

Special Issue!



Now accepted in MEDLINE

JOURNAL OF Veterinary Emergency AND Critical Care

Volume 22 • Supplement 1 • XXXXXXXX 2012

Reassessment Campaign on Veterinary Resuscitation

Evidence and Knowledge Gap Analysis on Veterinary CPR



THE OFFICIAL JOURNAL OF:
Veterinary Emergency & Critical Care Society
American College of Veterinary Emergency & Critical Care
European Veterinary Emergency & Critical Care Society



<http://wileyonlinelibrary.com/journal/vec>

<http://wileyonlinelibrary.com/journal/vec>



RECOVER análisis de la evidencia y de las lagunas del conocimiento en CPR veterinario.

Parte 4. Soporte de vida avanzado

Elizabeth A. Rozanski, DVM,DACVECC, DACVIM; John E. Rush, DVM,MS, DACVIM, DACVECC; Gareth J. Buckley,MA VetMB, DACVECC; Daniel J. Fletcher, PhD, DVM,DACVECC; Manuel Boller, Dr. Med vet., MTR, DACVECC y los autores de las hojas de trabajo en Soporte de Vida Avanzado de RECOVER.

Resumen

Objetivo- Evaluar sistemáticamente la evidencia del efecto de las técnicas de soporte de vida avanzadas sobre la evolución en la resucitación cardiopulmonar (CPR) y delimitar las lagunas del conocimiento.

Diseño – Estandarizar, evaluar sistemáticamente la literatura, categorización de artículos relevantes de acuerdo a su calidad y nivel de evidencia y desarrollo de un consenso en las conclusiones para la aplicación de los conceptos en la práctica clínica.

Lugar – Academia, clínicas de referencia y clínicas generales.

Resultados- Dieciséis preguntas de población, intervención, grupo de control y resultados fueron evaluadas para determinar si pueden hacerse recomendaciones con respecto a la terapia con medicamentos, incluyendo vasopresores, vagolíticos, corticosteroides, agentes de reversión, terapia buffer y corrección de los desórdenes electrolíticos. También se investigaron las estrategias de desfibrilación eléctricas así como otras intervenciones avanzadas tales como CPR a tórax abierto, aparatos para el aumento de la resistencia y consideraciones especiales respecto al paro cardiopulmonar (CPA) por anestesia.

Conclusiones- Existe una fuerte evidencia que apoya el uso de la dosis estándar de epinefrina (0.01 mg/kg) en CPR así como la desfibrilación eléctrica temprana en animales experimentando CPA debido a fibrilación ventricular o por taquicardia ventricular de pulso ausente, preferentemente utilizando un desfibrilador bifásico. Para CPA debido a ciertas causas y con la disponibilidad de soporte post cardiaco avanzado, se prefiere el CPR a tórax abierto. Se identificaron lagunas del conocimiento mayúsculas con respecto a las terapias farmacológicas y otras terapias avanzadas, y se recomiendan mas estudios para contestar estas preguntas de manera sistemática.

(j Vet Emerg Crit Care 2012;22(S1): 44-64) doi:10.1111/j.1476-4431.2012.00755.x

Palabras clave: paro cardiaco, CPR, desfibrilación, epinefrina, evidencia

Abreviaturas

ALS soporte de vida avanzado

BLS soporte de vida básico

BP bifásico

CPA paro cardiopulmonar

CPP	presión de perfusión coronaria
CPR	resucitación cardiopulmonar
IT	intratraqueal
ITD	aparato para el aumento de la resistencia
LOE	nivel de evidencia
MP	monofásico
PEA	actividad eléctrica sin pulso
PICO	población, intervención, grupo control, resultado
RECOVER	Campaña de Revaluación en Resucitación Veterinaria
ROSC	retorno de la circulación espontánea
VF	fibrilación ventricular
VT	taquicardia ventricular

Introducción

El control de vida avanzado (ALS) se define como el aspecto dentro de la resucitación cardiopulmonar (CPR) que se realiza después de que se haya iniciado el soporte de vida básico (BLS). El BLS incluye la intubación, ventilación y compresiones torácicas, mientras que el ALS incluye la terapia con vasopresores, inotrópicos positivos, anticolinérgicos, corrección de disturbios electrolíticos, déficits de volumen, anemia severa y desfibrilación. Si el BLS y el ALS se realizan con prontitud la tasa de inicio de retorno de la circulación espontánea (ROSC) pueden ser tan alta como del 50% en perros y gatos.¹

El tema de ALS de RECOVER fue diseñado para evaluar la evidencia científica para la terapia farmacológica, soporte del volumen intravascular y las técnicas de desfibrilación que pueden emplearse durante el CPR en perros y gatos. Una gran cantidad de temas en ALS han sido evaluados extensamente en animales de experimentación y en ensayos humanos. Subsecuentemente, el tema de ALS contiene muchas intervenciones que pueden ser abordadas desde una perspectiva basada en evidencias. Así pues el tema de ALS es instrumental al describir la importancia potencial de los fármacos, desfibrilación y otras intervenciones que pueden afectar la evolución del CPR. Las recomendaciones de ALS pueden ser controversiales ya que las conclusiones de los estudios experimentales a veces no han sido confirmadas en ensayos clínicos subsecuentes. Por ejemplo, la administración de dosis altas de epinefrina resulta en mejoramiento en la evolución en ciertos modelos experimentales de CPR; sin embargo, en ensayos clínicos de personas con CPA estos beneficios no fueron notados. En consecuencia, la relevancia clínica de un beneficio fisiológico demostrado durante una intervención de CPR, como la habilidad para aumentar la presión sanguínea, alterar el flujo sanguíneo al miocardio o mejorar la oxigenación de los tejidos puede adecuarse solamente en ensayos clínicos formales en la especie objetivo. Debido a que todas las medidas de ALS utilizadas durante el CPR tienen riesgos teóricos y beneficios potenciales está claro que si no se logra el ROSC la muerte es segura.

Algunas preguntas relevantes específicas que fueron consideradas dentro del tema de ALS incluyeron tratamiento de la asístole, actividad eléctrica sin pulso (PEA) y fibrilación ventricular (VF) y medicamentos vaso y cardio activos, así como terapia de fluidos, oxigenación y otros tratamientos

para desórdenes electrolíticos que se encuentran presentes en el momento del paro o que se fueron presentando durante el CPR. Un gran número de preguntas de interés fueron contestadas en el tema de ALS y de las cuales se juzgaron ser las más importantes la dosis de epinefrina, técnica de desfibrilación y el uso apropiado de técnicas auxiliares de sostén, las cuales fueron seleccionadas para su revisión formal dentro de la literatura disponible. Las recomendaciones claves en ALS para CPR en perros y gatos por declaración de consenso son las siguientes:

- La dosis estándar de epinefrina (0.01 mg/kg IV) es la dosis preferida para CPR;
- Se justifica la rápida desfibrilación en animales con progresión hacia VT sin presencia de pulso o VF; de preferencia utilizando un desfibrilador bifásico (BP);
- Después de la desfibrilación deberá seguir un ciclo de CPR en VT o VF cuando no haya habido testigos y en ausencia de pulso.
- El CPR a tórax abierto deberá considerarse en algunos casos en los que haya acceso a cuidado postcardiaco.
- Se recomienda la reversión de los agentes anestésicos y la corrección de los desórdenes ácido-base y electrolíticos.

Este reporte se enfoca en las 16 preguntas en ALS específicas a la población, intervención, grupo de control y evolución (pregunta PICO) con un resumen de la evidencia y las conclusiones en las recomendaciones de tratamiento.

Terapia vasopresora y vagolítica

La terapia farmacológica más ampliamente utilizada para CPA veterinario es el uso de agentes vasopresores y vagolíticos.² Un aspecto crucial en el restablecimiento de la función miocárdica es mejorar la presión de perfusión coronaria (CPP), definida como la diferencia entre las presiones diastólica (ej, descompresiva) aórtica y atrial derecha. Los vasopresores son cruciales en aumentar la presión aórtica mediante el incremento de la resistencia vascular periférica y dirigir una mayor cantidad del volumen intravascular hacia la circulación central, aunque existe un debate en cuanto a cual es el vasopresor adecuado y su dosis. Los efectos inotrópicos y cronotrópicos de algunos vasopresores (catecolaminas) es probable que sean menos cruciales y pueden ser dañinos para tratar el CPA debido a que aumenta la demanda de oxígeno del miocardio, exacerbando la isquemia del miocardio, y predisponiendo a la presencia de arritmias ya que se haya alcanzado el ROSC.³ La terapia vagolítica, en específico la atropina, se ha propuesto en algunos casos específicos para contrarrestar el tono vagal elevado que puede traer como consecuencia bradicardia o paro sinusal. Se investigaron tres preguntas PICO involucrando la terapia con vasopresores y vagolíticos.

Dosis de epinefrina y sincronización (ALS01)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardiaco (P) el uso de alguna dosificación específica alternativa de epinefrina(I) en comparación con las recomendaciones estándar (0.01 mg/kg IV q 3-5 minutos) (C)mejora el resultado (ej ROSC, supervivencia a la lata de hospital, supervivencia con evolución neurológica favorable) (O)?

Conclusión

Mientras que la dosis alta de epinefrina se puede encontrar asociada con mayores niveles de ROSC, existen efectos adrenérgicos exagerados que pueden dañar al paciente y al parecer no mejora la

tasa de salidas del hospital. La dosis actual recomendada para el uso de epinefrina en perros y gatos es de 0.01 mg/kg IV; esta dosis deberá repetirse cada 3-5 minutos.

Resumen de la evidencia

Se han sugerido como potencialmente preferibles las dosis altas a las dosis bajas de epinefrina. El uso de una dosis baja (0.01 mg/kg) contra una dosis alta (0.1 mg/kg) se ha evaluado de una manera extensa en modelos experimentales y en personas. Un estudio (nivel de evidencia (LOE) 6, pobre/apoyando) demostró que una dosis alta de epinefrina mejoró la supervivencia en paros cardíacos pediátricos prolongados en pacientes que habían recibido ya dos ciclos de epinefrina a dosis baja.⁴ Dieciséis artículos (LOE 6, buena) fueron neutrales/equívocos a la pregunta si una dosis alta de epinefrina mejora el resultado. 5-18 Dos de estos artículos en especies no blanco (cerdos) (LOE 6 bueno/apoyando) encontraron que una dosis alta de epinefrina produce taquicardia severa e hipertensión después de la resucitación y no mejoró la tasa de supervivencia a las 24 horas o la evolución neurológica. 5,6 Cuatro artículos (LOE 6, 2 buena/apoyando, 1 regular/apoyando y 1 pobre/evidencia que lo apoya) encontraron que el uso de dosis altas de epinefrina trajo como consecuencia peores resultados. 17, 19-21

Tres estudios (LOE 3, bueno/neutral) evaluaron esta cuestión en pequeños grupos experimentales en perros. 13,22,23 En un modelo canino con PEA, después de 10 minutos del paro, no hubo diferencia en la supervivencia entre el uso de una dosis baja de epinefrina o una dosis baja de epinefrina junto con bypass cardiopulmonar (CPB) o una dosis alta de epinefrina. 13 Otro estudio canino de paro cardíaco inducido por VF no encontró ninguna diferencia en ROSC en perros cuando recibieron dosis altas o bajas de epinefrina ya sea vía catéter venoso central o ruta intracardiaca, aunque el grupo que recibió la dosis baja de epinefrina requirió mayor tiempo de resucitación.²² En otro modelo de VF canino, el cual evaluaba el uso de dosis bajas y altas de epinefrina salina, o metoxamina (un adrenoceptor selectivo agonista alfa-1), los perros que recibieron la metoxamina tuvieron mayor probabilidad de ROSC y aunque el uso de altas dosis de epinefrina estuvieron relacionadas con un aumento en la irrigación cerebral de manera inicial, hubo una disminución subsecuente en la hemodinamia global la cual fue asociada con baja supervivencia.²³

En personas, algunos ensayos pediátricos han comparado directamente las dosis altas y bajas de epinefrina y también se ha publicado un meta-análisis evaluando los estudios en adultos. 9,20,24 En niños, Carpenter y sus colegas encontraron que una dosis alta de epinefrina no mejoró la supervivencia sobre el uso de una dosis baja de epinefrina y no hubieron diferencias significativas en ROSC, tasas de supervivencia o en la Categoría del Desempeño Global Pediátrico.⁹ Un estudio prospectivo posterior (LOE 6, en contra, bueno/apoyando) incluyó niños que habían fallado en resucitar después de una dosis baja de epinefrina. Los pacientes fueron aleatoriamente seleccionados para recibir ya sea una dosis alta o baja de epinefrina. Los pacientes que recibieron la dosis alta de epinefrina tuvieron menor tasa de supervivencia que aquellos que recibieron la dosis baja de epinefrina. 24 En el meta-análisis que agrupó las tasas de probabilidad para ROSC se apoyó el uso de la dosis alta, pero no se encontró un beneficio en el uso de una dosis alta de epinefrina en la supervivencia y dada de alta del hospital. Los autores también discutieron que las dosis altas de epinefrina pueden resucitar un individuo que ya haya sufrido daño neurológico irreversible, lo cual plantea un tema ético y económico.²⁰

Lagunas del conocimiento

No ha habido estudios controlados comparando dosis altas y bajas de epinefrina en pacientes veterinarios. La extrapolación de los datos humanos y los estudios experimentales en perros sugieren que una dosis alta de epinefrina no es apropiada para su uso rutinario en pacientes

veterinarios durante el CPR. Deberán realizarse ensayos clínicos controlados para determinar la dosis óptima de epinefrina durante el CPR con respecto a ROSC, hemodinamia, efectos neurológicos post resucitación y supervivencia a la alta del hospital.

Vasopresina contra epinefrina (ALS03)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardíaco (P) el uso de vasopresina (I) comparado con las recomendaciones estándar de tratamiento (ej. epinefrina) (C) mejora el resultado (ej ROSC, supervivencia a la alta del hospital o supervivencia con evolución neurológica favorable) (O)?

