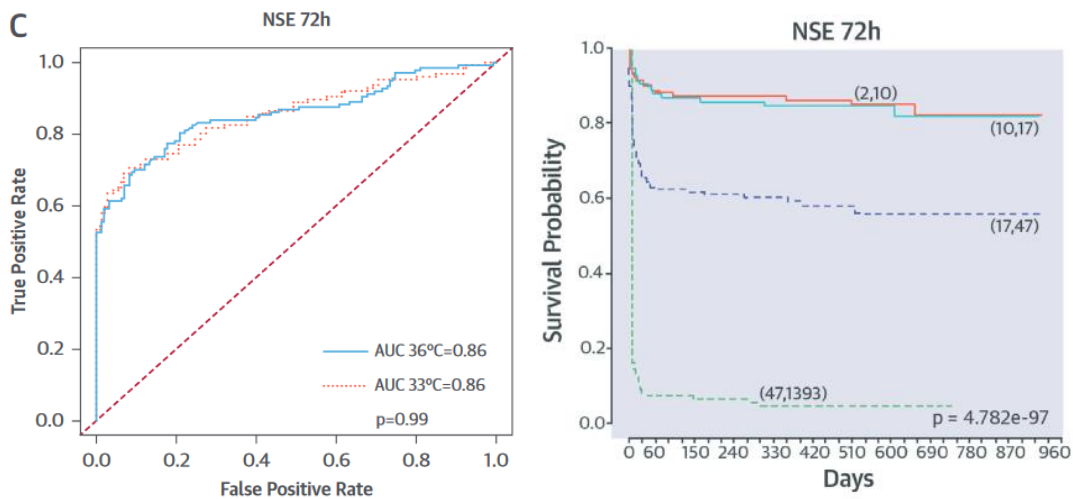


Figura 5: Rendimiento diagnóstico de la enolasa neuroespecífica.

La gráfica de la izquierda muestra el área bajo la curva (AUC) característica operativa del receptor para la capacidad predictora de mal resultado neurológico a 6 meses del valor de enolasa neuroespecífica a 72 horas, en pacientes sometidos a hipotermia a 33°C y 36°C. La gráfica de la izquierda muestra la probabilidad de supervivencia en función del cuartil de enolasa; nótese cómo los dos cuartiles inferiores tienen una alta probabilidad de supervivencia, el cuartil superior tiene una probabilidad muy baja, pero el tercer cuartil presenta una probabilidad intermedia. Reproducido de Stammet et al.¹²²

Otros biomarcadores, como la proteína S100B, la proteína ácida glial fibrilar (GFAP) o la más novedosa hidrolasa-L1 carboxiterminal de ubiquitina (UCH-L1) han sido estudiados en estudios puntuales pero carecen de utilidad o penetración clínica, por lo que las guías actuales no recomiendan su uso^{42,60}. A modo de

ejemplo, un análisis sobre 717 pacientes de la cohorte del estudio TTM evaluó la GFAP y la UCH-L1¹²³, encontrando que tenían un buen rendimiento diagnóstico (AUC >0,85) pero, para el punto de corte que proporcionaba una especificidad del 98%, sus sensibilidades eran de 0,36 y 0,51 para la GFAP y UCH-L1 respectivamente, comparadas con un 0,58 para la NSE. En este estudio también se comparó su rendimiento con la NSE, hallando una utilidad diagnóstica prácticamente equivalente para las determinaciones más allá de las 24 horas, en consonancia con estudios posteriores¹²⁵.

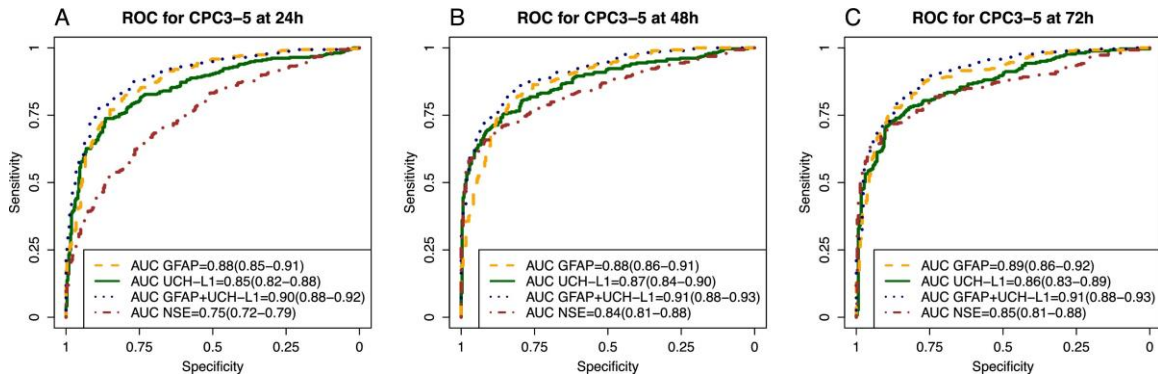


Figura 6: Rendimiento diagnóstico de la proteína ácida glial fibrilar, hidrolasa de ubiquitina y enolasa neuroespecífica.

Las gráficas comparan el AUC para la predicción de mal resultado neurológico a 6 meses de las determinaciones a 24 (izquierda), 48 (centro) y 72 (derecha) horas de la GFAP, UCH-L1 y enolasa neuroespecífica. Nótese cómo el rendimiento de la enolasa es peor a las 24 horas y mejora posteriormente. AUC: área bajo la curva; GFAP: proteína ácida glial fibrilar; NSE: enolasa neuroespecífica; UCH-L1: hidrolasa L1 carboxiterminal de ubiquitina. Reproducido de Ebner et al.¹²³

Pruebas de imagen cerebral

Las pruebas de neuroimagen, tales como tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM) tienen la ventaja de ser independientes del uso de fármacos. Sin embargo, a diferencia de los marcadores bioquímicos o los datos clínicos, su análisis ha de efectuarse en centros con experiencia concreta en este tipo de técnicas pues carecen de estandarización o estudios de validación o multicéntricos¹¹⁷.

El daño hipóxico-iquémico produce edema citotóxico, que aparece precozmente tras el daño isquémico, y edema vasogénico, que borra los surcos corticales horas después. El edema citotóxico es más aparente en la materia gris por su mayor actividad metabólica, manifestándose con una atenuación de la delimitación entre materia gris y materia blanca. Estudios monocéntricos retrospectivos de TC han observado que una evaluación cuantitativa de la relación entre la densidad de la materia gris y blanca, efectuada incluso dentro de las primeras dos horas, tiene una especificidad cercana al 100% pero una escasa sensibilidad (inferior al 50%) para la pronosticación de mal resultado neurológico¹¹⁷. Esta sensibilidad puede aumentarse difiriendo la realización de la técnica más allá de las veinticuatro horas. Sin embargo, no existe un consenso en cuanto al punto de corte de esa relación, ni siquiera de las regiones a evaluar, y apenas hay estudios que validen estos datos más allá de sus cohortes iniciales. Probablemente por ello la mayoría de centros siguen efectuando una evaluación visual cualitativa¹²⁶ que adolece de una menor fiabilidad.

En cuanto a la **RM**, se ha descrito que la hiperintensidad en imágenes ponderadas en difusión se relaciona con un peor pronóstico. Estas alteraciones se manifiestan a partir de las 48 horas, y se han publicado en estudios de tamaño muestral pequeño, con evaluaciones cuantitativas y no estandarizadas, obteniendo rendimientos diversos¹¹⁷. Todo esto añadido al problema logístico que supone introducir en la jaula de la RM a un paciente crítico con numerosos dispositivos de soporte vital.

Estado actual de la pronosticación neurológica

A la hora de estimar el pronóstico neurológico, las guías recomiendan hacer una **evaluación multimodal**, pues ningún método por sí solo tiene una sensibilidad y especificidad elevadas. En este sentido, se recomienda conseguir una especificidad cercana al 100% para la pronosticación de mal resultado neurológico, aunque en variables continuas se admitiría un punto de corte con un 2% de falsos positivos si ello ha de servir para que el test tenga utilidad clínica⁴².

Considerando la información previamente expuesta, las guías de la ESICM proponen una evaluación estructurada para predecir el mal resultado neurológico⁴². Esta evaluación ha de efectuarse **72 horas tras el ingreso** y, de todas formas, con el paciente libre de sedantes (tras 5 semividas del fármaco con la mayor semivida), que en el caso de fármacos como el midazolam puede suponer hasta 24 horas de espera. Tras confirmar que el paciente presenta una puntuación de 3 o inferior en la variable motora de la GCS (*i.e.*, ausencia de movimiento, extensión o flexión anormal al dolor), se establece el mal pronóstico neurológico si presenta dos de los siguientes predictores: ausencia de reflejos pupilares o corneales, ausencia de componente N20 en los PESS tras 24 horas, EEG maligno tras 24 horas, ENS superior a 60 µg/L a las 48 horas, estatus mioclónico, o daño anóxico difuso y extenso en TC/RM craneal.

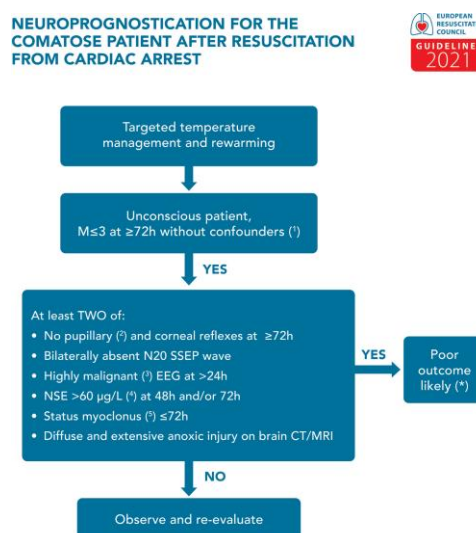


Figura 7: Diagrama de flujo con recomendaciones para la pronosticación neurológica tras la PC (guías europeas).

Reproducido de Nolan et al.⁴²

Esta pronosticación multimodal consigue una tasa de falsos positivos de mal resultado neurológico del 0%: empero, a pesar de apoyarse en abundante evidencia y emplear diferentes parámetros, estudios retrospectivos que aplicaban este protocolo a centenares de pacientes obtuvieron sensibilidades de mal resultado neurológico del 18-39% aun esperando más de 4 días para su aplicación^{127,128}. Posiblemente esto se deba a que, a pesar de la recomendación de la ESICM, apenas la mitad de las UCI tienen un sistema protocolizado de pronosticación neurológica, usando predominantemente los PESS y el TC craneal, seguidos en tercer lugar por la ENS⁷⁹.

A diferencia de las recomendaciones europeas, las guías de la AHA⁶⁰ no solo no proponen un abordaje escalonado basado en la mejor respuesta motora sino que recomiendan en contra de usar esta herramienta. Para ello se basan en que la mejor respuesta motora tiene una tasa de falsos positivos de mal resultado neurológico

superior al 10%, por lo que “no debe ser usado como herramienta pronóstica ni cribado para ulteriores pruebas”, con un nivel de recomendación III (dañino). Asimismo, llama la atención que **el mejor nivel de recomendación que dedican a cualquiera de las herramientas de pronóstico es 2b** que, según su definición, es una fuerza de recomendación débil, donde el beneficio supera ligeramente al riesgo, por lo que “puede ser razonable o considerarse”. Apoyan esta cautela en que gran parte de la evidencia se basa en estudios de pequeño tamaño, monocéntricos, carentes de cegamiento o que evalúan el resultado al alta hospitalaria en vez de en un punto meses después, con máxima recuperación funcional. Otra diferencia con las guías ESICM es que las estadounidenses admiten que algunas pruebas diagnósticas pueden realizarse en las primeras horas tras el ingreso, algunas tan pronto como el TC dentro de las primeras veinticuatro horas.

Neuroprognostication Diagram

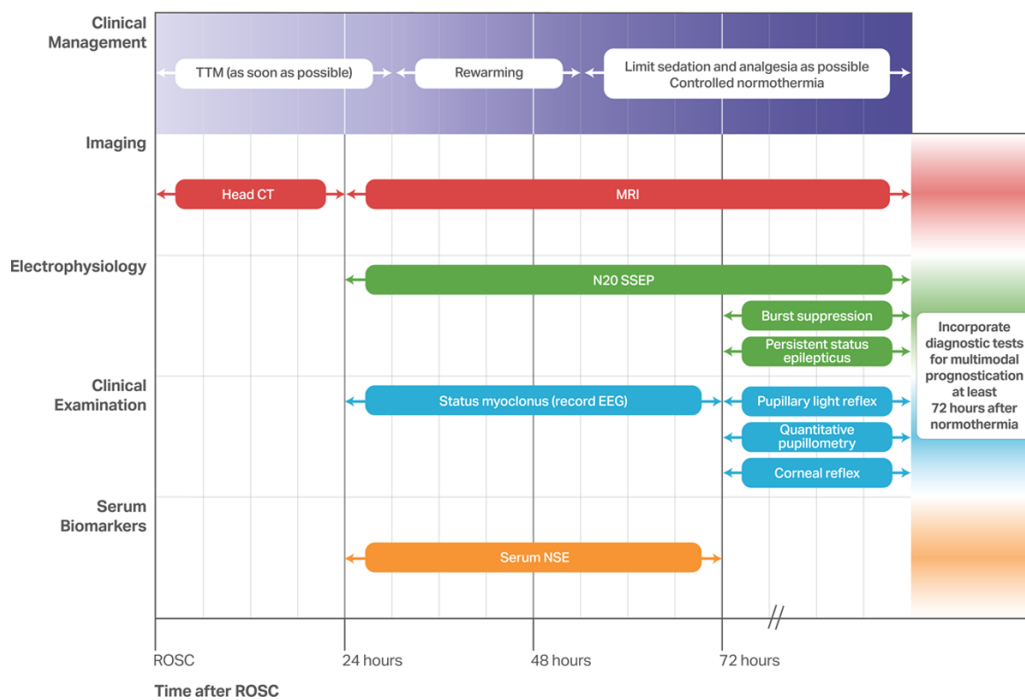


Figura 8: Línea temporal con herramientas recomendadas para la pronóstico neurológica tras la PC (guías estadounidenses).

Reproducido de las guías estadounidenses de reanimación cardiopulmonar⁶⁰.

Fundamento del análisis de señal eléctrica cardíaca

Las señales se expresan habitualmente en el dominio del tiempo, donde una magnitud (voltaje, velocidad, presión...) varía en función del tiempo, expresándose el valor absoluto de la magnitud en el eje de ordenadas y el tiempo en el eje de abscisas. Una señal también puede expresarse en el **dominio de la frecuencia**, donde el eje de abscisas no recoge el tiempo sino la frecuencia de la señal¹²⁹. El análisis en el dominio de la frecuencia es robusto a pesar de cambios en la amplitud^{130,131}, y es por tanto preferible para la caracterización de señales de baja amplitud o amplitud cambiante. Por el contrario, si se tratara de señales de amplitud y frecuencia variable se debería usar el dominio de la frecuencia promediada.

La herramienta matemática que permite analizar una señal en el dominio de la frecuencia es la **transformación de Fourier**, que descompone la señal en sus frecuencias fundamentales igual que una impresora de escritorio construye cualquier color con la suma de cian, magenta, amarillo y negro (*Figura 9: Ejemplo gráfico de la descomposición de una imagen en sus componentes por color.*).

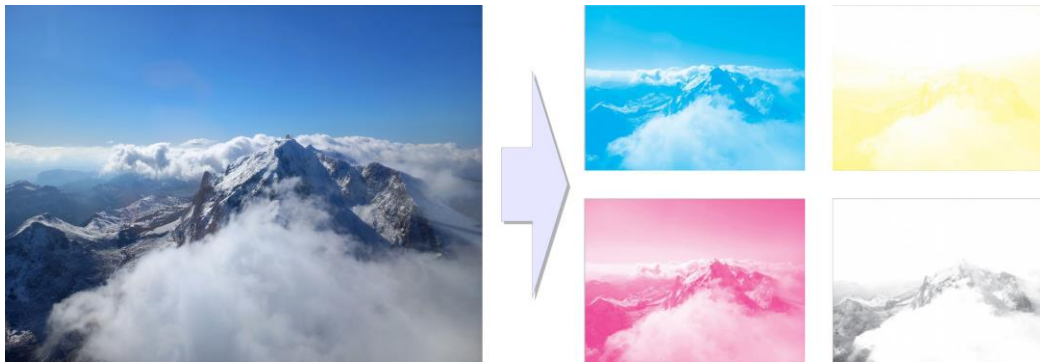


Figura 9: Ejemplo gráfico de la descomposición de una imagen en sus componentes por color. La imagen de la izquierda puede descomponerse cuatro imágenes construida por colores puros (cian, amarillo, magenta y negro), cuya suma reconstruye exactamente la imagen original.

Cualquier onda, incluso una irregular como la FV, se puede expresar como una función trigonométrica que suma sinusoides de diferente amplitud, frecuencia y fase, comenzando con una onda de baja frecuencia y aumentando su detalle al añadir componentes de mayor frecuencia (*Figura 10*). La proporción de cada frecuencia individual necesaria para reproducir la señal original es una medida de la amplitud, o la potencia, de esa frecuencia presente en la señal. Así, la serie de valores que representa la potencia a cada frecuencia constituye el espectro de frecuencias. En el caso de señales digitales se emplea la transformación rápida de Fourier (una implementación de la transformación discreta de Fourier), que también puede ser aplicada al muestreo digital de una señal analógica como es un registro electrocardiográfico de una onda de FV.

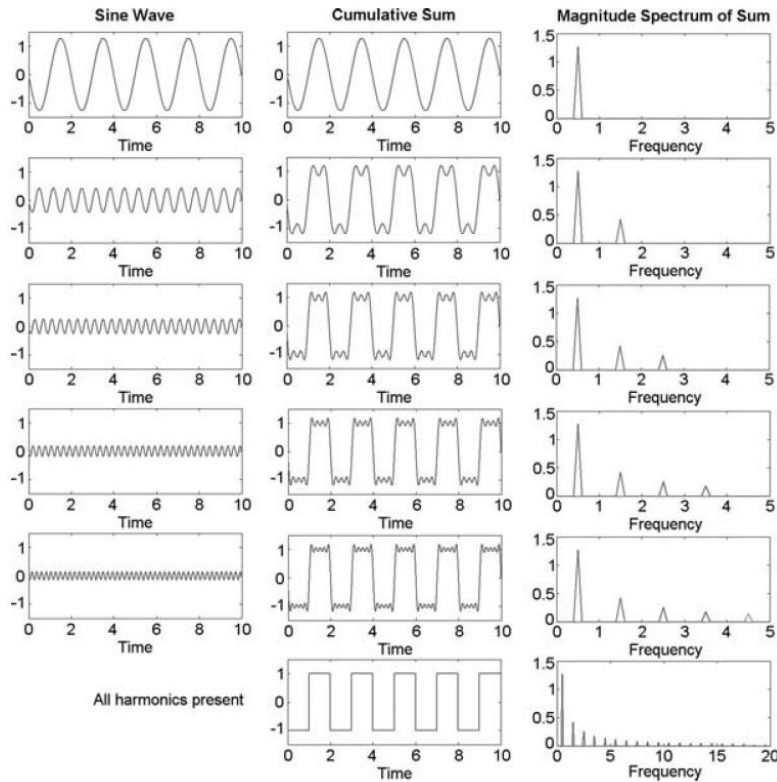


Figura 10: Ejemplo de transformación de Fourier.

La señal de onda cuadrada del cuadro inferior central se construye como una suma de cada una de las ondas sinusoidales presentes en la columna de la izquierda, mostrándose la onda resultante y el espectro de frecuencia distintivo tras cada una de las adiciones. Reproducido de Ng et al.¹²⁹

En este sentido es importante considerar que la frecuencia de muestreo ha de ser al menos del doble de la frecuencia más alta que se desea registrar (límite de Nyquist), y que el muestreo puede inducir un artefacto de solapamiento o *aliasing*, que es la distorsión por el muestreo a una frecuencia demasiado baja. Este se puede evitar con un filtrado paso banda previo que elimine aquellas frecuencias demasiado altas por encima del objeto de análisis.

Se introduce también artefacto en la señal al truncar una onda, pues se crea un contenido espurio de alta frecuencia cuya relevancia es particularmente relevante en señales de corta duración. Para evitarlo se emplea el *windowing*, que define una ventana de frecuencias y reduce el contenido en los límites de la misma. La ventana de Hanning consigue esto atenuando los extremos de la señal en el dominio del tiempo.

Características de la señal de fibrilación ventricular

La FV se aproxima a una senoide y habitualmente, en un ECG convencional, no presenta un fraccionamiento relevante, por lo que no necesita un procesamiento previo a su análisis¹²⁹. Su amplitud varía con la duración^{132,133}, pero también con la presencia de una escara en la región registrada por el ECG¹³⁴, hipertrofia ventricular¹³⁵, la derivación o posición de los electrodos^{136,137} (Figura 11: Relación entre derivación, amplitud y frecuencia de la FV.). Esto es particularmente importante dado que la posición de los parches del desfibrilador automático es incorrecta en un gran porcentaje de los casos¹³⁸. Por tanto, la amplitud es un parámetro parcial sujeto a error a menos que se disponga de su valor inicial para poder normalizarla: los estudios que evaluaban la utilidad predictora de la amplitud

proporcionaron valores de corte discrepantes en el rango de 0,5 a 1,3 mV¹³⁹. Por el contrario, el análisis de frecuencia no adolece de esta debilidad. De hecho, aunque tradicionalmente se pensó que la amplitud de la FV era un marcador pronóstico, cuando se evalúa conjuntamente con la frecuencia de la FV se ve que esta evoluciona paralelamente a la amplitud y también se correlaciona con el pronóstico^{26,140}. En base a estas premisas, el análisis en el dominio de la frecuencia permite obtener datos robustos independientemente de la amplitud de la señal.

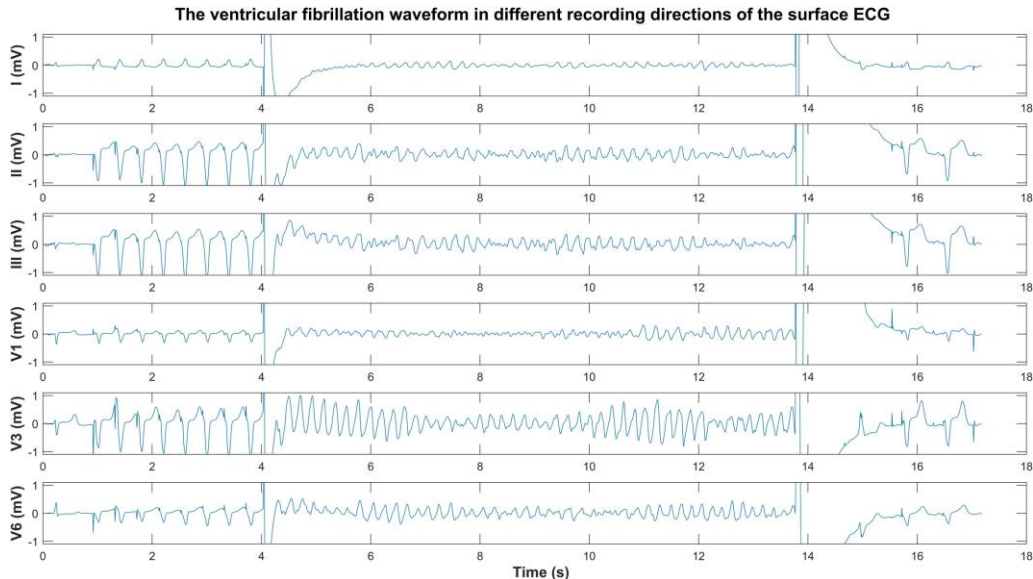


Figura 11: Relación entre derivación, amplitud y frecuencia de la FV.

Se muestra en varias derivaciones una FV inducida, con variaciones de amplitud aparentes visualmente, mientras que la frecuencia dominante es ~5Hz en todos los casos. Reproducido de Thannhauser et al¹³⁷.

El espectro de frecuencia de la FV se encuentra entre los 3 y 12 Hz, pudiendo encontrar picos de señal hasta los 24 Hz en los minutos iniciales^{132,141,142}. Es importante señalar, a la hora de comparar estudios en humanos y animales, que el espectro de FV es de menor frecuencia en humanos¹³⁹.

Independientemente de ello, se ha descrito ampliamente que el espectro se desplaza hacia **frecuencias más bajas según avanza su duración** (Figura 12), siendo inusual encontrar señales superiores a 8 Hz tras varios minutos¹³². Este descenso de la frecuencia dominante se puede explicar por un aumento de la concentración extracelular

de potasio¹⁴³ y un rápido agotamiento de los depósitos de fosfato de alta energía (creatina fosfato, adenosina trifosfato) de los miocitos cardíacos, que paralelamente reduce el posible éxito de la desfibrilación^{144,145}. Esto explica la observación experimental de que la frecuencia de la FV condiciona el éxito del choque¹⁴⁶ incluso más que otras variables de uso clínico como la presión telespiratoria de CO₂¹⁴⁷.

Es muy difícil obtener con precisión la duración de la PC y el tiempo hasta RCP: incluso en registros dedicados⁵ solo se dispone de este dato en poco más de la mitad de pacientes en los que se administra un choque. También se ha observado que en

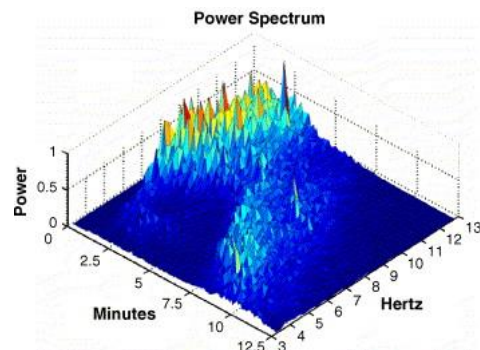


Figura 12: Relación entre el espectro (en la banda 3-13 Hz) y la duración de la FV. Se observa cómo los picos de frecuencia se trasladan a frecuencias más bajas según avanza el tiempo de isquemia. Reproducido de Sherman et al.¹³²

gran parte de los casos la FV realmente debuta como una TV que posteriormente degenera a FV, sucediendo esto en un porcentaje variable según la causa de la PC, del 18% en las de causa isquémica aguda al 62% en pacientes ambulatorios con disfunción sistólica³. Incluso, en determinadas circunstancias una TV podría mantener una pequeña presión de perfusión a pesar de cursar clínicamente como un síncope¹⁴⁸. Por tanto, **la pérdida de consciencia reportada no constituye un marcador óptimo para determinar la hipoperfusión cerebral** en el contexto de una PC. Esto se manifiesta en las limitaciones que presenta el tiempo al inicio de RCP para predecir el pronóstico neurológico o supervivencia en pacientes con PC asociada a FV¹⁴⁹. Sin embargo, el análisis espectral de la señal de FV proporciona una medida más representativa y fiable de la duración de la PC (*Figura 13: Relación entre duración de la FV y diferentes variables espectrales.*), ya que el tiempo real de colapso circulatorio efectivo se relaciona de forma directa con las características de la señal fibrilatoria y, en consecuencia, esta está vinculada con la supervivencia y el daño neurológico asociado¹³⁹.

