

Hipotèrmia terapèutica en l'aturada cardíaca amb ritme no desfibril.lable

Dra. Esther Sanz
Servei de Cardiologia
Hospital Universitari Joan XXIII
de Tarragona

7/2/2022



The image features a white background with two thick, bright blue curved lines. One line starts from the top edge and curves downwards and to the right towards the right edge. The other line starts from the left edge and curves downwards and to the right towards the bottom edge. These lines are positioned in the corners, framing the central text.

Sense conflictés d'interés

Evidències RCP adults en guies AHA 2020

	Fortalesa (Grau) de la recomanació
1 (Forta)	31,2%
2a (Moderada)	22,8%
2b (Feble)	35,6%
3 No benefici (Moderada)	6%
3 Perjudici (Forta)	4,4%

	Qualitat (Nivell) d'evidència
A	0,8%
B-R (randomitzats)	14,8%
B-NR (no randomitzats)	22,8%
C-LD (evidència limitada)	49,2%
C-EO (opinió d'experts)	12,4%

Per què és tan difícil la investigació a l'aturada cardíaca ?

Del pacient

- Edat
- Comorbiditat
- Status socioeconòmic

De l'event

- Tipus de ritme
- Testimoni
- Inici RCP

Del sistema

- Temps fins RCP
- Temps fins desfibril·lació
- RCP assistida
- Qualitat RCP

Del tractament

- Cap intervenció ha demostrat una clara associació amb resultats positius per ACEH

Panel 2: Factors associated with survival following OHCA

Factors that can affect survival outcomes

Patient related

- Age
- Sex
- Ethnicity
- Comorbidity
- Diet
- Obesity
- Medications
- Socioeconomic status
- Genetic determinants

Event related

- Symptoms before collapse
- Location at time of event
- Time of the day
- Witness status (bystander, EMS, no witness, or unknown)
- Decision to begin resuscitation
- Bystander CPR
- Cause of cardiac arrest
- Type of heart rhythm
- Use of on-scene AED

System related

- Time to CPR
- Quality of CPR
- Time to defibrillation
- Interaction of CPR and defibrillation
- Type of EMS system
- System size
- Number of responders
- Ratio of paramedics to population
- Dispatcher-assisted telephone CPR
- Quality of EMS care
- Ongoing medical quality improvement
- Organisational structure and culture
- Administrative support
- Quality of training

- Community CPR training
 - Public access defibrillation
- #### Therapeutic related
- Pharmacotherapy
 - Impedance threshold device for CPR
 - CPR adjuncts
 - Compression only CPR
 - Airway management
 - Targeted temperature control
 - Quality of in-hospital care
 - Distance to invasive heart centre
 - Immediate coronary angiography for all patients with OHCA on admission to hospital

Factors shown to have a strong relationship with survival outcomes

Patient related

- Age
- Ethnicity
- Comorbidity
- Socioeconomic status

Event related

- Type of heart rhythm
- Witness status
- Bystander CPR
- Agonal breathing

System related

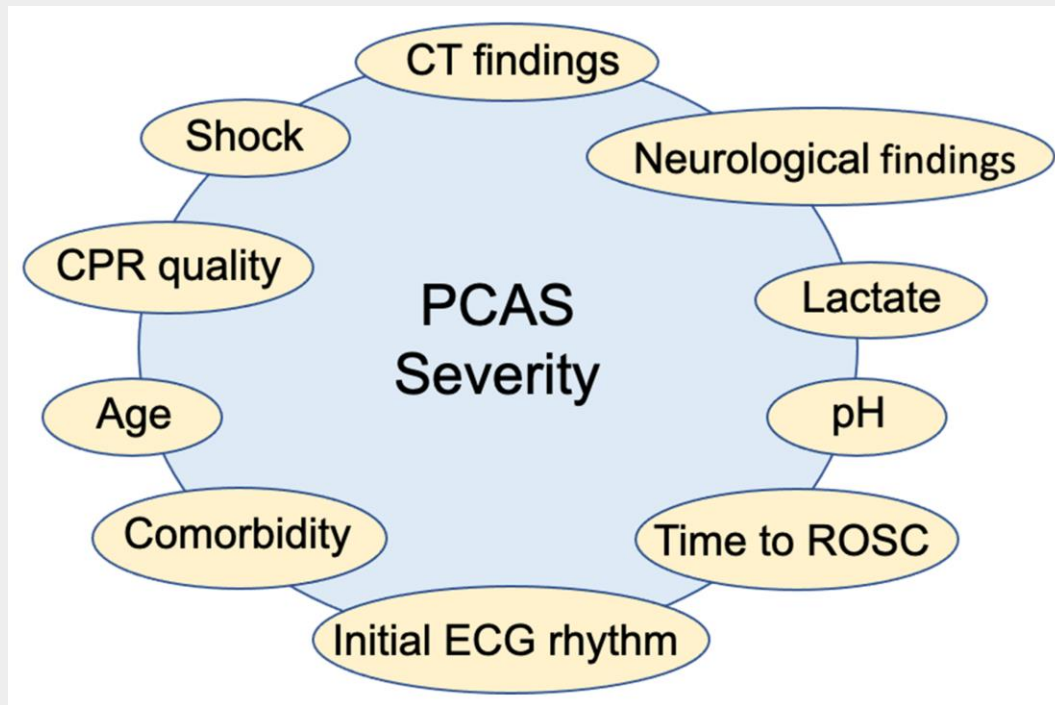
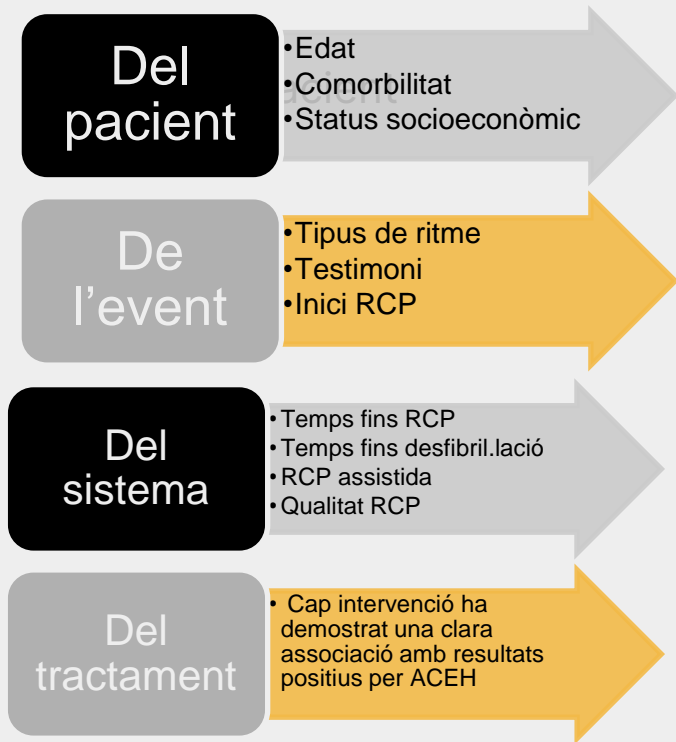
- Time to CPR
- Time to defibrillation
- Interaction of CPR and defibrillation
- Dispatcher-assisted telephone CPR

Therapeutic related

- No therapeutic-related factors have shown a clear association with positive outcome after OHCA

EMS—emergency medical service, CPR—cardiopulmonary resuscitation, AED—automated external defibrillator, OHCA—out-of-hospital cardiac arrest.

Per què és tan difícil la investigació a l'aturada cardíaca ?