Conclusión

El uso de vasopresina (0.08 U/kg IV) con o sin epinefrina, durante el CPR es una intervención que resulta razonable. Varios estudios han concluido que la vasopresina no causa ningún daño adicional cuando es comparada con la epinefrina. Existe una evidencia limitada que sugiere un beneficio de la vasopresina cuando se compara con el uso solo de epinefrina en perros y gatos con CPA, mientras estudios en humanos sugieren una posible ventaja con la vasopresina durante la resucitación de cierto subgrupo de pacientes, particularmente aquellos con asístole, CPA prolongado, o con hipovolemia como la causante del CPA. Se necesitan estudios para evaluar si la vasopresina tiene una ventaja similar en estas poblaciones en medicina veterinaria.

Resumen de la evidencia

Tres estudios proveen información en relación al uso de vasopresina en CPR en perros. Un estudio prospectivo aleatorio realizado por Buckley et al (LOE 1, bueno/neutral) no demostró ninguna diferencia en la evolución primaria del ROSC entre el uso de vasopresina y epinefrina.²⁵ Se observó una ligera ventaja en la supervivencia a una hora en el grupo que recibió la epinefrina; sin embargo, este fue un punto secundario. El estudio no fue diseñado para evaluar las diferencias entre los subgrupos en cuanto a ritmo cardíaco, duración del CPA y causa subyacente del CPA. Un estudio prospectivo por Hofmeister (LOE 2, pobre/apoyando) sugirió una ventaja en la supervivencia en perros que recibieron vasopresina en comparación con epinefrina.¹ Este estudio fue importante clínicamente debido a que examinó a una gran cantidad de animales dentro de un hospital (161 perros y 43 gatos). En los perros sometidos a CPA, solamente 8 recibieron vasopresina, de los cuales 5 sobrevivieron. Debido al pequeño número de animales que recibieron vasopresina, junto con la observación, se excluye la recomendación del uso de vasopresina basado en este único estudio. Un caso reportado (LOE 5, pobre/apoyando) documentó el uso de vasopresina en un perro el cual fue exitosamente resucitado del CPA.²⁶

Dos estudios, uno en humanos (LOE 6, regular/apoyando)²⁷ y uno en cerdos (LOE 6, bueno/apoyando)²⁸ sugieren que la vasopresina puede ser superior a la epinefrina sola en casos de paro cardíaco hipovolémico. Sin embargo, en el estudio en humanos, el grupo que recibió vasopresina recibió de manera concurrente resucitación de fluidos, mientras que en el estudio en cerdos no se realizó ningún tipo de intervención durante una hora posterior al ROSC haciendo difícil evaluar el significado clínico de estos resultados.

Existen varios estudios investigando el uso de vasopresina en modelos animales. Wenzel et al (LOE 6, regular/apoyando) demostraron una mejoría en ROSC y recuperación neurológica en cerdos con CPA prolongado cuando se les administró vasopresina en comparación con epinefrina.²⁹ Stadlbauer et al (LOE 6, regular/apoyando) demostraron resultados similares cuando la vasopresina se utilizó en combinación con epinefrina.³⁰ Stroumpoulis et al (LOE 6, bueno/apoyando) encontraron un mejoramiento del ROSC y las CPP en un modelo de VF en cerdos cuando se utilizó vasopresina en combinación con epinefrina comparado con el uso de epinefrina sola.³¹ Dos modelos porcinos, uno

(LOE 6, regular/neutral) 32 y otro (LOE 6, bueno/neutral) 33 los cuales demostraron mejoramiento en los parámetros hemodinámicos, tales como CPP, pero no encontraron mejoría en ROSC o en la evolución neurológica con el uso de vasopresina. Otro estudio por Chen et al (LOE 6, regular/ en oposición) demostraron empeoramiento de la hemodinamia y ROSC en conejos cuando se utilizó vasopresina en lugar de epinefrina. 34 Finalmente, Lopez-Herce et al (LOE 6, bueno/neutral) no encontraron ningún beneficio con el uso de terlipresina sobre la epinefrina en un modelo porcino.35

A pesar de una promesa inicial en modelos animales, la evidencia en los ensayos humanos demuestra resultados mixtos. En paros cardiacos fuera del hospital, Callaway et al (LOE 6, bueno/neutral), Cody et al (LOE 6 pobre/neutral), Ducros et al (LOE 6 bueno/neutral), Gueugniaud et al (LOE 6 bueno/neutral) y Mukoyama et al (LOE 6, bueno/neutral) llegaron todos a la conclusión de que la administración de vasopresina no tiene impacto sobre ROSC o de la supervivencia a largo plazo. 14, 36-39 Linder et al (LOE 6, bueno/neutral) encontraron una modesta mejoría en la supervivencia a las 24 horas en un grupo de pacientes que recibieron vasopresina contra epinefrina, pero no hubo mejoría en ROSC o supervivencia a la salida del hospital. 40 Wenzel et al (LOE 6, regular/apoyando) en un estudio grande prospectivo demostraron que los pacientes que recibieron vasopresina seguida de epinefrina como terapia de rescate tuvieron una mejoría en la supervivencia así como aquellos pacientes con ritmo inicial en asístole, un hallazgo que hizo eco por Guyette et al (LOE 6, pobre/apoyando). 41,42 Grmec et al (LOE 6 regular/apoyando) demostraron mejoría en la supervivencia a las 24 horas en pacientes que recibieron vasopresina pero no demostraron ninguna mejoría en su estado neurológico general. 43 Stiell et al (LOE 6 bueno/neutral) no encontraron un beneficio con el uso de vasopresina sobre el uso de epinefrina en paros intra hospitalarios.44 Mentzelpoulos et al (LOE 6, bueno/apoyando) mostraron una mejoría del ROSC en pacientes que recibieron una combinación de corticosteroides (MPSS) y vasopresina sobre un grupo que recibió epinefrina y un placebo salino. 45 En una serie de casos aislados de paros dentro del hospital, Duncan et al (LOE 6, pobre/se opone) demostraron una peor evolución con el uso de vasopresina en pacientes pediátricos. 46 En un amplio estudio aleatorio de 727 personas con CPA fuera del hospital (LOE 6 bueno/neutral), no hubo diferencia en la supervivencia a la salida del hospital entre el uso de vasopresina durante el CPR y aquellos tratados con epinefrina, pero aquellos tratados con vasopresina tuvieron mas posibilidades de sobrevivir antes de ser admitidos al hospital. 47

Dos meta-análisis (Aung et al (LOE 6, bueno/neutral) y Wyer et al (LOE 6, pobre/neutral)) concluyeron que la vasopresina no tiene ningún beneficio comparado con la epinefrina. 48,49 En un tercer meta-análisis, Biondi-Zoccai et al (LOE 6, pobre/neutral) determinaron que la vasopresina puede tener algún beneficio en animales pero que esto no se traduce en un beneficio en los ensayos humanos. 50

En general, la evidencia en modelos animales sugiere un beneficio con el empleo de la vasopresina, pero no existe una ventaja consistente en los ensayos clínicos en humanos. Los ensayos que han demostrado un beneficio de la vasopresina en poblaciones humanas tales como los de Wenzel et al lo han hecho en análisis de subgrupos de paros de ritmo específicos o en combinación con otras drogas. 41 Sin embargo, otros ensayos similares bien diseñados como el de Gueugniaud et al han fallado en repetir estos resultados.14 La evidencia en estudios veterinarios es limitada; sin embargo, el único ensayo prospectivo en CPR veterinario investigando esta cuestión no demostró diferencia en ROSC entre perros que recibieron vasopresina o epinefrina. 25

Lagunas del conocimiento

No se ha llevado a cabo ninguna investigación en el escenario clínico para investigar el efecto del paro de ritmo, duración del CPA o alguna causa subyacente del CPA en relación con el uso de vasopresina o epinefrina en perros. El entendimiento del efecto de las terapias medicamentosas en sub grupos de la población con CPA ayudaría a diseñar terapias mas eficaces. No existe ninguna información sobre el uso de vasopresina en CPR en gatos.

Uso de atropina (ALS02)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardíaco (asístole, PEA, taquicardia ventricular con ausencia de pulso (VT) o VF) (P) el uso de atropina (I) comparado con el cuidado estándar sin atropina (C) da como resultado una mejor evolución (ej ROSC, supervivencia) (O)?

Conclusión

Los datos que apoyan el uso de atropina durante el CPR son limitados. En la mayoría de los estudios se utilizó la atropina como droga adicional y no como única intervención. Para animales con tono vagal elevado (ej vómito, íleo) y con bradicardia/asístole subsecuente, es razonable el uso de atropina. Para animales en los cuales no se sospecha de aumento del tono vagal la evidencia que apoya el uso de atropina es escasa. Existe poca evidencia de que el uso de atropina sea dañino pero no existen estudios de alta calidad que apoyen su uso en perros o gatos.

Resumen de la evidencia

La única evidencia en el uso clínico de atropina en CPR veterinario consiste de 2 estudios, los cuales proveen un pobre/neutral LOE 2 1 o un bueno/neutral LOE 4 51. Todos los animales recibieron atropina durante el CPR así que no se puede obtener ninguna conclusión específica sobre la efectividad de la atropina. En el estudio experimental mas relevante (LOE 3, regular/neutral) los perros con PEA inducida por hipoxia fueron resucitados con epinefrina y se les administró ya sea un placebo o dosis incrementadas de atropina (0.04, 0.1, 0.2 y 0.4 mg/kg). 52 Las dosis de atropina mayores a 0.04 mg/kg fueron asociadas con una peor evolución y la conclusión a la que se llegó fue de que la atropina a dosis mayores de las estándar deben evitarse durante el CPR. En un estudio canino (LOE 3, regular/se oponen) se asfixiaron perros hasta provocarles asístole, luego se les trató de revivir utilizando de manera aleatoria solución salina, calcio, atropina o metoxamina. 53 Ninguno de los perros que recibieron atropina de manera aleatoria (0.5 mg/animal; peso corporal entre 11-25 kgs) pudieron resucitarse exitosamente. En un tercer estudio canino (LOE 3 regular/apoyando) perros con PEA trataron de ser resucitados de manera aleatoria ya sea con epinefrina o atropina (0.5 mg/animal; peso corporal promedio de 20 kgs) o dextrosa al 5% en agua. 54 Los perros que recibieron atropina tuvieron mayores posibilidades de ROSC.

En personas, la atropina no se ha evaluado de manera comprensiva como una droga de uso solo para CPR. Un estudio de hace 30 años (LOE 6, pobre/neutral) evaluó un pequeño grupo de personas (n=12) que experimentaron paro cardíaco asociado con asístole-bradicardia afuera del hospital y no encontraron ninguna mejoría en la supervivencia. 55 Otros estudios incluyeron atropina como un componente de CPR (LOE 6, regular-pobre/neutral) y fueron enormemente incapaces de determinar algún beneficio específico o algún efecto perjudicial de la atropina. 56-62

Lagunas del conocimiento

La acción primaria de la atropina en CPR es como un parasimpatolítico. Aunque sea efectiva en la mayoría de los casos de bradicardia, el papel que desempeña en la presencia de asístole prolongada, VF, o VT con ausencia de pulso no está claro. Estudios clínicos diseñados para evaluar el uso de la atropina o de un placebo en conjunto con el CPR estándar son necesarios en escenarios animales con o sin la sospecha de tono vagal elevado. Sería de beneficio considerar investigaciones futuras sobre causas de paro cardíaco en pacientes veterinarios debido a la probabilidad de que estos difieran considerablemente de su contraparte humana, y en la mayoría de pacientes veterinarios con CPA, se puede sospechar de manera probable que tengan un tono vagal elevado. Por ejemplo,

se puede suponer que pacientes con problemas específicos puedan agruparse, tales como pacientes con bradicardia, pacientes con enfermedad gastrointestinal severa o aquellos con paro cardiaco asociado a distrés respiratorio y beneficiarse con el uso de drogas anticolinérgicas.

Terapia con otras drogas

Otras drogas consideradas para su uso en CPR incluyen antiarrítmicos, glucocorticoides, buffers y agentes reversivos como la naloxona. Además, debido a que el CPA es asociado comúnmente con desórdenes electrolíticos, la suplementación de electrolitos puede ser de potencial utilidad como terapia adjunta. Se evaluaron seis preguntas PICO relacionadas a estas opciones terapéuticas.

Terapia con drogas antiarrítmicas (ALS07)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardiaco (asístole, PEA, VT con ausencia de pulso y VF)(P) el uso de drogas antiarrítmicas (lidocaína, procainamida, amiodarona, bretilio, magnesio) (I) comparado con el régimen estándar de CPR (C) mejora el resultado (ej. ROSC, supervivencia) (O)?

Conclusión

No existe una evidencia lo bastante fuerte como para apoyar el uso de drogas antiarrítmicas de manera rutinaria para mejorar la evolución en perros y gatos con paro cardiaco. En VF y VT, con ausencia de pulso una desfibrilación rápida o la cardioversión son recomendables antes de la administración de cualquier droga. En perros con VT con ausencia de pulso resistente al shock o VF la amiodarona puede ser la mejor opción aunque en perros se hayan descrito hipotensión y reacciones anafilácticas después de una inyección intravenosa de amiodarona. Existe una limitada pero conflictiva evidencia de que la lidocaína puede ser utilizada como terapia adjunta en pacientes con VF resistente a shock, especialmente cuando es utilizada con desfibriladores BP. No existe ningún rol para el bretilio o el magnesio.