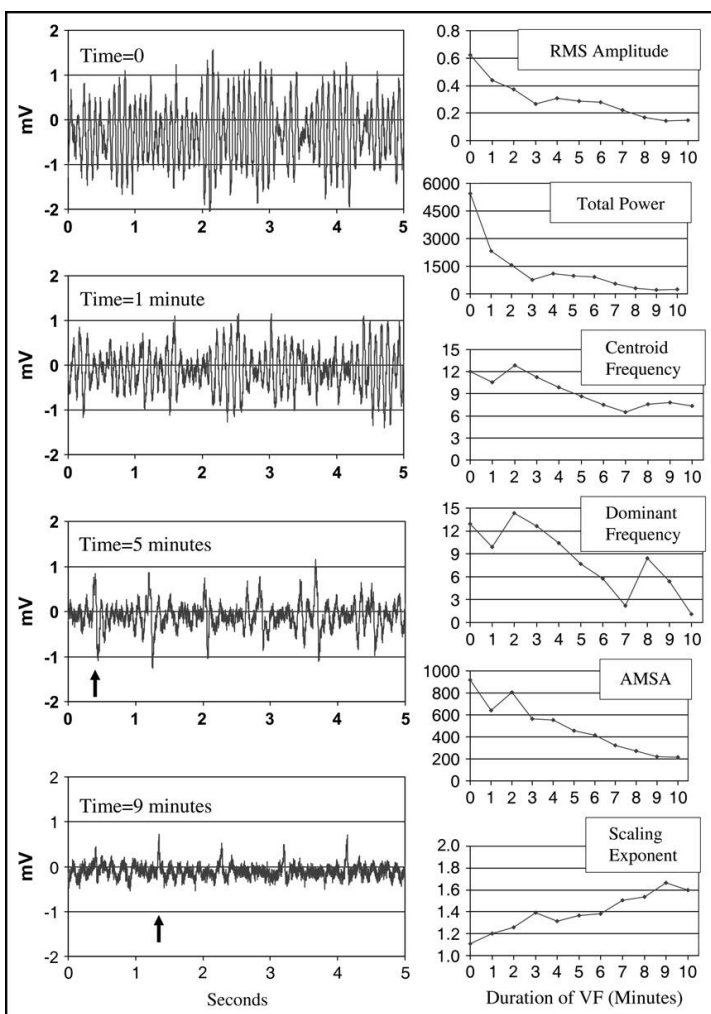


Figura 13: Relación entre duración de la FV y diferentes variables espectrales. Se analiza la señal de FV obtenida en un modelo porcino. En la columna de la izquierda se reproducen fragmentos de cinco segundos de FV en los distintos momentos señalados. En la columna de la derecha se muestran varias variables cuantitativas obtenidas de la señal de FV, tales como amplitud de la media cuadrática (RMS, root-mean-squared, mV), potencia total (energía, mV²), frecuencia centroide y dominante (Hz), área de amplitud espectral (AMSA, mV×Hz) y esponente escalar. Todas ellas siguen una evolución predecible en función de la duración de la FV. Reproducido de Callaway et al.¹³⁹

Además de la duración, la frecuencia de la FV también depende de su causa, siendo mayor en la FV primaria o debida a isquemia (6 Hz) que en la FV en pacientes en insuficiencia cardíaca o hiperkalemia (4 Hz)^{133,142}. Esta dependencia de la causa de la PC también se manifiesta en otras medidas espectrales como el área de amplitud espectral (AMSA), pues las PC debidas a infarto agudo tienen un AMSA menor que las debidas a otra causa¹⁵⁰ (ver apartado *Área de amplitud espectral (AMSA)*).

Las características espectrales de la FV varían con la administración de RCP, que ha demostrado aumentar la frecuencia mediana, frecuencia dominante¹⁵¹, frecuencia centroeide (el “centro de gravedad” del espectro) o el AMSA^{152,153} (Figura 14: Efecto de las compresiones torácicas en el AMSA.). Por el contrario, un trabajo de Strohmenger aparentemente refuta esta asociación: en este, como accesorio a su objetivo primario, estudian el efecto de las compresiones torácicas en las variables espectrales de la FV en 15 de los 26 sujetos incluidos¹⁵⁴. Para intentar eliminar la interferencia introducida por las compresiones torácicas, en vez de usar un filtro suprime banda (*notch*), deciden filtrar con sucesivos aumentos del paso alto a valores equivalentes a la frecuencia de las compresiones torácicas y sus armónicos. Tras ello, y de forma nada sorprendente, la asociación de las variables espectrales con la administración de compresiones torácicas va desapareciendo en cada aumento sucesivo del filtro pasoalto, quedando únicamente asociada la amplitud una vez que aumentan el filtro a 4,3 Hz. Como se detalla más adelante en el apartado *Frecuencia dominante*, esto probablemente no sea más que el efecto de suprimir el contenido informativo de la señal.

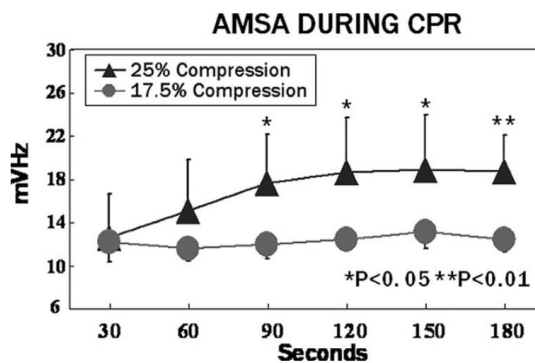


Figura 14: Efecto de las compresiones torácicas en el AMSA.

La administración de compresiones torácicas eficaces (25% compresión torácica vs. 17,5% compresión) aumenta el área de amplitud espectral (AMSA). Reproducido de Li et al.¹⁵³

Sin embargo, a pesar de su robustez, el análisis espectral no está exento de limitaciones. La frecuencia dominante (definida como el pico de mayor amplitud en el espectro de frecuencia) como referencia de la frecuencia media de activación puede verse afectada por artefactos periódicos de la señal que desplazarían de manera arbitraria el pico de frecuencia a valores no asociados a la frecuencia de activación subyacente¹⁵⁶. En el contexto de la PC surge así un reto adicional a la hora de procesar la señal. Durante la RCP se realizan compresiones torácicas con una frecuencia ideal de 100 por minuto, generando una señal espuria en torno a los 2 Hz (Figura 15). Esto se observaría en un análisis espectral como un pico superpuesto parcialmente con el espectro de la FV (Figura 16), como han corroborado estudios con registros reales de PC^{155,157}. Esto sugiere que un filtrado pasobanda probablemente sea ineficaz para suprimir completamente el artefacto de las compresiones, y en su lugar se deberían emplear otras señales de referencia correlacionadas con el artefacto, tales como la impedancia torácica o profundidad de compresión¹⁵⁷.

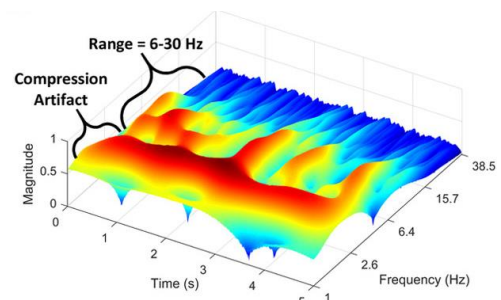


Figura 15: Análisis espectral de un ECG con compresiones torácicas.

Se observa una franja de gran potencia constante en torno a los 2 Hz. Reproducido de Coult et al.¹⁵⁵

Introducción

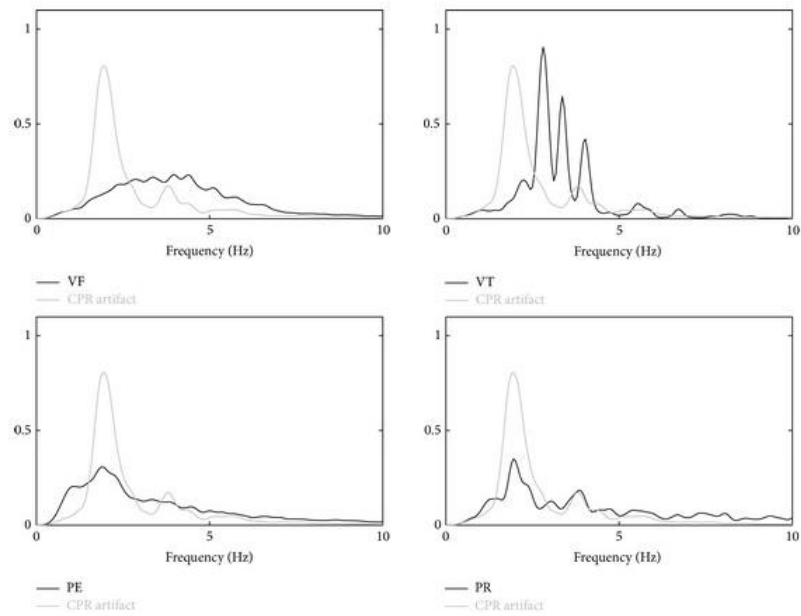


Figura 16: Relación entre la densidad de potencia espectral normalizada de las compresiones torácicas y diferentes ritmos. En gris, el espectro de las compresiones torácicas. En negro, de izquierda a derecha y arriba abajo, el espectro de la FV, TV, actividad eléctrica sin pulso y actividad eléctrica con pulso. Reproducido de Ruiz de Gauna et al.¹⁵⁷

Herramientas de pronósticación tras parada cardíaca basadas en el análisis de la FV

El ECG constituye por definición el primer elemento de valoración de la PC; considerando que en nuestro país la incidencia de PC-EH asistida es de 84 por 100 000 habitantes y año, de los que un 20% presenta FV⁵, y que la población española es de más de 47 000 000 habitantes, una herramienta pronóstica basada en el análisis de la señal de FV podría emplearse en unos **8 000 pacientes al año**.

Existen numerosos estudios que vinculan las características espectrales de la FV con resultados de la parada cardíaca: recuperación de circulación espontánea^{158,159}, supervivencia al ingreso o al alta hospitalaria^{149,160}. Para el análisis espectral de FV se han usado diferentes variables que permiten su caracterización, tales como la frecuencia dominante, el área de amplitud espectral o la relación de frecuencias. El rendimiento de cada una de ellas de forma aislada es moderado en el mejor de los casos: en un estudio que evaluó 24 características espectrales distintas en 2 719 registros de FV de 691 pacientes, ninguna de ellas alcanzó un AUC superior a 0,75¹⁵⁵.

Frecuencia dominante

La frecuencia dominante (FD), o frecuencia de pico de potencia, es el **pico de mayor amplitud** en el espectro de frecuencias y la forma más simple de caracterizarlo. Ha demostrado relacionarse con el tiempo de isquemia¹⁶¹, así como con ciertas causas de la FV, como se observó en registros recuperados de 41 PC de causa primaria o secundaria a insuficiencia cardíaca¹³³ (quizás porque su valor puede estar influido por el diámetro ventricular¹³⁵). Sin embargo, en otro estudio que comparaba las características espectrales de 101 pacientes, la FD era independiente de la presencia de infarto agudo de miocardio¹⁶². También cabe la posibilidad de que la FD se vea modificada por el uso de adrenalina, a tenor del resultado de un estudio con corazones de conejo en los que la infusión de adrenalina modificaba la FD de 9,9 a 13,8 Hz¹⁶³.

La FD también se ha relacionado con el resultado de la PC. A finales de los años 90, Noc y colaboradores demostraron tras inducir FV a 66 cerdos que una FD baja (inferior a 9,9 Hz) predice la imposibilidad de conseguir RoSC¹⁴⁰; es conveniente recordar el espectro de FV en cerdos se sitúa en frecuencias superiores a los humanos¹³⁹. En los mismos años, el trabajo de Goto¹⁶⁰ observó la relación de la FD con la supervivencia tras analizar los registros de FV de 47 pacientes con PC-EH, observando que aquellos que sobrevivían presentaban una FD de 6,45 Hz comparado con 3,13 Hz en los que nunca se alcanzaba la RoSC; por el contrario, y como se explicó anteriormente, en este estudio la amplitud máxima, media y mediana no se asociaron con la supervivencia. Una publicación de Strohmenger en 26 pacientes estudió la relación entre FD y la predicción de RoSC, con FD de 3,31 y 4,56 Hz previas a los choques fútiles o exitosos, respectivamente¹⁵⁴. Y trabajos posteriores corroboraron estos hallazgos con similares resultados, donde una FD $\geq 3,14$ Hz en el ECG sin artefactos de una cohorte de 54 pacientes predecía RoSC con más fiabilidad que otros parámetros como la amplitud media o la energía del espectro¹⁶⁴. Incluso otro trabajo en 2015 fue más allá al demostrar la utilidad de la

FD, incluida en un modelo con otros parámetros espectrales, para predecir el pronóstico neurológico¹⁴⁹.

Área de amplitud espectral (AMSA)

El área de amplitud espectral (*amplitude spectrum area*, AMSA) se calcula como el **sumatorio de las amplitudes de la señal ponderadas por la frecuencia**. Por consiguiente, es un parámetro que otorga más peso a frecuencias más altas. Se ha observado que el AMSA se correlaciona con el tiempo de parada¹⁶⁵, la administración de RCP¹⁵³, la perfusión coronaria o RoSC tras la desfibrilación^{147,166,167}, tanto en modelos animales como en humanos¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

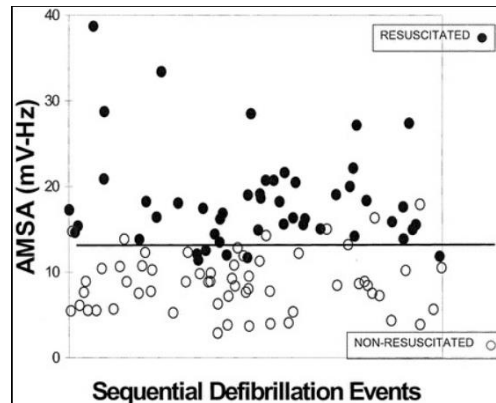


Figura 17: Relación entre AMSA y RoSC.

Un AMSA de 13 mV-Hz predijo RoSC con sensibilidad y especificidad superiores a 0,9 en una cohorte de 108 desfibrilaciones en humanos. Reproducido de Young et al.¹⁶⁹

Esta correlación puede estar artefactuada por el uso previo de **betabloqueantes**¹⁷¹ (Figura 18). Un trabajo reciente especula que también la administración de amiodarona puede reducir el AMSA¹⁷², aunque no puede descartarse que este resultado esté confundido por la duración de la parada. Según las guías de RCP, la amiodarona ha de administrarse a partir del tercer choque, que se entrega en el cuarto minuto de maniobras (salvo FV presenciada): en este trabajo observaron que el grupo sin amiodarona recibió 2 choques, comparado con 6 en el grupo de amiodarona, y siendo significativamente mayor el AMSA mediano del grupo sin amiodarona (9,8 vs. 8,8 Hz), pero no muestran datos antes y después de la administración de amiodarona, por lo que sus conclusiones han de tomarse con reservas.

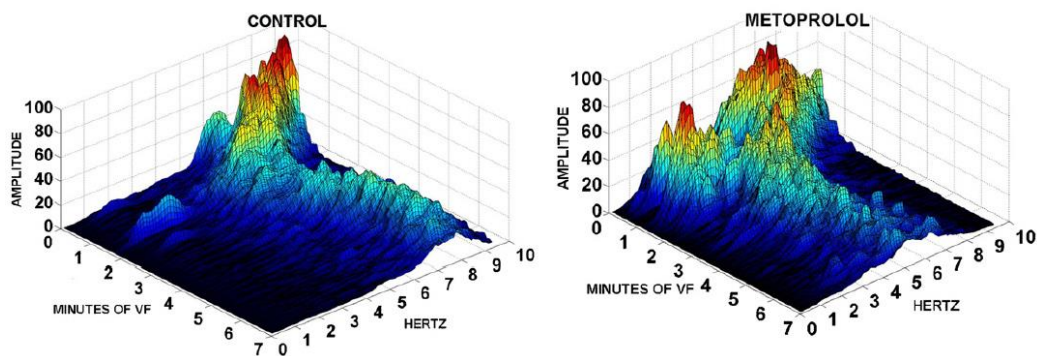


Figura 18: Espectro de amplitud y frecuencia de la FV en función del tiempo en un grupo control de cerdos con FV isquémica y en otro pretratado con metoprolol.

Se observa cómo el grupo de metoprolol tiene frecuencias más bajas consistentemente a lo largo del tiempo. Reproducido de Sherman et al.¹⁷¹.

El AMSA no solo está relacionado con las características de la PC y la RCP sino que también puede usarse para predecir la supervivencia, aunque **esta correlación se ve mitigada según la causa de la PC**. Un trabajo publicado por Hulleman sobre 716 pacientes ingresados tras PC por FV encontró que, restringiendo el análisis a los 361 cuya PC no se debía a infarto agudo de miocardio (IAM), el AMSA tenía un área bajo la curva de 0,72 para la predicción de supervivencia hospitalaria¹⁵⁰. Sin embargo, la capacidad predictora del AMSA desaparecía en los pacientes con PC debida a IAM: estos tenían un AMSA de 8,4 comparado con 12,3 mV-Hz en los pacientes con PC debida a otra causa, en concordancia con lo observado en modelos porcinos¹⁶⁵, con AMSA de 28 vs. 45 mV-Hz en cerdos con y sin IAM¹⁴⁷. Tanto es así que, en el estudio de Hulleman, el AMSA en pacientes con parada por IAM y menos de 2 minutos de PC era equivalente al de pacientes con parada por otra causa y 12 minutos de PC (Figura 19: Evolución temporal del AMSA en función de la presencia de IAMCEST.). Es interesante observar que el AMSA en IAM es menor^{147,162,165,167} a pesar de que la FV inducida por isquemia aguda tiene una frecuencia mayor que la inducida por otras causas. Los autores especulan que puede deberse a que la isquemia aguda por oclusión coronaria, además de aumentar la frecuencia, también reduce la amplitud; sin embargo, la evidencia en la que sustentan esta afirmación es muy escasa¹⁷³.

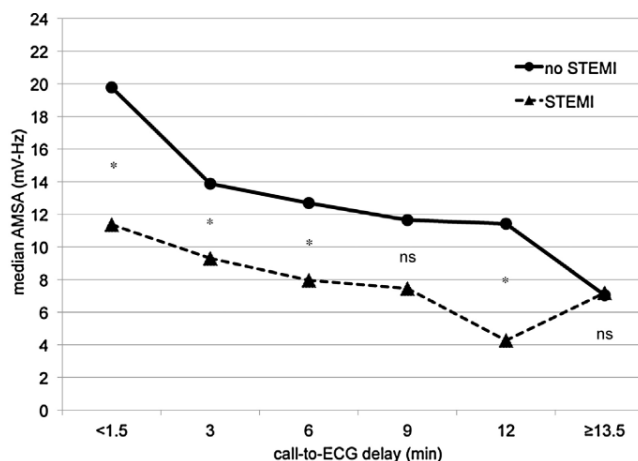


Figura 19: Evolución temporal del AMSA en función de la presencia de IAMCEST.

Se observa cómo el AMSA (amplitude spectrum area, área de amplitud espectral) se reduce progresivamente con la duración de la parada cardíaca, pero el valor absoluto se ve afectado en presencia de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). Reproducido de Hulleman¹⁵⁰.

En contraposición a estos datos, un año antes Hidano *et al.* habían publicado un estudio que comprobaba la hipótesis de que las diferencias en el AMSA pudieran discriminar si una PC estaba causada por un IAM. Revisando 430 casos de PC por diferentes causas, hallaron un resultado neutro no explicable por el tiempo de PC o la administración de compresiones torácicas¹⁷⁴. Sin embargo, en este trabajo obtenían un AMSA de 2,3 mV-Hz, muy diferente del AMSA mediano de 9,2-12,3 mV-Hz del trabajo de Hulleman. La explicación de estas diferencias quizás se sustente en que Hidano empleó un filtrado de señal de 4-24 Hz mientras que el de Hulleman llegaba hasta los 48 Hz: rechazar las frecuencias más altas en un parámetro que, precisamente, aumenta el peso de esa zona del espectro, probablemente fue la causa de su resultado neutro. Es interesante señalar que los modelos que han encontrado relación entre el AMSA y RoSC, tanto en animales^{153,166,167} como en humanos^{150,168,169}, emplearon filtrados pasobajo a 48 Hz, incluyendo curiosamente el de Povoas que cita Hidano para sustentar sus métodos.

En otro trabajo más reciente publicado por Indik y colaboradores se relaciona el AMSA con la supervivencia hospitalaria en una cohorte de 89 pacientes con PC-EH¹⁷⁵. En su trabajo, el AMSA medio (computando todos los choques recibidos antes de RoSC) arrojaba un AUC de 0,749 para la supervivencia al alta hospitalaria, con una especificidad del 53% para el valor que proporcionaba un 95% de sensibilidad para supervivencia hospitalaria. Llamativamente, el número de choques no fue un predictor de supervivencia en este trabajo, que tampoco especifica los cuidados tras la PC proporcionados a los pacientes (particularmente el control de temperatura).

Son aún más escasos los trabajos que van más allá y evalúan el resultado neurológico. Un trabajo publicado por Schoene en 2014¹⁷⁶ analizó retrospectivamente 390 casos de PC por FV y observó que tanto el valor absoluto del AMSA categorizado en terciles como su variación entre choques se relaciona con un resultado neurológico favorable al alta, aunque este trabajo no proporciona datos del rendimiento diagnóstico (AUC, sensibilidad...) que alcanza esta variable.

Relación de frecuencias

La relación de frecuencias se calcula como el **cociente de la potencia de alta y baja frecuencia**. Tiene la ventaja de integrar amplitud y frecuencia, junto con una frecuencia preestablecida experimentalmente que actúa como punto de corte de las bandas de alta y baja frecuencia. Se basa en la observación de que el espectro de FV se enlentece con el tiempo, por lo que un cociente entre las densidades espectrales por encima y por debajo de un punto de corte (~5 Hz) predice la duración de la FV con un AUC superior a 0,9¹³².

Otro estudio monocéntrico publicado por Filgueiras *et al.* en 2015¹⁴⁹ definió un sistema de puntaje basado en variables clínicas y espectrales para predecir la supervivencia neurológica, incluyendo la relación de frecuencias (que denominaban *high-to-low power spectral density ratio*, HLPsDR): aplicado sobre una cohorte ambispectiva de 61 pacientes, obtuvo un AUC de 0,93 en un seguimiento superior a los 6 meses. Curiosamente, en este estudio se observó que el AMSA presentaba diferencias significativas entre los grupos de buen y mal pronóstico neurológico (Figura 20): sin embargo, al realizar un modelo multivariado, perdía su utilidad discriminativa.

Univariate analysis and independent predictive accuracy.

Categories	Neurological performance		Univariate unadjusted odds ratio	
	P value		OR (CI 95%)	ACC (CI 95%) ^a
VF variables				
Spectral domain				
Fundamental spectral variables				
Dominant frequency	<0.001		0.089 (0.020–0.403)	0.002 0.884 (0.77–0.988)
Median frequency	<0.001		0.073 (0.015–0.355)	0.001 0.86 (0.741–0.98)
Normalized 80% PSD	0.005		3.121 (1.270–7.669)	0.013 0.579 (0.4–0.75)
1 Hz DF spectral concentration	0.023		2.198 (1.027–4.704)	0.042 0.634 (0.463–0.805)
Amplitude spectrum area (AMSA)	<0.001		0.053 (0.008–0.362)	0.003 0.85 (0.723–0.977)
Spectral Regularity Index	0.07			
Derived spectral variables				
High-to-low peak ratio	<0.001		0.073 (0.014–0.372)	0.002 0.817 (0.678–0.954)
High-to-low PSD ratio	<0.001		0.034 (0.003–0.396)	0.007 0.847 (0.721–0.969)
Time domain				
Mean amplitude	0.11			
Approximate Entropy Regularity Index	<0.001		0.032 (0.003–0.355)	0.005 0.796 (0.652–0.937)

^a Univariate predictive accuracy averaged for training (group 1, retrospective) and validation (group 2, prospective). OR represent univariate odds ratios for non-FNP. AMSA: amplitude spectrum area. PSD: power spectral density. ROSC: return of spontaneous circulation. Other abbreviations as in Table 1.

Figura 20: Variables espectrales asociadas con el pronóstico neurológico en un modelo univariado.

Los grupos de buen y mal pronóstico neurológico presentaban diferencias significativas en varias variables espectrales (frecuencia dominante, frecuencia mediana, AMSA, relación de frecuencias). Solo algunas de estas variables resultaron predictores en el modelo multivariado. Reproducido de Filgueiras *et al.*¹⁴⁹

Estudio multicéntrico de validación del análisis espectral de la fibrilación ventricular como predictor pronóstico en la parada cardíaca

Justificación

Como se ha expuesto en los apartados introductorios, queda clara la necesidad de establecer el pronóstico neurológico del paciente superviviente a una PC de una forma precoz e independiente del uso de fármacos o dispositivos de diagnóstico médico. El trabajo de Filgueiras y colaboradores¹⁴⁹ demostró para ello la utilidad del análisis espectral de la FV recogida en el ECG.

Sin embargo, se trataba de un estudio monocéntrico realizado por el investigador principal y con un tamaño muestral limitado, como la mayoría de trabajos basados en el análisis de la FV. Estos se suelen limitar a cohortes unicéntricas que raramente alcanzan el medio centenar de pacientes, limitándose a evaluar la RoSC^{154,158,159,168,169} o la supervivencia hospitalaria^{150,175}, sin considerar el resultado neurológico¹⁶⁰ ni hacer un seguimiento a largo plazo¹⁵⁵, que no proporcionan datos de rendimiento diagnóstico¹⁷⁶ (mucho menos comparativos con otras herramientas), y todo ello cuando no concurren varias de esas limitaciones. Sirva también como cuestión de fondo que, por definición, muchas publicaciones son positivas inicialmente pero no consiguen replicar sus datos más allá de la cohorte donde se han definido¹⁷⁷.

Por tanto se revela útil y necesario validar los resultados del trabajo de Filgueiras y colaboradores¹⁴⁹ de una forma que, solventando las limitaciones antes desglosadas, permita ratificar o refutar sus hallazgos.

Hipótesis

Este trabajo pretende confirmar, en varios centros y comparando con otras herramientas de uso clínico establecido, que un algoritmo basado en variables espectrales de la fibrilación ventricular recogida en el primer electrocardiograma tras una parada cardíaca permite estimar el pronóstico neurológico y vital hospitalario y a largo plazo en pacientes que ingresan en el hospital tras ser reanimados con éxito.

Objetivos

En el contexto expuesto en la introducción se plantea un **estudio multicéntrico de validación del análisis espectral de la fibrilación ventricular como predictor pronóstico en la parada cardíaca** o, por su denominación en inglés, *Early prognostic value of an Algorithm based on spectral Variables of Ventricular fibrillation from the EKG of patients with sudden cardiac death: a multicenter observational study (AWAKE)*. El protocolo ha sido publicado en una revista con revisión por pares¹⁷⁸, así como en el

portal ClinicalTrials.gov con el número NCT03248557. Su ejecución fue objeto de la concesión de una beca competitiva de la sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología en el año 2016.