Itinerari

01

**Aturada cardíaca
per ritme no
desfibril.lable**

02

**Hipotèrmia en
asistòlia:
Evidència
científica**

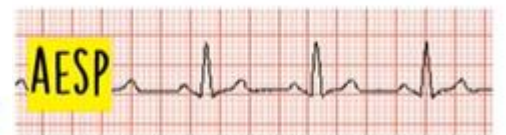
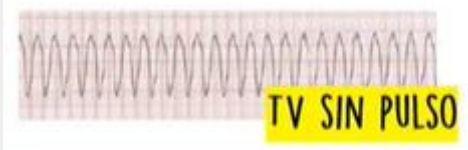
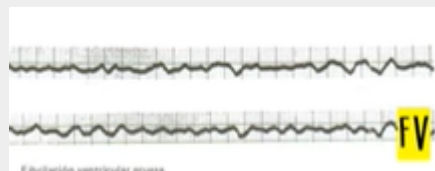
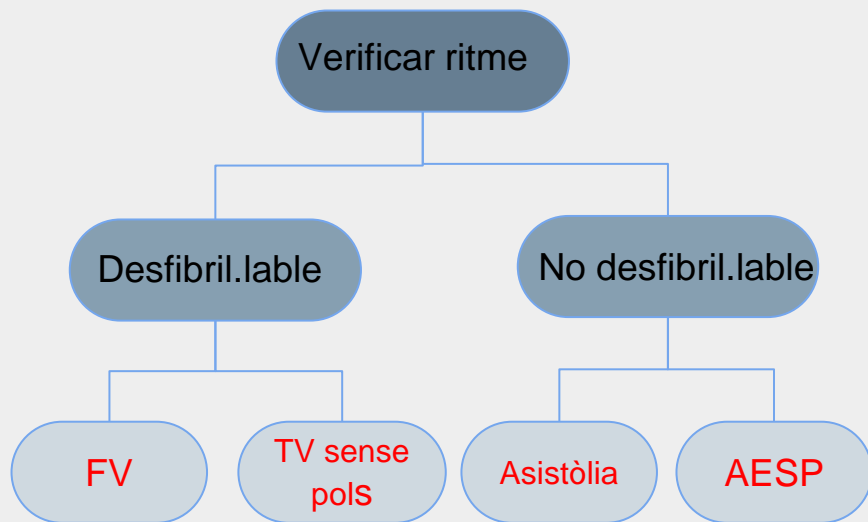
03

TTM 2: I ara què?

04

**Perspectives
futures i
conclusions**



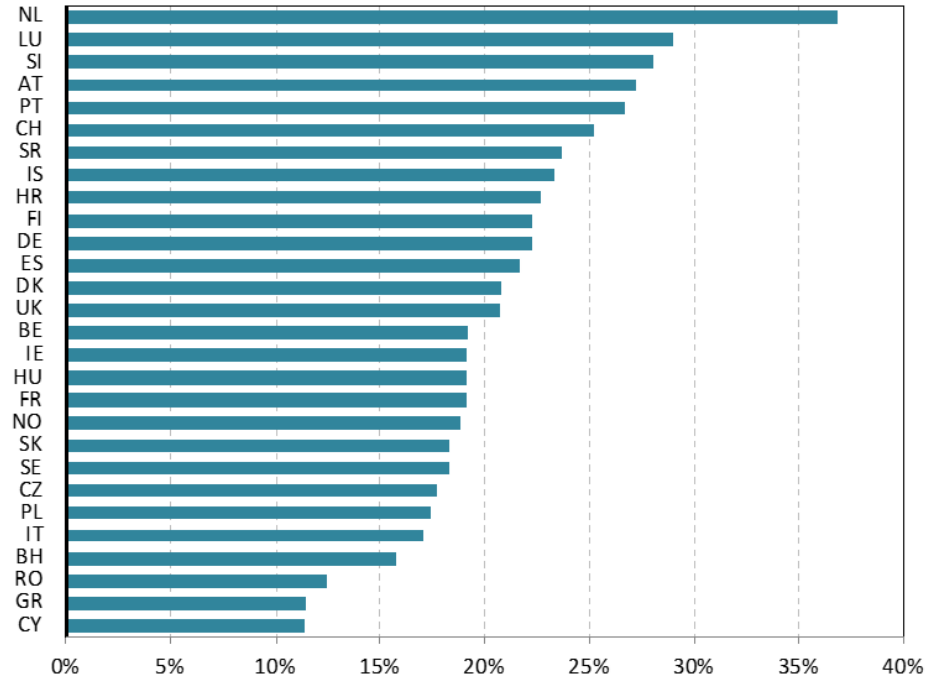


01

Aturada cardíaca per ritme no desfibril.lable

- Epidemiologia
- Característiques diferencials
- Pronòstic

Supplemental figure 3



Proportion of patients with a shockable rhythm at the first recording of the rhythm.

Pacients amb primer ritme desfibril.able

Mitja 20%

Rang 11% – 36%

Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - results of the **EuReCa TWO study**. Jan-Thorsten Gräsner et al. Resuscitation 2020; 148: 218-226

I en el nostre medi ?

Azeli et al. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* (2016) 24:127
DOI 10.1186/s13049-016-0309-1

Scandinavian Journal of Trauma,
Resuscitation and Emergency Medicine

STUDY PROTOCOL

Open Access

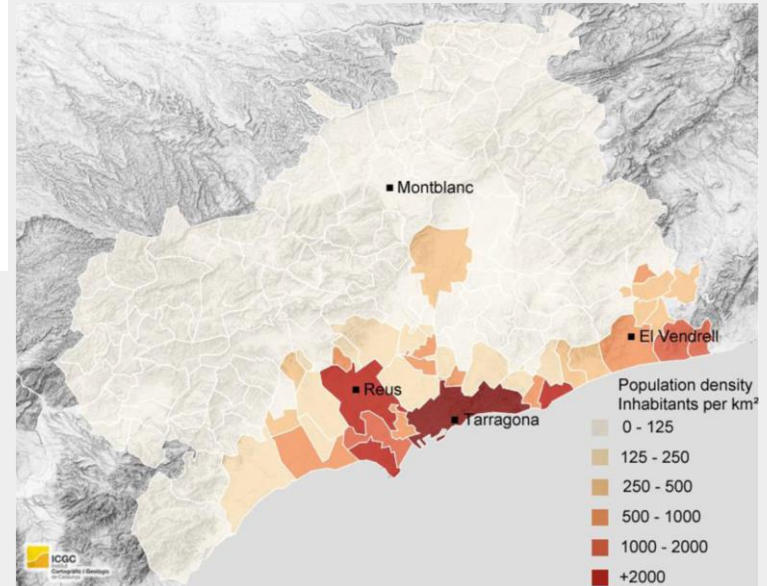


The ReCaPTa study - a prospective out of hospital cardiac arrest registry including multiple sources of surveillance for the study of sudden cardiac death in the Mediterranean area

Youcef Azeli^{1,2*}, Eneko Barbería^{3,4}, María Jiménez-Herrera⁵, Gil Bonet^{4,6,7}, Eva Valero-Mora¹, Alfonso Lopez-Gomariz¹, Isaac Lucas-Guarque¹, Alex Guillen-Lopez^{1,8}, Carlos Alonso-Villaverde¹⁰, Inés Landín^{3,4}, Pilar Torralba³, Ali Jammoul^{9,4}, Jordi Bladé-Creixenti¹¹, Christer Axelsson¹² and Alfredo Bardaji^{4,6,7}



- Abril 2014-abril 2017
- 801 aturades ateses pel SEM amb intent de reanimació



I en el nostre medi ?