Resumen de la evidencia

Una gran cantidad de estudios han investigado los efectos de las terapias antiarrítmicas dentro de la evolución del CPR. Existen cinco estudios con LOE 6 (1 bueno, 3 regulares y 1 pobre, todos apoyando) que apoyan el uso de alguna droga antiarrítmica específica durante CPR para VF en la cual la amiodarona supera a la lidocaína en 2 estudios y el uso de lidocaína en VF se asoció con un aumento de ROSC en otro. 63-65 Nowak et al encontraron que el bretilio fue mejor que el placebo en pacientes que fueron presentados a una sala de emergencias con CPA debido a asístole por VF, y Oshige et al encontraron que combinando lidocaína y atropina con epinefrina mejoró el ROSC en comparación a la epinefrina sola en un estudio de CPA fuera del hospital. 59,66 En un estudio con un LOE 3 (bueno/apoyando) realizado por Anastasiou-Nana y colegas, se mejoró el ROSC con el uso de amiodarona en modelos caninos de VF con infarto al miocardio. 67 Seis estudios (LOE 6, con 4 buenos y 2 de evidencia regular) resultaron neutrales sobre el efecto del uso de drogas antiarrítmicas, de los cuales dos estudios no encontraron ningún efecto utilizando magnesio (Allegra 2001, Hassan 2002) a diferencia del uso de un placebo para VF refractario. 68,69 A principio de los años 1980s, 2 estudios evaluaron el uso de bretilio y lidocaína. El primero no mostró ninguna diferencia en la supervivencia de pacientes con VF refractaria tratados con lidocaína y bretilio, aunque los pacientes del grupo que recibió lidocaína tuvieron mayores tasas de cese de VF con desfibrilación eléctrica. 70 El segundo estudio demostró que ni el bretilio ni la lidocaína fueron efectivos para desfibrilar “químicamente” pacientes con paro fuera del hospital. 71

Dos estudios demostraron peores resultados con el uso de drogas antiarrítmicas durante el CPR. El primero (LOE 3, regular/se oponen) encontró que los perros a los cuales se les administró una dosis

de carga de amiodarona demostraron un aumento en los umbrales de desfibrilación, mientras que aquellos a los que se les administró amiodarona intravenosa no mostraron ningún cambio en los umbrales de desfibrilación. 72 El segundo estudio (LOE 6, pobre/se oponen) demostró que las personas con VF refractaria tratadas con procainamida recibieron mas shocks, necesitaron mas tiempo para resucitar, y tuvieron menor tasa de supervivencia a la salida del hospital. 73 En adición, existe evidencia en perros (LOE 3 buena/se oponen) de que el uso de lidocaína se encuentra asociado con un aumento en el umbral de desfibrilación cuando se administra de manera temprana en CPR. 74 Como nota, se utilizó un desfibrilador monofásico en este estudio. Sin embargo, datos mas recientes en cerdos (LOE 6, bueno/neutral) que investigaron los efectos de la lidocaína en los umbrales de desfibrilación utilizando desfibriladores monofásicos en vez de desfibriladores bifásicos sugieren que este fenómeno no ocurre cuando se utiliza un desfibrilador BF. 75

Un factor adicional de confusión de relevancia sobre el uso de terapia antiarrítmica es que el intervalo de tiempo desde la presentación del CPA a la administración de las drogas es mucho menor en ambientes experimentales que en el ambiente clínico. 76 Esta es la razón por la cual las terapias antiarrítmicas que aparentan ser de beneficio en estudios experimentales no tienen éxito en la clínica.

La conclusión obtenida en una revisión sistemática reciente sobre el uso de antiarrítmicos en paros cardiacos en adultos humanos fue que la amiodarona fue la droga con mayor utilidad para su uso en VT/VF resistentes al shock y con ausencia de pulso.77 No fue identificada suficiente evidencia que apoye o refute el uso de cualquier otra droga antiarrítmica en este escenario.

Lagunas del conocimiento

No existen estudios controlados en perros y gatos con CPA espontaneo que investiguen el uso de antiarrítmicos. La amiodarona no ha sido formalmente evaluada en gatos. La VT con ausencia de pulso ha sido pobremente caracterizada en medicina veterinaria y esta arritmia en especifico merece ser estudiada. Estudios controlados sobre el uso de drogas antiarrítmicas para VT/VF, asístole y PEA son necesarios en perros y gatos.

Esteroides durante CPR (ALS11)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardiaco (P) el tratamiento con corticosteroides solos o combinados con otras drogas (I) en oposición al cuidado sin corticosteroides (C), mejora el resultado (O) (ej. supervivencia o estado neurológico)?

Conclusión

No existe una clara evidencia de que la administración de corticosteroides sea de beneficio o perjuicio utilizados durante la fase de ALS del CPR. Ya que el estudio de otras enfermedades sugiere un efecto dañino si se utilizan esteroides, es importante demostrar claramente un beneficio específico antes de considerar su uso de manera rutinaria durante el CPR. Por el momento, basado en la evidencia disponible, el uso rutinario de corticosteroides durante CPR no puede recomendarse.

Resumen de la evidencia

Se identificaron siete artículos dirigidos a este tema. Un estudio (LOE 6, regular/apoyando) utilizando un modelo de paro cardíaco en ratas encontró un alto nivel de ROSC y una tendencia a requerir una dosis menor de epinefrina en aquellas ratas que fueron tratadas con una dosis alta de hidrocortisona. 78 Un estudio prospectivo observacional en perros y gatos durante CPR (LOE 2, pobre/apoyando) encontró que los animales que recibieron esteroides tuvieron mas probabilidad de sobrevivir que aquellos que no los recibieron. 1 En 3 estudios en personas, la evidencia apoyó el uso de esteroides. En un estudio retrospectivo (LOE 6, regular/apoyando), el 52% de las personas con PEA resucitaron cuando fueron tratadas con dexametasona, una proporción mayor a la reportada con anterioridad.79 En otro estudio (LOE 6, pobre/apoyando) en el cual se evaluaron paros fuera del hospital las personas recibieron de manera aleatoria ya sea hidrocortisona o solución salina, en el cual se asoció el uso de hidrocortisona con una mayor tasa de ROSC, particularmente cuando se administró durante los primeros 6 minutos de que llegaron al hospital, aunque no hubo diferencia con las tasas de supervivencia al 1 o a los 7 días de haber recibido ya sea hidrocortisona o solución salina. 80 En un estudio humano (LOE 6, pobre/apoyando) los autores evaluaron prospectivamente vasopresina y epinefrina con hidrocortisona contra vasopresina sola y a los sobrevivientes del grupo de estudio se les administró de manera adicional hidrocortisona diariamente durante 7 días. El grupo que recibió esteroides tuvieron un mayor ROSC y mayor supervivencia a la alta del hospital. 45

En una serie de casos (LOE 6, pobre/neutral), se administró 100 mg de dexametasona en bolo a 5 pacientes con PEA. 81 Dos pacientes sobrevivieron; sin embargo, la influencia de la dexametasona en la evolución no se encuentra clara. Se encontró un estudio (LOE 6, regular/se opone) que se opone al uso de esteroides. Este estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego no encontró ningún beneficio en el uso de dexametasona en personas con PEA. 82

Lagunas del conocimiento

El efecto del uso de corticosteroides en CPR veterinario no se encuentra claro y se necesitan hacer ensayos controlados para identificar los efectos sobre el ROSC, supervivencia y efectos perjudiciales potenciales de infecciones o complicaciones trombóticas. Específicamente, el uso de corticosteroides en pacientes con insuficiencia adrenal relativa requiere de evaluación especial, debido a que algunos datos sugieren una mayor supervivencia cuando se utilizan corticosteroides en la fase Soporte de Vida Prolongado del CPR. Aunque se haya documentado rara vez insuficiencia adrenal relativa en pacientes veterinarios, se puede indicar el uso de corticosteroides en esta población, justificando así, estudios a futuro sobre este fenómeno potencial.

Naloxona para CPA (ALS13)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardíaco y depresión narcótica sospechada (P), el uso de naloxona (I) cuando es comparada con ventilación efectiva sin naloxona (C), mejora el resultado (O)?

Conclusión

No existe una indicación clara para el uso de naloxona en pacientes veterinarios que no hayan recibido una sobredosis conocida o sospechada de opioides, pero en pacientes que han recibido opioides antes del CPA, la administración de naloxona puede ser de beneficio.

Resumen de la evidencia

La naloxona en CPR se ha considerado desde 2 perspectivas: (1) para su uso en pacientes que hayan sufrido una sobredosis de opioides y (2) como un inotrópico positivo y antiarrítmico mediado por reversión de endorfinas endógenas. Rothstein y sus colegas (LOE 3, regular/apoyando) demostraron en un modelo de VF canino que la naloxona no afectó la hemodinamia pero que pudo haber sido útil

en el manejo de PEA después de la desfibrilación. 83 Seis estudios (LOE 6, pobre/apoyando) demostraron un posible efecto beneficioso con el uso de naloxona en pacientes con CPA secundario a sobredosis de narcóticos. Seal y colegas (2005) demostraron que la administración en campo de naloxona en sobredosis de heroína sospechada fue factible y efectiva cuando fue administrada por los compañeros de los consumidores de heroína, pero no hubo ningún grupo de control. 84 Saybolt et al encontraron que el 42% de los pacientes con CPA asociado a la sobredosis de opioides tuvieron una mejoría en el ritmo del ECG después de la terapia con naloxona. 85 En un modelo de ratas asfixiadas sin involucrar el uso de narcóticos, los animales tuvieron la misma posibilidad de alcanzar ROSC con el uso de naloxona o epinefrina, y 1 mg/kg de naloxona fue más efectivo que 0.5 mg/kg de naloxona o de placebo (solución salina). 86,87 Utilizando un modelo similar en ratas, Wang y colegas encontraron aumento en la tasa de ROSC, tiempo reducido para alcanzar ROSC y mejor evolución neurológica en los animales que fueron tratados con epinefrina y naloxona comparados con los que recibieron solamente epinefrina. 88,89

Tres estudios fueron neutrales al uso de naloxona en CPR. Foley et al (LOE 3, regular/neutral) encontraron que la naloxona no tuvo efecto en ROSC o en las respuestas neurohormonales asociadas en un modelo de VF canino. 90 En un estudio retrospectivo en supervivientes caninos y felinos al CPR, Waldrop et al (LOE 4, pobre/neutral) identificaron que 3 de los 18 animales que tuvieron una evolución favorable habían recibido naloxona para revertir los opioides administrados como parte de un protocolo anestésico. 51 Finalmente, Gervais et al (LOE 6, pobre/neutral) evaluaron el uso de naloxona en modelos de VF porcinos con paro cardíaco no asociado a la administración de narcóticos y encontraron que una dosis alta de naloxona no fue de beneficio para mejorar el flujo sanguíneo cerebral o del miocardio durante un CPR a tórax cerrado. 91

Solamente fue identificado un estudio realizado en ratas que demostró una asociación negativa entre la administración de naloxona y la evolución (LOE 6, en contra/pobre). En este modelo de VF en ratas, los animales fueron tratados con naloxona pentazocina (agonista opioide delta receptor) seguido por pentazocina o con solución salina. Las ratas tratadas con pentazocina sobrevivieron más tiempo que aquellas que fueron tratadas con el placebo o a las que se les administró de manera previa naloxona, sugiriendo que el bloqueo de delta receptores puede ser perjudicial. 92

Lagunas del conocimiento

Se necesitan estudios controlados sobre el uso de naloxona en paros cardíacos en pacientes veterinarios, particularmente en animales que recibieron o se sospeche que hayan recibido previamente opioides.

Terapia buffer durante ALS (ALS16)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos que requieran resucitación y que no respondan al CPR (P) la administración de bicarbonato de sodio (I) en vez de no usar bicarbonato (C), mejora el resultado (O)?

Conclusión

La mayoría de la evidencia aconseja en contra de la administración rutinaria de bicarbonato de sodio como buffer durante el CPR de perros y gatos; sin embargo, puede ser de consideración en paros prolongados. Interesantemente, en estudios realizados en perros se ha apreciado de manera menos frecuente un efecto perjudicial con el uso de bicarbonato de sodio en CPR que en otras especies.

Resumen de la evidencia

El CPA se asocia típicamente con el desarrollo de acidemia; esto puede limitar de manera potencial la habilidad de la vasculatura a responder a las catecolaminas, las cuales ejercen un efecto vasoconstrictor predecible y otros efectos en un pH cercano al 7.4. Sin embargo, la administración de bicarbonato de sodio aumenta la osmolaridad del suero, alcalemia, y paradójicamente acidosis cerebral y metabólica. Se han conducido múltiples estudios clínicos y experimentales para evaluar la utilidad de la administración de buffers durante el CPR.

En un estudio en ratas, Katz et al (LOE 6, bueno/apoyando) encontraron que los animales que recibieron dosis bajas de bicarb (un buffer alternativo) a los 8 minutos de paro cardiaco por asfixia tuvieron mejores tasas de ROSC y menor muerte y disfunción celular neuronal que los animales que recibieron solución salina o dosis altas de bicarb. 93 Liu et al (LOE 6, bueno/apoyando) encontraron que después de 5 minutos de paro sin recibir apoyo, los cerdos que fueron tratados con buffers durante el CPR tuvieron mejor perfusión cerebral y menos acidosis cerebral profunda después del ROSC. 94

En perros, cuatro estudios demostraron una mejoría en la evolución utilizando buffers. Bar-Joseph et al (LOE 3, bueno/apoyando) encontraron que después de VF prolongada (10 minutos) sin tratar, los perros que recibieron CPR en combinación con buffers tuvieron una tasa mas alta y un menor intervalo a ROSC comparado con los animales control. 95 Leong y colegas (LOE 3, bueno/apoyando) encontraron que después de 10 minutos de VF sin tratar, se alcanzaron tasas mas altas de desfibrilación exitosas a los 2 minutos de CPR si se administra epinefrina y bicarbonato que en aquellos animales que fueron desfibrilados inmediatamente o aquellos que no recibieron bicarbonato. 96 En un estudio por Sanders et al (LOE 3, regular/apoyando) utilizando un modelo de CPR prolongado en perros el uso concomitante de fluidos y la administración de bicarbonato dieron como resultado una mejoría en la supervivencia comparado con el CPR solo. 97 Finalmente, en 1995, Vukmir et al (LOE 3, bueno/apoyando) evaluaron los efectos del bicarbonato después de una corta (5 minutos) y una prolongada (10 minutos) duración de VF sin tratar. 98 Los perros fueron resucitados con CPR estándar, incluyendo desfibrilación, dosis altas de epinefrina (0.1 mg/kg), atropina y lidocaína, y de manera aleatoria recibieron ya sea bicarbonato (1 mmol/kg, seguido por valoración a efecto) o recibieron solamente un vehículo. La tasa de ROSC, la supervivencia a las 24 horas y el desempeño neurológico fue similar entre los grupos que tuvieron un corto periodo de paro cardiaco sin tratar, mientras que la terapia buffer ejerció un efecto positivo en el resultado de estas medidas en el grupo con paro cardiaco de duración prolongada.