El objetivo del estudio AWAKE es ampliar y dar robustez al alcance del trabajo inicial, validando la herramienta en **uso clínico real, de forma prospectiva y en varios centros** nacionales. En paralelo se diseña una herramienta de uso libre y accesible que permita la valoración del potencial daño neurológico en pacientes ingresados tras PC por FV. Esto supone una mejora respecto a otras herramientas, notablemente las técnicas de imagen, evaluadas habitualmente en estudios monocéntricos y cuya extrapolación a la vida real está por establecerse. También se da importancia a la inclusión de pacientes con parada cardíaca **intra-hospitalaria**, pues se trata de un grupo infrarrepresentado en los estudios de pronóstico neurológico¹⁰⁸

Asimismo, y a pesar de haberse planteado su realización con anterioridad a la publicación de las recomendaciones del conjunto de resultados COSCA (*Core Outcome Set for Cardiac Arrest*)⁸⁵, se mantiene el espíritu del trabajo seminal confirmando el **estado neurológico a largo plazo** mediante una segunda evaluación de los pacientes más allá de 6 meses tras el evento⁸⁴. Para ello se recoge el pronóstico vital y el estado funcional neurológico mediante escala CPC, de acuerdo con las recomendaciones actuales^{6,21}. Se valoró que la evaluación cognitiva fuera sencilla de administrar, por lo que se seleccionó el MMSE para que pudiera ser administrada por personal médico sin una formación específica; el MoCA, aunque de mayor fiabilidad para la detección de alteraciones leves, es más laborioso y precisa de una formación previa por parte de quien lo administra¹⁰¹.

En cuanto a la pronóstico neurológico empleando parámetros espectrales del ECG de FV, solo lo ha abordado un estudio¹⁷⁶ y lo hizo de forma cualitativa: por el contrario, y hasta donde tenemos conocimiento, este trabajo es el segundo existente en la literatura que emplea el análisis espectral de la FV para estimar el pronóstico neurológico pero **el primero y único que proporciona datos de rendimiento diagnóstico (curva característica operativa del receptor [ROC], sensibilidad y especificidad) así como un seguimiento posterior al alta.**

Otra característica de este trabajo es que, al contrario que la mayoría de estudios de validación, no se limita a evaluar de forma aislada el rendimiento pronóstico de la herramienta sino que también lo **compara en la misma cohorte con el de otros instrumentos** actualmente empleados según el estándar de cuidados local. Esto permite contextualizar su utilidad y proporcionar una mejor estimación de su efectividad, y sirve como generador de hipótesis de un posible marcador híbrido que potencie la precisión diagnóstica aún a costa de perder la precocidad de la evaluación.

En este sentido, es necesario señalar que **al tratarse de un estudio de validación no busca encontrar nuevas variables ni corregir el modelo inicial sino corroborar los hallazgos de este.** Esto no es óbice para que, de forma exploratoria, se aprovechen los datos recogidos para sugerir mejoras en el modelo, que en ningún caso han de ser tomadas más que como meras hipótesis que habrían de ser objeto de un estudio dirigido.

Metodología

Diseño del estudio

El estudio AWAKE es un estudio **observacional, multicéntrico, iniciado por investigadores, llevado a cabo en centros españoles**. Se admitieron únicamente hospitales terciarios con experiencia en el manejo de la PC y cuidados avanzados post-reanimación. Se exigió que todos los centros tuvieran unidades de cuidados críticos manejadas por especialistas en cuidados intensivos o cardiología y disponibilidad de intervencionismo coronario durante veinticuatro horas al día, siete días a la semana. Estos requisitos de selección se basan en datos publicados que indican que el ingreso en centros de cuidados cardíacos especializados se asocia con una menor mortalidad tras una PC extrahospitalaria¹⁷⁹.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes consecutivos que hubieran sufrido una PC intra o extrahospitalaria debida a FV. Los criterios de inclusión que habían de cumplir los pacientes fueron:

- Parada cardíaca intra o extrahospitalaria con primer ritmo FV.
- Registro de FV con duración igual o superior a tres segundos previo al primer choque.
- Otorgamiento de consentimiento informado por el paciente o un familiar autorizado.
- Los casos con $GCS \leq 8$ debieron estar sometidos a control de temperatura (hipotermia terapéutica a 32-34°C o normotermia controlada a 36°C). En los casos con $GCS = 15$ no fue necesario el control de temperatura.

Asimismo, los pacientes incluidos no debieron cumplir ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Primer ritmo documentado diferente a FV (*v.g.* taquicardia ventricular monomórfica, actividad eléctrica sin pulso, asistolia).
- Ausencia de registro ECG antes del primer choque, o registro de mala calidad que lo hiciera inutilizable.
- Enfermedad terminal o deterioro cognitivo previos a la PC que pudieran afectar al pronóstico vital o neurológico o condicionar la decisión de limitar el esfuerzo terapéutico.
- Otras causas competitivas de estado comatoso al ingreso, diferentes de la propia PC (*v.g.* daño cerebral traumático, hipoxia).
- Edad menor de 18 años.
- Incapacidad para otorgar consentimiento informado.
- Estado comatoso ($GCS \leq 8$) sin control de temperatura.
- Inestabilidad hemodinámica que conllevara la interrupción precoz (antes de veinticuatro horas) del control de temperatura.
- Mortalidad antes de eliminar la sedación que impidiera evaluar el estado neurológico.

Recogida de datos

Todos los datos se incluyeron en un **cuaderno electrónico de recogida de datos** (eCRD) por parte de los investigadores colaboradores en cada centro. El eCRD se realizó sobre la plataforma de código abierto OpenClinica (OpenClinica LLC, Massachusetts, Estados Unidos), accesible a través de un portal web y alojado en un servidor perteneciente al Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC, Madrid, España).

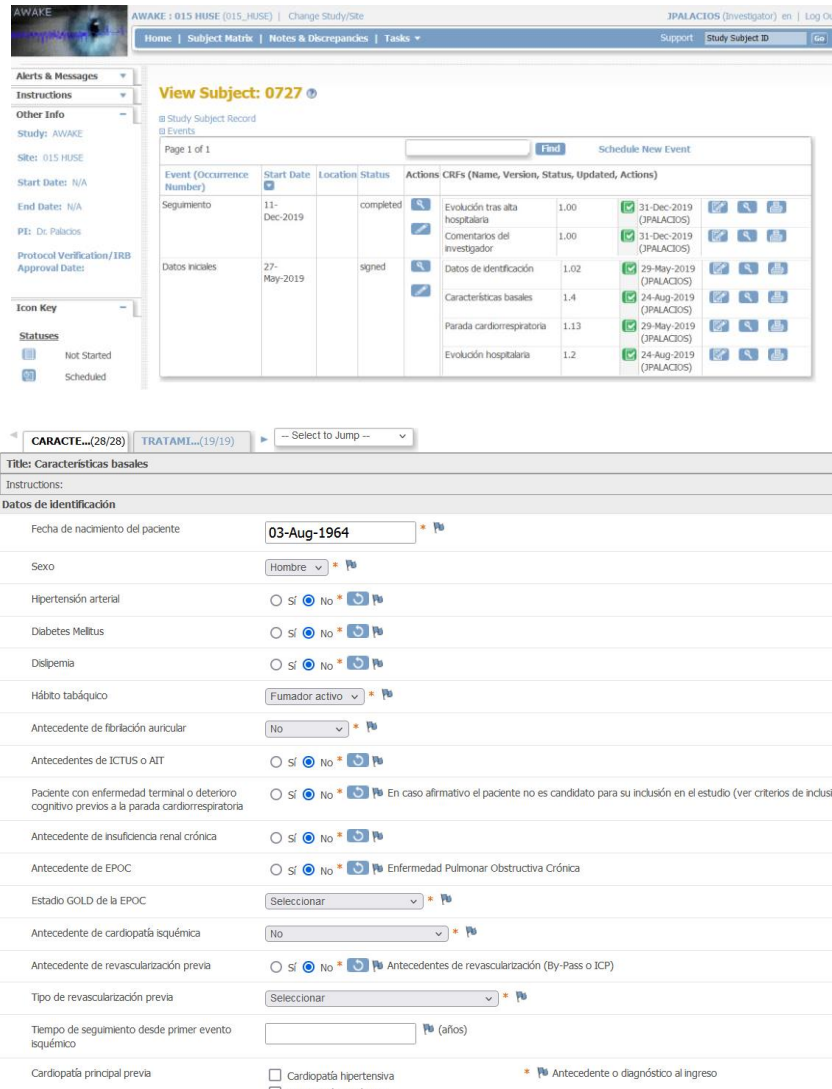


Figura 21: Capturas de pantalla del cuaderno electrónico de recogida de datos.

Las variables demográficas y clínicas se obtuvieron de los registros médicos disponibles o mediante una entrevista personal, siempre que fuera posible. La integridad de los datos fue revisada periódicamente por un monitor perteneciente al ensayo (Manuel Marina Breyse, CNIC).

Control de temperatura en supervivientes de PC en coma

Los pacientes debieron haber sido sometidos a hipotermia terapéutica (temperatura objetivo 32 a 34°C) o normotermia controlada (temperatura objetivo 36°C) durante al menos 24 horas, de acuerdo al protocolo de la institución y según las guías de práctica clínica vigentes¹⁸⁰. Se desaconsejó el enfriamiento durante la reanimación

con infusión de grandes volúmenes de fluido intravenoso frío, debido a la falta de evidencia de que esta estrategia mejore los resultados neurológicos o la mortalidad¹⁸¹. Las estrategias de recalentamiento (*i.e.* activo o pasivo) estaban abiertas a la práctica local de cada centro. Se dejó a criterio de los médicos tratantes el manejo estándar de cuidados intensivos tales como sedación, bloqueo neuromuscular durante ventilación mecánica, fármacos vasoactivos o dispositivos de soporte circulatorio, entre otros.

Evaluación neurológica y seguimiento de pacientes

El resultado neurológico de todos los pacientes se clasificó usando la **escala de funcionamiento cerebral (CPC)**, seleccionando la mejor puntuación conseguida por el paciente al momento de la valoración⁹⁰, y considerando un resultado neurológico favorable (RNF) si tenían una puntuación de 1 o 2 (buen desempeño y discapacidad moderada, respectivamente)^{89,91}, mientras que se consideraron no-RNF a los pacientes con CPC 3, 4 y 5 (discapacidad grave, estado vegetativo y muerte cerebral, respectivamente). En la cohorte prospectiva se evaluó además el resultado neurológico usando el MMSE, tomando un punto de corte superior a 24/30 para definir la función cognitiva normal según está validado^{95,96}. Dado que a los pacientes en coma o muerte neurológica (CPC 4 o 5) no se les puede evaluar mediante MMSE, y para evitar la pérdida de información que esto supondría, en estos casos se asignó arbitrariamente un puntaje en MMSE de 0; esto invalida el uso de la puntuación de forma cuantitativa pero sigue permitiendo su uso cualitativo. La valoración durante el ingreso en la cohorte retrospectiva se hizo mediante revisión de informes médicos y entrevistas con el paciente o sus familiares en el momento de la inclusión, mientras que en la prospectiva se efectuó una entrevista directa antes del alta hospitalaria. A todos los pacientes se les hizo un **seguimiento** en el momento de su inclusión en la cohorte retrospectiva, o al menos 6 meses tras la hospitalización en la cohorte prospectiva⁸⁸.

Variables adicionales de pronóstico neurológica

Para enmarcar la utilidad del modelo en un contexto clínico real, se comparó su rendimiento con el de otras herramientas de pronóstico establecidas. Considerando las recomendaciones no alineadas que presentan las guías AHA⁶⁰ y ESICM⁴² en cuanto a la utilidad de la puntuación motora del GCS, se desestimó incluir esta variable, máxime cuando en una cuarta parte de los pacientes directamente no es valorable al estar sedados¹²⁸. Por el contrario, sí se recogieron los resultados del electroencefalograma, potenciales evocados somatosensoriales, enolasa neuroespecífica y pruebas de imagen cerebral, así como el momento de obtención de esa información diagnóstica. En el caso del EEG y los PESS, se recogieron de forma cualitativa como texto predefinido, mientras que en las pruebas de imagen, dada su mayor heterogeneidad, se recogió el contenido del informe radiológico como texto libre. La enolasa se recogió como el valor pico de entre los determinados, sometiendo la periodicidad de muestreo (*i.e.* determinación única o seriada) a la práctica local.

Análisis espectral de los trazados de FV

El objetivo cardinal del estudio es el análisis de la señal de FV de la parada cardíaca. Para ello era condición *sine qua non* disponer del ECG registrado en el mismo momento de la monitorización e inicio de maniobras de soporte vital. Se decidió así porque es el único hito que se puede conocer con certeza, al contrario que la duración de las maniobras previas si las hubiera, para la que se debe confiar en la memoria de los testigos en un contexto altamente estresante y asumiendo que fuera una PC presenciada.

Los ECG originales podían estar en dos formatos: papel térmico o PDF. En el caso del papel térmico, este se **digitalizó con escáneres** de oficina disponibles en los respectivos centros. Se formó e insistió a los investigadores de cada centro en la calidad del escaneo, que debía hacerse en color, con una resolución mínima de 600 puntos por pulgada, y prestando particular atención a la ausencia de arrugas o dobleces que pudieran modificar la escala temporal del registro y, en consecuencia, el contenido de frecuencia de la FV tras el análisis espectral. Estos ECG debían tener una duración mínima de 3 segundos. En el caso del PDF, dependiendo de su fuente unos archivos recogían una curva vectorial y otros una curva rasterizada: por mor de la simplicidad, en todos los casos se trataron como imágenes.

En alguno de los casos incluidos, y como consecuencia del tiempo transcurrido hasta la digitalización del papel térmico, el registro de la señal permanecía visible pero se había difuminado con un contraste inferior al límite de reconocimiento automático del *software*. En estos nueve casos se recurrió a una solución de baja tecnología, imprimiendo el registro objetivo en una hoja DIN A4, repasándola con un rotulador de 0,5 mm y redigitalizándola.

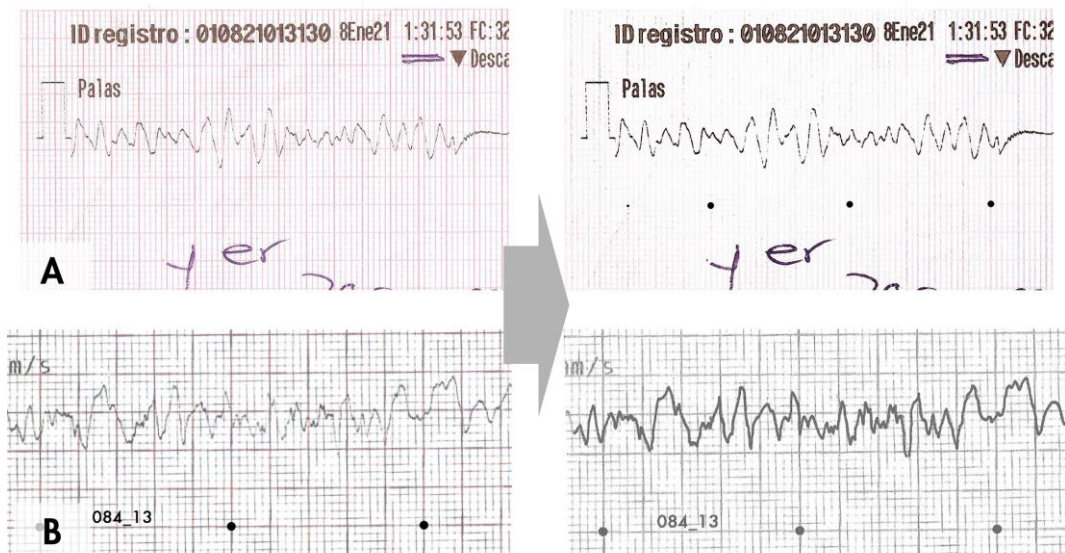


Figura 22: Muestras representativas de la optimización del registro previo al análisis de señal. A: caso #1008, ajuste de contraste y brillo y corrección de gamma. B: caso #84, corrección manual de la señal sobre registro impreso.

Se analizó un segmento de FV al inicio del registro en la derivación disponible. En caso de haber varias, se eligió la derivación II salvo presencia de artefacto grosero, definido arbitrariamente como aquella parte del registro con oscilaciones de la línea de base superiores a 1,5 mV (15 mm).

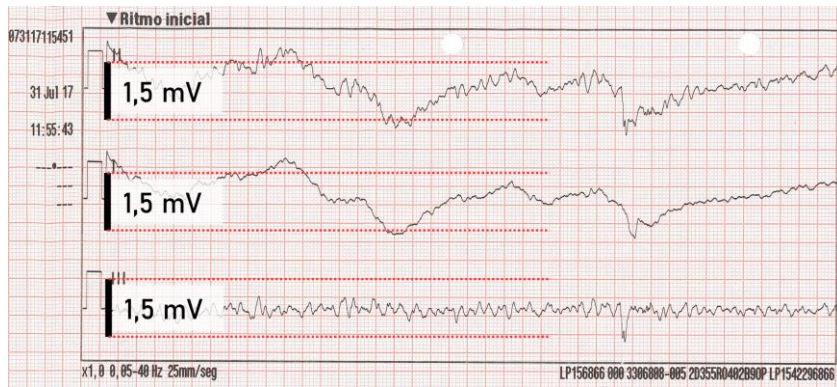


Figura 23: Ejemplo de registro con artefacto por oscilación de la línea de base. Las dos derivaciones superiores (II y I) presentan una oscilación de amplitud superior a 1,5 mV (delimitada por las líneas punteadas rojas). Por ese motivo se procesó la señal inferior (derivación III).

El análisis de señal se efectuó por un investigador ciego a la evolución de los casos. Para ello empleó un *script* diseñado *ex profeso* para este propósito por uno de los investigadores (Jorge García Quintanilla, CNIC), escrito en lenguaje MatLab (V. 2016b, The Mathworks, Inc., Natick, Massachusetts, EE.UU.) como se ha descrito previamente¹⁴⁹. Sobre los registros ECG se designó una región de interés en la que se ajustó el contraste de la imagen y umbral de histograma para el reconocimiento semiautomático de la forma de onda por el software. La señal se sometió a un filtrado paso banda entre 1,5 y 40 Hz para seleccionar el contenido de señal de la FV^{141,142} a la vez que se eliminan las oscilaciones de baja frecuencia y el ruido de alta frecuencia. Se obtuvo la potencia espectral media en cada frecuencia usando el método no paramétrico de Welch con una transformación rápida de Fourier, y se normalizó esta a la potencia pico en la banda de 1,5–10 Hz para cada caso. Sobre este espectro se midió la frecuencia dominante (FD), ratio de densidad espectral en alta *versus* baja frecuencia (HLPsDR) sobre el punto de corte previamente definido de 3,9 Hz¹⁴⁹, y número de picos por encima y por debajo del punto de corte (*high-to-low peak ratio*, HLPkR).

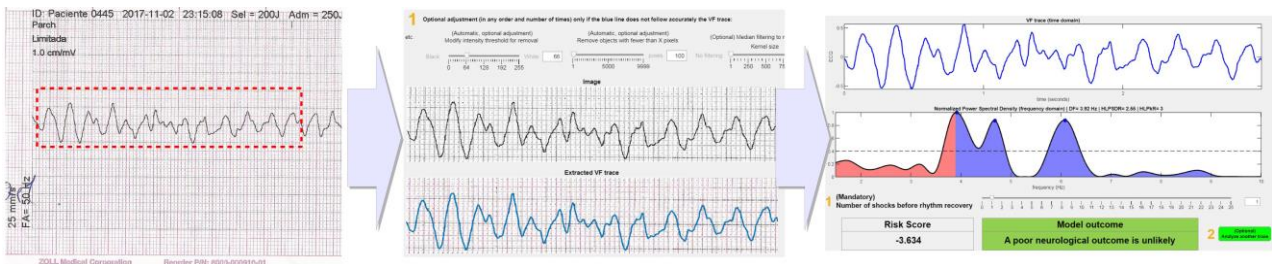


Figura 24: Demostración del análisis de señal.

(Caso #452) Sobre el fragmento de interés del ECG al inicio de la monitorización (izquierda) se selecciona el fragmento de interés (punteado rojo) y se extrae de forma semiautomática la señal (centro) sobre la que posteriormente se hace el análisis espectral (derecha). Este caso tiene una frecuencia dominante de 3,92 Hz, un cociente de densidad espectral alta/baja (rojo/azul) de 2,55 y 3 picos en la banda de alta frecuencia más que en la de baja, que junto con el choque que recibió, proporciona una puntuación de riesgo -3,634 correspondiente a un buen pronóstico. El paciente presentó CPC 1 al alta hospitalaria.

Estos datos se unieron al número de choques administrados antes de la primera recuperación de circulación espontánea. Con ello, según el modelo previamente publicado y cuya fiabilidad fue objeto de validación en el presente trabajo, se calcula el valor de un puntaje de riesgo según la fórmula:

$$\text{Puntuación de riesgo} = -0,734 \times \text{DF} - 0,215 \times \text{HLPsDR} - 1,145 \times \text{HLPkR} + 0,445 \times \text{n}^\circ \text{choques} + 2,781$$

Los resultados de este análisis no se proporcionaron a los médicos tratantes ni investigadores locales para no afectar al cuidado estándar, toma de decisiones o evaluación de resultados.

Objetivos

El objetivo **primario es la predicción del resultado neurológico no favorable (noRNF) durante el ingreso hospitalario** usando la puntuación de riesgo del modelo basado en variables espectrales de la FV, considerando noRNF un CPC de 3, 4 o 5. Los objetivos secundarios son la predicción de la mortalidad hospitalaria, del noRNF y de la mortalidad al seguimiento a 6 meses, y del noRNF evaluado mediante MMSE.

Se realizaron análisis de subgrupos para el objetivo primario en función de variables con efecto conocido sobre el mismo. Asimismo, se exploraron las características diferenciales de los casos con noRNF por si fuera posible refinar el modelo. Finalmente se comparó el rendimiento predictivo del modelo con herramientas de uso clínico establecido según las guías.

Tamaño muestral y cronología

El tamaño muestral se estimó usando el rendimiento diagnóstico obtenido en el estudio pivotal¹⁴⁹, donde el modelo basado en variables espectrales (DF, HLPsDR y HLPkR) y número de choques antes de la recuperación de circulación espontánea mostró una sensibilidad de 0,94 para RNF. Asumiendo que el 61% de los pacientes tendrán RNF de acuerdo con ese estudio pivotal, y persiguiendo una especificidad del modelo de 0,99 y un intervalo de confianza del 95% para la estimación de sensibilidad y especificidad con una precisión del 5%, se estimó que se deberían incluir en el análisis un total de 143 PC¹⁸². Para ello se empleó el software EPIDAT 3.1¹⁸³ (Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad, Galicia, España). Se asumió que podría haber hasta un 15% de pacientes perdidos debido a situaciones de la vida real tales como pérdidas al seguimiento, violaciones de protocolo, inclusiones inapropiadas o datos incompletos en el eCRF. Por tanto, se previó una inclusión de 168 pacientes para alcanzar el tamaño objetivo de 143 casos analizables.

Inicialmente se estimó que cada uno de los centros antes mencionados recibiría unas sesenta PC anuales pero solo una de cada cuatro cumpliría los criterios de inclusión, principalmente paradas con primer ritmo FV y disponibilidad de trazado ECG. Considerando la incidencia de casos nuevos y los retrospectivos, inicialmente se estimó alcanzar el tamaño muestral en 30 meses (2,5 años), incluyendo el seguimiento de 6 meses de los últimos pacientes incluidos. Sin embargo, un ritmo de inclusión inferior a lo previsto, particularmente en uno de los centros, llevó a la prolongación del estudio. Dado que la magnitud del efecto evaluado era independiente del tiempo, se decidió prolongar la inclusión hasta alcanzar el tamaño previsto.

Análisis estadístico

Los datos del eCRD se exportaron a un archivo en formato XLS para su revisión con Microsoft Excel, versión 2010 (Microsoft, Washington, Estados Unidos). Inicialmente se evaluó la compleción de la base de datos, pues dado lo prolongado de la recogida, la diversidad de personal implicado y la cantidad de variables, era esperable que hubiera omisiones. Para ello se solicitaron a los investigadores los elementos faltantes y se completaron en el eCRD por parte del investigador principal o los investigadores locales. También se confirmó la coherencia de los datos. La existencia de variables cruzadas con significados complementarios (v.g. duración de hipotermia y temperatura de hipotermia, puntuación en escala del coma de Glasgow y escala de rendimiento cerebral) permitió detectar inconsistencias para las cuales también se solicitaron aclaraciones.

Tras estas revisiones se descargó una última y definitiva versión del eCRD para su análisis con IBM SPSS Statistics, versión 20 (IBM, Nueva York, Estados Unidos). Se realizó una evaluación descriptiva de las variables, cuyo resultado se expresó como número absoluto (porcentaje) en las variables cualitativas, o como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) en las cuantitativas según su adhesión a la normalidad comprobada por test de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre grupos se hicieron mediante chi-cuadrado (o test exacto de Fischer si alguno de los valores esperados era inferior a 5) o t de Student (o U de Mann-Whitney si el test de Levene no permitía asumir homoscedasticidad), considerando significativos aquellos resultados con un valor p inferior a 0,05 a dos colas. No se efectuó corrección por comparaciones múltiples.

Seguidamente se evaluó el rendimiento predictivo de la puntuación de riesgo del modelo en los objetivos primario y secundarios. Para ello, considerando que se evalúa el rendimiento diagnóstico de una variable continua para predecir un resultado expresado de forma binaria (RNF o noRNF), la herramienta más adecuada es la **curva característica operativa del receptor**, o curva ROC¹⁸⁴. En esta curva se representa la sensibilidad contra el complementario de la especificidad (1-especificidad) para cada uno de los posibles valores de la puntuación de riesgo o, lo que es equivalente, la tasa de verdaderos positivos en el eje Y contra la tasa de falsos positivos en el eje X. Con ello se puede calcular el área bajo la curva (AUC), también denominada “estadístico c”, que es un valor **inherente a la técnica e independiente de la prevalencia** de la condición a estudio¹⁸⁴. El AUC puede tomar valores enteros de 0 a 1, siendo 0,5 el correspondiente al azar o ausencia de discriminación. Dada una variable continua a evaluar, el valor que determina la combinación de sensibilidad y especificidad más altas es aquel que presenta el mayor **índice de Youden**, calculado con la fórmula (sensibilidad + especificidad – 1). Gráficamente es el valor que queda más cercano al ángulo superior izquierdo de la curva, siendo este el punto teórico con una sensibilidad y especificidad del 100%. Dado que en este contexto se persigue conseguir la máxima especificidad para la predicción de mal resultado neurológico, se especificará el punto de corte de la puntuación de riesgo que proporcione una especificidad del 98%⁴². Los cálculos de rendimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo positivo y negativo), así como la comparación entre AUC mediante el método de DeLong¹⁸⁵, se hicieron con EPIDAT¹⁸³, versión 3.1 (Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad, Galicia, España).

