

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Primer ensayo clínico en niños sobre la hipotermia como tratamiento de la parada cardiaca extrahospitalaria

Pérez-Moneo Agapito B<sup>1</sup>, Rivas Fernández MA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Infanta Leonor. Madrid (España).

<sup>2</sup>Unidad de Consulta externa Pediátrica. Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés, Barcelona (España).

Correspondencia: Begoña Pérez-Moneo Agapito, [begopma@gmail.com](mailto:begopma@gmail.com)

---

**Palabras clave en inglés:** out-of-hospital cardiac arrest; hypothermia; infant; survival; randomized controlled trial.

**Palabras clave en español:** paro cardiaco extrahospitalario; hipotermia; niños; supervivencia; ensayo clínico.

**Fecha de recepción:** 14 de octubre de 2015 • **Fecha de aceptación:** 22 de octubre de 2015

**Fecha de publicación del artículo:** 4 de noviembre de 2015

---

Evid Pediatr. 2015;11:63.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Pérez-Moneo Agapito B, Rivas Fernández MA. Primer ensayo clínico en niños sobre la hipotermia como tratamiento de la parada cardiaca extrahospitalaria. Evid Pediatr. 2015;11:63.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

---

Este artículo está disponible en: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11:63](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11:63)

©2005-15 • ISSN: 1885-7388

# Primer ensayo clínico en niños sobre la hipotermia como tratamiento de la parada cardíaca extrahospitalaria

Pérez-Moneo Agapito B<sup>1</sup>, Rivas Fernández MA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Infanta Leonor. Madrid (España).

<sup>2</sup>Unidad de Consulta externa Pediátrica. Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés, Barcelona (España).

Correspondencia: Begoña Pérez-Moneo Agapito, begopma@gmail.com

**Artículo original:** Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. THAPCA trial investigators. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med.* 2015;372:1898-908.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** en los niños en coma que sobrevivieron a una parada cardíaca fuera del hospital la hipotermia –en comparación con normotermia– no confirió un beneficio significativo, en términos de supervivencia con buen resultado neurológico tras 12 meses.

**Comentario de los revisores:** pese a que los resultados a favor del uso de hipotermia no son estadísticamente significativos, sí se observa una tendencia a sobrevivir sin secuelas neurológicas un 8% superior en el grupo de los pacientes que fueron tratados con hipotermia, dato que, en ausencia de efectos secundarios para los demás, y al tratarse de una técnica de fácil implementación y sin costes, consideramos relevante. Aunque ciertamente quedan lagunas por concretar, tales como si evitar activamente la fiebre puede ser el principal factor protector o si habría que aplicar los protocolos de hipotermia de diferente manera (por ejemplo, con *cool cap* como en los recién nacidos asfícticos) para obtener mejores resultados, pensamos que esta novedosa técnica en modo alguno debería caer en el olvido.

**Palabras clave:** paro cardíaco extrahospitalario; hipotermia; niños; supervivencia; ensayo clínico.

## First clinical trial about therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children

**Authors' conclusions:** therapeutic hypothermia in comatose children who survived an out-of-hospital cardiac arrest – compared with normothermia – didn't confer a significant benefit in terms of survival with good neurological outcome at 12 months.

**Reviewers' commentary:** there were no statistic differences between therapeutic hypothermia or normothermia in any outcome, but it's clinically relevant that 1 of 13 patients in the hypothermia group has a positive outcome, without any of the adverse effects seen in the other 12. There are issues for future research, as if active control of fever could be the principal protector factor; or if hypothermia should be administered in some other way (with cool caps as in newborns, for example).

**Key words:** out-of-hospital cardiac arrest; hypothermia; infant; survival; randomized controlled trial.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** investigar la eficacia de la hipotermia terapéutica (HT) para mejorar la supervivencia y el resultado neuroconductual de los niños tras una parada cardíaca (PC) ocurrida fuera de un hospital.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado (ECA) simple ciego, en fase III.

**Emplazamiento:** red de 38 Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos de EE. UU. y Canadá, centralizada en la Universidad de Utah.

**Población de estudio:** 295 niños con una mediana de edad de dos años (rango intercuartil entre cuatro meses y diez años) que siguieran en coma después de una PC fuera del hospital y que hubieran precisado compresiones torácicas durante al menos dos minutos y posterior ventilación mecánica. Se excluyó aquellos con imposibilidad para ser aleatorizados durante las seis primeras horas, PC por causas traumáticas o Glasgow (subescala de respuesta motora)  $\geq 5$ .

**Intervención:** se aleatorizó en proporción 1:1 mediante asignación de bloques estratificados por centro y edad. La intervención duró 120 h.

Los 155 participantes del grupo intervención (GI) se asignaron a HT y se mantuvieron con mantas térmicas a una temperatura central monitorizada de 33,0°C (rango, 32,0-34,0) durante 48 horas, que posteriormente se elevó a 36,8°C (rango: 36,0-37,5) hasta completar las 120 horas. El grupo control (GC) n=140 de normotermia terapéutica (NT) recibió cuidados idénticos excepto en la temperatura central, que fue 36,8°C (rango, 36,0-37,5) a lo largo de todo el estudio.

**Medición del resultado:** la variable principal fue el índice de supervivencia con buen resultado neuroconductual a los 12 meses de seguimiento. Se utilizó la escala Vineland Adaptive segunda edición (VABS-II), que engloba ítems sobre habilidades cotidianas, funcionales, motoras, comunicación verbal y sociabilización. Fue recogida telefónicamente por un entrevistador cegado al tratamiento, definiéndose como puntuación estándar un resultado  $\geq 70$  para la edad corregida.