Azeli et al. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* (2016) 24:127
DOI 10.1186/s13049-016-0309-1

Scandinavian Journal of Trauma,
Resuscitation and Emergency Medicine

STUDY PROTOCOL

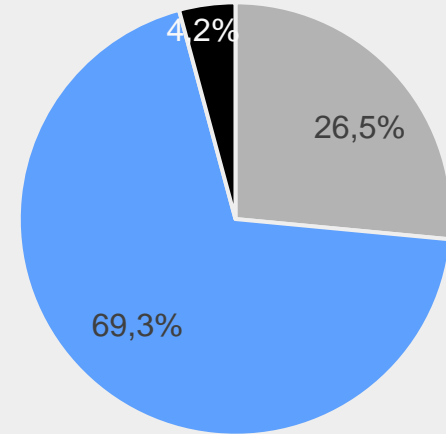
Open Access



The ReCaPTa study - a prospective out of hospital cardiac arrest registry including multiple sources of surveillance for the study of sudden cardiac death in the Mediterranean area

Youcef Azeli^{1,2*}, Eneko Barbería^{3,4}, María Jiménez-Herrera⁵, Gil Bonet^{4,6,7}, Eva Valero-Mora¹, Alfonso Lopez-Gomariz¹, Isaac Lucas-Guarque¹, Alex Guillen-Lopez^{1,8}, Carlos Alonso-Villaverde¹⁰, Inés Landín^{3,4}, Pilar Torralba³, Ali Jammoul^{9,4}, Jordi Bladé-Creixent¹¹, Christer Axelsson¹² and Alfredo Bardaji^{4,6,7}

Primer ritme



■ FV/TVSP ■ Asistòlia ■ AESP

ROSC 30,7%

RCP on-going 4,2%

RCP per testimonis 39%

Dades de Dr. Youcef Azeli, comunicació personal



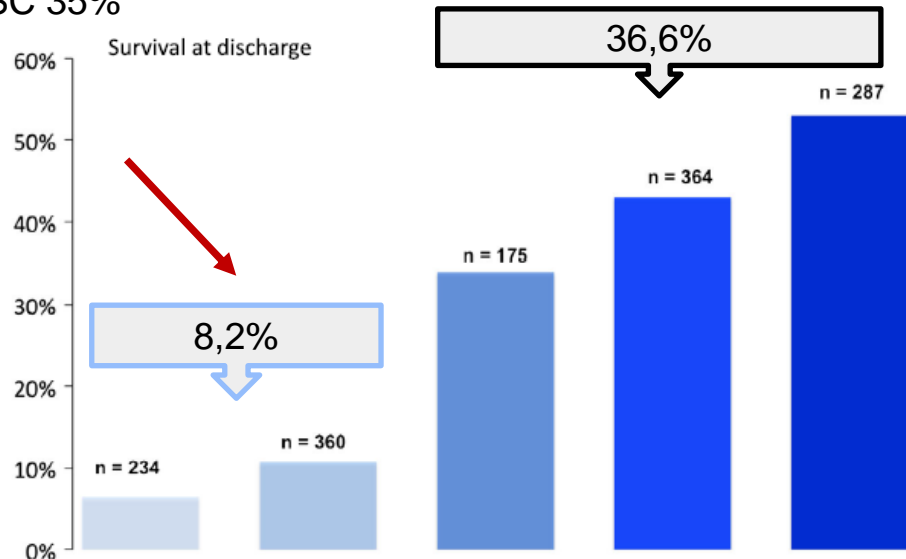
Quins pacients ingressen a l'hospital ?

Supervivents a l'ingrès 25,7%

Supervivents a l'ingrès amb ritme
inicial desfibril.lable 46,7%

Dades de Dr. Youcef Azeli, comunicació personal

ROSC 35%



No bystander CPR	Bystander CPR	No bystander CPR	Bystander CPR	Bystander CPR
Nonshockable rhythm	Nonshockable rhythm	Shockable rhythm	Shockable rhythm	Shockable rhythm
With or without coronary angiography				Coronary angiography performed

Supervivència segons ritme inicial

Desfibril.lable 26%

No desfibril.lable 2%

- 2011- 2013
- 6165 ACEH, 3816 amb RCP
- 65% Exitus "on site"
- Ritme inicial
 - FV/TVSP 23%
 - A/AESP 65%
 - ? 12%
- 47% IAM
- 58% Hipotèrmia

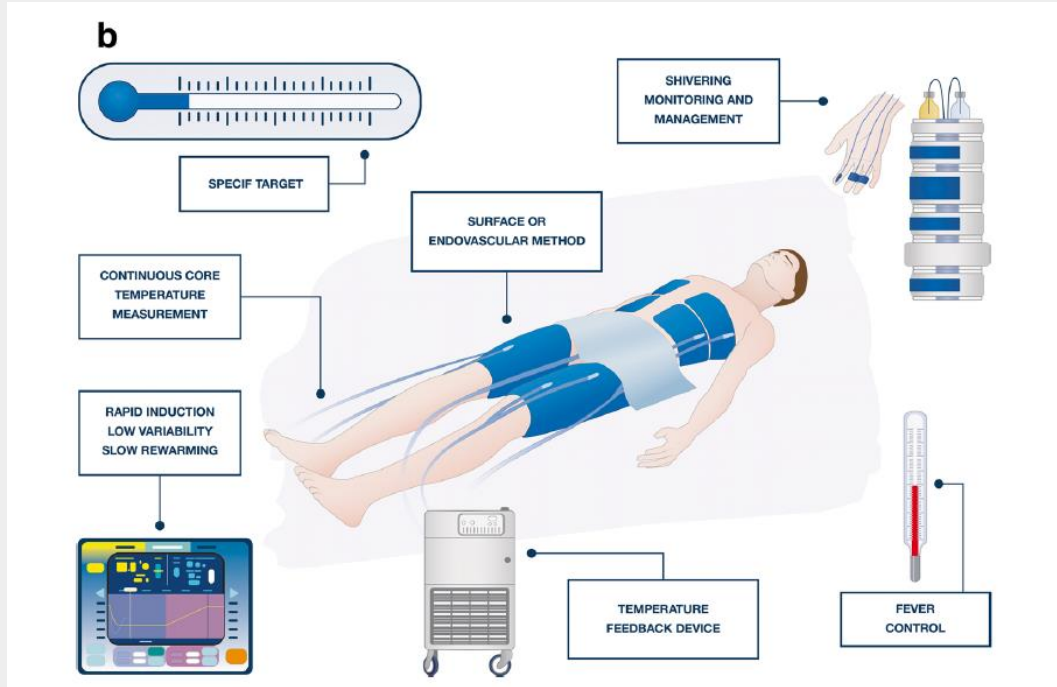
Sub-estudi TTM 1: Pacients amb ritme no desfibril.lable

	Shockable (n = 729)	Non-shockable (n = 178)	p
VT, n (% of total)	24 (2.6)		
VF, n (% of total)	705 (75.1)		
PEA, n (% of total)		65 (6.9)	
Aystole, n (% of total)		113 (12.0)	
Sex, male, n (%)	600 (82.3)	135 (75.8)	0.07
Age, mean (SD)	63.2 (12.2)	67.4 (11.3)	<0.001
Number of comorbidities, median (IQR)	1 (3)	2 (3)	0.004
Heart failure (%)	6.4	7.3	0.7
Previous AMI (%)	19.8	21.9	0.5
Ischemic heart disease (%)	27.0	29.8	0.5
Atrial fibrillation/flutter (%)	17.0	18.0	0.8
Hypertension (%)	38.1	48.3	0.02
Previous TIA or stroke (%)	6.9	10.1	0.2
Diabetes mellitus (%)	14.1	19.1	0.1
Asthma or COPD (%)	8.8	15.2	0.03
Previous PCI (%)	11.0	12.9	0.5
Previous CABG (%)	8.9 ^e	11.2	0.34
Place of CA, public, n (%)	313 (42.9)	55 (29.8)	0.002
Witnessed CA, n (%)	656 (89.9)	157 (88.2)	0.5
Bystander CPR, n (%)	567 (77.8) ^a	96 (53.9)	<0.001
Bystander defibrillation, n (%)	71 (9.7) ^a	9 (5.1)	0.02
Time to ALS, minutes, median (25%; 75%)	9.0 (6.0; 12.0) ^b	10.0 (6.0; 15.0)	0.05
Time to ROSC, minutes, median (25%; 75%)	25.0 (16.5; 37.0)	30.5 (19.75; 54.0)	<0.001
Shock at admission	101 (14%)	35 (20%)	0.06
Arterial lactate concentration, mean (SD)	6.3 (4.3) ^c	8.3 (4.8) ^d	<0.001

Per què és difícil obtenir evidències en les aturades per ritme no desfibril.lable ?