Análisis de subgrupos

Se hizo un análisis de subgrupos para el objetivo primario en función de variables con efecto conocido en las características espectrales de la FV. Así, se comparó el rendimiento del modelo en PC debida a infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) pues la isquemia secundaria a oclusión coronaria desplaza el espectro a una zona de mayor frecuencia^{150,162,167} y podría inclinar el modelo a emitir una pronosticación incorrectamente favorable. También en función de la administración previa de RCP, que es capaz de aumentar la FD¹⁵³ e introduciría el mismo tipo de sesgo en la predicción. En cuanto a la presencia de fármacos, se consideró la toma previa de betabloqueantes por su reducción de la FD¹⁷¹ que podría orientar el modelo a una predicción más infausta. Por el contrario, a pesar de que la adrenalina aumenta la FD¹⁶³, esta no se incluyó en el análisis pues el objeto de estudio fue el primer ECG registrado, y la adrenalina se administra a los 4 minutos de RCP avanzada (*i.e.* a partir del tercer choque).

Utilidad de variables adicionales

Se realizó un análisis de regresión logística univariable para evaluar la asociación del objetivo principal con cada una de las variables clínicas recogidas, exceptuando aquellas en las que alguno de los grupos tuviera menos de 5 individuos (3% de la cohorte) por su escasa representatividad. Se consideraron significativas aquellas diferencias con un valor p inferior a 0,05, que no se ajustó por comparaciones múltiples dada la intención exploratoria de este análisis. Tanto las variables clínicas en las que se detectaron diferencias significativas en el análisis univariable, como aquellas con base fisiopatológica para poder afectar al objetivo principal, se incluyeron en un análisis de regresión logística multivariable con inclusión y eliminación progresiva por pasos: los niveles de significación para la inclusión y eliminación fueron respectivamente de $<0,05$ y $\geq 0,10$. Se realizó un segundo análisis basado en la selección del modelo más parsimonioso y preciso (menor criterio de información de Akaike, AIC). La capacidad discriminativa del modelo logístico se evaluó mediante el área bajo la curva ROC. La bondad de ajuste se evaluó mediante test de Hosmer-Lemeshow, y se descartó colinealidad mediante el método de factores de inflación de la varianza. Todas las pruebas fueron bilaterales y las diferencias se consideraron estadísticamente significativas en valores de $p < 0,05$. El análisis de regresión se hizo con Stata v17.0 (StataCorp, College Station, Texas, EE.UU.).

Asimismo, dado que el modelo propuesto supone una herramienta precoz, disponible en el momento de la llegada al hospital, se evaluó el potencial valor añadido por otras pruebas pronósticas que se realizan durante los días posteriores al ingreso. Para ello se utilizó el test de **mejoría integrada de la discriminación (IDI)**, que calcula el incremento del rendimiento discriminativo de un modelo contra otro. Para ello evalúa la diferencia en sus pendientes de discriminación, y su resultado puede simplificarse como la mejoría en la probabilidad predicha del evento menos el empeoramiento en la probabilidad predicha del no-evento al comparar dos modelos^{186,187}. Este análisis se hizo con Stata v15.1.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos, siguiendo la Declaración de Helsinki. De acuerdo con la legislación vigente (Real Decreto 1090/2015), el estudio está clasificado como investigación clínica sin ánimo de lucro, y no precisaba una autorización ulterior en cada centro participante. A cada participante se le solicitó firmar un formulario de consentimiento informado (CI) antes de su inclusión. Si la situación del paciente hacía inviable la firma del CI, se solicitó a un familiar o acompañante autorizado. A los pacientes con inclusión prospectiva se les solicitó la firma del CI durante el ingreso, mientras que los retrospectivos lo firmaron en el momento del seguimiento. Si el paciente había fallecido no había necesidad de solicitar CI considerando que los datos se usan de forma anonimizada. El investigador principal en cada centro participante fue el responsable de la obtención del CI y su custodia de acuerdo a la legislación española.

Las decisiones de limitación del soporte vital se tomaron por el equipo médico al cargo y se acordaron con representantes autorizados del paciente de acuerdo a la práctica institucional, sin intervención alguna por parte del equipo investigador. Asimismo, los médicos participantes en la asistencia del paciente estuvieron cegados al resultado del análisis espectral y la predicción del modelo.

Resultados

Descripción de la base de datos

Origen de los datos: pacientes evaluados e incluidos

Se evaluaron **678 pacientes desde julio de 2016 hasta julio de 2022** (*Tabla 1: Origen de los casos evaluados y criterios de exclusión*). Inicialmente se incluyeron pacientes del Hospital Clínico San Carlos (Madrid), Hospital Universitario La Paz (Madrid) y Hospital General Universitario de Ciudad Real (Ciudad Real) dadas las afiliaciones de los investigadores principales. En 2019 se amplió el estudio al Hospital Universitario Son Espases (Palma) y Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid): la contribución de este último fue testimonial (*Tabla 2: Origen de los casos incluidos en el estudio y Figura 26: Distribución geográfica y temporal de los casos incluidos.*). Tres de cada cuatro pacientes evaluados debieron ser descartados, principalmente por un ritmo registrado diferente de FV o por ausencia del registro de FV (*Figura 25. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos.*).

Origen de los casos evaluados y criterios de exclusión	n=678 (%)
Origen de los casos evaluados (por orden cronológico de inicio)	
• Hospital Clínico San Carlos	295 (44)
• Hospital Universitario La Paz	14 (2)
• Hospital General Universitario de Ciudad Real	260 (38)
• Hospital Universitario Son Espases	108 (16)
• Hospital General Universitario Gregorio Marañón	1 (0,1)
Inclusión prospectiva	529 (78)
Excluidos del estudio	510 (75)
• Ritmo diferente de FV (AESP, TV...)	329 (65)
• Ausencia de registro de FV	151 (30)
• Registro de FV de calidad o duración insuficiente	2 (0,4)
• Paciente de <18 años	1 (0,2)
• Enfermedad terminal o deterioro cognitivo previo	8 (2)
• Otra causa de estado comatoso independiente de la propia PC	18 (4)
• GCS ≥ 9 sometidos a control de temperatura	1 (0,2)
• GCS <15 no sometidos a control de temperatura	54 (11)

Tabla 1: Origen de los casos evaluados y criterios de exclusión.

Los datos se muestran como número (porcentaje). Los valores de criterio de exclusión suman más que el total porque pueden coexistir varias en el mismo caso. AESP: actividad eléctrica sin pulso; FV: fibrilación ventricular; GCS: escala de coma de Glasgow; PC: parada cardíaca; TV: taquicardia ventricular.

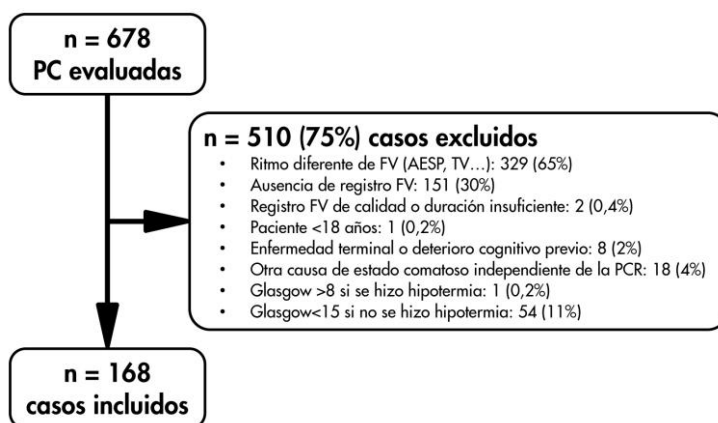


Figura 25. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos.

Se recogen los motivos por los que se debieron excluir casos evaluados. AESP: actividad eléctrica sin pulso; FV: fibrilación ventricular; PC: parada cardíaca; TV: taquicardia ventricular.

La revisión de los datos previa al análisis permitió identificar seis casos en los que se había incurrido en sendas violaciones de protocolo al no haber efectuado control de temperatura estando indicado. En tres casos (#530, #790, #630) el modelo predecía RNF pero los pacientes presentaron noRNF, pudiéndose tratar de un artefacto debido a un cuidado subestándar; en los otros tres casos (#677, #825, #1008) se verificó el RNF predicho por el modelo pero se eliminaron por el mismo motivo.

Tras esto, 168 pacientes cumplían los requisitos de inclusión y carecían de requisitos de exclusión.

Origen de los casos incluidos	n=168 (%)
Centro	
• Hospital Clínico San Carlos	94 (56)
• Hospital Universitario La Paz	14 (8)
• Hospital General Universitario de Ciudad Real	37 (22)
• Hospital Universitario Son Espases	22 (13)
• Hospital General Universitario Gregorio Marañón	1 (1)
Inclusión prospectiva	140 (83)

Tabla 2: Origen de los casos incluidos en el estudio.

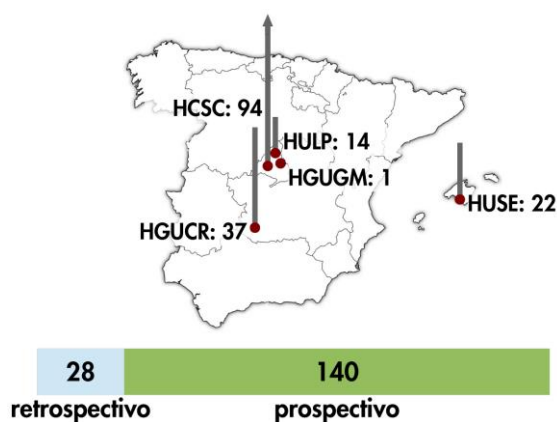


Figura 26: Distribución geográfica y temporal de los casos incluidos.

HCSC: Hospital Clínico San Carlos; HUCR: Hospital General Universitario de Ciudad Real; HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón; HULP: Hospital Universitario La Paz; HUSE: Hospital Universitario Son Espases.

Aunque se incluyeron pacientes principalmente de forma **prospectiva** (140, 83%), el análisis de bases de datos de los centros y la revisión de historias clínicas en formato físico permitió recuperar paradas cardíacas desde 2007, recogándose casos ocurridos desde agosto de 2007 a mayo de 2022.

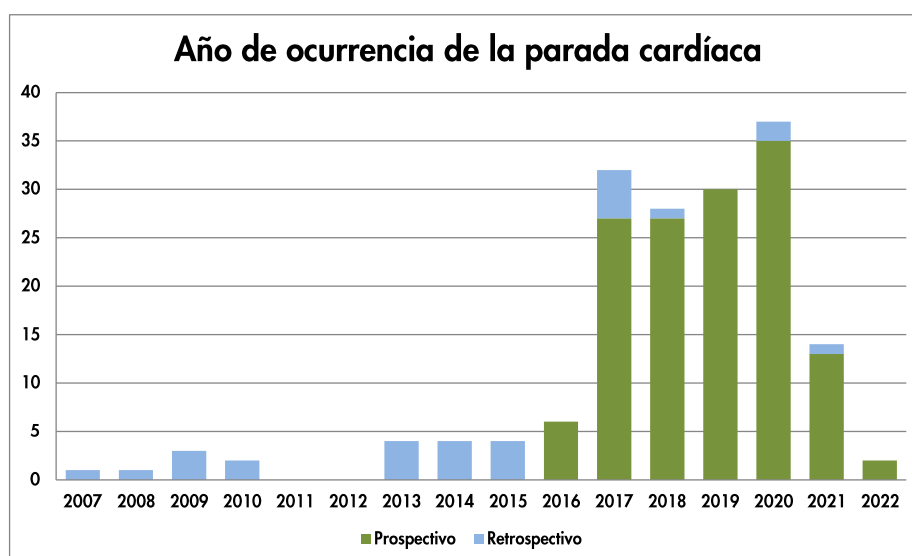


Figura 27: Línea temporal de los casos incluidos.

Se muestran los casos en función del momento de la parada cardíaca y si la inclusión fue prospectiva o retrospectiva.

Características basales de los pacientes y de la parada cardíaca

Los pacientes incluidos eran en su mayoría **varones** en buena clase funcional, **sin antecedentes** de cardiopatía ni antecedentes familiares de muerte súbita (*Tabla 3: Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos.*). No obstante, la gran mayoría presentaban factores de riesgo cardiovascular, en consonancia con la causa más habitual de la PC.

Características basales de los pacientes	n=168 (%)
Varones	142 (85)
Edad (años)	58,1 (\pm 13,3)
Factores de riesgo cardiovascular	130 (77)
• Hipertensión arterial	65 (39)
• Diabetes	25 (15)
• Dislipidemia	66 (39)
• Tabaco	
○ No fumador	77 (46)
○ Fumador activo	34 (20)
○ Exfumador	57 (34)
Fibrilación auricular	
• Paroxística	9 (5)
• Persistente	0
• Permanente	9 (5)
Ictus	10 (6)
Insuficiencia renal crónica	8 (5)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	8 (5)
Cardiopatía isquémica crónica	
• Infarto agudo de miocardio	26 (16)
• Angina estable	3 (2)
• Tiempo evolución (años)	9,5 (7,8)
Cardiopatía previa	57 (34)
• Isquémica	34 (20)
• Dilatada idiopática	7 (4)

• Valvular	7 (4)
• Hipertrófica	4 (2)
• Hipertensiva	3 (2)
• Congénita	2 (1)
• Displasia arritmogénica	1 (1)
• Miscelánea	4 (2)
Clase funcional NYHA	
• I	152 (91)
• II	12 (7)
• III	3 (2)
• IV	0
Antecedentes familiares de muerte súbita	14 (8)
FEVI previa a la PC (n=45)	51,3 (\pm 14,5)
Peso (kg; n=165)	79,5 (\pm 12,6)
Talla (cm; n=166)	172,7 (\pm 8,7)
Tratamiento habitual	
• Ácido acetilsalicílico	34 (20)
• Clopidogrel	12 (7)
• Flecainida, propafenona, dronedarona, sotalol	0
• Amiodarona	2 (1)
• Betabloqueantes	38 (23)
• Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos	2 (1)
• Digoxina	3 (2)
• Ivabradina	2 (1)
• Ranolazina	1 (1)
• Estatinas	49 (29)
• IECA/ARA2	61 (36)
• Diurético	30 (18)
• Eplerenona	12 (7)
• Betaagonistas inhalados	6 (4)
• Anticoagulación oral	14 (8)

Tabla 3: Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos.

Los datos se muestran como número (porcentaje) o media (\pm desviación estándar). Los valores de cardiopatía previa suman más que el total porque pueden coexistir varias en el mismo paciente. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA/ARA2: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II; PC: parada cardíaca.

El patrón de medicación habitual se explica por el perfil de riesgo basal de los pacientes, donde los porcentajes de pacientes con cardiopatía isquémica y toma de ácido acetilsalicílico, o hipertensión e inhibidores del sistema renina-angiotensina, son superponibles. El escaso tamaño de varias de las categorías farmacológicas sugiere que un intento de análisis por subgrupos resultaría en una potencia estadística insuficiente, por lo que se desestimó.

En su gran mayoría se trata de PC secundaria a cardiopatía isquémica aguda: en 96 (57%) casos se atribuyó la PC a un síndrome coronario agudo, con o sin elevación del segmento ST. Las cardiopatías familiares (hipertrófica, Brugada, QT largo...) supusieron una causa marginal, atribuyéndose solo el 6% a estas etiologías. El cómputo global de las causas se detallan en la *Figura 28*: Causa de la parada cardíaca.

Resultados

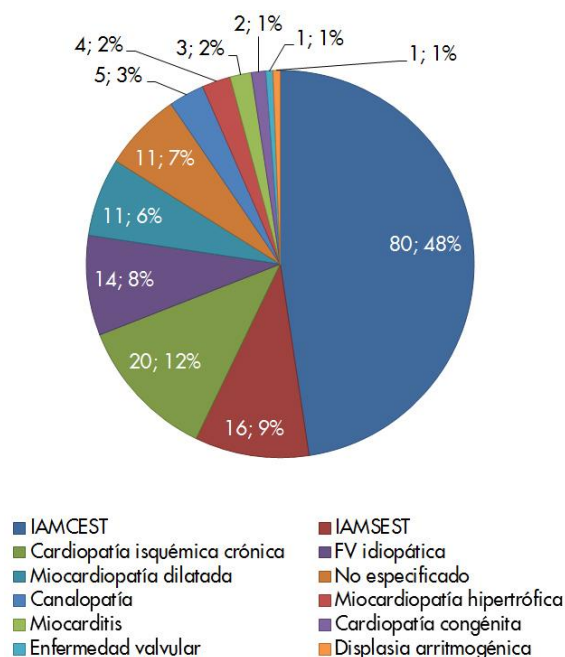


Figura 28: Causa de la parada cardíaca.

La causa principal fue la cardiopatía isquémica, aguda o crónica: el resto de causas apenas superaron el 25% del total. FV: fibrilación ventricular; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

En esta cohorte de 168 pacientes se recoge un porcentaje significativo de PC ocurridas **dentro del entorno hospitalario** (30; 18%). Cabe destacar que la inmensa mayoría de pacientes (132; 83%) recibieron RCP desde el momento del colapso circulatorio, bien RCP básica (107; 64%) o bien RCP avanzada (32; 19%), como puede ser el caso de PC presenciada por SEM. Por el contrario, 29 pacientes (17%) no recibieron compresiones torácicas durante 7,5 ($\pm 6,1$) minutos hasta el inicio de la RCP avanzada. En conjunto, el inicio de RCP avanzada se demoró 6,5 ($\pm 6,2$) minutos, y sus maniobras se prolongaron durante 9,5 ($\pm 11,2$) minutos, administrándose 2,7 ($\pm 2,3$) choques de desfibrilación. Dados los requisitos de inclusión y el objetivo del estudio, todos los pacientes de la cohorte tuvieron RoSC tras las maniobras de RCP: empero, más de la mitad de pacientes (95; 57%) se encontraban en coma tras la RoSC y fueron sometidos a control de temperatura. El control de temperatura se hizo a 34,1 ($\pm 1,5$) °C durante 26 ($\pm 7,4$) horas, en línea con las recomendaciones vigentes durante la ejecución del estudio y la evidencia recientemente publicada^{42,80,110}. En el momento del ingreso presentaban una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 42(± 15)% (dato recogido en 130 pacientes).

Resultado neurológico y vital durante el ingreso hospitalario

Durante el ingreso fallecieron veintinueve pacientes: en algo menos de la mitad de los casos (48%) esto se debió a limitación del esfuerzo terapéutico (LET) (Tabla 4: Mortalidad y resultado neurológico durante el ingreso.).

En los catorce pacientes que hay constancia de haberse realizado una LET, esta tuvo lugar a los 8 días ($\pm 4,2$, mínimo 1, máximo 19) tras la PC, y en 5 casos ocurrió dentro de los 7 primeros días tras el ingreso. No se recogieron los datos que llevaron al equipo tratante a indicar la LET por lo que *a priori* no se puede descartar que alguno de los casos hubiera acabado presentando un buen resultado neurológico¹¹².

En este grupo de pacientes sometidos a LET, en un caso (#928) el modelo espectral predecía un buen pronóstico, pero fue limitado al noveno día de ingreso por exploración neurológica indicativa de estado vegetativo persistente.

Entre los otros quince pacientes fallecidos por otras causas durante el ingreso, en dos se pudo confirmar un buen resultado neurológico a pesar del posterior fallecimiento por shock séptico (#475) o distrés respiratorio agudo (#891).

Al alta sobrevivieron 139 (83%) pacientes, de los que 134 (96%) presentaron RNF y 5 noRNF (3 con CPC 3 y 2 con CPC 4).

Del total de 168 pacientes incluidos, en todos se pudo evaluar el resultado **neurológico por CPC**, observando que 136 (81%) presentaron un resultado neurológico favorable (RNF): de entre los 32 con noRNF, 5 sobrevivieron al alta hospitalaria.

En cuanto a la evaluación por **MMSE**, se dispone de esta en 134 (80%) casos, lastrada principalmente al carecer de ella en gran parte de los pacientes incluidos retrospectivamente (121 [86%] prospectivos vs. 13 [46%] retrospectivos). De estos 134 pacientes, 89 (66%) presentaron un resultado neurológico favorable. Si se restringe el análisis a los 134 pacientes evaluados por ambas escalas CPC y MMSE, se verifica que un 76% (102/134) presentó RNF por CPC comparado con un 66% (89/134) que presentó RNF por MMSE, diferencia que no alcanza la significación estadística (χ^2 p=0,08). Ningún paciente con RNF por MMSE tuvo noRNF evaluado por CPC.

Mortalidad hospitalaria	29 (17)
• Limitación del esfuerzo terapéutico	14 (48)
• Insuficiencia respiratoria	5 (17)
• Shock séptico	2 (7)
• Shock cardiogénico	2 (7)
• Deterioro neurológico agudo	1 (3)
• No especificado	5 (17)
Mejor CPC en ingreso	
• 1	127 (76)
• 2	9 (5)
• 3	4 (2)
• 4	16 (10)
• 5	12 (7)
Mejor MMSE intrahospitalario	n=134
• ≤24	45 (34)
• >24	89 (66)

Tabla 4: Mortalidad y resultado neurológico durante el ingreso.

Los datos se muestran como número absoluto (porcentaje). CPC: Cerebral Performance Category. MMSE: MiniMental State Examination. Solo se dispone de medición del MMSE en 108 pacientes.

Resultado neurológico y vital al cabo del seguimiento

De los 139 pacientes dados de alta, en 137 (99%) se pudo completar el seguimiento: los dos casos perdidos, uno del grupo prospectivo y otro del retrospectivo, son

extranjeros en los que resultó imposible contactar con el paciente, familiares o aseguradora. El seguimiento de estos 137 pacientes se completó al cabo de 16,9 ($\pm 21,3$) meses tras el alta, con un mínimo de 11 días y un máximo de 113 meses (mediana 7,6, rango intercuartílico 6,1-17,9 meses). En veinte pacientes el seguimiento se hizo antes de los seis meses preespecificados en el protocolo. En seis de estos veinte casos el seguimiento se completó precozmente debido a que fallecieron durante ese intervalo, otro caso (#875) se trataba de un transeúnte no residente, y en los 13 restantes el seguimiento se hizo una mediana de 5,3 (rango intercuartílico 5-5,4) meses tras el alta, por lo que podría inferirse que la transgresión del protocolo es de escasa repercusión, probablemente debida a motivos circunstanciales y de agenda.

Se registraron 7 nuevos fallecimientos (5% de los dados de alta), totalizando 36 (21%) éxitos en la cohorte global. Estas defunciones se debieron a insuficiencia cardíaca (3), insuficiencia renal (1) o tormenta arrítmica (1), careciendo de información en 2 de ellas.

De los 166 pacientes cuyo resultado a largo plazo se conoce (*i.e.* excluidos los dos perdidos al seguimiento), el resultado neurológico favorable evaluado por CPC es superponible al del ingreso, con 136 (82%) pacientes presentando CPC 1-2. Esto no significa que no hubiera una mejoría de los pacientes, sino que esta quedó casi siempre circunscrita a cada categoría de resultado favorable (CPC 1-2) y no favorable (CPC 3-5): solo 2 (6%) pacientes del grupo de noRNF hospitalario sobrevivieron y mejoraron a RNF en el seguimiento. Así:

- Se perdió un paciente con CPC 1.
- Se perdió un paciente con CPC 2, y otros 6 pacientes con CPC 2 pasaron a tener CPC 1.
- 2 pacientes con CPC 3 mejoraron a tener CPC 1 (resultado neurológico favorable).
- 1 paciente con CPC 4 pasó a tener CPC 3 y otro a CPC 5.

Mejor CPC al final del seguimiento	n=166
• 1	134 (81)
• 2	2 (1)
• 3	3 (2)
• 4	14 (8)
• 5	13 (8)
MMSE al final del seguimiento	n=134
• ≤ 24	36 (27)
• > 24	98 (73)

Tabla 5. Resultado neurológico al seguimiento.

Los datos se muestran como número absoluto (porcentaje). CPC: Cerebral Performance Category. MMSE: MiniMental State Examination.

En cuanto a la evaluación por MMSE, esta se recogió en 134 casos del total de 166 (81%), persistiendo la diferencia en la evaluación de los pacientes incluidos retrospectivamente (115 [83%] prospectivos vs. 19 [70%] retrospectivos) pero observando un resultado de RNF similar por CPC y MMSE (84% RNF). Si se restringe el análisis a los 134 pacientes evaluados por ambas escalas, se verifica que un 78% (105/134) presentaron RNF por CPC comparado con un 73% (98/134) que presentó RNF por MMSE (χ^2 p=0,32). Igual que se registró en la valoración

durante el ingreso hospitalario, y también sin alcanzar la significación estadística, el MMSE tiende a ser más restrictivo a la hora de considerar un buen resultado neurológico: siete pacientes con RNF según CPC presentaron noRNF según MMSE, y en ningún caso ocurrió al contrario.

Diferencias en el resultado neurológico evaluado por CPC y MMSE

La escala CPC tiene un efecto dintel, y el MMSE podría ser más sensible para evaluar diferencias sutiles en el estado cognitivo^{81,97}. En ambos cortes temporales (intrahospitalario y seguimiento) se han observado valores numéricamente inferiores de RNF cuando la evaluación se hace por MMSE comparado con CPC. Sin embargo, al comparar los resultados proporcionados por uno u otro test, tanto a nivel intrahospitalario como en el seguimiento, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Asimismo, si se restringe el análisis a los 121 pacientes evaluados por ambos métodos en ambos momentos, para así evitar un sesgo de supervivencia, tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en el resultado evaluado por CPC y MMSE en cada uno de los cortes temporales.

		Resultado neurológico favorable	
		Intrahospitalario	Seguimiento
n=121			
Escala	CPC	90	92
	MMSE	80	86
		χ^2 p=	
		0,16	0,38

Tabla 6. Casos con resultado neurológico favorable según las diferentes escalas. Las cifras representan el número absoluto de pacientes con resultado neurológico favorable según cada test (fila) y corte temporal (columna). El valor p (a dos colas) de las comparaciones por chi-cuadrado se muestra en la fila inferior. CPC: Cerebral Performance Category. MMSE: MiniMental State Examination.

Validación multicéntrica del modelo

Objetivo primario: resultado neurológico intrahospitalario

Los 136 pacientes con resultado neurológico favorable evaluado por CPC durante el ingreso presentaron una puntuación de riesgo según el modelo basado en variables espectrales de la FV de $-4,13 \pm 5,40$, mientras que en los 32 pacientes con resultado neurológico desfavorable la puntuación fue de $1,31 \pm 3,63$ (diferencia de medias 5,44, intervalo de confianza al 95% [IC95%] 3,46-7,43, $p < 0,001$). La distribución de pacientes según su puntuación de riesgo en los grupos de resultado neurológico favorable y desfavorable se muestra en la *Figura 29*: Gráfico de caja y bigotes de puntuación de riesgo del modelo según el resultado neurológico.