Dos estudios aleatorios, controlados y de alta calidad en personas han demostrado resultados variables, con Dybvik et al (LOE 6, bueno/neutral) demostrando que no hay mejoría en la tasa de ROSC o la supervivencia a la salida del hospital asociada con el uso de buffers. 99 Vukmir (LOE 6, buena/apoyando) demostró una tendencia hacia una supervivencia mejorada con la administración de bicarbonato en paro prolongado. 100

Seis estudios en perros encontraron que el uso de buffers fue asociado con un peor resultado. Berenyi et al (LOE 3, bueno/se opone) demostraron que una excesiva terapia con bicarbonato en CPR en perros puede dar como resultado un pH elevado en sangre (hasta 7.8) y una disociación entre el pH arterial y el CSF lo que puede contribuir a la presentación de depresión cerebral post-CPR. 101 Guerci et al (LOE 3, regular/se opone) evaluaron el uso de bicarbonato en un modelo de VF en perros después de 18 minutos de fibrilación y no encontraron ninguna mejoría con este tratamiento comparado con los que recibieron un placebo. 102 En tres estudios (LOE 3, bueno/se opone), Bleske et al establecieron un efecto negativo con el uso de buffers. En el primer estudio, fueron investigadas diferentes dosis y diferentes terapias de bicarbonato de sodio y se confirmó el desarrollo de alcalosis en respuesta a la terapia de bicarbonato. 103 En el segundo estudio fue evaluada la administración temprana de un bolo de una dosis baja de bicarbonato de sodio durante VF; los investigadores encontraron que se siguió asociando con el desarrollo de alcalosis. 104

Finalmente, se evaluó en un modelo canino de VF la eficacia de la epinefrina como vasopresor cuando es utilizada en combinación con terapia de bicarbonato de sodio. 105 Después de 5 minutos de VF, los perros fueron divididos de manera aleatoria en 2 grupos y tratados con bicarbonato de sodio (3 mmol/kg) o solución salina (3 mL/kg), ambos en combinación con epinefrina (0.1 mg/kg). Mientras que los perros tratados con NaHCO₃ tuvieron un pH más alto, no se encontró una diferencia en la tasa de resucitación exitosa.

Lagunas del conocimiento

Se recomiendan estudios controlados que involucren la utilidad potencial y el resultado después del uso de buffers en pacientes veterinarios. El uso de lineamientos ya sea basados en el pH o en la duración del paro cardíaco podrían ser de utilidad y merecen su exploración.

Desordenes electrolíticos (ALS12)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardíaco (P) el tratamiento de los desórdenes electrolíticos (ej hiper o hipocalcemia, hipo o hipercalcemia) (I) en oposición al cuidado estándar sin el tratamiento de desórdenes electrolíticos (C), da un mejor resultado (ej ROSC, supervivencia) (O)?

Conclusión

Los desordenes electrolíticos asociados al CPA pueden existir de manera previa al paro o pueden desarrollarse durante el CPR posterior a la acidosis metabólica, terapia medicamentosa o algún otro trastorno metabólico. No existe una evidencia apremiante para sugerir el tratamiento de desordenes electrolíticos leves. Una hipercalcemia de moderada a severa tiene una influencia sobre la función del miocardio y debe ser tratada. Una hipocalcemia ionizada severa puede ser tratada y la terapia con calcio se encuentra justificada en la sobredosis de bloqueadores de los canales de calcio.

Resumen de la evidencia

Pocos estudios se han enfocado específicamente en el papel de la corrección de los desórdenes electrolíticos durante CPR. El tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con diálisis ha sido asociado con una mejoría en la supervivencia (LOE 6, pobre/apoyando) en 3 casos reportados y en 1 reseña. 106-109 Un estudio en un modelo porcino (LOE 6, pobre/apoyando) encontró que los cerdos con PEA tuvieron valores más altos de potasio después de la desfibrilación. 110 Niemann et al (LOE 3, pobre/apoyando), utilizando un modelo de VF, demostraron que los perros con potasio elevado tuvieron arritmias más significativas, incluyendo PEA y asístole. 111 La hipocalcemia también puede estar asociada con paro cardíaco y cuando la hipocalcemia severa se encuentra presente, se recomienda su tratamiento. En un estudio humano retrospectivo, Seidler et al (LOE 6, pobre/apoyando) encontraron una débil relación entre la hipocalcemia y el paro cardíaco. 112 De manera importante, la hipocalcemia puede ser resultado de agonistas beta adrenérgicos endógenos o exógenos (incluyendo epinefrina) así que los estudios retrospectivos que no delimiten de manera detallada el tiempo del muestreo pueden resultar problemáticos.

No se identificaron estudios que investigaran el tratamiento de la hipocalcemia durante el CPR. Niemann et al (LOE 5, pobre/apoyando) documentaron en un modelo canino con VF hipocalcemia progresiva en aquellos animales que no pudieron resucitarse durante los primeros 10 minutos de intervenciones de ALS lo cual sugiere que la hipocalcemia pudiera estar asociada a un CPA refractario. 111 Sin embargo, los niveles intracelulares de calcio no van a la par con los niveles de calcio extracelulares y el exceso de calcio intracelular puede ser perjudicial.

Lagunas del conocimiento

No han sido bien estudiadas las terapias enfocadas a la corrección de desórdenes electrolíticos durante el CPR. Existe evidencia de que la hipercalemia e hipocalcemia pueden acompañar a un CPA prolongado, por lo que son necesarios estudios observacionales en perros y gatos. Mas aún, se requiere investigación sobre el tratamiento de estos desórdenes. Mientras una elevación marcada en los niveles séricos de potasio antes del paro debe ser tratada, no está claro en que momento sea justificada la terapia.

Calcio para paro cardiaco (ALS14)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardiaco (asístole, PEA, VF y VT con ausencia de pulso) (P) el uso de calcio solo o en combinación con otras drogas (I) comparado con no usar calcio (C) mejora el resultado (ej. ROSC, supervivencia) (O)?

Conclusión

El uso rutinario de calcio en CPR veterinario no se encuentra justificado. En animales con hipocalcemia severa o en aquellas con sobredosis de bloqueadores de los canales de calcio la administración de calcio se encuentra justificada. En animales con hipercalemia pre existente severa la administración de calcio se encuentra indicada y puede salvar la vida mejorando la función cardiaca.

Resumen de la evidencia

El calcio es vital para la comunicación celular (señalización) así como para la contracción del músculo esquelético, cardiaco y liso. Se requieren concentraciones adecuadas de calcio para la contractibilidad muscular. Adicionalmente, existe una clara relación entre los niveles de calcio ionizados bajos y una peor evolución al CPR. Sin embargo, el calcio exógeno se encuentra asociado con daño neurológico y daño permanente al miocardio.¹¹³

La administración de calcio durante el paro se evaluó de manera específica en 9 artículos relacionados al CPR. No se encontraron estudios que apoyaran el uso rutinario de calcio en CPR. Se encontraron tres estudios neutrales a esta cuestión. Stueven y colegas (LOE 6, pobre/neutral) evaluaron la eficacia del uso de cloruro de calcio en PEA refractario; mientras que hubo un incremento en la tasa de ROSC en individuos que recibieron calcio no se encontró ninguna diferencia en la supervivencia.¹¹⁴ Harrison et al (LOE 6, pobre/neutral) encontraron que en paros fuera del hospital algunos pacientes con PEA respondieron a la suplementación de calcio, incluyendo tres que sobrevivieron a largo plazo. ¹¹⁵ Gando et al (LOE 6, pobre/neutral) encontraron cambios en las concentraciones de calcio ionizado en CPR, pero no hubo una mejoría en la supervivencia asociada a la corrección de la concentración del calcio ionizado. ¹¹⁶

Se identificaron seis artículos que proporcionaron suficiente evidencia en contra del uso de calcio en CPR. Uno de ellos (LOE 3, regular/se opone) evaluó el CaCl en un modelo de VF canino y encontró que fue inefectivo utilizado solo en comparación con la epinefrina o BLS. ¹¹⁷ Meuret et al (LOE 3, regular/se opone) también evaluaron la epinefrina contra el calcio y la epinefrina combinada en un modelo de paro por asfixia en perros; en el grupo que solo recibió calcio una menor cantidad de perros lograron ROSC y la función cardiaca fue severamente dañada.¹¹⁸ En personas, 3 estudios (LOE 6, se oponen, pobre(1), bueno (2)) evaluaron el uso de calcio en paro cardiaco y no encontraron ningún beneficio en la supervivencia. ¹¹⁹⁻¹²¹ Además, un estudio humano mas reciente (LOE 6, bueno/se opone) no encontró ningún beneficio para usar calcio en CPR. ¹²²

Lagunas del conocimiento

No se han hecho ensayos controlados en pacientes veterinarios que investiguen el uso de calcio durante el CPR, aunque la administración rutinaria de calcio durante el CPR veterinario no es recomendada y la necesidad de realizar mas estudios es realmente como baja. En animales con hipocalcemia o hipercalemia se justifica realizar investigaciones sobre las concentraciones de calcio ionizado o de potasio en las cuales se recomienda la terapia con calcio.

Desfibrilación

La desfibrilación eléctrica es sin duda alguna la terapia mas efectiva para muerte cardiaca súbita causada por VF en personas. La implementación mundial de desfibriladores eléctricos operados por personas presentes se ha asociado con un aumento marcado en la supervivencia. Dentro del ambiente hospitalario, los lineamientos actuales en medicina humana recomiendan que los ritmos a los que se debe dar terapia de shock (VF y VT con ausencia de pulso) deben tratarse con prontitud mediante desfibrilación eléctrica. Tres preguntas PICO fueron investigadas las cuales fueron técnica óptima de desfibrilación, momento para desfibrilar y dosis de desfibrilación.

Técnica de desfibrilación (ALS05)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardiaco debido a VF o VT con ausencia de pulso (P) el uso de un desfibrilador o cualquier otra estrategia de desfibrilación (I) comparado con la no desfibrilación (C) mejora los resultados (ej restauración de pulso generador de latido, ROSC, supervivencia (O)?

Conclusión

Ya que el uso de una pronta desfibrilación eléctrica se encuentra asociada con una marcada elevación de la tasa de ROSC y de supervivencia comparada con la no desfibrilación, la desfibrilación eléctrica es el tratamiento a elegir para VF. La desfibrilación BP es preferible a la desfibrilación monofásica. Existe menos evidencia concerniente a la diferencia entre el uso de shocks continuos o shocks simples para desfibrilar, aunque la mayoría de la evidencia apunta hacia la rápida instalación de compresiones cardiacas y que el uso de un shock único es preferible.

Resumen de la evidencia

Cuando fue comparado el uso de desfibriladores monofásicos (MP) y desfibriladores bifásicos (BP), 13 estudios apoyaron el uso de desfibriladores BP. Los estudios mas contundentes incluyen un artículo por Leng (LOE 3, bueno/apoyando) en el cual se evaluó la resucitación después de una prolongada VF en perros utilizando ya sea desfibrilador monofásico o bifásico (BP). 123 Los perros desfibrilados con equipos BP requirieron menos dosis y alcanzaron ROSC mas rápidamente. Adicionalmente, Lee y colegas (LOE 3, regular/apoyando) evaluaron la desfibrilación en perros de raza toy con VF inducido experimentalmente. 124 Todos los perros fueron exitosamente desfibrilados ya sea con desfibrilación MP o BP, pero los animales que recibieron desfibrilación BP requirieron menor energía para desfibrilar y presentaron menos evidencia de disfunción miocárdica posterior a la desfibrilación. Adicionalmente, un caso reportado (LOE 4, bueno/apoyando) documentó una desfibrilación exitosa en un perro con desfibrilación BP después de que la desfibrilación monofásica había fallado. 125 Morrison et al (LOE 6, bueno/apoyando) investigaron paros cardiacos fuera de hospital en personas tratadas ya sea con desfibriladores BP y MP e identificaron una mayor tasa de terminación del VF con la desfibrilación BP, aunque no hubo diferencia en ROSC o en la supervivencia a la salida del hospital. 126 También en personas, Schneider et al (LOE 6, regular/neutral) dividieron de manera aleatoria 115 personas con CPA debido a VF para recibir desfibrilación utilizando un desfibrilador automatizado externo ya sea a 150 J con un desfibrilador BP o a 200-360 J con un desfibrilador MP. 127 El uso del desfibrilador BP estuvo asociado a una tasa mas elevada de ROSC y estado neurológico con mejor funcionamiento en los

sobrevivientes a largo plazo que los que recibieron desfibrilación MP. Koster et al (LOE 6, buena/apoyando) evaluaron 120 pacientes con VF fuera del hospital y encontraron que la desfibrilación BP fue asociada con una elevación en la tasa de retorno a un latido organizado, lo cual fue definido como la presentación de dos complejos QRS a menos de 5 segundos de distancia dentro de los 60 segundos de desfibrilación. 128 Van Alem et al (LOE 6, bueno/apoyando) evaluaron la desfibrilación BP y MP en paros cardiacos fuera del hospital y encontraron una tasa mayor de ROSC con el uso de BP que con MP aunque el estudio no evaluó los resultados a largo plazo. 129

Estudios numerosos compararon el uso de desfibriladores MP y BP en modelos porcinos de VF. Walker et al (LOE 6, bueno/apoyando) compararon 6 formas de onda de desfibrilación en un modelo de VF e identificaron que fue preferible el desfibrilador BP y que en animales con baja resistencia torácica el BP tuvo casi un 100% de éxito. 130 Niemann et al (LOE 6, bueno/apoyando) evaluaron el éxito de la desfibrilación MP en comparación con la BP en un modelo de disfunción del LV (ventrículo izquierdo) e identificaron mejores resultados con la desfibrilación BP y hubo menor evidencia de cambios en el segmento ST después del ROSC en la BP. 131 Zhang et al (LOE 6, bueno/apoyando) evaluaron el éxito de la desfibrilación con MP en comparación con BP en un modelo de disfunción de LV e identificaron mayor éxito con la desfibrilación BP. 132 Tang et al (LOE 6, bueno, apoyando) encontraron que cerdos fueron desfibrilados de manera mas exitosa con desfibriladores BP que con los MP utilizando energías menores y presentaron menor daño al miocardio. 133,134

En resumen, no se encontraron estudios que demostraran que el BP fuera inferior al MP para la terminación del VF, aunque algunos no demostraron diferencia alguna entre ambas tecnologías.