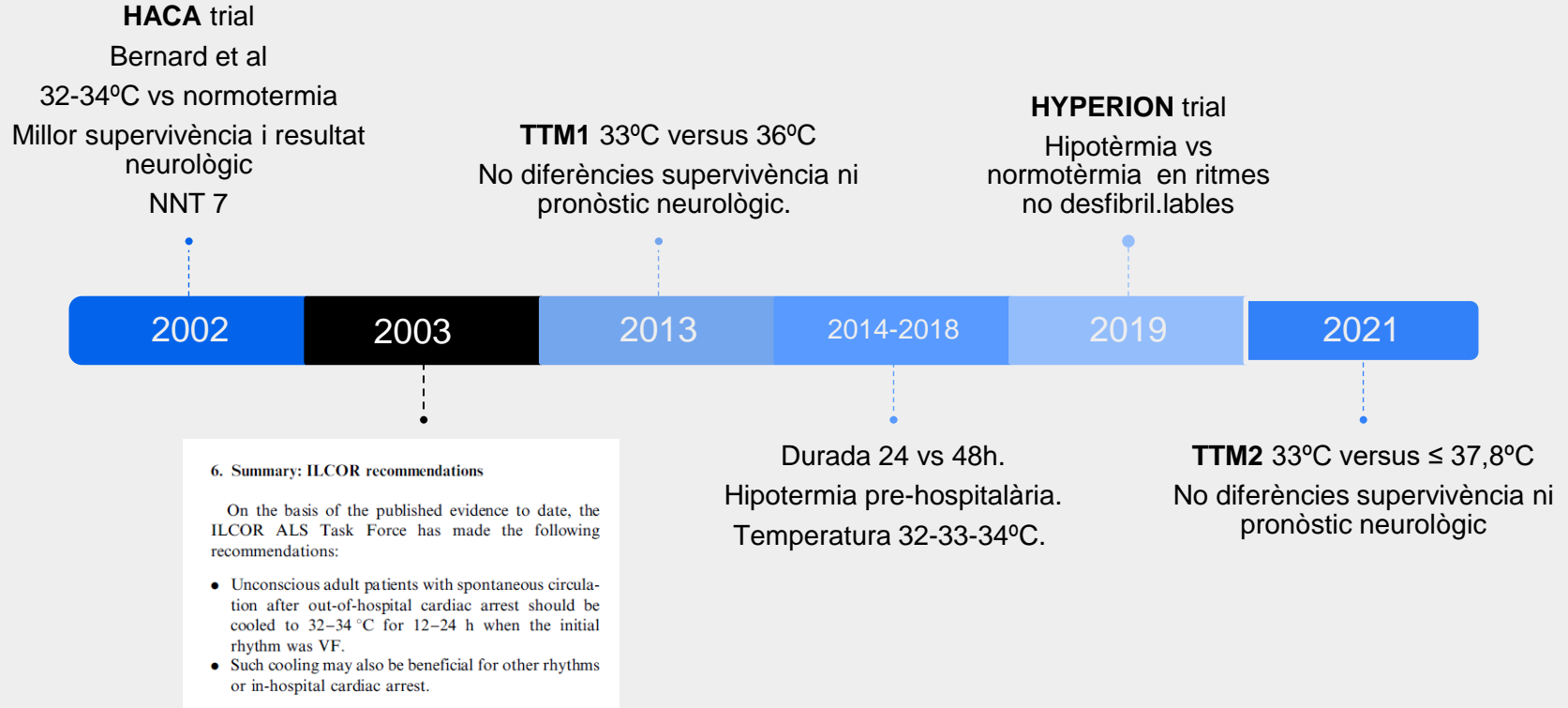
- Població molt heterogènea, que inclou causes cardíaques però també extracardíaques (sepsis, xoc, insuficiència respiratòria, consum tòxics).
- Més edat, més comorbiditat.
- Molt pitjor pronòstic.
- Ritme no desfibril.lable pot ser el resultat d'una causa extracardíaca o del diagnòstic tardà d'un ritme inicialment desfibril.lable.
- Per demostrar diferències cal tenir una mostra molt gran.