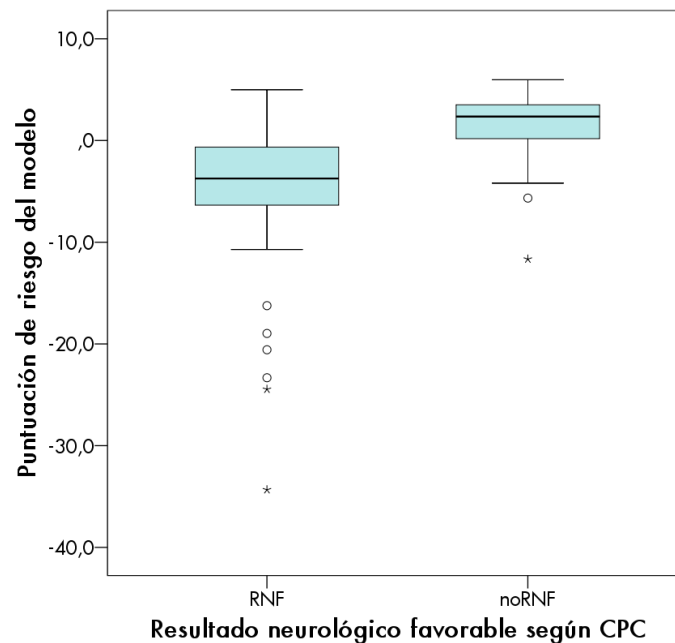


Figura 29: Gráfico de caja y bigotes de puntuación de riesgo del modelo según el resultado neurológico. CPC: escala de categorías de rendimiento cerebral; (no)RNF: resultado neurológico (des)favorable.

Esta diferente distribución de los pacientes hace que **la puntuación de riesgo del modelo basado en variables espectrales de la FV permita predecir el resultado neurológico con un área bajo la curva (AUC) de 0,85** (error típico 0,04; IC95% 0,77-0,93), como se representa en la *Figura 30*: Curva ROC del rendimiento diagnóstico del modelo para resultado neurológico intrahospitalario.. El índice de Youden máximo (IYm) es de 0,62, con una sensibilidad de 72% (IC95% 55-89%) y especificidad de 90% (IC95% 85-96%) para diagnóstico de noRNF usando una puntuación de riesgo del modelo superior a +1,11. Al definir el resultado de forma dicotómica usando este punto de corte, se obtiene un índice de validez del 87% (IC95% 82-92%), con un valor predictivo positivo (VPP) del 64% (IC95% 47-81%) y un valor predictivo negativo (VPN) del 93% (IC95% 89-98%). Nótese que, dada la definición del resultado como noRNF, en este caso el VPP es la probabilidad de presentar noRNF si el modelo estima ese resultado; por el contrario, el VPN es la probabilidad de presentar RNF si el modelo no estima noRNF.

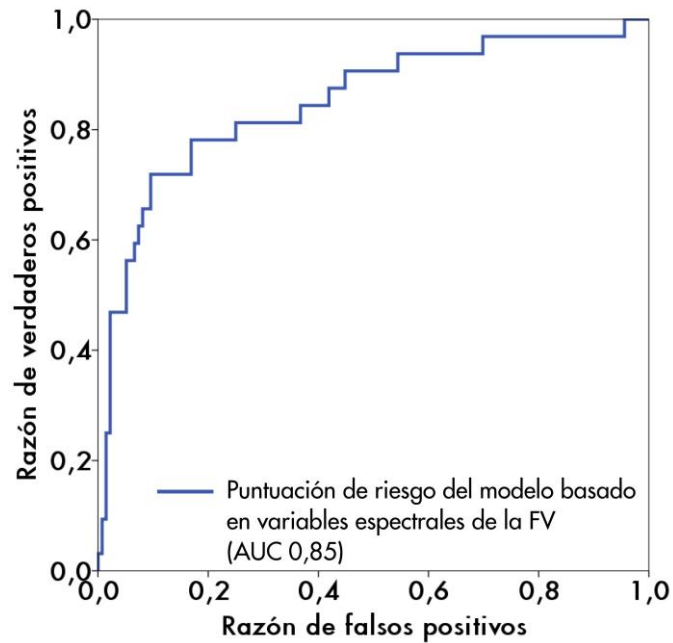


Figura 30: Curva ROC del rendimiento diagnóstico del modelo para resultado neurológico intrahospitalario. Se muestra la curva ROC (sensibilidad vs. 1-especificidad, o razón de verdaderos positivos vs. razón de falsos positivos) para la predicción de noRNF intrahospitalario evaluado según CPC. Área bajo la curva (AUC) 0,85, IC95% 0,77-0,93.

En las guías de práctica clínica se indica que la pronóstico de mal resultado neurológico debe tener una especificidad de al menos el 98%⁴²: en el caso del modelo eso se consigue tomando como punto de corte una puntuación superior a +2,72. Definiendo el resultado de forma dicotómica usando este valor (denominado sucesivamente E-98) se obtiene una sensibilidad del 47% (IC95% 28-65%) y especificidad de 98% (IC95% 95-100%) para el diagnóstico de noRNF, con un índice de **validez del 88%** (IC95% 83-93%), un VPP de 83% (IC95% 63-100%) y un VPN de 89% (IC95% 83-94%).

Para intentar transformar una variable continua como es la puntuación de riesgo en un juicio pronóstico tangible y con utilidad clínica, pero que al mismo tiempo no adolezca de las limitaciones de una categorización dicotómica, se hizo una clasificación de los pacientes en cuartiles según la puntuación de riesgo. Con esto, tomando el cuartil de puntuación más bajo como referencia, los cuartiles segundo y tercero presentaban una *odds ratio* (OR) de noRNF que no era significativamente superior, mientras que los pacientes en el cuartil superior tenían una *odds ratio* de noRNF cincuenta veces superior a los del cuartil inferior (OR 49,6, IC95% 6,2-395,2, $p < 0,001$).

Cuartil (puntuación de riesgo)	OR	p
C1 (-34,33 – -5,81)	(referencia)	
C2 (-5,81 – -2,72)	4,36 (0,46-40,35)	0,36
C3 (-2,72 – 0,7)	4,36 (0,46-40,35)	0,36
C4 (0,7 – 5,97)	49,6 (6,23-395,17)	<0,001

Tabla 7: Cuartiles de puntuación de riesgo del modelo y odds ratio de mal resultado neurológico.

Se muestran los cuatro cuartiles según la puntuación de riesgo proporcionada por el modelo y la razón de oportunidades (*odds ratio*, OR) de presentar mal resultado neurológico en cada cuartil comparado con el cuartil inferior. Solo el cuartil superior presenta una OR estadísticamente significativa superior al cuartil de referencia.

Con esto se puede redefinir la cohorte en tres partes: los del cuartil inferior, que probablemente presentarían RNF, los de los dos cuartiles centrales, que están en una zona gris, y los del cuartil superior, que probablemente presentarían noRNF. Sin embargo, esto no permite mejorar ostensiblemente el rendimiento del modelo aun renunciando a la pronosticación de la mitad central de la muestra. En los 84 pacientes de los cuartiles primero y cuarto donde se emitiría un pronóstico, el índice de validez sería del 76% (IC95% 66-86%), con un VPP de 55% (39-71%) y un VPN de 97% (IC95% 92-100%). Integrando esta información y formulándola de manera sencilla, la presencia de un paciente en el primer cuartil permite afirmar con una gran seguridad que presentará un buen resultado neurológico, pero su presencia en el cuarto cuartil apenas es indicativo de un mal resultado neurológico.

El resultado neurológico durante el ingreso también se evaluó por MMSE. En 134 pacientes se evaluó el MMSE intrahospitalario, obteniendo un AUC de 0,81 (error típico 0,04; IC95% 0,72-0,89). En este mismo grupo de 134 pacientes se predijo el resultado neurológico evaluado por CPC con un AUC de 0,88 (error típico 0,04; IC95% 0,78-0,96). Este AUC no es diferente de manera estadísticamente significativa ($p=0,23$) al calculado para la predicción del resultado neurológico evaluado por MMSE.

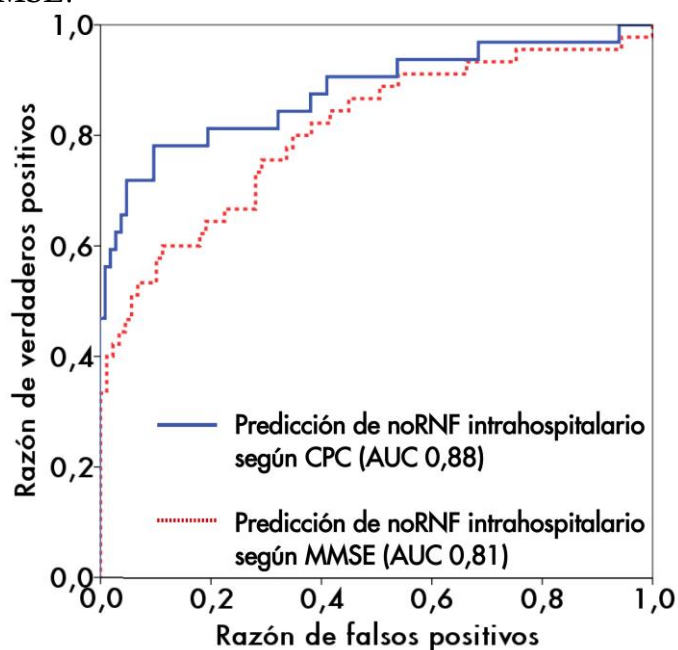


Figura 31: Curva ROC del rendimiento diagnóstico del modelo para resultado neurológico intrahospitalario evaluado según CPC y MMSE.

Tomado el mismo grupo de 134 pacientes evaluado por ambas técnicas, véase cómo el rendimiento es inferior para predecir el RNF según MMSE (línea punteada roja, AUC 0,81), que para predecir el RNF según CPC (línea sólida azul, AUC 0,88; $p=0,23$ para la comparación de áreas).

Como ya se indicó previamente (apartado *Diferencias en el resultado neurológico evaluado por CPC y MMSE*), el MMSE se mostró más restrictivo a la hora de considerar un buen resultado neurológico: 13 pacientes con RNF según CPC presentaron noRNF según MMSE, mientras que en ningún caso ocurrió al contrario. El hecho de que la presencia de deterioro cognitivo fuera un criterio de exclusión en el estudio hace improbable que una puntuación más baja en el MMSE puede deberse a una condición preexistente: estos resultados se atribuirían más bien a un efecto dañino de la propia PC o al trastorno inducido por el propio ingreso hospitalario¹⁸⁸, quedando por lo tanto fuera de la capacidad predictiva del modelo.

Objetivo secundario: predicción de mortalidad intrahospitalaria

En los 168 pacientes incluidos se pudo evaluar la mortalidad intrahospitalaria. Para su predicción, la puntuación de riesgo arrojó un **AUC de 0,82** (error típico 0,05, IC95% 0,73-0,91). Si, en vez de como una variable continua, se interpreta la puntuación de riesgo de manera dicotómica con el corte E-98, la predicción de mortalidad intrahospitalaria tiene un índice de validez del 86% (IC95% 81-92%), con una sensibilidad del 41% (IC95% 22-61), especificidad del 96% (IC95% 92-99), VPP 67% (IC95% 42-91%) y VPN 89% (IC95% 83-94%).

El AUC es menor para la predicción de mortalidad que para la predicción de noRNF dado que en dos casos en los que se objetivó RNF los pacientes acabaron falleciendo por causas intercurrentes (shock séptico e insuficiencia respiratoria), no derivadas del tiempo de isquemia de la PC y, por tanto, fuera de la razón de funcionamiento del modelo. Por el contrario, en otros cinco casos los pacientes sobrevivieron al alta hospitalaria a pesar de presentar noRNF.

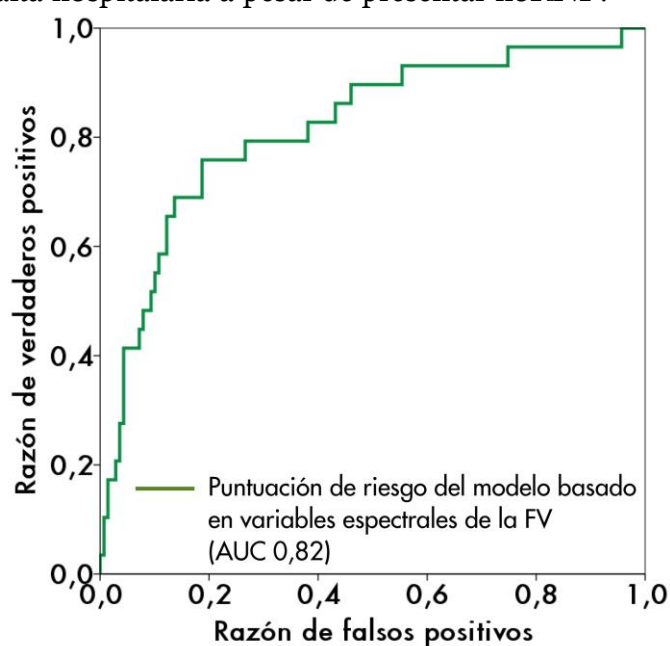


Figura 32: Curva ROC del rendimiento diagnóstico del modelo para mortalidad intrahospitalaria. Se consigue un área bajo la curva (AUC) de 0,82 (IC95% 0,73-0,91).

Objetivo secundario: predicción de resultado neurológico en el seguimiento

Se dispone de datos de seguimiento en 166 pacientes, con la evolución descrita en el apartado *Resultado neurológico y vital al cabo del seguimiento*. En este grupo, la puntuación de riesgo permitió predecir el resultado neurológico evaluado mediante CPC con un **AUC de 0,83** (error típico 0,05, IC95% 0,74-0,92). Si se interpreta la puntuación de riesgo de manera dicotómica con el punto E-98, la predicción de noRNF al seguimiento tiene un índice de validez de 87% (IC95% 81-92%), una sensibilidad de 43% (IC95% 24-63%), especificidad de 96% (IC95% 93-100%), VPP 72% (IC95% 49-96%) y VPN 89% (IC95% 83-94%).

El hecho de que la evolución de los pacientes durante el seguimiento quede habitualmente circunscrita a la misma categoría de resultado neurológico favorable o desfavorable, a pesar de mejorar su valoración por CPC, hace que el rendimiento del modelo al alta y al seguimiento sea similar.

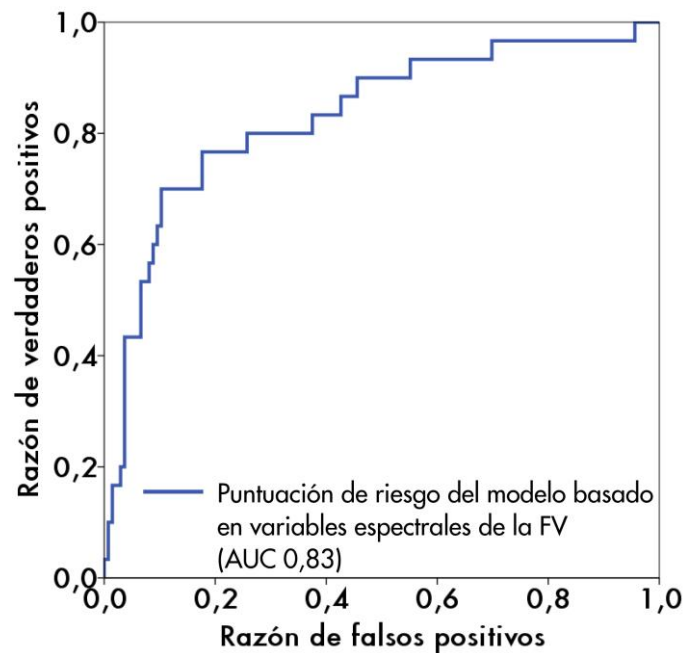


Figura 33: Curva ROC del rendimiento diagnóstico del modelo para resultado neurológico al seguimiento. El modelo predijo el resultado neurológico al cabo del seguimiento con un área bajo la curva (AUC) de 0,83 (IC95% 0,74-0,92).

Asimismo, en 134 casos se pudo evaluar el resultado al seguimiento mediante MMSE, observando que la puntuación de riesgo era capaz de predecir el resultado neurológico a largo plazo con un AUC de 0,81 (error típico 0,04, IC95% 0,72-0,89). Aunque coincide la cifra con la de pacientes evaluados durante el ingreso, estos 134 casos incluyen trece cuyo pronóstico no fue evaluado inicialmente, y carece del seguimiento de otros trece cuyo MMSE sí se calculó durante el ingreso.

Objetivo secundario: predicción de mortalidad al seguimiento

Se dispone de datos de seguimiento en 166 pacientes, con la evolución previamente descrita. En este grupo, la puntuación de riesgo permitió predecir la mortalidad con un **AUC de 0,75** (error típico 0,05, IC95% 0,65-0,85). Si se interpreta la puntuación de riesgo de manera dicotómica con el punto E-98, la predicción de mortalidad al seguimiento tiene un índice de validez del 83% (IC95% 77-89%), una sensibilidad de 36% (IC95% 19-53%), especificidad 96% (IC95% 92-100%), VPP 72% (IC95% 49-96%) y VPN 84% (IC95% 78-91%).

Esta menor sensibilidad para la predicción de la mortalidad sin duda viene determinada por el hecho de que seis pacientes en los que se objetivó RNF fallecieron en el seguimiento por diferentes comorbilidades: insuficiencia cardíaca avanzada (2), nefropatía (1), muerte súbita (1), tormenta arrítmica (1) o causas no especificadas (1).

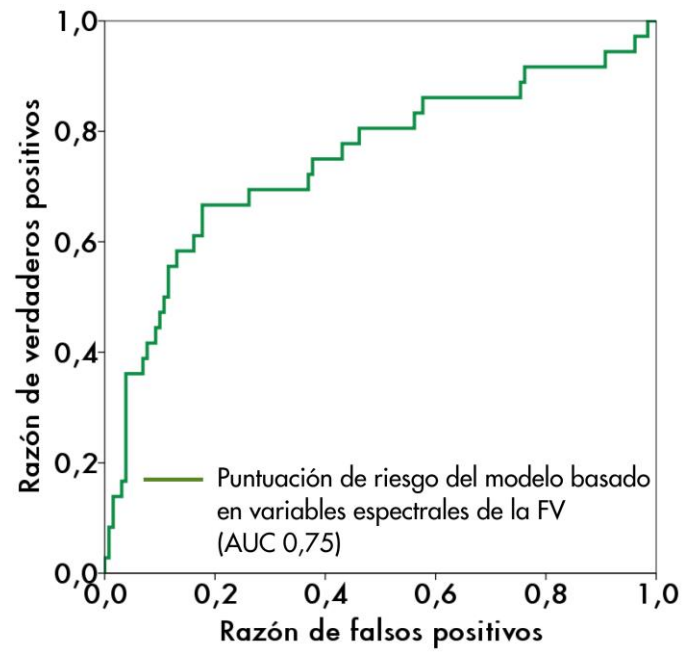


Figura 34: Curva ROC del rendimiento diagnóstico del modelo para mortalidad al seguimiento. El modelo predijo la mortalidad al cabo del seguimiento con un área bajo la curva (AUC) de 0,75 (IC95% 0,65-0,85).

Análisis de subgrupos

Para reducir la probabilidad de cometer un error tipo alfa se han realizado análisis de subgrupos únicamente para el resultado primario (noRNF definido según CPC durante el ingreso hospitalario) y solo en aquellos grupos para los que existe una plausibilidad biológica de encontrar diferencias según las características de la FV descritas en el apartado *Características de la señal de fibrilación ventricular*. De estas, se desestima el análisis en base a la toma de amiodarona por su escaso tamaño (n=2).

Causa isquémica de la PC

Las PC debidas a IAMCEST tienen diferentes características espectrales, con mayor frecuencia y menor amplitud. No obstante, el modelo fue capaz de predecir el resultado primario con un AUC de 0,88 (IC95% 0,74-1,00) en los 80 pacientes con PC debida a IAMCEST, mientras que el AUC era de 0,80 (IC95% 0,69-0,92) en los restantes 88 pacientes con PC debida al resto de causas; esta diferencia **no resultó estadísticamente significativa** (p=0,40).

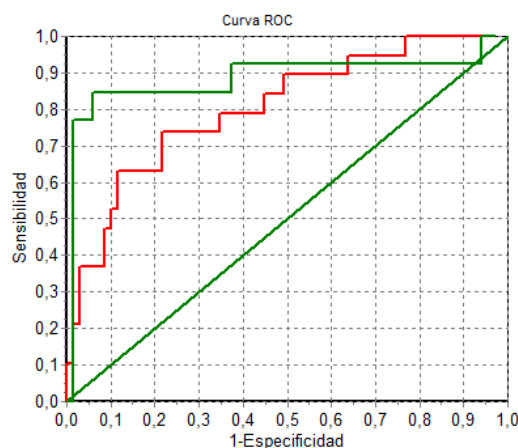


Figura 35: Comparación de curvas ROC del modelo en función de la causa isquémica de la PC. En verde, la curva para pacientes con PC debida a infarto agudo de miocardio con elevación del ST, y en rojo la curva para otras causas de PC.

Administración de RCP básica

Las compresiones torácicas modifican las características espectrales de la FV, aumentando la frecuencia dominante. Dado que esta forma parte del modelo, cabría esperar que su rendimiento pudiera verse afectado en los pacientes que recibieron RCP básica con anterioridad al registro de la FV. El modelo fue capaz de predecir el resultado primario con un AUC de 0,81 (IC95% 0,69-0,93) en los veintinueve pacientes que no recibieron compresiones torácicas previas a al choque, similar al AUC de 0,89 (IC95% 0,77-1,00) en pacientes que sí recibieron RCP previa; esta diferencia **no resultó estadísticamente significativa** (p=0,35).

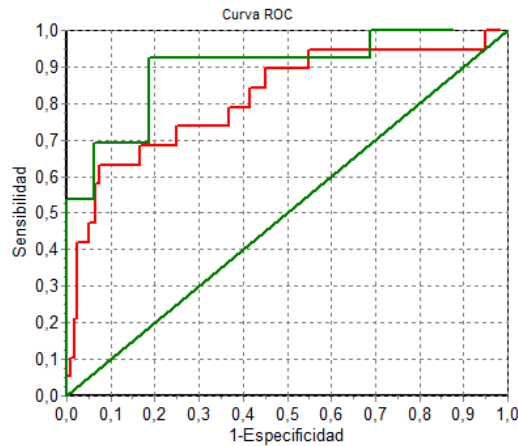


Figura 36: Comparación de curvas ROC del modelo en función de la administración de RCP previa al choque. En verde, la curva para pacientes con administración de RCP básica previa al choque, y en rojo la curva para pacientes sin administración de RCP previa.

Tratamiento betabloqueante

En un modelo animal se observó que la administración de metoprolol puede desplazar el espectro a frecuencias más bajas¹⁷¹. El modelo fue capaz de predecir el resultado primario con un AUC de 0,86 (IC95% 0,76-0,95) en pacientes con tratamiento betabloqueante crónico, mientras que el AUC era de 0,80 (IC95% 0,62-0,97) en pacientes que no tomaban estos fármacos; esta diferencia **no resultó estadísticamente significativa** ($p=0,55$).

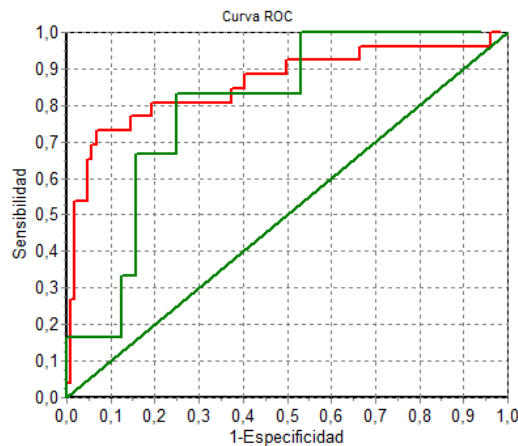


Figura 37: Comparación de curvas ROC del modelo en función de la toma previa de tratamiento betabloqueante. En verde, la curva para pacientes con tratamiento betabloqueante, y en rojo la curva para pacientes sin betabloqueantes.

Inclusión prospectiva

Es posible que la forma de inclusión (prospectiva o retrospectiva) introduzca un sesgo de selección o artefactúe la calidad de los datos recogidos. El modelo fue capaz de predecir el resultado primario con un AUC de 0,84 (IC95% 0,73-0,95) en pacientes incluidos prospectivamente, mientras que el AUC era de 0,81 (IC95% 0,64-0,97) en pacientes incluidos retrospectivamente; esta diferencia **no resultó estadísticamente significativa** ($p=0,74$).

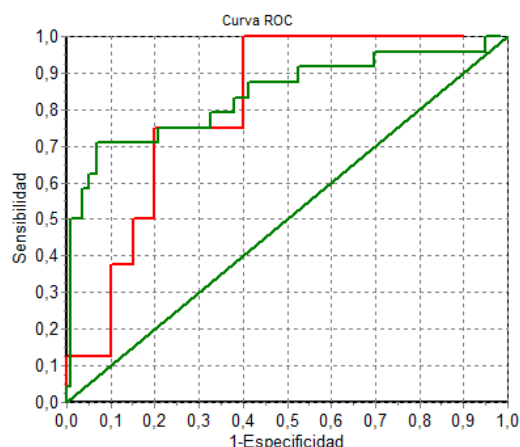


Figura 38: Comparación de curvas ROC del modelo en función del tipo de inclusión (prospectiva vs. retrospectiva).

En verde, la curva para pacientes incluidos prospectivamente, y en rojo la curva para pacientes incluidos retrospectivamente.

Pacientes en coma a la llegada al hospital

En la cohorte global, 95 (57%) pacientes llegaron en coma al hospital mientras que 73 (43%) pacientes estaban conscientes a su llegada.

Entre los 95 pacientes en coma, el modelo presenta un **AUC de 0,78** (IC95% 0,67-0,89). Usando el punto de corte IYm se obtiene un índice de validez del 79% (IC95% 70-88%), un VPP del 68% (IC95% 50-85%) y un VPN del 85% (IC95% 76-95%). Si se emplea el corte E-98, el índice de validez es similar, de un 80% (71-89%), pero con un mayor VPP (88%, IC95% 70-100%) y menor VPN (78%, IC95% 68-88%). Estos resultados concuerdan con lo esperado, considerando que la probabilidad de presentar noRNF en el grupo de pacientes en coma es del 34%, superior al 19% de la cohorte general, donde los VPP para los puntos de corte IYm y E-98 eran de 64 y 83%. Es decir, al aumentar la probabilidad pretest también aumenta el VPP para cualquiera de los puntos de corte.

Por el contrario, entre los 73 pacientes que llegaron conscientes, todos presentaron RNF (CPC 1 o 2), por lo que no se puede calcular sensibilidad ni VPP. El punto de corte IYm tiene un índice de validez del 97% (IC95% 93-100%) con un VPN del 100% (IC95% 99-100%), similar al punto de corte E-98 que otorga un índice de validez del 99% (IC95% 95-100%) y un VPN de 100% (IC95% 99-100%). Es decir, el modelo tiene un excelente desempeño en reconocer los pacientes que presentan un buen resultado, cometiendo solo excepcionalmente (1/73 casos con el punto de corte E-98) un error de mal pronóstico.