No existe ninguna evidencia disponible en perros y gatos que compare el uso de un solo shock e inmediatamente realizar compresiones de tórax a diferencia del uso de varios shocks para el tratamiento de VF. Mientras que los shocks repetidos han sido recomendados de manera histórica, la evidencia mas reciente sugiere que las compresiones torácicas entre cada shock pudiera ser mejor. Un shock simple comparado con shocks repetidos minimizará la interrupción de las compresiones torácicas, reduce la isquemia del miocardio y aumenta el éxito de desfibrilación. La evidencia mas contundente que apoya la teoría de un shock se basa en un estudio en cerdos por Tang et al (LOE 6, bueno/apoyando) el cual demostró una mayor supervivencia cuando se utilizó un protocolo de 1 shock comparado a varios shocks continuos, aunque no hubo diferencia en la disfunción miocárdica o estado neurológico en los sobrevivientes que recibieron uno o varios shocks. 135 Adicionalmente, dos estudios en personas evaluaron shocks simples en contra de shocks continuos. Bobrow et al (LOE 6, regular/apoyando) encontraron un aumento de la supervivencia con un shock simple así como una mejor evolución neurológica. 136, 137

Lagunas del conocimiento

Mientras que la mayoría de la evidencia apoya el uso de desfibriladores BP sobre los MP, ningún estudio clínico en perros los ha comparado. Adicionalmente, la eficacia de la desfibrilación BP y MP no ha sido evaluada en gatos. Debido a la falta de evidencia clínica, se encuentra justificada la elaboración de ensayos prospectivos en los cuales se evalúe la efectividad de un solo shock o de shocks continuos.

Momento para desfibrilación eléctrica (ALS08)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardiaco debido a VF o VT con ausencia de pulso (P), el uso de un desfibrilador, o cualquier estrategia específica de desfibrilación (I) comparado con la no desfibrilación (C) mejora el resultado (ej restauración de latido generador de pulso, ROSC, supervivencia) (O)?

Conclusión

La desfibrilación inmediata se encuentra justificada si la duración del VF es de 4 minutos o menos, ya que durante esta fase eléctrica del paro cardíaco existe menos isquemia y es más probable que una pronta desfibrilación tenga éxito. En paros en los que se piensa que ya pasaron de 4 minutos se recomienda realizar un ciclo de CPR antes de la desfibrilación para ayudar a reponer los sustratos de energía y aumentar la probabilidad de una desfibrilación exitosa.

Resumen de la evidencia

Los conceptos nuevos en CPR apoyan un modelo de tres fases de CPA. La primera fase, que dura aproximadamente 4 minutos y a la cual se le llama fase eléctrica se caracteriza por una isquemia mínima. La segunda fase, llamada fase circulatoria, ocurre entre los 4 y 10 minutos después del CPA y se encuentra asociada con un agotamiento de la energía y daño celular potencialmente irreversible. Después de 10 minutos de falta de circulación comienza la fase metabólica y se caracteriza por daño isquémico que puede requerir estrategias más avanzadas que BLS y ALS convencionales para reinstalar la función celular. 138-140 En personas, es más común la VF que en pacientes veterinarios, siendo el paro de latido más frecuente. Sin embargo, la pregunta si se debe desfibrilar rápidamente o administrar CPR primero ha sido investigada de manera exhaustiva en estudios experimentales y en ensayos clínicos humanos.

Existen 3 estudios relevantes en perros. Niemann et al (LOE 3, bueno/apoyando) evaluaron un modelo de VF prolongado (7.5 minutos) sin tratar en perros y compararon la descarga inmediata en comparación con CPR más epinefrina (0.08 mg/kg) antes de recibir shock. 141 Encontraron un aumento 3 veces mayor en el número de perros resucitados cuando se utilizó 1 ciclo de CPR antes de la descarga. Wang y colegas (LOE 3, bueno/neutral) evaluaron la desfibrilación inmediata a comparación con compresiones de tórax inmediatas en un modelo canino de VF de 4 minutos y concluyeron que no hubo diferencia en la tasa de ROSC y en la supervivencia a las 24 horas (LOE 3, bueno/neutral). 142 Finalmente, Yakaitis et al (LOE 3, bueno/se opone) concluyeron que los requerimientos de energía para la desfibrilación fueron directamente proporcionales a la duración de la fibrilación y que la desfibrilación inmediata es preferible si el intervalo de la VF es menor a 3 minutos (LOE 3, bueno/se opone). 143 Spearpoint et al (LOE 6, regular/se opone) y Skogvoll et al (LOE 6, pobre/se opone) encontraron que la desfibrilación temprana se encuentra asociada con una mejoría en la supervivencia en humanos. 144, 145

De manera inversa, Berg et al (LOE 6, bueno/apoyando) identificaron que en un modelo de VF porcino después de 8 minutos de VF el uso de shocks continuos fueron más efectivos si se administran después de 90 segundos del CPR. 146

Existen dos meta análisis de importancia en paros en humanos fuera de hospital. Meier (LOE 6, bueno/neutral) evaluó 4 ensayos involucrando 1503 pacientes y no encontró ninguna diferencia en ROSC o salida del hospital en pacientes que recibieron desfibrilación temprana o compresiones de tórax seguidas de desfibrilación. 147 Sin embargo, un análisis en los subgrupos muestran cierta evidencia de que fue de mayor beneficio el uso de compresiones torácicas previas a la desfibrilación en pacientes en los cuales se sospechó que llevaban mayor tiempo de VF. Simpson et al (LOE 6, bueno/neutral) evaluaron 3 ensayos involucrando 658 pacientes y otra vez no encontraron un claro beneficio en el uso de desfibrilación temprana en comparación con el uso de compresiones de tórax primero y concluyeron que ambas son aceptables. 148

Lagunas del conocimiento

En los casos clínicos de CPA, la duración real de VF es rara vez conocida. Los perros y gatos tienen VF de manera poco frecuente como primer signo en CPA, así que aplicar la recomendación de la

desfibrilación inmediata es menos clara. Se necesita un ensayo aleatorio en perros y gatos utilizando descarga inmediata comparado con CPR seguidos de descarga .

Energía de desfibrilación escalonada o fija (ALS15)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardiaco (P) el uso de un protocolo de energía de desfibrilación escalonada (I) comparado con un protocolo de energía fija (C) mejora el resultado (ej ROSC) (O)?

Conclusión

El uso de una energía de desfibrilación excesiva pudiera estar asociado con aumento de daño al miocardio. Sin embargo, la falla en desfibrilar de manera exitosa se encuentra invariablemente asociada con la muerte. Para la desfibrilación monofásica el aumento de las dosis se encuentra relacionado con mayor éxito a la desfibrilación en animales en los cuales las dosis mas bajas han fallado. Por esto, es razonable considerar un protocolo de dosis escalonada para la desfibrilación. Para desfibriladores BP la evidencia es menos clara pero también pudiera considerarse el uso de un protocolo escalonado.

Resumen de la evidencia

Se encontraron treinta artículos que exploraron esta pregunta tanto en animales como en humanos. Se encontraron siete artículos que aportaron un LOE 6 de evidencia soportada de los cuales 3 identificaron tener una buena y apoyada evidencia para esta pregunta. El primer artículo por Clark et al en un modelo porcino encontraron que la desfibrilación exitosa a 200 J fue posible tanto con el uso de desfibriladores BP como monofásicos, pero que a dosis bajas la desfibrilación BP tuvo mayor éxito. 149 Niemann et al (2004) evaluaron un modelo porcino con VF isquémico con el uso de dosis escalonadas y encontraron que se pudieron desfibrilar un mayor número de animales utilizando el protocolo escalonado (200-300-360 J) que aquellos con protocolo fijo (150 J). 150 Stiell et al (2007) en un ensayo clínico en humanos identificó que los pacientes que fueron tratados con desfibrilación BP y falla al shock inicial el uso de dosis escalonadas tuvo mas probabilidad de éxito que el uso de dosis fija. 151

Veintitrés estudios adicionales identificados no demostraron ningún riesgo ni beneficio con el uso de protocolo de desfibrilación con energía escalonada. En perros, 6 estudios resultaron neutrales al beneficio con el uso de energía escalonada. Estos incluyeron a Flaker et al (1990, LOE 3, pobre/neutral) quienes evaluaron en un modelo canino de VF si el uso de shocks múltiples afectaron de manera adversa la evolución del uso de shocks aplicados posteriormente. 152 En este modelo específicamente, se identificó que mientras el uso de shocks mas altos son efectivos para la desfibrilación temprana, el uso de múltiples shocks de baja energía pueden causar un efecto de “sensibilización” el cual permite que se puedan utilizar posteriormente shocks a dosis menores de manera efectiva. Adicionalmente, Walcott et al (LOE 3, regular/neutral) evaluaron la desfibrilación BP externa en perros asociados a VF inducida con o sin isquemia. 153 Este estudio no se dirigió de manera específica al uso de dosis escalonadas pero encontró que fue necesario incrementar las dosis para desfibrilar de manera exitosa el VF isquémico en contraste con el VF sin isquemia. En un modelo de VT espontáneo en perros Pastor Alemán, Gelzer et al (LOE 3, regular/neutral) encontraron que requirieron un gran número de shocks para desfibrilar un Pastor Alemán en comparación con un Beagle y que el uso de una mayor cantidad de shocks tiene mayores probabilidades de éxito en desfibrilar un perro si ha fallado el uso de un solo shock. 154 En 1998, Walcott et al (LOE 3, regular/neutral) encontraron que el umbral de desfibrilación aumenta con el tiempo con la desfibrilación monofásica y que el umbral se mantiene sin cambios en la desfibrilación BP. 155 Leng et al (LOE 3, bueno/neutral) encontraron un aumento en los umbrales de desfibrilación con el tiempo para ambas formas de onda BP y monofásico, y confirmaron que la desfibrilación

temprana tiene mayores probabilidades de éxito que la desfibrilación tardía. 123 Finalmente, en 1989, Murakawa et al (LOE 3, bueno/neutral) encontraron que un shock inicial de baja energía sin éxito (sub umbral) no disminuye los requerimientos de energía para shocks subsecuentes utilizando un desfibrilador implantable. 156

Lagunas del conocimiento

Los reportes de desfibrilación exitosa en perros son raros. Los lineamientos clínicos para desfibrilación BP y monofásica se encuentran reportados, pero existe falta de datos en relación al éxito de las dosis específicas de energía para desfibrilar de manera exitosa a los pacientes veterinarios y si el uso de dosis escalonadas de desfibrilación es mas efectivo que una dosis fija de desfibrilación.

Otros temas en ALS

El área de ALS también tuvo el encargo de investigar el avance en otras intervenciones enfocadas en mejorar la evolución del CPR, así como circunstancias especiales alrededor del CPR. Cuatro preguntas PICO fueron analizadas, evaluando el CPR a tórax abierto, administración de drogas intratraqueales (IT), aparatos para el aumento de la resistencia (ITDs) y paro cardiopulmonar asociado con anestesia.

CPR a tórax abierto (ALS06)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardiaco (P) el uso de CPR a tórax abierto en ciertas situaciones (I) comparado con el CPR a tórax cerrado (estándar) (C) mejora el resultado (ej ROSC, supervivencia a la salida del hospital) (O)?

Conclusiones

El CPR a tórax abierto es mas efectivo que el CPR a tórax cerrado para el restablecimiento de ROSC y para una evolución mas favorable en modelos caninos con VF. En la práctica, el CPR a tórax abierto requiere de recursos significativos, es un procedimiento en el cual es necesario un equipo veterinario calificado y cuidados post paro cardiaco de soporte avanzados. En casos de enfermedad intratorácica significativa, tales como neumotórax a tensión o efusión pericárdica, es recomendable realizar CPR a tórax abierto rápidamente. La desfibrilación debe estar disponible.

Resumen de la evidencia

La vasta mayoría de la evidencia experimental disponible coincide en que el CPR a tórax abierto trae como resultado una mejor evolución, incluyendo ROSC, supervivencia y función neurológica. Existen 6 estudios experimentales de importancia en perros. Sanders et al (LOE 3, bueno/apoyando) compararon perros que recibieron CPR a tórax abierto con otros que recibieron CPR a tórax cerrado después de haber recibido CPR a tórax cerrado durante 15 minutos en un modelo de VF. 157 Todos los perros fueron desfibrilados a los 19 minutos. Ochenta por ciento de los perros del grupo a tórax abierto y ninguno de los perros del grupo a tórax cerrado alcanzaron ROSC. Kern et al (LOE 3, bueno/apoyando) en otro modelo canino de VF encontraron que el CPR a tórax abierto mejora de manera significativa el resultado cuando este es comenzado a los 15 minutos después de haber recibido el CPR a tórax cerrado. 158 En un modelo de infarto al miocardio canino, De-Behnke et al (LOE 3, bueno/apoyando) compararon resucitaciones utilizando CPR a tórax abierto, CPR a tórax cerrado y CPB. 159 El CPR a tórax abierto o el CPB dieron como resultado una tasa mas alta de ROSC que el CPR a tórax cerrado. Benson et al (LOE 3, bueno/apoyando) encontraron una mejoría en la supervivencia y una mejoría en la evolución neurológica en perros que recibieron de manera

aleatoria CPR a tórax abierto en comparación con los que recibieron CPR a tórax cerrado. 160 En personas, Hachimi-Idrissi et al (LOE 6, bueno/apoyando) revisaron 33 casos de CPR a tórax abierto realizados en personas que tuvieron paros cardiacos fuera del hospital y que no habían respondido al CPR a tórax cerrado. El ROSC fue alcanzado en 13 pacientes, con 2 sobrevivientes a largo plazo, 1 sin anomalías neurológicas y uno 1 con una discapacidad ligera. 161

Fueron encontrados dos estudios en caninos neutrales a esta pregunta PICO. Badylak et al (LOE 3, regular/neutral) demostraron en un modelo canino con VF que incluso con el severo daño ocasionado a la pared torácica durante el CPR a tórax abierto, las lesiones cerebrales fueron menos severas. 162 Chrissos et al (LOE 3, bueno/neutral) demostraron que en perros con regurgitación mitral pre existente, el masaje cardiaco fue asociado con un aumento en la fracción regurgitada. 163

Sheikh y Brogan (LOE 6, bueno/se opone) no encontraron ningún sobreviviente en 15 niños sujetos a CPR a tórax abierto después de haber sufrido paro cardiaco traumático y haber recibido 20 minutos o mas de CPR en el campo y concluyeron que el CPR a tórax abierto es caro y un procedimiento futil. 164

Lagunas del conocimiento

Las aplicaciones prácticas y el éxito del CPR a tórax abierto en pacientes veterinarios se mantienen desconocidas. Mientras que en medicina humana la toracotomía para resucitación se justifica en algunos casos específicos de trauma torácico con paro en la sala de emergencia, el uso de CPR a tórax abierto para casos no traumáticos o para paros cardiacos fuera del hospital que llevan mucho tiempo se encuentra menos claro. En la clínica veterinaria, se encuentra justificada la realización de estudios controlados clínicos en los cuales se explore el uso de CPR a tórax abierto en circunstancias específicas. Mas aún, se necesita delinear el tiempo en el cual este procedimiento debe ser iniciado.