02

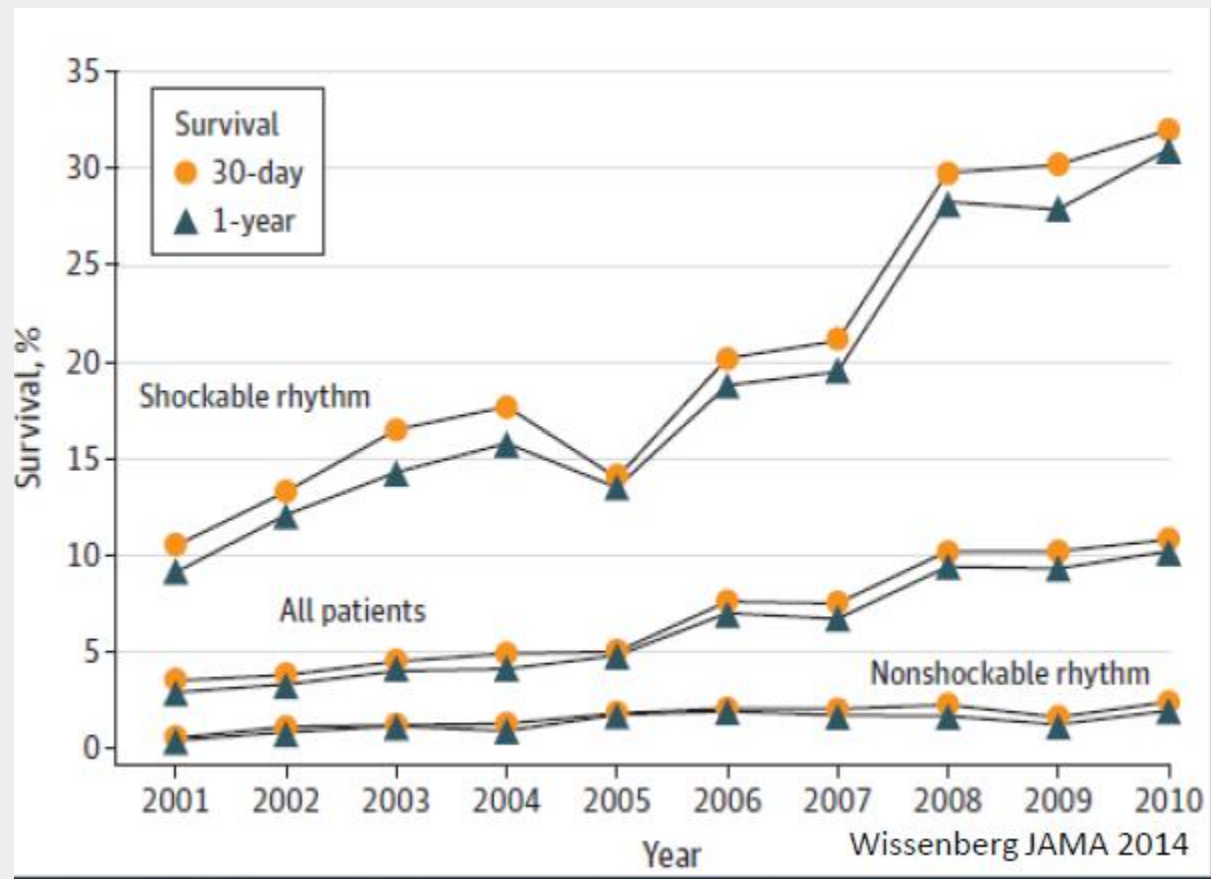


Hipotèrmia en asistòlia: Evidències científiques

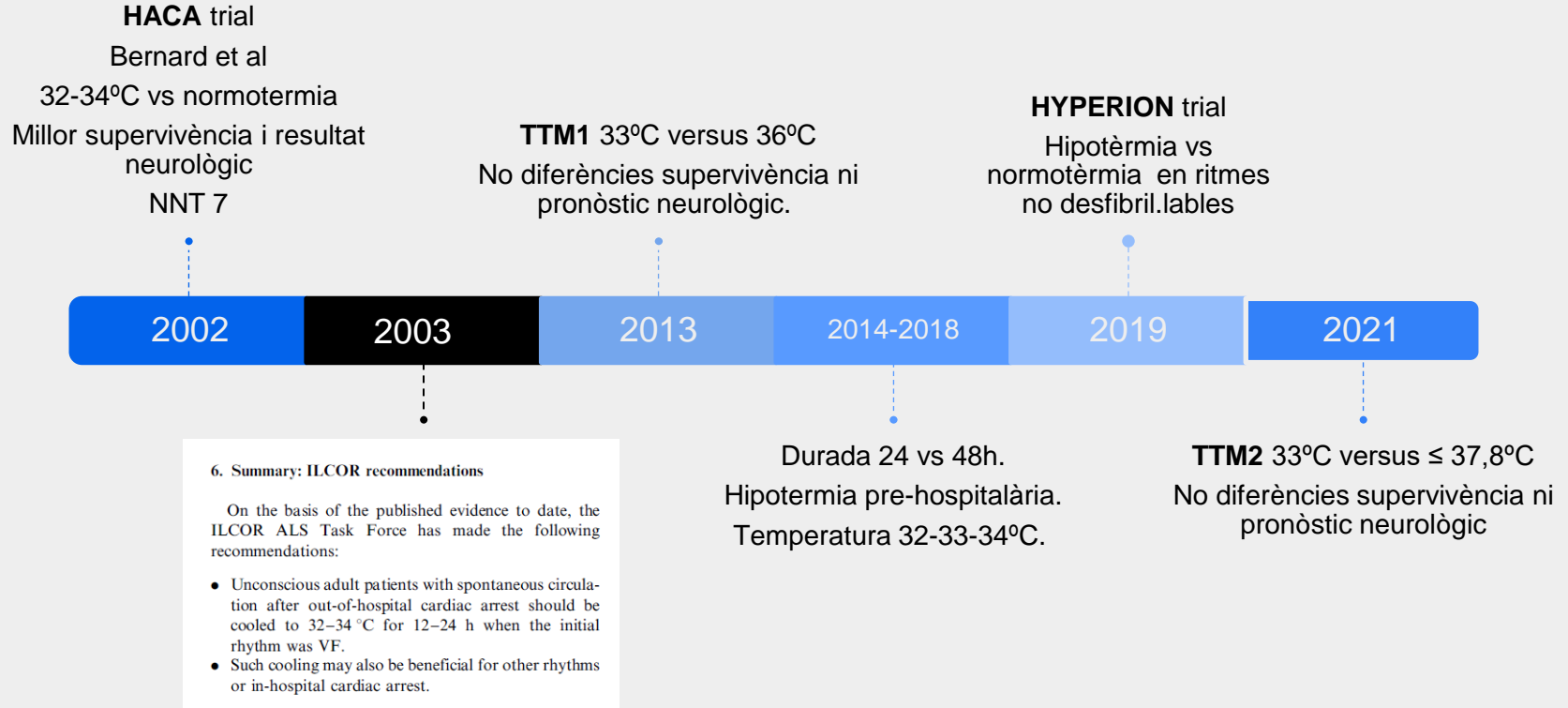
El llarg camí de la hipotèrmia



El llarg camí de la hipotèrmia: període 2003-2013



El llarg camí de la hipotèrmia



Principals estudis hipotèrmia terapèutica en aturada cardíaca

Estudi	Pacients	Any	Població	Ritme	
HACA	275	2002	ACEH	FV	
Bernard et al	77	2002	ACEH	FV	
RICH trial	234	2010	ACEH	FV	
TTM trial	939	2013	ACEH	Causa cardíaca	28%
Kim et al.	1359	2014	ACEH	FV/Ritme no desfibril.lable	
ICEREA trial	400	2015	ACEH	Causa cardíaca	41%
Kirkegaard et al.	355	2017	ACEH	Causa cardíaca	13%
FROST-I trial	150	2018	ACEH presenciada	Ritme desfibril.lable	
HYPERION trial	581	2019	ACEH/ACIH	Ritme no desfibril.lable	100%
TTM 2	1850	2021	ACEH	FV/Ritme no desfibril.lable	21%

Hyperion Trial

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm

J.-B. Lascarrou, H. Merdji, A. Le Gouge, G. Colin, G. Grillet, P. Girardie, E. Coupez, P.-F. Dequin, A. Cariou, T. Boulain, N. Brule, J.-P. Frat, P. Asfar, N. Pichon, M. Landais, G. Plantefeve, J.-P. Quenot, J.-C. Chakarian, M. Sirodot, S. Legriël, J. Letheulle, D. Thevenin, A. Desachy, A. Delahaye, V. Botoc, S. Vimeux, F. Martino, B. Giraudeau, and J. Reignier, for the CRICS-TRIGGERSEP Group*

N Engl J Med 2019;381:2327-37



Disseny

Obert, randomitzat, controlat.

25 UCIs França.

Gener 2014-Gener 2018.



Pacients/tractament

581 pacients recuperats
OHCA/ IHCA amb ritme no
desfibril.lable.

TTM 33° vs 37°C



Objectius

Supervivència als 90 dies
amb CPC 1-2.

Mortalitat. Seguretat.

Hyperion trial: Caractéristiques basales

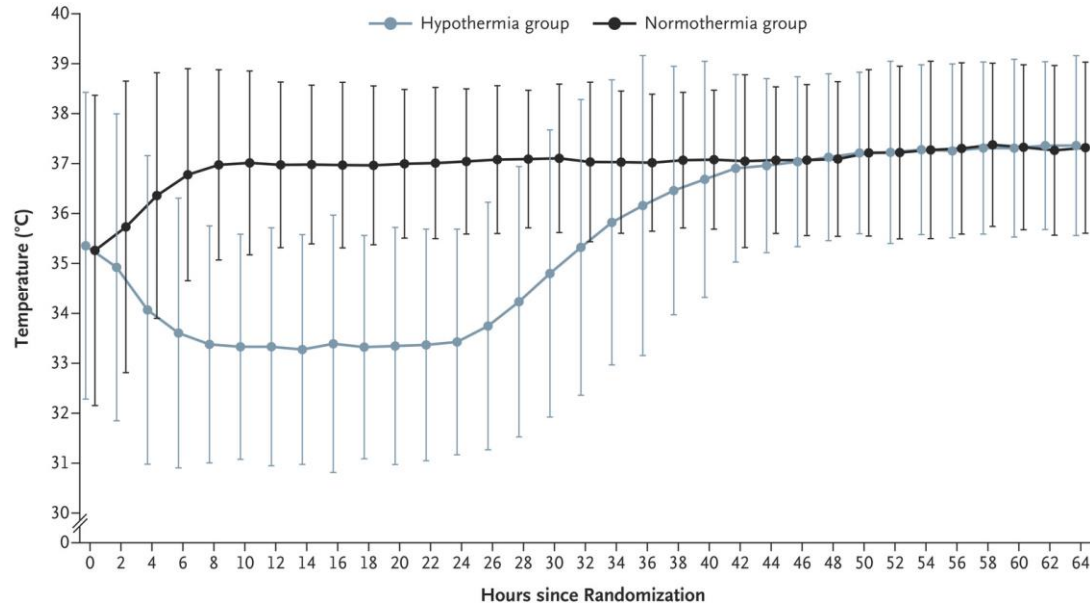
Table 1. Baseline Characteristics of the Patients in the Groups Treated with Moderate Therapeutic Hypothermia (33°C) or Targeted Normothermia (37°C).^{*,‡}

Characteristic	Hypothermia (N=284)		Normothermia (N=297)
Age — yr			
Median	67.1	↔	67.2
Interquartile range	56.9–76.3		57.8–76.1
Male sex — no. (%)	185 (65.1)	↔	188 (63.3)
Charlson comorbidity index [†]			
Median	4.0	↔	4.0
Interquartile range	2.0–6.0		2.0–6.0
Chronic heart disease — no. (%)	162 (57.0)		180 (60.6)
Chronic pulmonary disease — no. (%)	97 (34.2)	↔	107 (36.0)
Location at cardiac arrest — no. (%)			
Place of residence	138 (48.6)		157 (52.9)
Public place	73 (25.7)		54 (18.2)
Hospital	73 (25.7)	←	86 (29.0)
Bystander-witnessed cardiac arrest — no. (%)	274 (96.5)	←	273 (91.9)
Bystander-performed CPR — no. (%)	200 (70.4)	↔	207 (69.7)
First monitored rhythm — no. (%)			
Asystole	221 (77.8)		241 (81.1)
Pulseless electrical activity	33 (11.6)		36 (12.1)
Unknown, not shocked	30 (10.6)		20 (6.7)

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients in the Groups Treated with Moderate Therapeutic Hypothermia (33°C) or Targeted Normothermia (37°C).^{*,‡}