Errores de predicción

Como se expuso en el apartado *Características de la señal de fibrilación ventricular*, la presencia de artefacto debido a las maniobras de RCP añade una señal espuria de baja frecuencia, y ello puede modificar las variables espectrales y empeorar el pronóstico emitido por el modelo. Asimismo, existe evidencia experimental de que aumentar excesivamente el filtro paso alto elimina el contenido de frecuencia de interés así como la información proporcionada por las variables¹⁵⁴. Por ello, en las fases iniciales del análisis se exploró la posibilidad de modificar el filtro paso alto aumentándolo de 1,5 Hz a 2 Hz en aquellos ECG que presentaban una frecuencia dominante (FD) igual o inferior a 2 Hz. Este ajuste hizo que la FD pasara de estar en la zona de baja frecuencia a estar en la de alta en 4/8 casos de RNF, probablemente corrigiendo la pronosticación; por el contrario, en 2/9 casos con noRNF este ajuste causó el mismo efecto, pudiendo errar el pronóstico en un sentido falsamente optimista. Dado que la FD es solo una de las variables espectrales incluidas en la puntuación de riesgo, se decidió reanalizar los 17 ECG con DF inferior a 2 Hz y recalcular el AUC, obteniendo un idéntico resultado. Por tanto, se decidió **mantener el filtrado paso alto de 1,5 Hz** como se había planteado inicialmente.

Una vez completado el análisis, y al dividir la cohorte de forma dicotómica usando el valor de puntuación de riesgo con mayor índice de Youden, se identifican trece errores de pronóstico con estimación inadecuada de noRNF: solo tres de ellos hubieran presentado un error de clasificación en este sentido usando el punto de corte de puntuación de riesgo E-98. Dada la importancia clínica que tienen estos casos de predicción pesimista, se revisaron para intentar observar un factor determinante. De entre esos trece, en nueve se disponía de una determinación de enolasa, que en tres casos también pronosticaba inadecuadamente un noRNF (en el apartado *Mejoría integrada de la discriminación* se explora el valor discriminativo aditivo de la enolasa). Las características clínicas de los trece casos son similares a la base de datos general. Todos sus ECG menos uno (#582) eran tiras de ritmo breves que no permitían repetir el análisis en otros segmentos o derivaciones, y en aquel el resultado era el mismo a pesar de repetirlo en las otras derivaciones disponibles.

Herramienta de análisis en línea

El análisis de los ECG incluidos en el estudio se hizo mediante una herramienta creada en el programa MATLAB por un ingeniero vinculado al estudio (Jorge García Quintanilla, CNIC). Sin embargo, su uso precisaba la instalación del programa, que es un *software* propietario sujeto al pago de una licencia, y la aplicación era poco intuitiva para usuarios no familiarizados. En su versión inicial precisaba de numerosos pasos manuales hasta completar el análisis de un ECG, para lo que un usuario entrenado podía necesitar más de diez minutos.

Estos motivos hubieran prácticamente impedido la divulgación de la herramienta y su puesta a disposición para el público general. Por tanto, se decidió crear una versión simplificada que eliminara pasos superfluos y guiara al usuario por los cuatro pasos del análisis semiautomático. Esta nueva versión se sometió a pruebas de campo con usuarios no familiarizados para observar su flujo de trabajo, errores y preferencias. Con ello se elaboró la versión de producción que quedó alojada en un servidor de CNIC.

Así, en la web https://bioinfo.cnice.es/AWAKE_tool se puede acceder a la herramienta. Esta funciona en cualquier navegador web, con una resolución de pantalla mínima de 1920×1080 píxeles, y no precisa la instalación de ningún *software* en el ordenador del usuario.

En la primera pestaña se carga el ECG del caso, escaneado en formato jpg. Se corrige la orientación del mismo y se selecciona la región de interés (inicio del registro, derivación II, por protocolo).

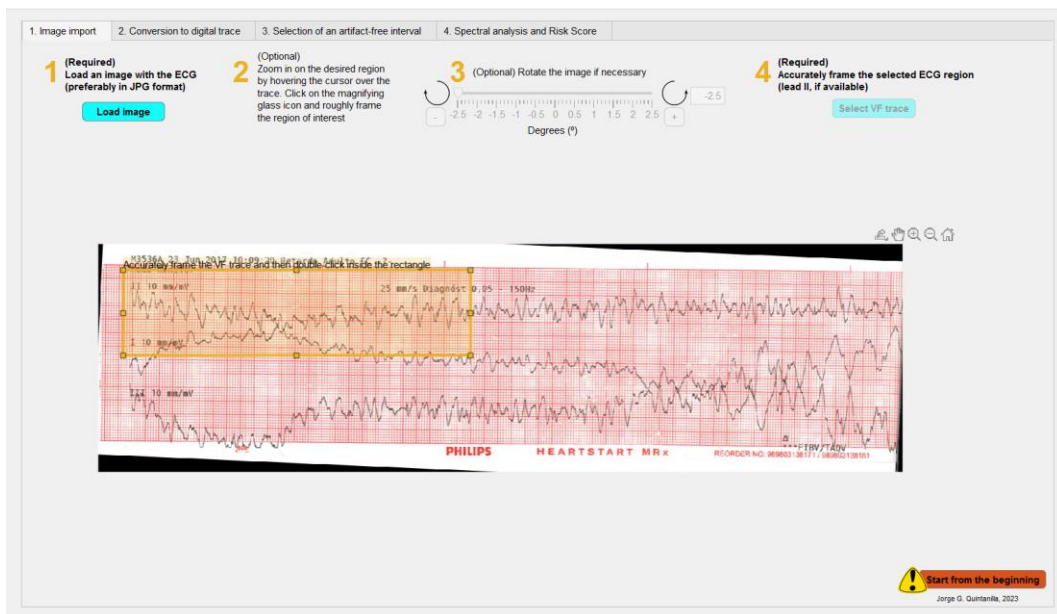


Figura 39: Aplicación web de análisis semiautomático, primer paso: designación de la región de interés.

En la siguiente pestaña se muestra el reconocimiento automático de la señal, marcada como una línea azul en la imagen procesada. Ocasionalmente es necesario borrar las áreas de texto u otros contenidos espurios, así como usar los controles deslizantes para refinar el reconocimiento. En esta pantalla también se hace la calibración de duración y amplitud: para ello basta con realizar un rectángulo de 1

mV de amplitud y 1 s de duración de acuerdo a los parámetros de velocidad y ganancia con los que se registró el ECG y que el usuario conoce.

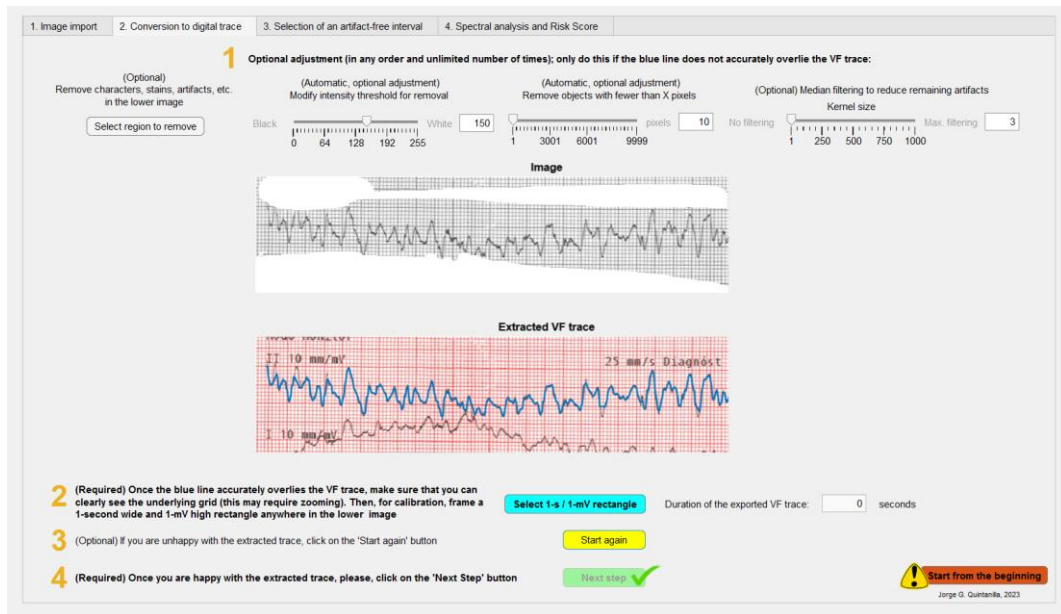


Figura 40: Aplicación web de análisis semiautomático, segundo paso: extracción de la señal de FV. Se observa cómo ha sido necesario borrar manualmente las áreas de texto así como el registro de la derivación inferior (zonas blancas).

En la tercera pestaña ya se muestra la señal extraída. A modo de recordatorio, para evitar incluir zonas con artefactos groseros visibles y que se rechazaron en el análisis de validación (ver *Análisis espectral de los trazados de FV*), se muestran dos rayas punteadas rojas entre las que debe encontrarse la señal. Si no fuera así, se le da al usuario la opción de seleccionar, en este mismo paso y sin necesidad de volver a analizar el ECG, un fragmento de al menos tres segundos libre de artefactos.

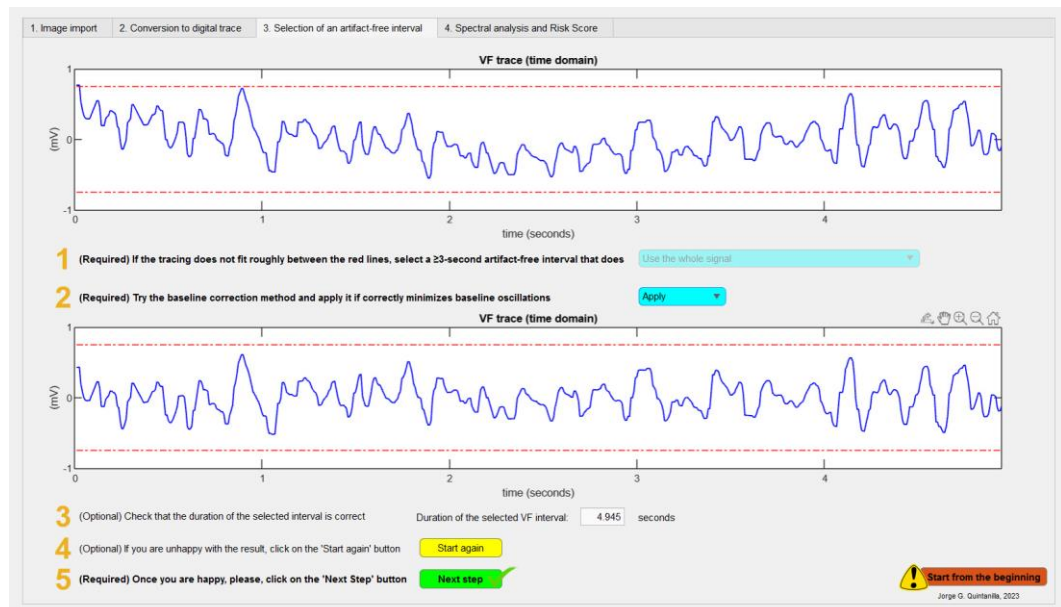


Figura 41: Aplicación web de análisis semiautomático, tercer paso: eliminación de artefactos.

Una vez terminada la extracción de señal y confirmada su calidad, en la cuarta pestaña se analiza la misma. Se le proporciona al usuario, a título informativo, los parámetros espectrales (frecuencia dominante, relación de densidad espectral alta

vs. baja y relación de picos de alta y baja frecuencia). Dado que el modelo precisa del número de choques hasta la recuperación de ritmo para calcular la puntuación de riesgo, en este paso se debe indicar ese valor. Con ello, la aplicación proporciona el cálculo de la puntuación de riesgo del modelo, así como una valoración semicuantitativa interpretable por el usuario.

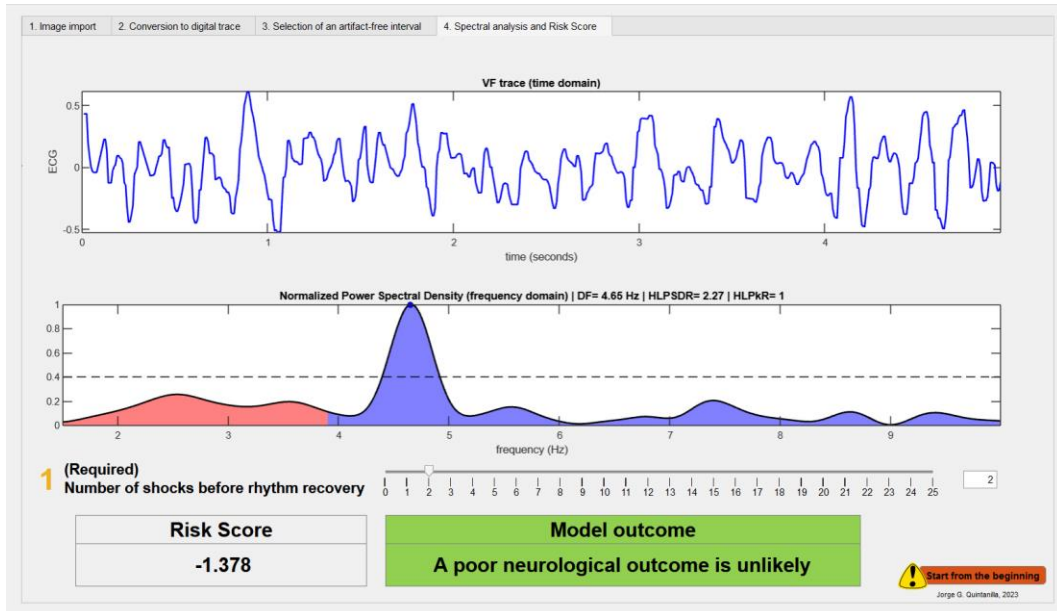


Figura 42: Aplicación web de análisis semiautomático, cuarto paso: predicción de resultado neurológico. En esta pestaña se muestra la señal extraída del escaneo del ECG (arriba), el espectro normalizado de frecuencias del ECG junto con los resultados numéricos que se introducirán en el modelo (medio), y la puntuación de riesgo así como el resultado neurológico predicho (abajo).

Esta valoración semicuantitativa se hace en base a los valores de sensibilidad y especificidad para los distintos puntos de corte descritos en el *Objetivo primario: resultado neurológico intrahospitalario*

- El primer cuartil (RS inferior a -5,81) se etiqueta como “Good neurological outcome very likely” (41/42 [98%] casos con RNF)
- Los cuartiles segundo y tercero (RS entre -5,81 y +0,7), donde la OR para noRNF no era significativamente superior al primer cuartil, se etiquetan como “Good neurological outcome likely” (76/84 [90%] casos con RNF)
- El cuarto cuartil hasta el punto definido de acuerdo al objetivo de especificidad de noRNF según las guías (RS entre +0,7 y +2,7) se etiqueta como “Neurological outcome uncertain” (16/24 [67%] casos con RNF).
- Por encima del punto de RS de especificidad 98% para diagnóstico de noRNF (RS superior a +2,7) se etiqueta como “Poor neurological outcome likely” (15/18 [83%] con noRNF).

Comparación con herramientas de pronóstico establecidas

En el estudio se recogieron varias variables de uso clínico habitual, de forma exploratoria y para poder contextualizar el rendimiento del modelo objeto de validación. Su rendimiento diagnóstico para la predicción del resultado neurológico evaluado por CPC durante el ingreso hospitalario aparece resumido en la *Tabla 8*: Rendimiento diagnóstico de otras herramientas de pronóstico de uso habitual. y se detalla en los apartados siguientes. En términos generales, **todas las pruebas muestran una especificidad muy alta pero sus valores de sensibilidad son altamente heterogéneos. No obstante, tanto la puntuación de riesgo del modelo como el electroencefalograma presentan los mayores índices de validez**, si bien el segundo muestra un intervalo de confianza más amplio fruto de su menor tamaño muestral.

	n	Índice de validez	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Análisis FV	168	88 (83-93)	47 (28-65)	98 (95-100)	89 (83-94)	83 (63-100)
Enolasa	76	82 (72-91)	76 (57-95)	84 (73-95)	70 (51-89)	88 (78-98)
TC/RM	59	76 (65-88)	52 (29-76)	89 (78-100)	73 (48-99)	77 (64-91)
EEG	40	88 (76-99)	80 (62-98)	100 (97-100)	100 (98-100)	75 (54-97)
PES	16	50 (22-78)	20 (0-50)	100 (92-100)	100 (75-100)	43 (13-72)

Tabla 8: Rendimiento diagnóstico de otras herramientas de pronóstico de uso habitual.

Las cifras representan porcentaje (intervalo de confianza al 95%). Los valores en el análisis de FV se refieren al punto de corte con especificidad del 98%, y en la enolasa neuroespecífica a valores superiores a 60 µg/L. El endpoint es noRNF, por lo que el VPP indica la probabilidad de que una predicción de noRNF finalmente acabe presentando un resultado neurológico desfavorable, mientras que el VPN es la probabilidad de que una predicción de RNF realmente presente buen resultado neurológico. EEG: electroencefalograma; PES: potenciales evocados somatosensoriales; (no)RNF: resultado neurológico (des)favorable; TC/RM: tomografía computerizada o resonancia magnética; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Enolasa neuroespecífica

La enolasa neuroespecífica (ENS) es la herramienta recogida con mayor frecuencia en esta cohorte: en 76 (45%) pacientes del total se determinó este valor, proporcionando un **AUC de 0,85** (error típico 0,05, IC95% 0,74-0,95) para la predicción del resultado neurológico intrahospitalario evaluado por CPC. Al evaluar de forma dicotómica el rendimiento de la enolasa para la predicción de noRNF, tomando como punto de corte un nivel superior a 60 µg/L como establecen las guías⁴², la ENS tiene un índice de validez del 82% (IC95% 72-91%), con una sensibilidad del 76% (IC 57-95%) y una especificidad de 84% (IC95% 73-95%), VPP 70% (IC95% 51-89%) y VPN 88% (IC95% 78-98%).

Si se calcula el rendimiento diagnóstico de la puntuación de riesgo del modelo en este grupo de 76 pacientes, se obtiene un AUC de 0,77 (error típico 0,06; IC95% 0,65-0,89), sin diferencias estadísticamente significativas con el proporcionado por la enolasa ($p=0,38$ para la comparación de las curvas, *Figura 43*: Curva ROC del rendimiento diagnóstico de la enolasa neuroespecífica para resultado neurológico intrahospitalario.). Tomando el punto de corte de la puntuación de riesgo con especificidad de 98%, se calcula un índice de validez de 79% (IC95% 69-89%), sensibilidad de 40% (IC95% 19-61%), especificidad 98% (IC95% 93-100%), VPP 91% (69-100%) y VPN 77% (66-88%). **Por tanto, el modelo basado en análisis espectral del ECG tiene un rendimiento similar al de la enolasa neuroespecífica**, si acaso con una tendencia no significativa a mayor especificidad y mayor fiabilidad de una predicción de noRNF.

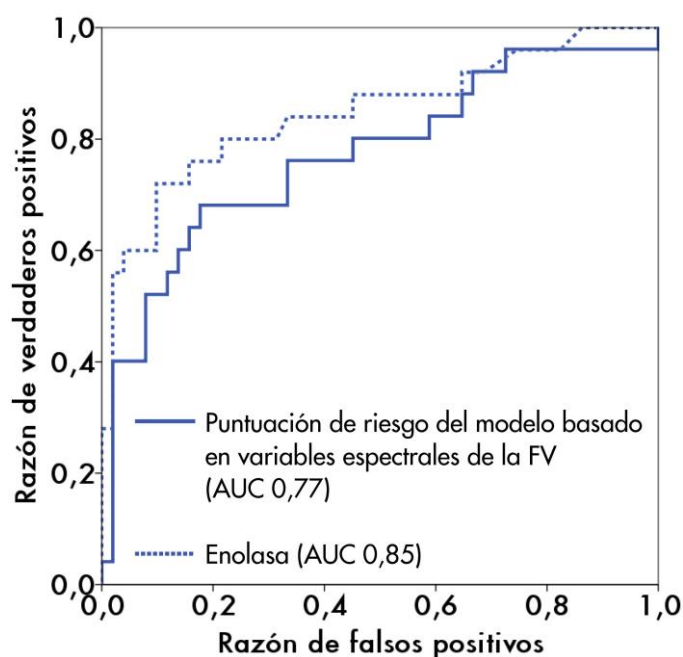


Figura 43: Curva ROC del rendimiento diagnóstico de la enolasa neuroespecífica para resultado neurológico intrahospitalario.

La curva punteada muestra la capacidad predictiva de la enolasa neuroespecífica para el resultado neurológico intrahospitalario ($n=76$), mientras que la curva sólida indica el rendimiento de la puntuación de riesgo del modelo de esos mismos pacientes. La diferencia entre áreas no es estadísticamente significativa ($p=0,38$).

Relativo a los errores de predicción de la enolasa, en ocho casos de veintisiete se observó RNF a pesar de un valor de enolasa $>60 \mu\text{g/L}$; solo en uno de estos ocho el modelo predijo RNF empleando el corte de mayor especificidad. Por el contrario, en 6 casos de 49 los pacientes tuvieron noRNF a pesar de un bajo valor de enolasa; dos de estos seis hubieran sido clasificados correctamente como noRNF por el modelo. El posible uso combinado de la puntuación de riesgo y el valor pico de enolasa se abordan en el apartado *Análisis exploratorios de optimización del modelo*

De manera exploratoria, dado su amplio tamaño muestral y alto rendimiento en la fase hospitalaria, se ha estudiado el rendimiento de la enolasa para la predicción del resultado neurológico evaluado por CPC también **al seguimiento, obteniendo un AUC de 0,87** (error típico 0,05, IC95% 0,77-0,97). Este valor es numéricamente superior al que obtiene la puntuación de riesgo en ese mismo grupo (AUC 0,77, error típico 0,06, IC95% 0,65-0,90), pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,19$ para la comparación de las curvas). Estos resultados son

similares a los que se obtenían para la pronosticación del resultado neurológico durante el ingreso.

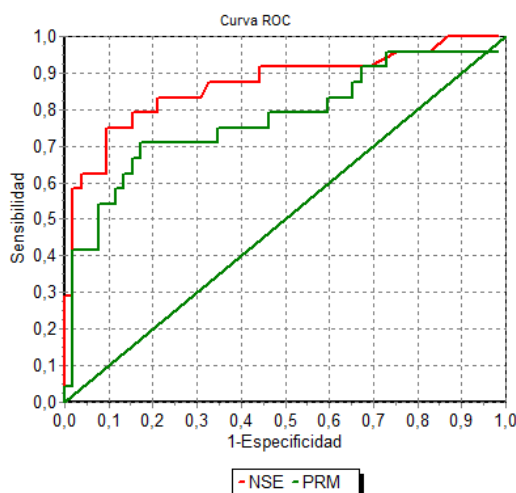


Figura 44: Comparación de curvas ROC para pronosticación de resultado neurológico en el seguimiento mediante enolasa y puntuación de riesgo.

En rojo la curva ROC para la predicción por enolasa, en verde la curva para la predicción por modelo. Nótese que la curva de enolasa es ligeramente superior, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0,19$). NSE: enolasa neuroespecífica; PRM: puntuación de riesgo del modelo.

Imagen cerebral

Se recogieron los informes de las pruebas de imagen cerebral de 59 pacientes (35% cohorte), independientemente de si se trataba de TC o RM. Dado que se trata de informes de texto libre, se revisaron los informes radiológicos y se les adjudicó un pronóstico de manera ciega al resultado final. Así, aquellos que incluían un diagnóstico de “encefalopatía hipóxico-isquémica” o “encefalopatía postanóxica severa” o, en ausencia de diagnóstico, descripciones tales como “hipodensidad simétrica de globos pálidos” o “hipodensidad corticosubcortical en (múltiples regiones)” se consideraron como de mal pronóstico. Con esta interpretación, la imagen cerebral predijo noRNF con un índice de validez del 76% (IC95% 65-88%), sensibilidad 52% (IC95% 29-76%), especificidad 89% (IC95% 78-100%), VPP 73% (IC95% 48-99%) y VPN 77% (IC95% 64-91%).

Electroencefalograma

Se recogieron los EEG de 40 casos (24% cohorte), de los cuales 25 (63%) presentaron noRNF. Se consideraron de buen pronóstico aquellos consignados como normales (5) o con encefalopatía postanóxica leve (15), mientras que se otorgó una pronosticación negativa a aquellos que reportaron encefalopatía postanóxica severa (15), sin reactividad a estímulos (3) o muerte encefálica (2). Con esta categorización, el EEG predijo noRNF con un índice de validez del 88% (IC95% 76-99%), sensibilidad 80% (IC95% 62-98%), especificidad 100% (IC95% 97-100%), VPP 100% (IC95% 98-100%), VPN 75% (IC95% 53-96%): todos los pacientes con pronosticación de noRNF efectivamente presentaron ese resultado al alta hospitalaria.

De entre todas las pruebas de pronóstico recogidas en el estudio, **el EEG es la única que presentó una especificidad del 100%**, con un 0% de falsos positivos para el diagnóstico de mal resultado neurológico.

Potenciales evocados somatosensoriales

Esta prueba solo se realizó en 16 pacientes (10%) de la cohorte total, por lo que cualquier resultado ha de tomarse con todas las limitaciones dado el escasísimo tamaño muestral. Su rendimiento diagnóstico se recoge en la *Tabla 8*: Rendimiento diagnóstico de otras herramientas de pronóstico de uso habitual..

Demora para la obtención de resultados diagnósticos

A diferencia del análisis del ECG de FV, cuya información siempre está disponible desde el mismo momento de la PC, el resto de pruebas tardan un tiempo variable en proporcionar un resultado diagnóstico, demora que va desde el mismo día del ingreso hospitalario hasta un máximo de 26 días. La **enolasa neuroespecífica tardó una media de 1,51 días ($\pm 1,30$, máximo 5)** en proporcionar resultados diagnósticos considerando como tal su valor pico entre las sucesivas determinaciones. Se sigue por las pruebas de imagen cerebral, con una demora de 2,88 ($\pm 4,91$) días: esta prueba es la que más porcentaje de diagnósticos dio en el día del ingreso (30, 51%) pero llamativamente también la que más se llegó a demorar, con cuatro casos tardando más de 10 días en obtener un resultado valorable. Y finalmente los potenciales evocados, que no resultaron informativos hasta 4,25 ($\pm 1,95$) días tras el ingreso.

En la *Figura 45*: Tiempo desde el ingreso hasta la obtención de resultados diagnósticos. se puede notar cómo el análisis espectral produce resultados al ingreso y que la mitad de pruebas de imagen cerebral son informativas en el primer día, mientras que la enolasa tarda hasta 72 horas en dar información pronóstica y los potenciales evocados somatosensoriales se informaron principalmente a partir del cuarto día.