Administración de medicamentos intratraqueales contra intravenosos (ALS09)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardiaco (P) el uso de la vía traqueal para la administración de medicamentos (I) comparado con la administración intravenosa (C) empeora la evolución del paciente (ej. ROSC, supervivencia a la salida del hospital) (O)?

Conclusión

Encarando la falta de acceso intravenoso o intraóseo, la administración intratraqueal (IT) de epinefrina, atropina y vasopresina puede ser considerada. Si se escoge la vía IT la dosis de epinefrina deberá incrementarse 10 veces (ie, alta dosis de epinefrina) y la droga deberá administrarse mediante un catéter hasta el nivel de la carina o idealmente tan lejos como el árbol bronquial. La droga deberá diluirse en agua estéril aunque el uso de solución salina es una alternativa razonable si no hay agua estéril disponible de inmediato.

Resumen de la evidencia

Los estudios que han investigado el uso de drogas IT se han enfocado principalmente en escenarios en los cuales los paros cardiacos ocurrieron fuera del hospital en los cuales pudiera faltar el acceso a una vena. En una revisión veterinaria de 204 animales que recibieron CPR (LOE 2, pobre/neutral) solamente 24 recibieron medicación IT y la mayoría recibieron posteriormente medicamentos de resucitación por vía IV por lo que no se puede hacer ningún comentario acerca de la efectividad de la medicación IT. 1

Un estudio prospectivo (LOE 6, regular/se opone) encontró una evolución similar en personas con paros cardiacos fuera de hospital que no recibieron ningún tipo de medicación y los que recibieron

medicación IT. 165 En otro estudio retrospectivo en humanos con paro cardiaco repentino (LOE 6, bueno/se opone), la administración IV de drogas estuvo asociada con un mayor tasa de ROSC (27% en contra de 15%), supervivencia a la admisión del hospital (20% en contra de 9%) y supervivencia a la alta del hospital (5% en contra de 0%) en comparación con los pacientes que recibieron medicación IT. 166 En neonatos humanos, se recomienda el acceso IV inmediato. Un estudio retrospectivo (LOE 6, regular/neutral) en el cual se compara la misma dosis de epinefrina IV e IT documentó mejores resultados cuando es administrada IV aunque los autores sugieren que una dosis mas alta via IT pudo haber sido mas efectiva.167 Cuatro estudios con un LOE 3 (2 buenos/apoyando, 2 regular/apoyando) en perros identificaron una respuesta fisiológica favorable a la administración IT o intrabronquial (IB) de vasopresina, atropina o epinefrina en perros anestesiados. 168-171

En un modelo de VF porcino (LOE 6, pobre/se opone) una dosis baja de epinefrina (0.01 mg/kg) administrada IT afectó de manera negativa la evolución cuando fue comparada con la misma dosis administrada IV. 172

Existe evidencia conflictiva respecto al mejor lugar del árbol respiratorio para la aplicación directa de las drogas así como el tipo y el volumen del diluyente que debe utilizarse. Existe buena evidencia (LOE 3, buena/apoyando) que en perros medianos (9.5-15.7 kgs) , la administración IT de una dosis alta de epinefrina (0.1 mg/kg) diluida en 5 ml de solución salina al 0.9% mejora la administración de la epinefrina y al mismo tiempo se minimizan los efectos en oxigenación y ventilación. 170 Sin embargo, otro estudio (LOE 3, bueno/apoyando) sugiere que el agua estéril es un mejor diluyente que la solución salina y que la solución diluida debe administrarse con un catéter largo en el nivel de la carina o mas profundo. 173

Lagunas del conocimiento

Aunque se encuentra claramente establecido que los medicamentos aplicados por vía IT se absorben rápidamente durante la anestesia, no se sabe con claridad si ocurre lo mismo durante CPR. Los estudios en humanos no muestran sobrevivientes de CPR que recibieron medicamentos solamente por vía IT, y en infantes la vía IT en CPR se recomienda solamente como una solución a corto plazo hasta que se coloque un catéter vía IV. Realizar un estudio comparando la medicación vía IT contra la no medicación (BLS solo) no sería ético en pacientes veterinarios o en personas. Todos los estudios en perros a la fecha se han practicado en perros cuyos pesos varían entre 8 y 20 kgs. El volumen óptimo del diluyente para razas muy pequeñas de perros, perros de razas grandes y gatos es desconocido. Se requiere realizar estudios experimentales para determinar la eficacia y la optimización de la administración IT de medicamentos en modelos de paro cardiaco.

ITDs (aparatos para el aumento de la resistencia) (ALS10)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardiaco intubados (P) el uso de un ITD (I) en oposición al CPR de rutina sin aparato de resistencia (C) mejora el resultado (O)?

Conclusión

En modelos porcinos se demostró una mejoría prometedor tanto en las variables hemodinámicas como en la supervivencia con el uso de un ITD. Los estudios iniciales en personas por lo general apoyan el uso de ITDs; sin embargo, no se encontró ningún beneficio en la supervivencia en el estudio clínico mas grande realizado a la fecha. En perros pequeños y gatos (menos de 10 kgs), existe una limitante de tamaño que impide el uso de los ITD disponibles en la actualidad debido a que se requiere que el retroceso de la pared torácica produzca una “presión de apertura” en exceso a -12cm H₂O. El ITD ha sido utilizado en modelos caninos de paro no cardiaco, y al parecer es

efectivo en estos escenarios al aumentar el gasto cardiaco. En perros mayores a 10 kgs el uso de un ITD puede considerarse, sin embargo, esto está basado en su uso en otras especies o en escenarios en los que no se incluye el paro cardiaco. Debido a la preocupación teórica de empeorar el edema pulmonar con el aumento de la presión negativa intratorácica, enfermedad pulmonar severa o edema pulmonar pre existente debe considerarse una contraindicación el uso de ITD a menos que se establezca su seguridad a futuro.

Resumen de la evidencia

Durante CPR el aumento de la presión negativa intratorácica se encontró asociada con un retorno venoso aumentado. En modelos porcinos de CPR, el uso de un ITD dio como resultado una marcada mejoría en la hemodinamia. Lurie et al (LOE 6, bueno/apoyando) demostraron un aumento en CPP cuando se utilizó ITD en lugar de un dispositivo simulado durante el CPR. 174 El mismo grupo demostró hallazgos similares durante la compresión y descompresión activa durante el CPR (LOE 6, bueno/apoyando). 175 Langhelle et al (LOE 6, bueno/apoyando) encontraron una mejoría en el flujo sanguíneo al miocardio cuando se utilizó un ITD con un CPR estándar pero sin compresión-descompresión activa. 176 Existe también evidencia (LOE 6, regular/apoyando) en modelos porcinos que la manipulación de la presión intratorácica mediante el control de la presión de la vía aérea puede provocar la reducción de la presión intracraneal, lo que teóricamente pudiera mejorar la perfusión cerebral durante el CPR. 177 No se observó ningún efecto negativo con el uso de ITD en los animales de experimentación.

Varios estudios en humanos han demostrado que el uso de ITD se encuentra asociado a un mayor ROSC y supervivencia a corto plazo, y algunos estudios han encontrado una mejoría en la supervivencia a largo plazo cuando estos aparatos son utilizados. Aufderheide (LOE 6, bueno/apoyando) demostró una mejoría en la supervivencia a corto plazo cuando se utilizó un ITD en vez de un aparato simulado. 178 Thigpen et al (LOE 6, regular/apoyando) reportaron una mejoría significativa en la supervivencia seguida a paros cardiacos intra hospitalarios cuando en un solo centro se implementó el uso de un paquete de CPR en el cual incluía el uso de un ITD. 179 Plaisance et al (LOE 6, bueno/apoyando) demostraron una mejoría en la supervivencia a las 24 horas en pacientes que recibieron una combinación de compresión-descompresión activa y el uso de ITD, 180 hallazgo que fue repetido por Wolcke et al (LOE 6, regular/apoyando). 181 En un meta-análisis realizado por Cabrini et al (LOE 6, regular/apoyando) fue concluido que el uso de ITD mejora la supervivencia a corto plazo. 182 Sin embargo, el estudio mas grande realizado en 8718 pacientes por Aufderheide et al (LOE 6, bueno/negativo), no demostró ninguna diferencia en ROSC, supervivencia a la admisión del hospital, o supervivencia con un resultado neurológico aceptable entre los pacientes que recibieron de manera aleatoria resucitación utilizando ITD o un aparato simulado. 183 Deben realizarse esfuerzos para identificar los subgrupos en los cuales los ITD pueden resultar de utilidad, sin embargo, estos se encuentran en curso.

El uso de ITD en modelos de paro no cardiaco ha sido investigado en perros; Shih et al 2010 (LOE 3, regular/apoyando) demostraron una mejoría en la hemodinamia en perros con hipotensión inducida por anestesia utilizando un ITD de baja presión de apertura y Viganì et al 2011 (LOE 3, regular/apoyando) encontraron un mejoría significativa en la hemodinamia cuando se utilizó un ITD con baja presión de apertura en un modelo canino con shock hemorrágico agudo. 184, 185

Lagunas del conocimiento

No está claro si un ITD pueda ser de utilidad en perros mas grandes (mayores a 10 kg) con paro cardiaco. El mejoramiento del retorno venoso pudiera ser de utilidad y la evaluación en perros se

encuentra justificada. Los estudios que investiguen los subgrupos que puedan beneficiarse con el uso de ITD se encuentran justificados los cuales pueden incluir perros con hipovolemia pre existente en los cuales el aumento del retorno venoso pudiera ser de beneficio particular.

Paros relacionados con la anestesia (ALS18)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con paro cardiaco bajo anestesia (P) alguna recomendación específica de CPR para anestesia (I) comparado a la falta de recomendaciones específicas (CPR estándar) (C) mejora el resultado (supervivencia o ROSC) (O)?

Conclusión

Los animales que experimentan CPA mientras se encuentran bajo anestesia general deben resucitarse de manera agresiva, debido a que se anticipa un mayor porcentaje de supervivencia a la salida del hospital en comparación con la población en general. No existen lineamientos específicos de CPR para paros asociados con la anestesia; sin embargo, el monitoreo cuidadoso durante la anestesia permite un reconocimiento mas rápido y potencialmente un mejor resultado. El rescate con lípidos puede ser considerado en animales con CPA debido al uso de anestésicos locales o en asociación con otras drogas lipofílicas.

Resumen de la evidencia

Dos estudios en perros y gatos demostraron una probable mejoría en la supervivencia en animales con CPA asociado a la anestesia. En un estudio prospectivo, observacional, Hofmeister et al (LOE 2, pobre/apoyando) demostraron una tasa de supervivencia del 47% a la salida del hospital en perros y gatos que recibieron CPR cuando el paro ocurrió durante la anestesia. 1 En un estudio retrospectivo, Waldrop et al (LOE 3, bueno/apoyando) reportaron una tasa de supervivencia a largo plazo del 50% en pacientes que recibieron CPR asociado con la anestesia. 51

Los estudios en humanos (LOE 6, bueno/apoyando, regular/apoyando) se han dirigido en prevenir los paros cardiacos durante la anestesia a través de un monitoreo mas cuidadoso y en pediatría mediante un mejor manejo de las vías aéreas. 186, 187 Un artículo reciente describió el papel del paro asociado a anestesia y el desarrollo de una especialidad dentro de la anestesiología, incluyendo la creación de procedimientos mas seguros, nuevos agentes y monitorización mejorada.188 Sin embargo, mientras la medicina avanza, mas pacientes con múltiples desórdenes médicos concurrentes son anestesiados para procedimientos que no se practicaban incluso hace 10 años. Estos avances han conducido a un potencial incremento en la mortalidad.

El rescate con lípidos para CPA asociado con la toxicidad de anestésicos locales ha sido descrito en varios casos reportados. Litz et al (LOE 6, pobre/apoyando) describieron un caso de CPA secundario a un bloqueo axilar con ropivacaina que fue refractario a 10 minutos de CPR. 189 Sin embargo, la evidencia experimental mas reciente en modelos de paro por asfixia en cerdos inducidos con una sobredosis de anestésico local intravenoso (LOE 6, regular/se opone) ha fallado en demostrar la efectividad del rescate con lípidos IV como una alternativa o en conjunto con el uso de epinefrina cuando se aplican protocolos estándar de ALS. 190 Finalmente, un estudio de paro por hipoxia en conejos (LOE 6, regular/se opone) demostró que en modelos de paro no inducidos por drogas el uso de rescate con lípidos IV empeoró la tasa de ROSC. 191

Lagunas del conocimiento

La causa específica de paro en animales que reciben CPR usualmente no es conocida. Los anestesiólogos señalan un riesgo asociado con la anestesia, y mientras que los animales críticamente

enfermos (status ASA IV o V) son considerados mas propensos a sufrir paros cardiacos durante la anestesia, la etiología de los CPA relacionados con anestesia en perros y gatos sanos es menos clara. Estudios que identifiquen de mejor manera la etiología en animales sanos podría mejorar el resultado y prevenir algunos paros. La eficacia del rescate con lípidos IV en perros y gatos con paro debido a la administración de drogas lipofílicas no se ha investigado todavía por lo que deben realizarse estudios que investiguen esta original intervención.

Discusión

Debido a que los estudios que evalúan la eficacia de los procedimientos de ALS en medicina veterinaria son limitados, la gran cantidad de evidencia disponible apoya algunos conceptos específicos. Se recomienda continuar con un BLS de alta calidad con el mínimo de interrupciones durante las compresiones de tórax durante el ALS.