Characteristic	Hypothermia (N=284)		Normothermia (N=297)
Cause of cardiac arrest — no. (%)			
Asphyxia	158 (55.6)	↔	162 (54.5)
Cardiac cause	79 (27.8)	↔	79 (26.6)
Anaphylaxis	4 (1.4)		5 (1.7)
Neurologic cause	7 (2.5)		6 (2.0)
Pulmonary embolism	10 (3.5)		12 (4.0)
Other medical cause	20 (7.0)		22 (7.4)
Trauma	1 (0.4)		2 (0.7)
Drug poisoning	1 (0.4)		7 (2.4)
Drowning	4 (1.4)		2 (0.7)
Glasgow Coma Scale score at enrollment [‡]			
Median	3.0		3.0
Interquartile range	3.0–3.0		3.0–3.0
Circulatory shock — no. (%) [§]	159 (56.0)		180 (60.6)
Duration from cardiac arrest to randomization — min			
Median	232.5	↔	219.0
Interquartile range	178.0–276.5		170.0–266.0

Hyperion Trial: Temperatura mitjana durant TTM

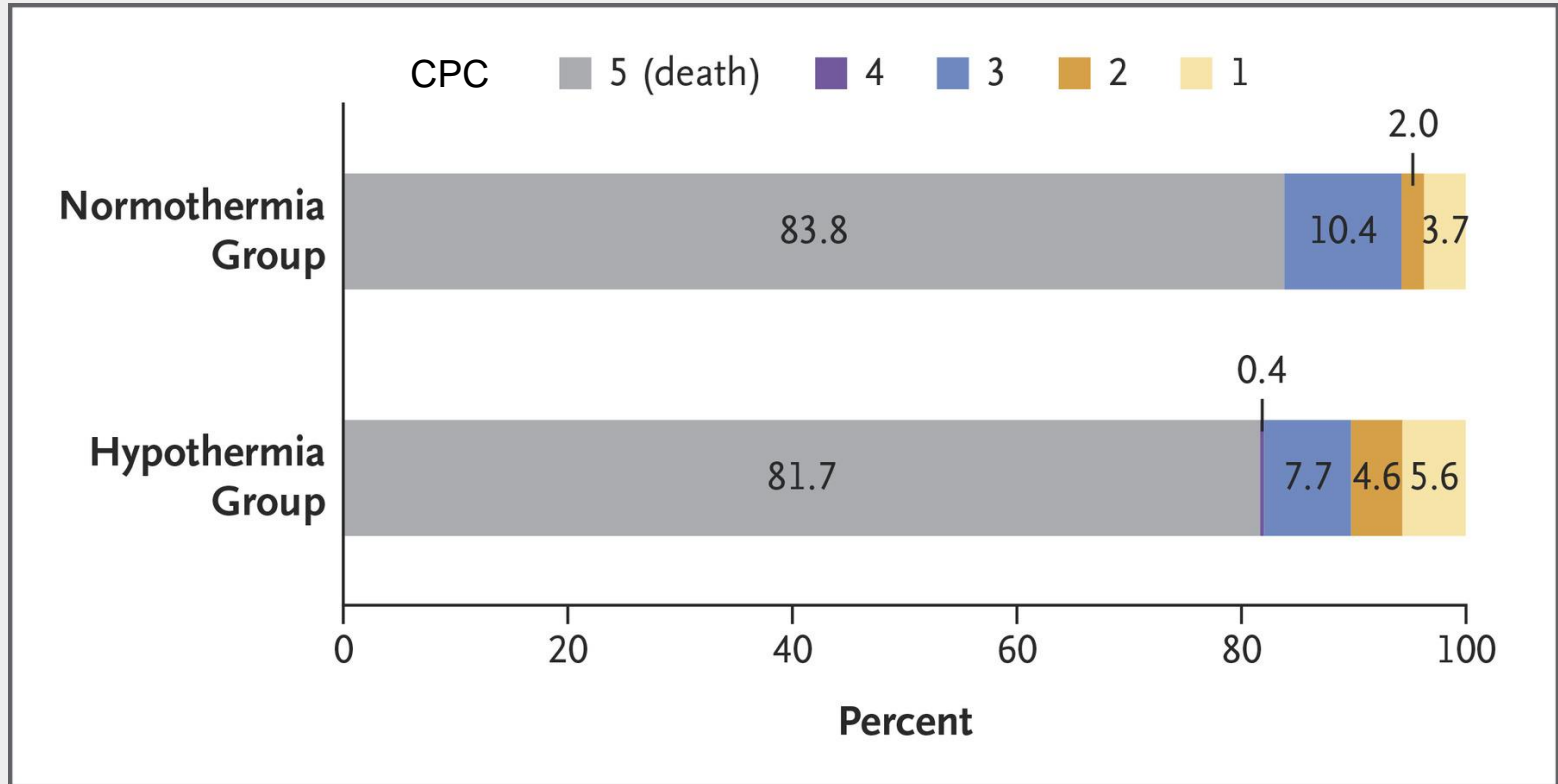


No. at Risk

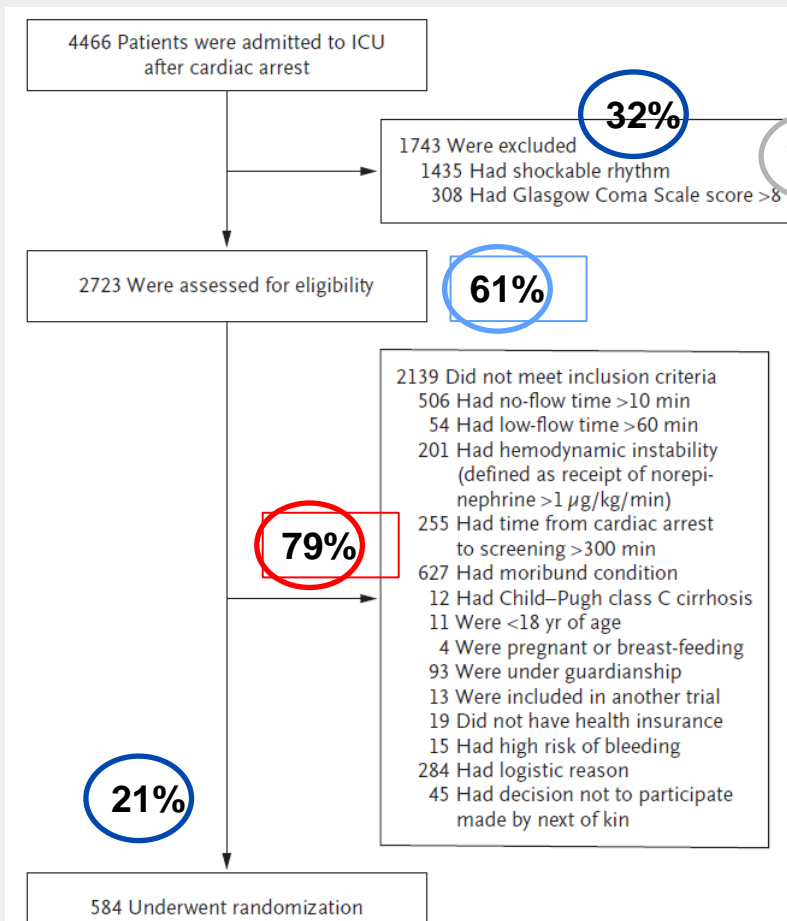
Hypothermia group	253	256	267	264	263	266	265	251	254	248	246	244	244	240	243	236	242	232	233	231	224	224	214	218	211	205	205	201	205	198	194	190	184
Normothermia group	271	274	269	273	273	268	265	266	262	262	256	250	256	252	249	242	241	241	231	231	230	227	215	216	209	200	203	186	194	183	185	185	187

Hyperion Trial: CPC als 90 dies

5,7% vs 10,2%, $p=0,04$



Hyperion Trial: Screening dels pacients



19% Situació terminal
18% No-flow time > 10 min
9% Temps fins screening > 300 min
7% NA $> 1 \text{ ugr}/\text{Kg}/\text{min}$

RESEARCH

Open Access

Insights from patients screened but not randomised in the HYPERION trial



Millor pronòstic funcional dels pacients exclosos que dels inclosos en el HYPERION
14% vs 7,9%