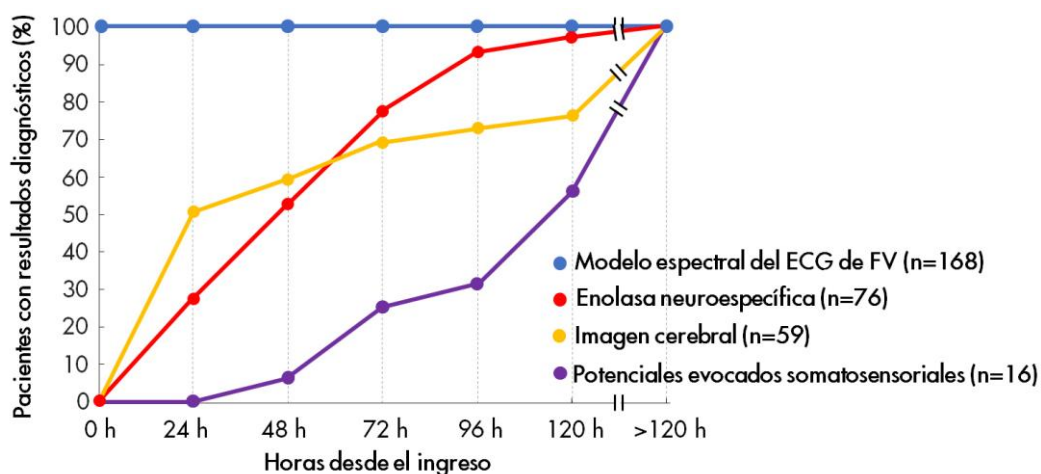


Figura 45: Tiempo desde el ingreso hasta la obtención de resultados diagnósticos.

Se muestra, en franjas de 24 horas, el porcentaje de pacientes en los que se obtuvieron resultados diagnósticos con cada una de las herramientas empleadas.

Análisis exploratorios de optimización del modelo

El objetivo de este trabajo es la validación multicéntrica de la puntuación de riesgo definida en el artículo seminal de Filgueiras *et al.*¹⁴⁹. Sin embargo, se decidió aprovechar los datos recogidos para corroborar la robustez del modelo original y, de manera exploratoria, ver si existe algún otro que pudiera ser más preciso en la predicción del resultado neurológico, o alguna variable aislada que pudiera aumentar la capacidad predictiva de la puntuación de riesgo.

Modelo multivariado

Inicialmente se evaluó la presencia de diferencias en el resultado neurológico intrahospitalario evaluado por CPC en función de las variables clínicas recogidas. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en función del valor de la variable tabaco (OR 0,62, IC95% 0,39-0,99, $p=0,05$), parada intrahospitalaria (OR 0,12, IC95% 0,02-0,91, $p=0,04$), ausencia de maniobras de reanimación previas al inicio de RCP avanzada (OR 5,13, IC95% 2,13-12,34, $p<0,001$), duración de las maniobras de RCP (OR 1,11, IC95% 1,07-1,16, $p<0,001$), número de choques de desfibrilación (OR 1,65, IC95% 1,36-2, $p<0,001$), función ventricular tras la PC (OR 1,41, IC95% 1,01-1,98, $p=0,05$), valor pico de enolasa (OR 1,03, IC95% 1,01-1,05, $p=0,002$) y puntuación de riesgo del modelo basado en variables espectrales (OR 1,51, IC95% 1,29-1,77, $p<0,001$). Por el contrario, otras variables como edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, fibrilación auricular, ictus, infarto de miocardio previo, antecedente familiar de muerte súbita, clase funcional de la NYHA, toma de fármacos (betabloqueantes, ácido acetilsalicílico, estatinas, diuréticos o inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona) o PC debida a síndrome coronario agudo no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin RNF.

Se realizó un análisis multivariado en el que se incluyeron las variables con diferencias estadísticamente significativas, a excepción del número de choques pues existiría colinealidad con la puntuación de riesgo del modelo dado que esta ya computa este valor. Asimismo, y a pesar de que no se encontraron diferencias, se añadieron la edad y la PC debida a síndrome coronario agudo por la plausibilidad biológica subyacente. De estas variables, **las dos únicas que resultaron predictoras del pronóstico neurológico de manera independiente fueron la puntuación de riesgo del modelo basado en variables espectrales ($p=0,03$) y el valor pico de enolasa ($p=0,005$)**. Un segundo método basado en la selección del modelo más parsimonioso (menor AIC) dio lugar a los mismos resultados. Así, un modelo construido con los 76 pacientes en los que se dispone de la puntuación de riesgo y el pico de enolasa permitiría hacer una predicción del noRNF con un AUC de 0,91 (error típico 0,04, IC95% 0,84-0,97), con una adecuada bondad de ajuste ($p=0,36$ para prueba de Hosmer y Lemeshow).

Mejoría integrada de la discriminación

La enolasa neuroespecífica fue el marcador de uso clínico habitual empleado con más frecuencia en la muestra, presentando un área bajo la curva e índice de validez elevados, y siendo, junto con la puntuación de riesgo del modelo, el único predictor independiente del resultado neurológico. Por tanto, se decidió calcular la mejoría integrada de la discriminación (IDI) aportada por este parámetro bioquímico,

obteniendo un **IDI de 0,22 (p=0,001)** para la **adición de enolasa** a la puntuación de riesgo del modelo para la predicción del resultado neurológico hospitalario evaluado por CPC. Esta mejoría de la capacidad predictiva aportada por la enolasa se observa también en la predicción del resultado neurológico en el seguimiento, con un IDI de 0,28 (p<0,001).

Comentario

A tenor de los resultados descritos, **puede considerarse ratificada la hipótesis de validación de un algoritmo basado en variables espectrales del electrocardiograma de la fibrilación ventricular para la pronóstico neurológica tras la parada cardíaca.** En la evaluación del objetivo primario de predicción de resultado neurológico favorable durante el ingreso se obtuvo un AUC de 0,85, **similar al estudio seminal**¹⁴⁹ que tuvo un estadístico c de $\geq 0,89$, y análogamente a la predicción de mortalidad, con un AUC de 0,82 en este trabajo y un estadístico c de $\geq 0,92$ en el original. El hecho de que los valores obtenidos en esta validación sean algo inferiores puede atribuirse al hecho de que se está aplicando en un contexto más parecido a la vida real, sin una preselección de registros ECG de alta calidad. Curiosamente, el estudio original observó cifras ligeramente mejores para la predicción de supervivencia que para el resultado neurológico, a diferencia de este trabajo. Consideramos que el rendimiento aquí presentado es biológicamente más plausible, pues un mal resultado neurológico no necesariamente equivale a un *exitus*, y porque la mortalidad se ve influida por otras causas competitivas diferentes al mal resultado neurológico debido a la PC, que es lo que realmente evalúa el algoritmo. De hecho, en 6 pacientes se observó RNF y fallecieron por otras comorbilidades, y otros 5 presentaron noRNF pero sobrevivieron al alta hospitalaria.

Características basales.

Las características basales (clínicas y de la PC) de este trabajo son similares a las del estudio original, por lo que es improbable que sean la causa de posibles diferencias que se puedan encontrar. Empero, merece una mención particular la duración de la RCP y el número de choques administrados. En este trabajo se administró RCP avanzada durante 9,6 minutos, que es menos que los 15 minutos de maniobras reportados en el estudio original, aunque curiosamente en ambos casos se administraron unos 3 choques para conseguir la RoSC. Sin embargo, estos datos de duración y número de descargas no son coherentes con la práctica clínica y **evidencian la limitada fiabilidad de la duración reportada de la RCP como variable predictiva.** Según las guías de RCP, se debe administrar un choque al momento de observar un ritmo desfibrilable, y a partir de ahí cada dos minutos en las comprobaciones de ritmo⁴: de acuerdo a estas recomendaciones, a tres choques de media correspondería una duración de maniobras de cuatro minutos, que es mucho menos que la duración reportada de hasta quince minutos: es razonable pues albergar dudas acerca de la adhesión a las guías en la ejecución de las maniobras, su duración real o el número de choques. Considerando que este último parámetro se recoge por el desfibrilador y se etiqueta en la tira de ritmo, es de los tres el menos sujeto a conflicto o inferencias del respondedor, y la falta de adhesión parece el menos probable dado que implicaría que los servicios de urgencias extrahospitalarias de tres comunidades autónomas ejercen de forma independiente a las guías a lo largo de más de un lustro.

En cuanto al resultado neurológico de los pacientes, quizás resulte llamativo el porcentaje de un 81% de RNF entre los pacientes ingresados (96% entre los dados de alta); sin embargo, es necesario recordar que este se refiere a una población

altamente seleccionada de pacientes que ingresan en una unidad de cuidados críticos tras ser reanimados de una PC por FV. Para contextualizarlo, la cohorte española OSHCAR¹⁸ indica que los pacientes con PC por FV suponen el 37% de las PC con RoSC que ingresan al hospital, y un 11% de las PC-EH reanimadas por SEM, con un 86% de RNF al alta hospitalaria entre los pacientes con PC-EH presenciada y ritmo inicial desfibrilable. Nuestros datos también están en consonancia con los descritos en series estadounidenses¹⁶, que observan un 83% de RNF entre los pacientes dados de alta hospitalaria (RNF al alta en un 9% de las PC-EH reanimadas por SEM, sobre una supervivencia hospitalaria del 10,8%).

Análisis espectral del registro de FV.

El valor predictivo de las variables espectrales se explica por su capacidad de proporcionar información tanto de la duración de la PC como de la calidad de la RCP, siendo ambas factores determinantes del resultado neurológico. Sin embargo, varios estudios únicamente han conseguido rendimientos moderados para la predicción de supervivencia o resultado neurológico hospitalarios, con AUC inferiores a 0,75^{150,155,175}. En el trabajo aquí presentado se consigue un rendimiento diagnóstico superior, que difícilmente puede atribuirse a una anomalía estadística fruto del tamaño muestral, dado que estudios más pequeños también tenían un AUC menor¹⁷⁵. Este trabajo replica los resultados del estudio inicial, y está alineado con los de otro que relaciona el AMSA con el resultado neurológico¹⁷⁶, pero a diferencia de este, **es el primer trabajo que relaciona variables espectrales del ECG con el pronóstico neurológico a largo plazo proporcionando datos de rendimiento diagnóstico (AUC 0,83, sensibilidad y especificidad de noRNF de 43% y 96% respectivamente).**

Dado que en la literatura se observaron diferencias en el rendimiento diagnóstico en función de la presencia o no de IAM, en este estudio se comparó el modelo en esas dos poblaciones. A diferencia de lo publicado, **nuestro modelo mantiene la capacidad predictiva en los pacientes con y sin IAMCEST** (AUC 0,88 y 0,80 respectivamente, $p=0,40$). Esta aparente inconsistencia probablemente se sustente en que los estudios que vieron tales diferencias lo hicieron evaluando el AMSA, que sufre el efecto de variaciones en la amplitud, mientras que el modelo objeto de este trabajo emplea otros parámetros, por lo que estaría libre de esta fuente de interferencia.

En este trabajo tampoco se han visto diferencias en el rendimiento pronóstico en función de la administración previa de RCP básica, tratamiento betabloqueante crónico o la inclusión prospectiva de los pacientes. Sin embargo, se trata de análisis *post-hoc* no incluidos en el objetivo principal y, por tanto, para los que se carece de potencia estadística.

En este trabajo se han estudiado las **características espectrales al inicio del registro disponible de FV**, basado en la asunción de que este recoge el efecto de la isquemia durante la PC y a partir de ese momento recibe RCP con compresiones torácicas según estándares. Sin embargo, en la literatura habitualmente se ha estudiado el registro de FV en los segundos previos o inmediatamente anterior al choque^{160,164,168-170,176}, aunque también se ha usado la media de ellos¹⁷⁵ o el inicio de la traza de FV¹⁵⁰. No está definido cuál es más fiable o representativo, pero es poco probable que exista una diferencia real independientemente de consideraciones

fisiopatológicas teóricas. Esto es porque, según las guías de RCP, si al iniciar la monitorización se observa un ritmo desfibrilable, se debe administrar directamente un choque e iniciar masaje inmediatamente después: por tanto, entre el inicio del registro y el choque tan solo habría menos de 5 segundos de diferencia¹⁸⁹. Asimismo, el trabajo original, en la figura 5 del material suplementario¹⁴⁹, demuestra que no hay diferencias relevantes en las características espectrales de la FV a lo largo de un intervalo de tiempo tan pequeño analizando ventanas sucesivas de tres segundos a lo largo de un registro de doce segundos. Por último, en el presente trabajo muchos de los registros recuperados lo son a través del “Registro de eventos” del monitor que recoge la FV previa al choque, por lo que esta coincide con la definición de la primera FV disponible.

Resultado neurológico.

La curva ROC del modelo se encuentra más próxima a la región de mayor especificidad de noRNF, mientras que únicamente alcanza la máxima sensibilidad en su punto más extremo. Dicho de otra forma, el modelo es **más fiable prediciendo los pacientes con RNF**: empleando el punto de corte que proporciona una especificidad del 98% para el diagnóstico de noRNF, el valor predictivo positivo (*i.e.* la probabilidad de presentar noRNF si la prueba hace esa predicción) es del 83%, mientras que el valor predictivo negativo (*i.e.* la probabilidad de presentar RNF si la prueba no predice noRNF) es del 89%. Es importante señalar que estos valores resultan de aplicar el modelo a una cohorte con una prevalencia de 19% de noRNF: por una cuestión matemática, si la probabilidad pretest de noRNF es superior, el VPP aumenta y la predicción de noRNF es aún más certera. De hecho, al aplicar el modelo al grupo de pacientes que se encontraban en coma a su ingreso, que presenta una probabilidad de noRNF de 34%, la fiabilidad de una predicción de mal resultado neurológico aumenta del 83 al 88%.

En cualquier caso, el hecho de que su precisión no sea máxima para ninguno de los resultados (RNF o noRNF) hace que no se deba usar de manera aislada sino como parte de una estrategia multimodal.

Respecto al pronóstico de la cohorte, merece la pena comentar que la mayoría de los pacientes al cabo del **seguimiento se mantienen en la misma categoría de resultado favorable o desfavorable**. Esto concuerda con otras series publicadas¹⁰³: aunque está descrita la mejoría del CPC a los seis meses en más de un 10% de pacientes¹⁹⁰, cuando esta mejoría se analiza de forma dicotómica (favorable/desfavorable, CPC 1-2 vs. CPC 3-5), el porcentaje de pacientes que mejoran es inferior al 5% del conjunto total. De hecho, asumiendo una mejoría del CPC como la descrita en la serie citada (17% de los pacientes con noRNF¹⁹⁰), un resultado como el encontrado en nuestra cohorte no presenta diferencias estadísticamente significativas ($p=0,07$ para distribución binomial). Cabría entonces especular si estos resultados traducen una ausencia de mejoría de los pacientes o, como se indicó en la introducción (*Evaluación neurológica tras la parada cardíaca*), se deben más bien a una falta de sensibilidad del CPC para registrar cambios sutiles. En este sentido, una pequeña cohorte de 45 pacientes vio una mejoría en la puntuación por mRS en casi un 20% de los pacientes en los primeros meses tras el alta, pero ese mismo estudio no consiguió ver diferencias en la misma cohorte empleando otras escalas tales como escala de resultados de Glasgow o índice de Barthel¹⁹¹. Sin embargo, otra serie mayor, de 644 pacientes recuperados tras PC-

EH, mostró un excelente pronóstico a largo plazo (82% con $mRS \leq 3$) y una ausencia de cambios entre el alta y la evaluación a 6 meses (mRS medio 1,8)¹⁹². Ante estas discrepancias, se espera poder responder fielmente a la pregunta de la evolución neurológica a largo plazo tras PC-EH una vez se publiquen los resultados de una cohorte francesa cuya recogida de datos terminó en enero de 2021¹⁹³.

En cuanto a las diferencias entre la evaluación por CPC y MMSE, aunque este último presenta resultados numéricamente peores a nivel intrahospitalario y en el seguimiento, estos no alcanzan la significación estadística. Asimismo, en nuestra cohorte se han observado dos discrepancias en la predicción entre el modelo y el MMSE pero atribuibles a que los pacientes no sabían leer y escribir (casos #825 y #907). Este es un problema inherente al test que refleja sus limitaciones, y que podría solventarse sirviéndose de versiones como el MMSE-B para ciegos o ALFI-MMSE¹⁹⁴ para uso telefónico. En cualquier caso, en el estudio antes mencionado donde no se encontraban cambios en el MMSE a largo plazo, se llegó a ese resultado empleando la versión del MMSE adaptada para su uso telefónico¹⁹².

Comparación con otras herramientas de pronóstico.

En este trabajo se compara el rendimiento del algoritmo basado en el análisis del ECG con otras herramientas de pronóstico de uso clínico habitual. Por ello es interesante saber si el uso de estas otras herramientas está alineado con la literatura y las recomendaciones científicas. El estudio SPAME encontró que la mayoría de centros efectuaban pronóstico con imagen craneal (TC), seguida por PESS y enolasa⁷⁹. Esta preferencia no concuerda con la observada en nuestro estudio, donde la técnica de pronóstico más habitual fue la enolasa, seguida por la imagen, mientras que los PESS tenían un lugar marginal.

Independientemente de estas diferencias en la práctica clínica, el rendimiento de la enolasa en nuestro trabajo mostró un AUC de 0,85, **igual que el observado en sus estudios de validación**^{122,123}. Esto es esperable por el hecho de que el resultado diagnóstico en nuestros pacientes se obtuvo a los 1,51 ($\pm 1,30$) días tras el ingreso mientras que la bibliografía indica que el rendimiento es mayor en las determinaciones hechas más allá de las 24 horas.

Respecto al TC, la especificidad observada es algo menor que la reportada en los estudios que evalúan los diferentes parámetros (*v.g.* cociente masa gris/blanca, especificidad)¹¹⁷ mientras que la sensibilidad para noRNF es correspondientemente superior. Esta técnica cuenta con la ventaja de poder realizarse precozmente, como recogen las guías estadounidenses y sugieren nuestros resultados, habiendo obtenido información pronóstica ya en el primer día del ingreso en la mitad de los casos.

En cuanto a los PESS, no solo es llamativo que en nuestro estudio su realización sea mucho menor que en otras series, sino que además se efectúan más tarde que las recomendaciones de las guías⁶⁰, haciéndose más de cuatro días tras el ingreso cuando las guías admiten su realización a partir de las veinticuatro horas. Dado que no era parte del objetivo del estudio, no se dispone de información que permita explicar estas discrepancias.

Finalmente, por omisión no se recogió el momento de la realización del EEG: aunque es razonable asumir que no se hizo dentro de las primeras 24 horas (de

acuerdo con las guías ESICM) e incluso se pudo diferir más allá de las 72 horas (según las guías AHA), no se puede proporcionar este dato. El EEG ha resultado ser la prueba más específica en nuestra cohorte, sin haber presentado falsos positivos de noRNF; sin embargo, dado el escaso tamaño muestral y al no tratarse de un objetivo primario del estudio, es aconsejable no hacer valoraciones sobre tal resultado.

Fortalezas.

A diferencia de la mayoría de publicaciones sobre pronóstico tras PC, donde se proponen nuevas herramientas y métodos con resultados excepcionalmente buenos pero que luego no se replican¹⁷⁷, este estudio **constituye la validación multicéntrica de un modelo previamente definido**¹⁴⁹. Ello le aporta robustez, confiriendo validez externa al método y sus hallazgos. Asimismo, la puesta a disposición de una aplicación en línea para su uso por otros investigadores lleva a la herramienta a trascender el ámbito de este trabajo y sus publicaciones asociadas.

En este trabajo se ha corroborado también la **parsimonia del modelo**, cuyo rendimiento es independiente de la adición de otras variables clínicas, a excepción de la enolasa neuroespecífica. Sería interesante evaluar en otro estudio, de forma prospectiva, la precisión diagnóstica de una pronóstico basada únicamente en el análisis del ECG de FV y el valor de enolasa, pues esto permitiría obtener una pronóstico multimodal tan pronto como 48 horas tras el ingreso.

También es necesario señalar que es **el único estudio de este tipo que incluye pacientes con PC-IH**: en la literatura no hay trabajos que evalúen la utilidad del análisis espectral de FV para pronóstico e incluyan pacientes con PC-IH, que en nuestra cohorte suponen casi un 20% de la población.

Limitaciones.

Los pacientes incluidos en este estudio estuvieron sometidos a **control de temperatura** según las guías de práctica clínica vigentes en su momento, dado que son PC manejadas con anterioridad a la publicación del estudio TTM2⁸⁰. Sin embargo, dado que el algoritmo evalúa parámetros previos al inicio del control de temperatura, y que la evidencia actual pone en cuestión el efecto clínico de la hipotermia, es improbable que su capacidad predictiva se vea afectada por el manejo con hipotermia o evitación de la fiebre.

En cuanto a la situación de los pacientes al ingreso, se prescindió de pacientes con puntuación en la escala de Glasgow entre 8 y 15. Se decidió así porque los estudios pivotaes de control de temperatura, en los que se basan las recomendaciones de las guías, solo incluyeron pacientes en coma^{73,80} o que no respondieran a órdenes verbales⁷⁵ (GCS equivalente 8). Así pues, ante la menor fortaleza de la evidencia en cuanto al estándar de cuidados en estos pacientes, se decidió no incluirlos.

Otra posible limitación es la incapacidad para apreciar el efecto de la actividad sinusal subyacente en el análisis espectral de la señal de FV del paciente en parada cardíaca. En modelos animales de FV se ha observado actividad electromecánica auricular hasta 10 minutos dentro de la FV¹⁹⁵⁻¹⁹⁷. Esta actividad ocurre en una banda de frecuencia de 5-30 Hz^{198,199}, parcialmente solapada con la de la FV. Por tanto, cabría la posibilidad de que la variación en los parámetros espectrales no se

debiera solo a cambios en la señal de FV sino a la pérdida de las ondas P. En nuestro caso, solo nueve pacientes presentaban fibrilación auricular permanente, por lo que no se pudo evaluar una posible diferencia en el rendimiento del algoritmo.

Por último, como en otros estudios de pronóstico de PC, no se puede descartar que exista una profecía autocumplida que artefactúe el resultado. En 14 de 32 pacientes con noRNF se efectuó una LET, 5 de ellos antes de 7 días. Sin embargo, solo en uno de los catorce el modelo emitió un pronóstico de RNF: por tanto, aunque la LET hubiera sido inadecuada, el efecto de esta reclasificación en el rendimiento del algoritmo sería mínimo.

Conclusión.

Un modelo basado en el análisis espectral de la fibrilación ventricular del primer registro ECG disponible permite predecir el pronóstico neurológico y la mortalidad tanto al alta hospitalaria como en un seguimiento superior a seis meses, en una cohorte multicéntrica ambispectiva de pacientes víctimas de parada cardíaca extra e intrahospitalaria. El modelo proporciona esta pronóstico al momento del ingreso, con un rendimiento predictivo equivalente al de otras técnicas de uso establecido.

Bibliografía

1. Engdahl, J., Bång, A., Karlson, B. W., Lindqvist, J. & Herlitz, J. Characteristics and outcome among patients suffering from out of hospital cardiac arrest of non-cardiac aetiology. *Resuscitation* **57**, (2003).
2. Hasselqvist-Ax, I. *et al.* Early Cardiopulmonary Resuscitation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* **372**, (2015).
3. Bayés de Luna, A., van-Roessel, A. M., Escobar-Robledo, L. A. & Arimany-Manso, J. Update on sudden cardiac death: Epidemiology and risk stratification. *Spanish J. Leg. Med.* **44**, (2018).
4. Soar, J. *et al.* European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation* **161**, (2021).
5. Gräsner, J. T. *et al.* Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation* **148**, (2020).
6. Cummins, R. O. *et al.* Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: The utstein style: A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, and Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* **84**, (1991).
7. Nolan, J., Soar, J. & Eikeland, H. The chain of survival. *Resuscitation* **71**, (2006).
8. Adabag, A. S., Luepker, R. V., Roger, V. L. & Gersh, B. J. Sudden cardiac death: Epidemiology and risk factors. *Nature Reviews Cardiology* **7**, (2010).
9. Geri, G. *et al.* Etiological diagnoses of out-of-hospital cardiac arrest survivors admitted to the intensive care unit: Insights from a French registry. *Resuscitation* **117**, (2017).
10. Myerburg, R. J., Reddy, V. & Castellanos, A. Indications for Implantable Cardioverter-Defibrillators Based on Evidence and Judgment. *Journal of the American College of Cardiology* **54**, (2009).
11. Oving, I. *et al.* European first responder systems and differences in return of spontaneous circulation and survival after out-of-hospital cardiac arrest: A study of registry cohorts. *Lancet Reg. Heal. - Eur.* **1**, (2021).
12. Jonsson, M. *et al.* Survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with area-level socioeconomic status. *Heart* **105**, (2019).
13. Møller, S. G. *et al.* Pre-hospital factors and survival after out-of-hospital cardiac arrest according to population density, a nationwide study. *Resusc. Plus* **4**, (2020).
14. Girotra, S. *et al.* Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest survival in the United States. *Circulation* **133**, (2016).
15. Ong, M. E. H. *et al.* Outcomes for out-of-hospital cardiac arrests across 7 countries in Asia: The Pan Asian Resuscitation Outcomes Study (PAROS). *Resuscitation* **96**, (2015).
16. Benjamin, E. J. *et al.* Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* **137**, (2018).
17. Marinšek, M., Sinkovič, A. & Šuran, D. Neurological outcome in patients after successful resuscitation in out-of-hospital settings. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* **20**, (2020).