La desfibrilación temprana con un desfibrilador BP es considerada la terapia de elección para VF o taquicardia ventricular con ausencia de pulso. Algunos clínicos expresan su preocupación sobre la practicidad y seguridad de tener desfibriladores en sus clínicas. Es importante reconocer que los desfibriladores también pueden utilizarse para evaluar ECGs y ser de mayor utilidad en las clínicas. Adicionalmente, aunque el desfibrilador puede poner en riesgo al manejador y al personal, estudios en personas han demostrado una muy baja incidencia de daño en los rescatistas que los utilizan siendo que la mayoría de los casos reportaron solamente hormigueo o adormecimiento leve.¹⁹² Dada la baja eficacia de los agentes farmacológicos para el tratamiento de VF, adquirir un desfibrilador, especialmente en clínicas que realizan procedimientos anestésicos frecuentes, debe considerarse fuertemente. Sin embargo, los desfibriladores deben utilizarse con precaución y solamente después de haber recibido el entrenamiento apropiado para evitar riesgos a los rescatistas.

La evidencia sugiere que una dosis baja de epinefrina y vasopresina son los agentes farmacológicos de primera línea para CPR, ya que producen vasoconstricción periférica para mejorar el flujo sanguíneo al corazón y al cerebro, aumentando las posibilidades de ROSC. Otras terapias con drogas en ALS incluyendo atropina, terapia buffer, corticosteroides, antiarrítmicos y soluciones electrolíticas las cuales han tenido menor evidencia de efectividad deberán ser evaluadas de manera mas comprensiva dentro de la práctica clínica.

Deberán realizarse investigaciones sobre las intervenciones en ALS en las que se incluya un mejor entendimiento de cuales técnicas en ALS pueden ser de utilidad. Los perros y gatos frecuentemente sufren de paros de manera natural debido a una gran variedad de enfermedades críticas y las técnicas óptimas para ALS muy probablemente varíen dependiendo de la causa subyacente del paro y de la especie. Es claro que es necesaria la investigación para identificar de mejor manera las diferencias entre especies y generar recomendaciones basadas en evidencias.

Reconocimientos

Los autores quisieran agradecer al Colegio Americano de Emergencia Veterinaria y Cuidados Críticos (ACVECC) y a la Sociedad de Emergencia Veterinaria y Cuidados críticos por su apoyo científico y financiero, así como a Armelle deLaforcade, Secretaria Ejecutiva de ACVECC y Kathleen Liard, ACVECC Asistente de personal por su apoyo administrativo y organizacional. También, quisiéramos agradecer al Consejo Consultivo de RECOVER por su invaluable guía y contribución durante el planeamiento y ejecución de esta iniciativa: Dennis Burkett, ACVECC ExPresidente; Gary Stamp, Director Ejecutivo de VECCS; Dan Chan, JVECC Liason; Elisa Mazaferro, C Enlace Práctica Privada; Vinay Nadkarni, Enlace ILCOR; Erika Pratt, Enlace Industria; Andrea Steele, Enlace AVECCT; Janet Olson, Enlace Rescate Animal; Joris Robben, Enlace EVECCS; Kenneth Drobatz, Experto ACVECC; William W. Muir, ACVECC y Experto ACVA; Erik Hofmeister, Experto ACVA. Finalmente quisiéramos

agradeceré a los muchos miembros de la comunidad veterinaria que aportaron información en los lineamientos de RECOVER durante la sesión de IVECCS del 2011 y durante el periodo abierto a comentarios a través de la página web de RECOVER.

Referencias

- 1 Hofmeister EH, Brainard BM, Egger CM, et al. Prognostic indicators for dogs and cats with cardiopulmonary arrest treated by cardiopulmonary cerebral resuscitation at a university teaching hospital. *J Am Vet Med Assoc* 2009; **235**(1):50–57. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 11
- 2 Boller M, Kellett-Gregory L, Shofer FS, et al. The clinical practice of CPR in small animals: an internet-based survey. *J Vet Emerg Crit Care* 2010; **20**(6):558–570. Direct Link: [AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(233K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 4
- 3 Bassiakou E, Xanthos T, Papadimitriou L. The potential beneficial effects of beta adrenergic blockade in the treatment of ventricular fibrillation. *Eur J Pharmacol* 2009; **616**(1–3):1–6. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 1
- 4 Goetting MG, Paradis NA. High-dose epinephrine improves outcome from pediatric cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1991; **20**(1):22–26. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 75
- 5 Berg RA, Otto CW, Kern KB, et al. A randomized, blinded trial of high-dose epinephrine versus standard-dose epinephrine in a swine model of pediatric asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med* 1996; **24**(10):1695–1700. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 74
- 6 Berg RA, Otto CW, Kern KB, et al. High-dose epinephrine results in greater early mortality after resuscitation from prolonged cardiac arrest in pigs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994; **22**(2):282–290. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 82
- 7 Callaham M, Barton CW, Kayser S. Potential complications of high-dose epinephrine therapy in patients resuscitated from cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1991; **265**(9):1117–1122. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 30
- 8 Callaham M, Madsen CD, Barton CW, et al. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *JAMA* 1992; **268**(19):2667–2672. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 160
- 9 Carpenter TC, Stenmark KR. High-dose epinephrine is not superior to standard-dose epinephrine in pediatric in-hospital cardiopulmonary arrest. *Pediatrics* 1997; **99**(3):403–408. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 41
- 10 Carvolth RD, Hamilton AJ. Comparison of high-dose epinephrine versus standard-dose epinephrine in adult cardiac arrest in the prehospital setting. *Prehosp Disaster Med* 1996; **11**(3):219–222. [PubMed](#), [CAS](#)
- 11 Chen M-H, Lu J-Y, Xie L, et al. What is the optimal dose of epinephrine during cardiopulmonary resuscitation in a rat model? *Am J Emerg Med* 2010; **28**(3):284–290. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 1
- 12 Choux C, Gueugniaud PY, Barbieux A, et al. Standard doses versus repeated high doses of epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *Resuscitation* 1995; **29**(1):3–9. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 38
- 13 DeBehnke DJ, Angelos MG, Leasure JE. Use of cardiopulmonary bypass, high-dose epinephrine, and standard-dose epinephrine in resuscitation from post-countershock electromechanical

dissociation. *Ann Emerg Med* 1992; **21**(9):1051–1057.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 3

14 Gueugniaud PY, Mols P, Goldstein P, et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. *European Epinephrine Study Group. N Engl J Med* 1998; **339**(22):1595–1601.[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 135

15 Jeung KW, Ryu HH, Song KH, et al. Variable effects of high-dose adrenaline relative to standard-dose adrenaline on resuscitation outcomes according to cardiac arrest duration. *Resuscitation* 2011; **82**(7):932–936.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 2

16 Lindner KH, Ahnefeld FW, Prengel AW. Comparison of standard and high-dose adrenaline in the resuscitation of asystole and electromechanical dissociation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1991; **35**(3):253–256.[Direct Link:AbstractPDF\(342K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 72

17 Patterson MD, Boenning DA, Klein BL, et al. The use of high-dose epinephrine for patients with out-of-hospital cardiopulmonary arrest refractory to prehospital interventions. *Pediatr Emerg Care* 2005; **21**(4):227–237.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 23

18 Brown CG, Martin DR, Pepe PE, et al. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. The Multicenter High-Dose Epinephrine Study Group. *N Engl J Med* 1992; **327**(15):1051–1055.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 259

19 Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN, et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N Engl J Med* 1992; **327**(15):1045–1050.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 194

20 Vandycke C, Martens P. High dose versus standard dose epinephrine in cardiac arrest - a meta-analysis. *Resuscitation* 2000;**45**(3):161–166.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 8

21 Woodhouse SP, Cox S, Boyd P, et al. High dose and standard dose adrenaline do not alter survival, compared with placebo, in cardiac arrest. *Resuscitation* 1995; **30**(3):243–249.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 68

22 Brunette DD, Jameson SJ. Comparison of standard versus high-dose epinephrine in the resuscitation of cardiac arrest in dogs.*Ann Emerg Med* 1990; **19**(1):8–11.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 27

23 Roberts D, Landolfo K, Dobson K, et al. The effects of methoxamine and epinephrine on survival and regional distribution of cardiac output in dogs with prolonged ventricular fibrillation. *Chest* 1990; **98**(4):999–1005.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 18

24 Perondi MBM, Reis AG, Paiva EF, et al. A comparison of high-dose and standard-dose epinephrine in children with cardiac arrest.*N Engl J Med* 2004; **350**(17):1722–1730.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 76

25 Buckley GJ, Rozanski EA, Rush JE. Randomized, blinded comparison of epinephrine and vasopressin for treatment of naturally occurring cardiopulmonary arrest in dogs. *J Vet Intern Med* 2011; **25**(6):1334–1340.[Direct Link:AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(139K\)ReferencesWeb of science](#)®

26 Schmittinger CA, Astner S, Astner L, et al. Cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in a dog. *Vet Anaesth Analg* 2005;**32**(2):112–114.[Direct Link:AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(44K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 5

- 27 Grmec S, Strnad M, Cander D, et al. A treatment protocol including vasopressin and hydroxyethyl starch solution is associated with increased rate of return of spontaneous circulation in blunt trauma patients with pulseless electrical activity. *International journal of emergency medicine* 2008; **1**(4):311–316. [CrossRef](#), [PubMed](#)
- 28 Voelckel WG, Lurie KG, Lindner KH, et al. Vasopressin improves survival after cardiac arrest in hypovolemic shock. *Anesth Analg* 2000; **91**(3):627–634. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 43
- 29 Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, et al. Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**(2):527–533. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 84
- 30 Stadlbauer KH, Wagner-Berger HG, Wenzel V, et al. Survival with full neurologic recovery after prolonged cardiopulmonary resuscitation with a combination of vasopressin and epinephrine in pigs. *Anesth Analg* 2003; **96**(6):1743–1749, table of contents. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 26
- 31 Stroumpoulis K, Xanthos T, Rokas G, et al. Vasopressin and epinephrine in the treatment of cardiac arrest: an experimental study. *Crit Care* 2008; **12**(2):R40. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 7
- 32 Meybohm P, Cavus E, Dörge V, et al. Revised resuscitation guidelines: adrenaline versus adrenaline/vasopressin in a pig model of cardiopulmonary resuscitation—a randomised, controlled trial. *Resuscitation* 2007; **75**(2):380–388. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 8
- 33 Babar SI, Berg RA, Hilwig RW, et al. Vasopressin versus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation: a randomized swine outcome study. *Resuscitation* 1999; **41**(2):185–192. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 30
- 34 Chen M-H, Xie L, Liu T-W, et al. Epinephrine, but not vasopressin, improves survival rates in an adult rabbit model of asphyxia cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2007; **25**(5):509–514. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 8
- 35 López-Herce J, Fernández B, Urbano J, et al. Terlipressin versus adrenaline in an infant animal model of asphyxial cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2010; **36**(7):1248–1255. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 6
- 36 Callaway CW, Hostler D, Doshi AA, et al. Usefulness of vasopressin administered with epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2006; **98**(10):1316–1321. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 30
- 37 Cody P, Lauderdale S, Hogan DE, et al. Comparison of two protocols for pulseless cardiopulmonary arrest: vasopressin combined with epinephrine versus epinephrine alone. *Prehosp Disaster Med* 2010; **25**(5):420–423. [PubMed](#)
- 38 Ducros L, Vicaut E, Soleil C, et al. Effect of the addition of vasopressin or vasopressin plus nitroglycerin to epinephrine on arterial blood pressure during cardiopulmonary resuscitation in humans. *J Emerg Med* 2011; **41**(5):453–459. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 1
- 39 Mukoyama T, Kinoshita K, Nagao K, et al. Reduced effectiveness of vasopressin in repeated doses for patients undergoing prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2009; **80**(7):755–761. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 14

- 40 Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, et al. Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997; **349**(9051):535–537. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 198
- 41 Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004; **350**(2):105–113. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 260
- 42 Guyette FX, Guimond GE, Hostler D, et al. Vasopressin administered with epinephrine is associated with a return of a pulse in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2004; **63**(3):277–282. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 28
- 43 Grmec S, Mally S. Vasopressin improves outcome in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation of ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia: a observational cohort study. *Crit Care* 2006; **10**(1):R13. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 14
- 44 Stiell IG, Hébert PC, Wells G A, et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; **358**(9276):105–109. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 143
- 45 Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Tzoufi M, et al. Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2009; **169**(1):15–24. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 18
- 46 Duncan JM, Meaney P, Simpson P, et al. Vasopressin for in-hospital pediatric cardiac arrest: results from the American Heart Association National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Pediatr Crit Care Med* 2009; **10**(2):191–195. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 13
- 47 Ong MEH, Tiah L, Leong BS-H, et al. A randomised, double-blind, multi-centre trial comparing vasopressin and adrenaline in patients with cardiac arrest presenting to or in the Emergency Department. *Resuscitation* 2012;
- 48 Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; **165**(1):17–24. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 64
- 49 Wyer PC, Perera P, Jin Z, et al. Vasopressin or epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 2006; **48**(1):86–97. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 15
- 50 Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Parisi Q, et al. Is vasopressin superior to adrenaline or placebo in the management of cardiac arrest? A meta-analysis. *Resuscitation* 2003; **59**(2):221–224. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 22
- 51 Waldrop JE, Rozanski EA, Swanke ED, et al. Causes of cardiopulmonary arrest, resuscitation management, and functional outcome in dogs and cats surviving cardiopulmonary arrest. *J Vet Emerg Crit Care* 2004; **14**(1):22–29. Direct Link: [AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(133K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 11
- 52 DeBehnke DJ, Swart GL, Spreng D, et al. Standard and higher doses of atropine in a canine model of pulseless electrical activity. *Acad Emerg Med* 1995; **2**(12):1034–1041. Direct Link: [AbstractPDF\(676K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 15
- 53 Redding JS, Haynes RR, Thomas JD. Drug therapy in resuscitation from electromechanical dissociation. *Crit Care Med* 1983; **11**(9):681–684. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 37