Para el estudio de asociación entre las variables se usaron las pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel y de Mann-Whitney estratificadas para la edad. Como variables secundarias se determinaron datos de seguridad entre los pacientes que sobrevivieron más de un año.

**Resultados:** las características basales de ambos grupos fueron comparables. Hubo 25 pacientes (GI n=13, GC n=12) cuya puntuación de VABS-II antes del PC fue  $< 70$  (cuestionario recogido a las 24 h postaleatorización), por lo que no se incluyeron en el análisis de eficacia. Además, a los 12 meses se produjeron pérdidas de seguimiento en cuatro pacientes de cada grupo y dos supervivientes no aceptaron responder al VABS-II por lo que finalmente se analizaron un total de 260 pacientes.

La proporción de supervivientes con puntuación VABS-II de 70 o más a los 12 meses no mostró diferencia significativa entre los dos grupos (GI 20% frente a 12% GC); probabilidad relativa 1,54 (intervalo de confianza del 95% [IC 95] entre 0,86 y 2,76). Tampoco hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días (GI 57% frente a GC 67%) ni en la supervivencia tras 12 meses (GI 38% frente a GC 29%); probabilidad relativa 1,29 [IC 95: 0,93 a 1,79]. Ambos grupos tuvieron una incidencia similar de infecciones, arritmias graves, así como en uso de productos sanguíneos.

**Conclusión:** en los niños en coma que sobrevivieron a una PC fuera del hospital la HT —en comparación con la NT— no confirió un beneficio significativo, en términos de supervivencia con buen resultado neurológico tras 12 meses.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** fondos federales y premios de investigación.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la evolución neurológica en niños con PC extrahospitalaria es mala. En el año 2002 se publicó un estudio acerca del uso de la HT para mejorar el pronóstico neurológico a largo plazo en adultos con un evento similar<sup>1</sup>. Desde entonces se ha venido valorando su utilidad con resultados contradictorios: en niños con traumatismo craneal grave parece contraproducente<sup>2</sup>, en recién nacidos con asfixia, útil<sup>3</sup>. Queda justificado hacer un estudio para establecer su uso en la edad pediátrica, dado que los últimos trabajos en adultos también resultan controvertidos<sup>4</sup>.

**Validez:** la población está bien definida, los criterios de exclusión son claros y en todos los pacientes se obtuvo consentimiento informado. Las dos opciones terapéuticas se describen claramente. Los objetivos están definidos. Los pacientes fueron bien aleatorizados y la secuencia se ocultó adecuadamente. El tratamiento, por sus características, solo pudo ser enmascarado para el personal que recogió la encuesta. Se realizó seguimiento completo en n=260, siendo las pérdidas inferiores al 20% y equitativas en los dos grupos. El análisis fue por protocolo y por intención de tratar modificado. El análisis de sensibilidad no fue desfavorable. Los grupos parecen homogéneos tanto en la causa del PC como en el resto de variables, aunque el GI muestra tendencia a contener pacientes de mayor edad. Hubo resultados sobre seguridad que se evaluaron solo entre los supervivientes y no garantizan la comparabilidad proporcionada por la asignación al azar.

**Importancia clínica:** la proporción de supervivientes con buena evolución neurológica tras un año de la PC fue de un 20 y un 12% respectivamente para HT y NT, lo que supone una reducción absoluta de riesgo (RAR) del 8%, con una probabilidad relativa de 1,54 (IC 95: 0,86 a 2,76). Tampoco hay cambios estadísticamente significativos en la puntuación VABS-II preposparada ni en el porcentaje de supervivientes entre los dos grupos. Esta tendencia es compatible con hallazgos en modelos animales que reportan fuerte asociación de fiebre con peores resultados neurológicos<sup>5</sup>. Quizá estudios de mayor tamaño muestral ayudarían a clarificar los resultados, dado que sí parece detectarse un efecto beneficioso (aunque no significativo) a favor de la HT.

Estos resultados concuerdan con trabajos presentados recientemente en adultos, con valores de riesgo relativo (RR) muy cercanos a uno (tanto a favor como en contra), pero las diferencias en la etiología y la fisiopatología del PC impiden extrapolar los resultados.

**Aplicabilidad:** pese a que los resultados a favor del uso de hipotermia no son estadísticamente significativos, sí podría ser relevante que la tendencia a sobrevivir sin secuelas neurológicas sea un 8% superior en el grupo de los pacientes que fueron tratados con hipotermia.

Se debe tener muy presente que se trata de una técnica de fácil implementación y sin costes, con ausencia de efectos

adversos, que en otros grupos etarios funciona y el efecto que se evalúa es la supervivencia sin daño en el neurodesarrollo.

Cierto que quedan lagunas, tales como si evitar activamente la fiebre puede ser el principal factor protector, si la duración de la HT es la adecuada pues las 48 horas fueron basadas en la hipótesis de un consenso de expertos, o si habría que aplicar los protocolos de hipotermia de diferente manera (por ejemplo con *cool cap*, como en los recién nacidos asfícticos) para obtener mejores resultados, pero aún así pensamos que esta novedosa técnica merece una nueva oportunidad.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The hypothermia after cardiac arrest study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurological outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346:557.
2. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, Hébert PC, Barnes MA, Bohn DJ, *et al.* Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med.* 2008;358:2447.
3. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, *et al.* Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med.* 2014; 371:140.
4. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, *et al.* Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369:2197.
5. Dietrich WD, Bramlett HM. Hyperthermia and central nervous system injury. *Prog Brain Res.* 2007;162:201-17.