Table 1 Number (percentage) of patients with TTM, survival to ICU discharge, and good neurological outcomes (Cerebral Performance Category score 1 or 2) according to presence of non-inclusion criteria for the HYPERION trial in patients comatose after cardiac arrest in non-shockable rhythm, due to any cause

Characteristics	TTM	ICU survival	Good neurological outcome at ICU discharge ^a	Good neurological outcome on day 90 ^a
No-flow > 10 min (n = 234)	76/234 (32.5%)	10/234 (4.3%)	5/233 (2.1%)	5/233 (2.1%)
Low-flow > 60 min (n = 35)	7/35 (20.0%)	2/35 (5.7%)	1/35 (2.8%)	1/35 (2.8%)
Haemodynamic instability (defined as norepinephrine > 1 µg/kg/min) (n = 120)	23/120 (19.2%)	21/120 (17.5%)	16/120 (13.3%)	16/120 (13%)
Time from cardiac arrest to screening > 300 min (n = 141)	26/140 (18.6%)	48/141 (34.0%)	33/140 (23.6%)	32/140 (22.8%)
Moribund (n = 291)	76/291 (26.1%)	10/289 (3.4%)	9/289 (3.1%)	9/289 (3.1%)
Cirrhosis Child–Pugh C (n = 7)	3/7 (42.8%)	2/7 (28.6%)	1/6 (16.6%)	1/6 (16.6%)
Pregnant or breastfeeding (n = 1)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Inclusion in another study (n = 3)	2/3 (66.6%)	1/3 (33.3%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)
High risk of bleeding (n = 5)	2/5 (40.0%)	1/5 (20.0%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)
Logistical reason ^b (n = 307)	126/305 (41.3%)	112/307 (36.5%)	97/303 (32.0%)	93/299 (31.1%)

TTM versus no TTM
18,5% vs 11,9%,
p=0.003

Hyperion Trial

FORTALESES

- ❑ Nombre de pacients, multicèntric, cec per la valoració de resultats.
- ❑ Població ben definida.
- ❑ Característiques basals semblants entre grups.
- ❑ Pocs pacients perduts en el seguiment.
- ❑ Protocols ben descrits i reproduïbles.
- ❑ Objectius clarament definits i rellevants.
- ❑ Utilització d'escala validada (CPC score) per valoració de la funció neurològica.

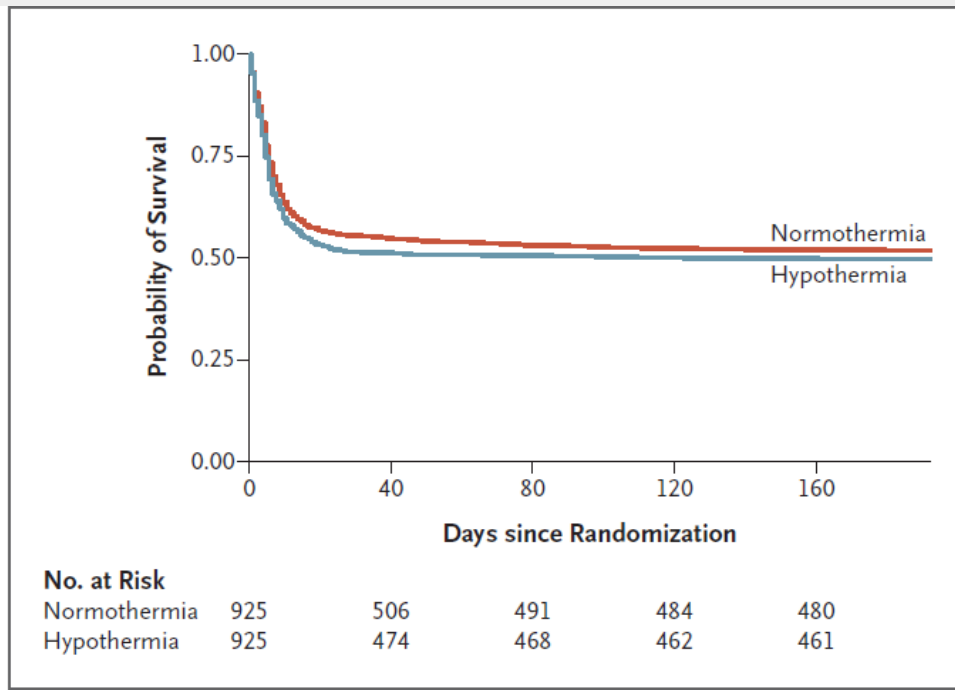
LIMITACIONS

- ❑ Més % d'hipertèrmia en el grup de normotèrmia (37°C)
- ❑ Menys temps de control de temperatura en el grup de normotèrmia (48h versus 56-64h)
- ❑ Variabilitat de mètodes de refredament
- ❑ Un únic país
- ❑ Valoració neurològica telefònica
- ❑ Índex de fragilitat de 1 (el canvi en els resultats d'un sol pacient faria que la diferència entre grups no fós significativa)

03



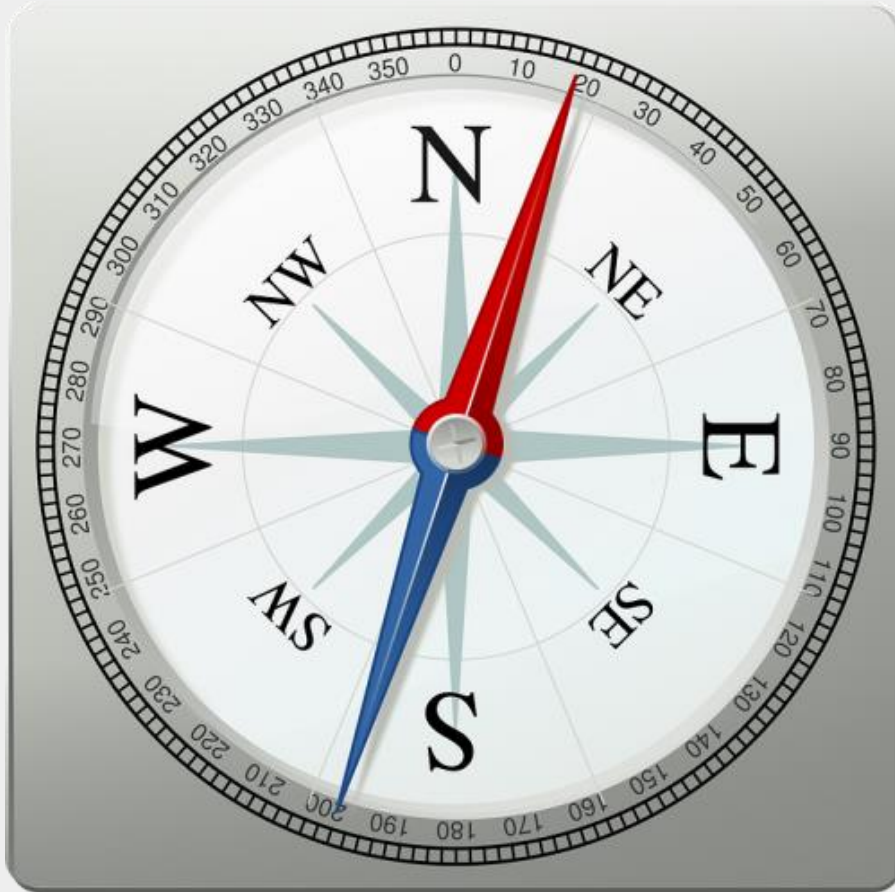
TTM 2: I ara què ?



TTM2

- Multicèntric
- TTM 33°C vs $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$
- N 1861
- OHCA causa cardíaca o ?
- Edat 64 ± 13
- 72% Ritme desfibril.lable
- 82% RCP per testimoni
- 28% xoc
- 41% STEMI
- pH $7,2 \pm 0,3$
- Lactat $5,9 \pm 4,4$
- Mortalitat 6 mesos 50%

Dakienwicz J et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-Of-Hospital Cardiac Arrest. NEJM 2021;384:2283-94.