18. Rosell-Ortiz, F. *et al.* Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) attended by mobile emergency teams with a physician on board. Results of the Spanish OHCA Registry (OSHCAR). *Resuscitation* **113**, (2017).
19. Andréasson, A. C. *et al.* Characteristics and outcome among patients with a suspected in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* **39**, (1998).
20. Aune, S., Herlitz, J. & Bång, A. Characteristics of patients who die in hospital with no attempt at resuscitation. *Resuscitation* **65**, (2005).
21. Gräsner, J. T. *et al.* European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* **161**, (2021).
22. Hessulf, F. *et al.* Factors of importance to 30-day survival after in-hospital cardiac arrest in Sweden – A population-based register study of more than 18,000 cases. *Int. J. Cardiol.* **255**, (2018).
23. Cummins, R. O., Eisenberg, M. S., Hallstrom, A. P. & Litwin, P. E. Survival of out-of-hospital cardiac arrest with early initiation of cardiopulmonary resuscitation. *Am. J. Emerg. Med.* **3**, (1985).
24. Christenson, J. *et al.* Chest compression fraction determines survival in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation* **120**, (2009).
25. Christensen, D. M. *et al.* Bystander cardiopulmonary resuscitation and survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. *Resuscitation* **140**, (2019).
26. Waalewijn, R. A., Nijpels, M. A., Tijssen, J. G. & Koster, R. W. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* **54**, (2002).
27. Weaver, W. D. *et al.* Factors influencing survival after out-of-hospital cardiac arrest. *J. Am. Coll. Cardiol.* **7**, (1986).
28. Baker, P. W. *et al.* Defibrillation or cardiopulmonary resuscitation first for patients with out-of-hospital cardiac arrests found by paramedics to be in ventricular fibrillation? A randomised control trial. *Resuscitation* **79**, (2008).
29. Valenzuela, T. D. *et al.* Outcomes of Rapid Defibrillation by Security Officers after Cardiac Arrest in Casinos. *N. Engl. J. Med.* **343**, (2000).
30. Claesson, A. *et al.* Defibrillation before EMS arrival in western Sweden. *Am. J. Emerg. Med.* **35**, (2017).
31. Patel, K. K. *et al.* Association between prompt defibrillation and epinephrine treatment with long-term survival after in-hospital cardiac arrest. *Circulation* **137**, (2018).
32. Wang, C. H. *et al.* Validation of the cardiac arrest survival postresuscitation in-hospital (CASPRI) score in an East Asian population. *PLoS One* **13**, (2018).
33. Chan, P. S. *et al.* A validated prediction tool for initial survivors of in-hospital cardiac arrest. *Arch. Intern. Med.* **172**, (2012).
34. Blom, M. T. *et al.* Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation* **130**, (2014).
35. Agerskov, M. *et al.* Public Access Defibrillation: Great benefit and potential but infrequently used. *Resuscitation* **96**, (2015).
36. Chan, P. S. *et al.* Automated external defibrillators and survival after in-hospital cardiac arrest. *JAMA* **304**, (2010).
37. Bardy, G. H. *et al.* Home Use of Automated External Defibrillators for Sudden Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* **358**, (2008).
38. Zafari, A. M. *et al.* A program encouraging early defibrillation results in

- improved in-hospital resuscitation efficacy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **44**, (2004).
39. Berg, R. A. *et al.* Automated external defibrillation versus manual defibrillation for prolonged ventricular fibrillation: Lethal delays of chest compressions before and after countershocks. *Ann. Emerg. Med.* **42**, (2003).
 40. Haines, D. E. Automated external defibrillators and the law of unintended consequences. *JAMA* **304**, (2010).
 41. Wurmb, T. *et al.* Monitoring of in-hospital cardiac arrest events with the focus on Automated External Defibrillators - a retrospective observational study. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* **23**, (2015).
 42. Nolan, J. P. *et al.* European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med.* **47**, (2021).
 43. Nolan, J. P. *et al.* Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. *Resuscitation* **79**, (2008).
 44. Lemiale, V. *et al.* Intensive care unit mortality after cardiac arrest: The relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med.* **39**, (2013).
 45. Elmer, J. *et al.* Association of early withdrawal of life-sustaining therapy for perceived neurological prognosis with mortality after cardiac arrest. *Resuscitation* **102**, (2016).
 46. Kjaergaard, J. *et al.* Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* **387**, 1456–1466 (2022).
 47. Schmidt, H. *et al.* Oxygen Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* **387**, 1467–1476 (2022).
 48. Eastwood, G. *et al.* Mild Hypercapnia or Normocapnia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* (2023). doi:10.1056/nejmoa2214552
 49. Damian, M. S. *et al.* Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: A preliminary study. *Circulation* **110**, (2004).
 50. Roine, R. O. Nimodipine After Resuscitation From Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation. *JAMA* **264**, (1990).
 51. Cariou, A. *et al.* Early High-Dose Erythropoietin Therapy after Out-of-Hospital Cardiac Arrest A Multicenter, Randomized Controlled Trial. in *Journal of the American College of Cardiology* **68**, (2016).
 52. Argaud, L. *et al.* Effect of cyclosporine in nonshockable out-of-hospital cardiac arrest the CYRUS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* **1**, (2016).
 53. Laitio, R. *et al.* Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: A randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **315**, (2016).
 54. Ibanez, B. *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* **39**, (2018).
 55. Patterson, T. *et al.* Temporal Trends in Identification, Management, and Clinical Outcomes after Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insights from the Myocardial Ischaemia National Audit Project Database. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **11**, (2018).
 56. Vyas, A. *et al.* Early Coronary Angiography and Survival after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **8**, (2015).
 57. Viana-Tejedor, A. *et al.* Coronary angiography in patients without ST-segment elevation following out-of-hospital cardiac arrest. *Rev. Esp. Cardiol.*

- (Engl. Ed). (2022). doi:10.1016/j.rec.2022.05.013
58. Hauw-Berlemont, C. *et al.* Emergency vs Delayed Coronary Angiogram in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Results of the Randomized, Multicentric EMERGE Trial. *JAMA Cardiol.* **7**, 700–707 (2022).
 59. Hazinski, M. F. *et al.* Part 1: Executive summary: 2015 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* **132**, (2015).
 60. Panchal, A. R. *et al.* Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* **142**, (2020).
 61. Van Den Brule, J. M. D., Van Der Hoeven, J. G. & Hoedemaekers, C. W. E. Cerebral perfusion and cerebral autoregulation after cardiac arrest. *BioMed Research International* **2018**, (2018).
 62. ROSOMOFF, H. L. & HOLADAY, D. A. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am. J. Physiol.* **179**, (1954).
 63. Sakoh, M. & Gjedde, A. Neuroprotection in hypothermia linked to redistribution of oxygen in brain. *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.* **285**, (2003).
 64. Kramer, R. S., Sanders, A. P., Lesage, A. M., Woodhall, B. & Sealy, W. C. The effect profound hypothermia on preservation of cerebral ATP content during circulatory arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **56**, (1968).
 65. Dempsey, R. J. *et al.* Moderate hypothermia reduces postischemic edema development and leukotriene production. *Neurosurgery* **21**, (1987).
 66. Chopp, M. *et al.* The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: Comparison to normothermia and hyperthermia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **9**, (1989).
 67. Zeiner, A. *et al.* Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch. Intern. Med.* **161**, (2001).
 68. BIGELOW, W. G., LINDSAY, W. K. & GREENWOOD, W. F. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann. Surg.* **132**, (1950).
 69. Leonov, Y. *et al.* Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **10**, (1990).
 70. Young, R. S. K., Zalneraitis, E. L. & Dooling, E. C. Neurological Outcome in Cold Water Drowning. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **244**, (1980).
 71. Yanagawa, Y. *et al.* Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* **39**, (1998).
 72. Zeiner, A. *et al.* Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest: A clinical feasibility trial. *Stroke* **31**, (2000).
 73. Bernard, S. A. *et al.* Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *N. Engl. J. Med.* **346**, (2002).
 74. Nielsen, N. *et al.* Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* **369**, (2013).
 75. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* **346**, (2002).
 76. Lopez-de-Sa, E. *et al.* A multicentre randomized pilot trial on the effectiveness of different levels of cooling in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: the FROST-I trial. *Intensive Care Med.* **44**, (2018).

77. Le May, M. *et al.* Effect of Moderate vs Mild Therapeutic Hypothermia on Mortality and Neurologic Outcomes in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The CAPITAL CHILL Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **326**, (2021).
78. Deye, N. *et al.* Changes in cardiac arrest patients' temperature management after the 2013 "TTM" trial: Results from an international survey. *Ann. Intensive Care* **6**, (2016).
79. Storm, C. *et al.* A survey on general and temperature management of post cardiac arrest patients in large teaching and university hospitals in 14 European countries—The SPAME trial results. *Resuscitation* **116**, (2017).
80. Dankiewicz, J. *et al.* Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* **384**, (2021).
81. Caro-Codón, J. *et al.* Long-term neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted-temperature management. *Resuscitation* **133**, (2018).
82. Descatha, A., Dumas, F., Bougouin, W., Cariou, A. & Geri, G. Work factors associated with return to work in out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* **128**, (2018).
83. Tiainen, M. *et al.* Surviving out-of-hospital cardiac arrest: The neurological and functional outcome and health-related quality of life one year later. *Resuscitation* **129**, (2018).
84. Whitehead, L., Perkins, G. D., Clarey, A. & Haywood, K. L. A systematic review of the outcomes reported in cardiac arrest clinical trials: THE need for a core outcome set. *Resuscitation* **88**, (2015).
85. Haywood, K. *et al.* COSCA (Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in Adults: An Advisory Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* **137**, (2018).
86. Steinbusch, C. V. M., van Heugten, C. M., Rasquin, S. M. C., Verbunt, J. A. & Moolaert, V. R. M. Cognitive impairments and subjective cognitive complaints after survival of cardiac arrest: A prospective longitudinal cohort study. *Resuscitation* **120**, (2017).
87. Juan, E. *et al.* How Do You Feel? Subjective Perception of Recovery as a Reliable Surrogate of Cognitive and Functional Outcome in Cardiac Arrest Survivors. *Crit. Care Med.* **46**, (2018).
88. Geocadin, R. G. *et al.* Standards for Studies of Neurological Prognostication in Comatose Survivors of Cardiac Arrest: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* **140**, (2019).
89. Jennett, B. & Bond, M. ASSESSMENT OF OUTCOME AFTER SEVERE BRAIN DAMAGE. A Practical Scale. *Lancet* **305**, (1975).
90. Edgren, E. *et al.* Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. *Lancet* **343**, (1994).
91. Perkins, G. D. *et al.* Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Resuscitation* **96**, (2015).
92. Van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. & Van Gijn, J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* **19**, (1988).
93. Grossestreuer, A. V. *et al.* Inter-rater reliability of post-arrest cerebral performance category (CPC) scores. *Resuscitation* **109**, (2016).
94. Mak, M., Moolaert, V. R. M., Pijls, R. W. & Verbunt, J. A. Measuring

- outcome after cardiac arrest: Construct validity of Cerebral Performance Category. *Resuscitation* **100**, (2016).
95. Escribano-Aparicio, M. V *et al.* Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo1. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **34**, 319–326 (1999).
 96. Blesa, R. *et al.* Clinical validity of the ‘mini-mental state’ for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* **39**, (2001).
 97. Moulart, V. R. M. P., Verbunt, J. A., van Heugten, C. M. & Wade, D. T. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation* **80**, (2009).
 98. Saxton, J. *et al.* Computer assessment of mild cognitive impairment. *Postgrad. Med.* **121**, (2009).
 99. Koller, A. C. *et al.* Comparison of three cognitive exams in cardiac arrest survivors. *Resuscitation* **116**, (2017).
 100. Chew, H. S. J., Cheng, H. Y., Cao, X. & Lopez, V. Cognitive Assessment in Adult Cardiac Arrest Survivors: What Is Known and How Shall We Move Forward? *Connect World Crit. Care Nurs.* **12**, (2018).
 101. Nasreddine, Z. S. MoCA Test Mandatory Training and Certification: What Is the Purpose? *Journal of the American Geriatrics Society* **68**, (2020).
 102. Torgersen, J. *et al.* Cognitive dysfunction and health-related quality of life after a cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **54**, (2010).
 103. Raina, K. D., Rittenberger, J. C., Holm, M. B. & Callaway, C. W. Functional Outcomes: One Year after a Cardiac Arrest. *Biomed Res. Int.* **2015**, (2015).
 104. Kim, S. H., Oh, S. H., Park, K. N. & Kim, T. H. Cognitive Impairment among Cardiac Arrest Survivors in the ICU: A Retrospective Study. *Emerg. Med. Int.* **2019**, (2019).
 105. Mateen, F. J. *et al.* Long-term cognitive outcomes following out-of-hospital cardiac arrest: A population-based study. *Neurology* **77**, (2011).
 106. Laver, S., Farrow, C., Turner, D. & Nolan, J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Medicine* **30**, (2004).
 107. Geocadin, R. G. *et al.* Neurologic prognosis and withdrawal of life support after resuscitation from cardiac arrest. *Neurology* **67**, (2006).
 108. Andersen, L. W., Holmberg, M. J., Berg, K. M., Donnino, M. W. & Granfeldt, A. In-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* **321**, 1200 (2019).
 109. Witten, L. *et al.* Reasons for death in patients successfully resuscitated from out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* **136**, (2019).
 110. Hassager, C. *et al.* Duration of Device-Based Fever Prevention after Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* **388**, (2023).
 111. Gold, B. *et al.* Awakening after cardiac arrest and post resuscitation hypothermia: Are we pulling the plug too early? *Resuscitation* **85**, (2014).
 112. Velly, L. *et al.* Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol.* **17**, (2018).
 113. Löf, S., Sandström, A. & Engström, Å. Patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Relatives’ experiences. *J. Adv. Nurs.* **66**,

- (2010).
114. Kitzinger, J. & Kitzinger, C. The 'window of opportunity' for death after severe brain injury: Family experiences. *Sociol. Heal. Illn.* **35**, (2013).
 115. Holmström, E. *et al.* Intensive care-treated cardiac arrest: a retrospective study on the impact of extended age on mortality, neurological outcome, received treatments and healthcare-associated costs. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* **29**, (2021).
 116. Huynh, T. N. *et al.* The frequency and cost of treatment perceived to be futile in critical care. *JAMA Intern. Med.* **173**, (2013).
 117. Sandroni, C. *et al.* Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Medicine* **46**, (2020).
 118. Oddo, M. *et al.* Quantitative versus standard pupillary light reflex for early prognostication in comatose cardiac arrest patients: an international prospective multicenter double-blinded study. *Intensive Care Med.* **44**, (2018).
 119. Westhall, E. *et al.* Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology* **86**, (2016).
 120. Backman, S. *et al.* Highly malignant routine EEG predicts poor prognosis after cardiac arrest in the Target Temperature Management trial. *Resuscitation* **131**, (2018).
 121. Horn, J. & Tjepkema-Cloostermans, M. C. Somatosensory evoked potentials in patients with hypoxic-ischemic brain injury. *Semin. Neurol.* **37**, (2017).
 122. Stammet, P. *et al.* Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *J. Am. Coll. Cardiol.* **65**, (2015).
 123. Ebner, F. *et al.* Serum GFAP and UCH-L1 for the prediction of neurological outcome in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation* **154**, (2020).
 124. Ramont, L. *et al.* Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: Implications in clinical practice. *Clin. Chem. Lab. Med.* **43**, (2005).
 125. Wihersaari, L. *et al.* Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol. Scand.* (2023). doi:10.1111/aas.14257
 126. Moseby-Knappe, M. *et al.* Head computed tomography for prognostication of poor outcome in comatose patients after cardiac arrest and targeted temperature management. *Resuscitation* **119**, (2017).
 127. Zhou, S. E. *et al.* Distinct predictive values of current neuroprognostic guidelines in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* **139**, (2019).
 128. Moseby-Knappe, M. *et al.* Performance of a guideline-recommended algorithm for prognostication of poor neurological outcome after cardiac arrest. *Intensive Care Med.* **46**, (2020).
 129. Ng, J. & Goldberger, J. J. Understanding and interpreting dominant frequency analysis of AF electrograms. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **18**, (2007).
 130. Ng, J., Kadish, A. H. & Goldberger, J. J. Effect of electrogram characteristics on the relationship of dominant frequency to atrial activation rate in atrial fibrillation. *Hear. Rhythm* **3**, (2006).
 131. Reed, M. J., Clegg, G. R. & Robertson, C. E. Analysing the ventricular fibrillation waveform. *Resuscitation* **57**, (2003).
 132. Sherman, L. D. The frequency ratio: An improved method to estimate ventricular fibrillation duration based on Fourier analysis of the waveform. *Resuscitation* **69**, (2006).

133. Stewart, A., Allen, J. & Adgey, A. Frequency Analysis of Ventricular Fibrillation and Resuscitation Success. *QJM* **85**, (1992).
134. Bonnes, J. L. *et al.* Ventricular fibrillation waveform characteristics differ according to the presence of a previous myocardial infarction: A surface ECG study in ICD-patients. *Resuscitation* **96**, (2015).
135. Bonnes, J. L. *et al.* Ventricular fibrillation waveform characteristics of the surface ECG: Impact of the left ventricular diameter and mass. *Resuscitation* **115**, (2017).
136. Ewy, G. A., Dahl, C. F., Zimmermann, M. & Otto, C. Ventricular fibrillation masquerading as ventricular standstill. *Crit. Care Med.* **9**, (1981).
137. Thannhauser, J. *et al.* Electrocardiographic recording direction impacts ventricular fibrillation waveform measurements: A potential pitfall for VF-waveform guided defibrillation protocols. *Resusc. Plus* **6**, (2021).
138. Bødtker, H. & Rosendahl, D. Correct AED electrode placement is rarely achieved by laypersons when attaching AED electrodes to a human thorax. *Resuscitation* **127**, (2018).
139. Callaway, C. W. & Menegazzi, J. J. Waveform analysis of ventricular fibrillation to predict defibrillation. *Current Opinion in Critical Care* **11**, (2005).
140. Noc, M. *et al.* Electrocardiographic prediction of the success of cardiac resuscitation. *Critical Care Medicine* **27**, (1999).
141. Martin, D. R., Brown, C. G. & Dzwonczyk, R. Frequency analysis of the human and swine electrocardiogram during ventricular fibrillation. *Resuscitation* **22**, (1991).
142. Carlisle, E. J. F., Allen, J. D., Kernohan, W. G., Anderson, J. & Adgey, A. A. J. Fourier analysis of ventricular fibrillation of varied aetiology. *Eur. Heart J.* **11**, (1990).
143. Caldwell, J., Burton, F. L., Smith, G. L. & Cobbe, S. M. Heterogeneity of ventricular fibrillation dominant frequency during global ischemia in isolated rabbit hearts. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **18**, (2007).
144. Jennings, R. B., Reimer, K. A., Hill, M. L. & Mayer, S. E. Total ischemia in dog hearts, in vitro. I. Comparison of high energy phosphate production, utilization, and depletion, and of adenine nucleotide catabolism in total ischemia in vitro vs. severe ischemia in vivo. *Circ. Res.* **49**, (1981).
145. Salcido, D. D., Menegazzi, J. J., Suffoletto, B. P., Logue, E. S. & Sherman, L. D. Association of intramyocardial high energy phosphate concentrations with quantitative measures of the ventricular fibrillation electrocardiogram waveform. *Resuscitation* **80**, (2009).
146. Strohmenger, H. U., Lindner, K. H., Lurie, K. G., Welz, A. & Georgieff, M. Frequency of ventricular fibrillation as a predictor of defibrillation success during cardiac surgery. *Anesth. Analg.* **79**, (1994).
147. Indik, J. H. *et al.* Predictors of resuscitation in a swine model of ischemic and nonischemic ventricular fibrillation cardiac arrest: Superiority of amplitude spectral area and slope to predict a return of spontaneous circulation when resuscitation efforts are prolonged. *Crit. Care Med.* **38**, (2010).
148. Wieling, W. *et al.* Symptoms and signs of syncope: A review of the link between physiology and clinical clues. *Brain* **132**, (2009).
149. Filgueiras-Rama, D. *et al.* Spectral analysis-based risk score enables early prediction of mortality and cerebral performance in patients undergoing therapeutic hypothermia for ventricular fibrillation and comatose status. *Int. J. Cardiol.* **186**, (2015).

150. Hulleman, M. *et al.* Predictive value of amplitude spectrum area of ventricular fibrillation waveform in patients with acute or previous myocardial infarction in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* **120**, (2017).
151. Strohmenger, H. U. *et al.* The predictive value of ventricular fibrillation electrocardiogram signal frequency and amplitude variables in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Anesth. Analg.* **93**, (2001).
152. Eftestøl, T., Wik, L., Sunde, K. & Steen, P. A. Effects of cardiopulmonary resuscitation on predictors of ventricular fibrillation defibrillation success during out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* **110**, (2004).
153. Li, Y. *et al.* Electrocardiogram waveforms for monitoring effectiveness of chest compression during cardiopulmonary resuscitation. *Crit. Care Med.* **36**, (2008).
154. Strohmenger, H. U., Lindner, K. H. & Brown, C. G. Analysis of the ventricular fibrillation ECG signal amplitude and frequency parameters as predictors of countershock success in humans. *Chest* **111**, (1997).
155. Coult, J. *et al.* Ventricular Fibrillation Waveform Analysis During Chest Compressions to Predict Survival From Cardiac Arrest. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **12**, (2019).
156. Quintanilla, J. G., Shpun, S., Jalife, J. & Filgueiras-Rama, D. Novel approaches to mechanism-based atrial fibrillation ablation. *Cardiovascular Research* **117**, (2021).
157. Ruiz De Gauna, S. *et al.* Rhythm analysis during cardiopulmonary resuscitation: Past, present, and future. *BioMed Research International* **2014**, (2014).
158. Thannhauser, J. *et al.* The ventricular fibrillation waveform in relation to shock success in early vs. late phases of out-of-hospital resuscitation. *Resuscitation* **139**, (2019).
159. Nakagawa, Y. *et al.* Novel CPR system that predicts return of spontaneous circulation from amplitude spectral area before electric shock in ventricular fibrillation. *Resuscitation* **113**, (2017).
160. Goto, Y., Suzuki, I. & Inaba, H. Frequency of ventricular fibrillation as predictor of one-year survival from out-of-hospital cardiac arrests. *Am. J. Cardiol.* **92**, (2003).
161. Mandapati, R. *et al.* Quantification of effects of global ischemia on dynamics of ventricular fibrillation in isolated rabbit heart. *Circulation* **98**, (1998).
162. Olasveengen, T. M., Eftestøl, T., Gundersen, K., Wik, L. & Sunde, K. Acute ischemic heart disease alters ventricular fibrillation waveform characteristics in out-of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* **80**, (2009).
163. Tovar, O. H., Bransford, P. P. & Jones, J. L. Probability of induction and stabilization of ventricular fibrillation with epinephrine. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **30**, (1998).
164. Hamprecht, F. A., Jost, D., Rüttimann, M., Calamai, F. & Kowalski, J. J. Preliminary results on the prediction of countershock success with fibrillation power. *Resuscitation* **50**, (2001).
165. Indik, J. H. *et al.* Predictors of resuscitation outcome in a swine model of VF cardiac arrest: A comparison of VF duration, presence of acute myocardial infarction and VF waveform. *Resuscitation* **80**, (2009).
166. Povoas, H. P. *et al.* Predicting the success of defibrillation by electrocardiographic analysis. *Resuscitation* **53**, (2002).

167. Indik, J. H. *et al.* Utility of the ventricular fibrillation waveform to predict a return of spontaneous circulation and distinguish acute from post myocardial infarction or normal swine in ventricular fibrillation cardiac arrest. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* **4**, (2011).
168. Ristagno, G. *et al.* Prediction of successful defibrillation in human victims of out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective electrocardiographic analysis. *Anaesth. Intensive Care* **36**, (2008).
169. Young, C. *et al.* Amplitude spectrum area: measuring the probability of successful defibrillation as applied to human data. *Crit. Care Med.* **32**, (2004).
170. Marn-Pernat, A., Weil, M. H., Tang, W., Pernat, A. & Bisera, J. Optimizing timing of ventricular defibrillation. *Crit. Care Med.* **29**, (2001).
171. Sherman, L., Niemann, J., Youngquist, S. T., Shah, A. P. & Rosborough, J. P. Beta-blockade causes a reduction in the frequency spectrum of VF but improves resuscitation outcome: A potential limitation of quantitative waveform measures. *Resuscitation* **83**, (2012).
172. Gentile, F. R. *et al.* Amplitude spectral area of ventricular fibrillation and amiodarone Study in patients with out-of-hospital cardiac arrest. The MOSAIC study. *Front. Cardiovasc. Med.* **10**, (2023).
173. Rechavia, E. *et al.* Ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. Two distinct clinical and electrocardiographic features. *Chest* **93**, (1988).
174. Hidano, D. *et al.* Ventricular fibrillation waveform measures and the etiology of cardiac arrest. *Resuscitation* **109**, (2016).
175. Indik, J. H. *et al.* Association of amplitude spectral area of the ventricular fibrillation waveform with survival of out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *J. Am. Coll. Cardiol.* **64**, (2014).
176. Schoene, P. *et al.* Course of quantitative ventricular fibrillation waveform measure and outcome following out-of-hospital cardiac arrest. *Heart Rhythm* **11**, (2014).
177. Reinhart, A. *Statistics done wrong: the woefully complete guide.* (No Starch Press, Inc., 2015).
178. Palacios-Rubio, J. *et al.* Early prognostic value of an algorithm based on spectral variables of ventricular fibrillation from the EKG of patients with sudden cardiac death: A multicentre observational study (AWAKE). *Arch. Cardiol. Mex.* **88**, (2018).
179. Tranberg, T. *et al.* Distance to invasive heart centre, performance of acute coronary angiography, and angioplasty and associated outcome in out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide study. *Eur. Heart J.* **38**, (2017).
180. Donnino, M. W. *et al.* Temperature Management After Cardiac Arrest. An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Resuscitation* **98**, (2016).
181. Kim, F. *et al.* Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest a randomized clinical trial. *JAMA* **311**, (2014).
182. Hajian-Tilaki, K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *Journal of Biomedical Informatics* **48**, (2014).
183. Hervada Vidal, X. *et al.* Epidat 3.0 programa para análisis epidemiológico de

- datos tabulados. *Rev. Esp. Salud Publica* **78**, (2004).
184. Nahm, F. S. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J. Anesthesiol.* **75**, (2022).
 185. DeLong, E. R., DeLong, D. M. & Clarke-Pearson, D. L. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics* **44**, (1988).
 186. Pencina, M. J., D'Agostino, R. B., D'Agostino, R. B. & Vasan, R. S. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat. Med.* **27**, (2008).
 187. Pencina, M. J., D'Agostino, R. B. & Demler, O. V. Novel metrics for evaluating improvement in discrimination: Net reclassification and integrated discrimination improvement for normal variables and nested models. *Stat. Med.* **31**, (2012).
 188. Mart, M. F., Pun, B. T., Pandharipande, P., Jackson, J. C. & Ely, E. W. ICU Survivorship - The Relationship of Delirium, Sedation, Dementia, and Acquired Weakness. *Crit. Care Med.* **49**, (2021).
 189. Iversen, B. N. *et al.* Pre-charging the defibrillator before rhythm analysis reduces hands-off time in patients with out-of-hospital cardiac arrest with shockable rhythm. *Resuscitation* **169**, (2021).
 190. Arrich, J. *et al.* Factors associated with a change in functional outcome between one month and six months after cardiac arrest. A retrospective cohort study. *Resuscitation* **80**, (2009).
 191. Tong, J. T., Eyngorn, I., Mlynash, M., Albers, G. W. & Hirsch, K. G. Functional Neurologic Outcomes Change over the First 6 Months after Cardiac Arrest. *Crit. Care Med.* **44**, (2016).
 192. Nichol, G. *et al.* Post-discharge outcomes after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: A ROC PRIMED substudy. *Resuscitation* **93**, (2015).
 193. Dumas, F. *et al.* Long-term follow-up of cardiac arrest survivors: Protocol of the DESAC (Devenir des survivants d'Arrets Cardiaques) study, a French multicentric prospective cohort. *Resusc. Plus* **16**, (2023).
 194. Roccaforte, W. H., Burke, W. J., Bayer, B. L. & Wengel, S. P. Validation of a Telephone Version of the Mini-Mental State Examination. *J. Am. Geriatr. Soc.* **40**, (1992).
 195. Addison, P. S., Watson, J. N., Clegg, G. R., Steen, P. A. & Robertson, C. E. Finding coordinated atrial activity during ventricular fibrillation using wavelet decomposition. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* **21**, (2002).
 196. Damato, A. N., Lau, S. H., Varghese, P. J. & Bobb, G. A. Atrial response during ventricular fibrillation. *Am. Heart J.* **88**, (1974).
 197. Pernat, A. *et al.* Atrial function during cardiac arrest caused by ventricular fibrillation. *Chest* **117**, (2000).
 198. Tereshchenko, L. G. & Josephson, M. E. Frequency content and characteristics of ventricular conduction. in *Journal of Electrocardiology* **48**, (2015).
 199. Potse, M. *et al.* P-wave complexity in normal subjects and computer models. *J. Electrocardiol.* **49**, (2016).