04



**Perspectives
futures
i conclusions**

Perspectives futures

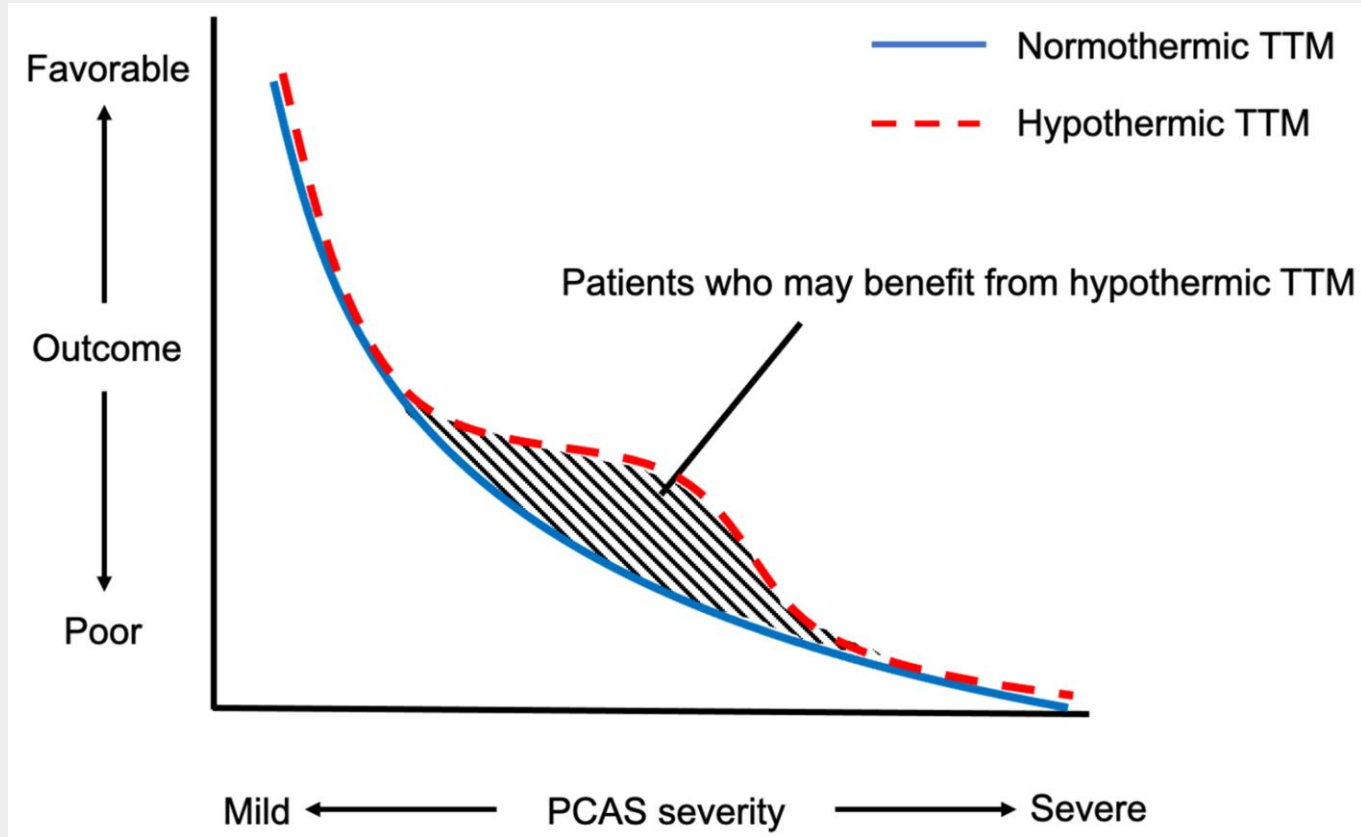
	Intervention	Primary outcome	Planned enrolment
Intra-arrest	Ketamine or morphine	Prehospital, blinded, randomised, placebo-controlled trial to find out if intra-arrest ketamine or morphine improves survival and neurological outcome in adults following OHCA (NCT04009759)	2100
Immediately after ROSC	Optimised partial pressure of oxygen	Multicentre RCT to find out whether reducing oxygen administration to target an oxygen saturation of 90–94%, compared with 98–100%, as soon as possible following successful resuscitation from OHCA improves outcome at hospital discharge (NCT03138005)	1416
ICU after ROSC	Optimising TTM	Multicentre, randomised, adaptive allocation clinical trial to find out if increasing durations of induced hypothermia are associated with an increasing rate of good neurological outcomes and to identify the optimal duration of induced hypothermia for neuroprotection in comatose survivors of cardiac arrest (NCT04217551)	1800
ICU after ROSC	Xenon	To evaluate whether there is a difference in functional outcome with 50% xenon and oxygen during TTM compared with similar oxygen content in air during TTM in comatose patients with sustained ROSC within 30 min after OHCA (NCT03176186)	1436
ICU after ROSC	Optimised partial pressure of oxygen and blood pressure	Multicentre, randomised trial in 2 × 2 factorial design allocating comatose OHCA patients to one of two target blood pressures (double blind) and restrictive versus liberal oxygenation (open label) with blinded outcome evaluation (NCT03141099)	800
ICU after ROSC	Optimised partial pressure of carbon dioxide	Multicentre RCT in patients resuscitated after cardiac arrest. This trial will find out whether targeted therapeutic mild hypercapnia applied during the first 24 h of mechanical ventilation in the ICU improves neurological outcome at 6 months compared with standard care (targeted normocapnia; NCT03114033)	1700
Rehabilitation	Computer-assisted self-training	Randomised, open label trial comparing computer-assisted self-training versus unspecific training in patients after stroke or cardiac arrest, or in people with Parkinson's disease, to improve executive function (NCT04229056)	600

ICU=intensive care unit. OHCA=out-of-hospital cardiac arrest. RCT=randomised controlled trial. ROSC=return of spontaneous circulation. TTM=targeted temperature management.

Table: Current trials of therapies to reduce brain injury after resuscitation

Influence of Cooling Duration on Efficacy in Cardiac Arrest Patients (ICECAP)

Cal trobar els pacients que més és podrien beneficiar



En els ritmes no desfibril.lables: No a la profecia autocomplerta



Biaix cognitiu pel qual, segons les expectatives que tenim sobre la probabilitat de que un fet determinat es produxi, realitzem determinades accions que afavoreixen la ocurrencia del mateix.

Reflexions finals

De la mà de la hipotèrmia han arribat altres millores en l'atenció a l'aturada cardíaca

En el 75-80% dels casos el primer ritme detectat es un ritme no desfibril·lable. El pronòstic d'aquests pacients es molt dolent.

Les evidències científiques sobre hipotèrmia en ritmes no desfibril·lables són escasses i conflictives.

L'estudi Hyperion mostra benefici en la supervivència amb bon pronòstic neurològic però amb poca robustesa.

Dels resultats dels estudis TTM 1 i TTM 2 es conclou que, en aquesta població, el control de temperatura a 33°C versus 36°C o < 37,8°C no es perjudicial però tampoc aporta beneficis.

El control de temperatura s'ha de realitzar amb sistemes de servo control.

Calen estudis per determinar el subgrup de pacients que més es pot beneficiar de la hipotèrmia, probablement els de severitat intermitja (Scores ?)

Un exemple afortunat

El día en que Joan Rius volvió a nacer en una acera gracias a los Mossos de Reus

Sufrió un paro cardíaco y la actuación de los agentes le salvó la vida. Pasó más de dos meses en el hospital y ha logrado recuperarse. Ese día paseaba con su mujer cuando se le paró el corazón y se desplomó en plena calle fracturándose también la mandíbula

Francesc Gras

22/07/2017 16:54 | Actualizado a 31/01/2018 17:26

Joan Rius Vilalta asegura que recordará el 2017 como el año en el que volvió a nacer. Una parada cardíaca a punto estuvo de acabar con su vida y le obligó a pasar más de dos meses entre el **Hospital Joan XXIII** y el **Sant Joan**. Ahora, siete meses después de lo ocurrido, quiere hacer pública su historia para agradecer a todas las personas que le han ayudado y la atención recibida. Pero de forma especial a los agentes de los **Mossos d'Esquadra de Reus** que le atendieron *in situ* en la calle y le salvaron la vida.