- 54 Bleck S, Chaskis C, Vincent JL. Atropine administration in experimental electromechanical dissociation. *Am J Emerg Med* 1992;**10**(6):515–518.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 10
- 55 Coon GA, Clinton JE, Ruiz E. Use of atropine for brady-asystolic prehospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1981; **10**(9):462–467.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 32
- 56 Herlitz J, Eström L, Wennerblom B, et al. Survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest found in electromechanical dissociation. *Resuscitation* 1995; **29**(2):97–106.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 27
- 57 Meert KL, Donaldson A, Nadkarni V, et al. Multicenter cohort study of in-hospital pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med* 2009; **10**(5):544–553.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 27
- 58 Moler FW, Donaldson AE, Meert K, et al. Multicenter cohort study of out-of-hospital pediatric cardiac arrest. *Crit Care Med* 2011;**39**(1):141–149.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 9
- 59 Ohshige K, Shimazaki S, Hirasawa H, et al. Evaluation of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with resuscitative drugs: a prospective comparative study in Japan. *Resuscitation* 2005; **66**(1):53–61.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 7
- 60 Robinson S, Swain AH, Hoyle SR, et al. Survival from out-of-hospital cardiac arrest in New Zealand following the 2005 resuscitation guideline changes. *Resuscitation* 2010; **81**(12):1648–1651.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 2
- 61 Stiell IG, Wells GA, Hebert PC, et al. Association of drug therapy with survival in cardiac arrest: limited role of advanced cardiac life support drugs. *Acad Emerg Med* 1995; **2**(4):264–273.[Direct Link:AbstractPDF\(1435K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 38
- 62 Stiell IG, Wells GA, Field B, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;**351**(7):647–656.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 291
- 63 Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; **346**(12):884–890.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 189
- 64 Somberg JC, Bailin SJ, Haffajee CI, et al. Intravenous lidocaine versus intravenous amiodarone (in a new aqueous formulation) for incessant ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2002; **90**(8):853–859.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 54
- 65 Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B, et al. Lidocaine in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it improve survival?*Resuscitation* 1997; **33**(3):199–205.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 32
- 66 Nowak RM, Bodnar TJ, Dronen S, et al. Bretylium tosylate as initial treatment for cardiopulmonary arrest: randomized comparison with placebo. *Ann Emerg Med* 1981; **10**(8):404–407.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 30
- 67 Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Nanas SN, et al. Effects of amiodarone on refractory ventricular fibrillation in acute myocardial infarction: experimental study. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**(1):253–258.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 23
- 68 Allegra J, Lavery R, Cody R, et al. Magnesium sulfate in the treatment of refractory ventricular fibrillation in the prehospital setting.*Resuscitation* 2001; **49**(3):245–249.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 34

- 69 Hassan TB, Jagger C, Barnett DB. A randomised trial to investigate the efficacy of magnesium sulphate for refractory ventricular fibrillation. *Emerg Med J* 2002; **19**(1):57–62. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 29
- 70 Olson DW, Thompson BM, Darin JC, et al. A randomized comparison study of bretylium tosylate and lidocaine in resuscitation of patients from out-of-hospital ventricular fibrillation in a paramedic system. *Ann Emerg Med* 1984; **13**(9 Pt 2):807–810. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 31
- 71 Haynes RE, Chinn TL, Copass MK, et al. Comparison of bretylium tosylate and lidocaine in management of out of hospital ventricular fibrillation: a randomized clinical trial. *Am J Cardiol* 1981; **48**(2):353–356. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 69
- 72 Frame LH. The effect of chronic oral and acute intravenous amiodarone administration on ventricular defibrillation threshold using implanted electrodes in dogs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; **12**(2):339–346. Direct Link: [AbstractPDF\(3654K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 42
- 73 Markel DT, Gold LS, Allen J, et al. Procainamide and survival in ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest. *Acad Emerg Med* 2010; **17**(6):617–623. Direct Link: [AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(140K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 2
- 74 Dorian P, Fain ES, Davy J-M, et al. Lidocaine causes a reversible, concentration-dependent increase in defibrillation energy requirements. *J Am Coll Cardiol* 1986; **8**(2):327–332. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 113
- 75 Sims JJ, Miller AW, Ujhelyi MR. Lidocaine increases the proarrhythmic effects of monophasic but not biphasic shocks. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; **12**(12):1363–1368. Direct Link: [AbstractPDF\(211K\)Web of Science](#)® Times Cited: 4
- 76 Reynolds JC, Rittenberger JC, Menegazzi JJ. Drug administration in animal studies of cardiac arrest does not reflect human clinical experience. *Resuscitation* 2007; **74**(1):13–26. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 17
- 77 Ong MEH, Pellis T, Link MS. The use of antiarrhythmic drugs for adult cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2011; **82**(6):665–670. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 1
- 78 Smithline H, Rivers E, Appleton T, et al. Corticosteroid supplementation during cardiac arrest in rats. *Resuscitation* 1993; **25**(3):257–264. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times ited: 4
- 79 White BC, Petinga TJ, Hoehner PJ, et al. Incidence, etiology, and outcome of pulseless idioventricular rhythm treated with dexamethasone during advanced CPR. *JACEP* 1979; **8**(5):188–193. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 16
- 80 Tsai M-S, Huang C-H, Chang W-T, et al. The effect of hydrocortisone on the outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients: a pilot study. *Am J Emerg Med* 2007; **25**(3):318–325. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 13
- 81 White BC. Pulseless idioventricular rhythm during CPR: an indication for massive intravenous bolus glucocorticoids. *JACEP* 1976; **5**(6):449–454. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#)
- 82 Paris PM, Stewart RD, Deggler F. Prehospital use of dexamethasone in pulseless idioventricular rhythm. *Ann Emerg Med* 1984; **13**(11):1008–1010. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 9

- 83 Rothstein RJ, Niemann JT, Rennie CJ, et al. Use of naloxone during cardiac arrest and CPR: potential adjunct for postcountershock electrical-mechanical dissociation. *Ann Emerg Med* 1985; **14**(3):198–203. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 10
- 84 Seal KH, Thawley R, Gee L, et al. Naloxone distribution and cardiopulmonary resuscitation training for injection drug users to prevent heroin overdose death: a pilot intervention study. *J Urban Health* 2005; **82**(2):303–311. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 41
- 85 Saybolt MD, Alter SM, Dos Santos F, et al. Naloxone in cardiac arrest with suspected opioid overdoses. *Resuscitation* 2010; **81**(1):42–46. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)®
- 86 Chen M-H, Xie L, Liu T-W, et al. Naloxone and epinephrine are equally effective for cardiopulmonary resuscitation in a rat asphyxia model. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; **50**(9):1125–1130. Direct Link: [AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(121K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 12
- 87 Chen M-H, Liu T-W, Xie L, et al. Does naloxone alone increase resuscitation rate during cardiopulmonary resuscitation in a rat asphyxia model? *Am J Emerg Med* 2006; **24**(5):567–572. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 13
- 88 Wang Y, Gao L, Meng L. Small-dose naloxone combined with epinephrine improves the resuscitation of cardiopulmonary arrest. *Am J Emerg Med* 2008; **26**(8):898–901. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 1
- 89 Wang Y, Gao L, Meng L. Naloxone combined with epinephrine decreases cerebral injury in cardiopulmonary resuscitation. *J Emerg Med* 2010; **39**(3):296–300. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)®
- 90 Foley PJ, Tacker WA, Voorhees WD, et al. Effects of naloxone on the adrenomedullary response during and after cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Am J Emerg Med* 1987; **5**(5):357–361. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 3
- 91 Gervais HW, Eberle B, Hennes HJ, et al. High dose naloxone does not improve cerebral or myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation* 1997; **34**(3):255–261. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 4
- 92 Sun S, Weil MH, Tang W, et al. Delta-opioid receptor agonist reduces severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; **287**(2):H969–H974. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 18
- 93 Katz LM, Wang Y, Rockoff S, et al. Low-dose carbicarb improves cerebral outcome after asphyxial cardiac arrest in rats. *Ann Emerg Med* 2002; **39**(4):359–365. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 7
- 94 Liu X, Nozari A, Rubertsson S, et al. Buffer administration during CPR promotes cerebral reperfusion after return of spontaneous circulation and mitigates post-resuscitation cerebral acidosis. *Resuscitation* 2002; **55**(1):45–55. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 3
- 95 Bar-Joseph G, Weinberger T, Castel T, et al. Comparison of sodium bicarbonate, carbicarb, and THAM during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Crit Care Med* 1998; **26**(8):1397–408. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 17
- 96 Leong EC, Bendall JC, Boyd AC, et al. Sodium bicarbonate improves the chance of resuscitation after 10 minutes of cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 2001; **51**(3):309–315. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 6

- 97 Sanders AB, Kern KB, Fonken S, et al. The role of bicarbonate and fluid loading in improving resuscitation from prolonged cardiac arrest with rapid manual chest compression CPR. *Ann Emerg Med* 1990; **19**(1):1–7. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 13
- 98 Vukmir RB, Bircher NG, Radovsky A, et al. Sodium bicarbonate may improve outcome in dogs with brief or prolonged cardiac arrest. *Crit Care Med* 1995; **23**(3):515–522. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 42
- 99 Dybvik T, Strand T, Steen PA. Buffer therapy during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1995; **29**(2):89–95. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 59
- 100 Vukmir RB, Katz L. Sodium bicarbonate improves outcome in prolonged prehospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2006; **24**(2):156–161. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 23
- 101 Berenyi KJ, Wolk M, Killip T. Cerebrospinal fluid acidosis complicating therapy of experimental cardiopulmonary arrest. *Circulation* 1975; **52**(2):319–324. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 63
- 102 Guerri AD, Chandra N, Johnson E, et al. Failure of sodium bicarbonate to improve resuscitation from ventricular fibrillation in dogs. *Circulation* 1986; **74**(6 Pt 2):IV75–79. [PubMed](#), [CAS](#)
- 103 Bleske BE, Chow MS, Zhao H, et al. Effects of different dosages and modes of sodium bicarbonate administration during cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med* 1992; **10**(6):525–532. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 6
- 104 Bleske BE, Rice TL, Warren EW. An alternative sodium bicarbonate regimen during cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in a canine model. *Pharmacotherapy* 1994; **14**(1):95–99. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 1
- 105 Bleske B, Warren E, Rice T, et al. Effect of high-dose sodium bicarbonate on the vasopressor effects of epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Pharmacotherapy* 1995; **15**(5):660–664. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 6
- 106 Lee G, Antognini JF, Gronert GA. Complete recovery after prolonged resuscitation and cardiopulmonary bypass for hyperkalemic cardiac arrest. *Anesth Analg* 1994; **79**(1):172–174. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 14
- 107 Costa P, Visetti E, Canavese C. Double simultaneous hemodialysis during prolonged cardiopulmonary resuscitation for hyperkalemic cardiac arrest. Case report. *Minerva Anestesiol* 1994; **60**(3):143–144. [PubMed](#), [CAS](#)
- 108 Kao KC, Huang CC, Tsai YH, et al. Hyperkalemic cardiac arrest successfully reversed by hemodialysis during cardiopulmonary resuscitation: case report. *Chang Gung Med J* 2000; **23**(9):555–559. [PubMed](#), [CAS](#)
- 109 Lin J, Lim P, Leu M, et al. Intensive care medicine outcomes of severe hyperkalemia in cardiopulmonary resuscitation with concomitant hemodialysis. *Intensive Care Med* 2000; **20**(4):287–290. [CrossRef](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 16
- 110 Geddes LA, Roeder RA, Rundell AE, et al. The natural biochemical changes during ventricular fibrillation with cardiopulmonary resuscitation and the onset of postdefibrillation pulseless electrical activity. *Am J Emerg Med* 2006; **24**(5):577–581. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 7

- 111 Niemann JT, Cairns CB. Hyperkalemia and ionized hypocalcemia during cardiac arrest and resuscitation: possible culprits for postcountershock arrhythmias? *Ann Emerg Med* 1999; **34**(1):1–7. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 22
- 112 Seidler T, Jacobshagen C, Bauer M, et al. Distribution of potassium levels on admission for CPR—severe hypokalaemia with dysmorphic eating disorders. *Resuscitation* 2011; **82**(5):535–537. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)®
- 113 Papastylianou A, Mentzelopoulos S. Current pharmacological advances in the treatment of cardiac arrest. *Emergency medicine international*. 2012; 20121–20129.
- 114 Stueven HA, Thompson B, Aprahamian C, et al. The effectiveness of calcium chloride in refractory electromechanical dissociation. *Ann Emerg Med* 1985; **14**(7):626–629. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 48
- 115 Harrison EE, Amey BD. The use of calcium in cardiac resuscitation. *Am J Emerg Med* 1983; **1**(3):267–273. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#)
- 116 Gando S, Tedo I, Tujinaga H, et al. Variation in serum ionized calcium on cardiopulmonary resuscitation. *J Anesth* 1988; **2**(2):154–160. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#)
- 117 Bleic S, Backer D, De Huynh CH, et al. Calcium chloride in experimental electromechanical dissociation: a placebo-controlled trial in dogs. *Crit Care Med* 1987; **15**(4):324–327. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 13
- 118 Meuret GH, Schindler HF, Scholler KL. Is calcium indicated in resuscitation? Experimental studies in dogs. *Anaesthetist* 1984; **33**(2):108–114. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 7
- 119 Stueven H, Thompson BM, Aprahamian C, et al. Use of calcium in prehospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1983; **12**(3):136–139. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 50
- 120 Stueven HA, Thompson BM, Aprahamian C, et al. Calcium chloride: reassessment of use in asystole. *Ann Emerg Med* 1984; **13**(9 Pt 2):820–822. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 22
- 121 Stueven HA, Thompson B, Aprahamian C, et al. Lack of effectiveness of calcium chloride in refractory asystole. *Ann Emerg Med* 1985; **14**(7):630–632. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 39
- 122 Walraven C van Stiell IG, Wells GA, et al. Do advanced cardiac life support drugs increase resuscitation rates from in-hospital cardiac arrest? *The OTAC Study Group. Ann Emerg Med* 1998; **32**(5):544–553. [CrossRef](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 60
- 123 Leng CT, Paradis NA, Calkins H, et al. Resuscitation after prolonged ventricular fibrillation with use of monophasic and biphasic waveform pulses for external defibrillation. *Circulation* 2000; 1012968–1012974.
- 124 Lee S-G, Moon H-S, Hyun C. The efficacy and safety of external biphasic defibrillation in toy breed dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2008; **18**(4):362–369. Direct Link: [AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(255K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 3
- 125 Bright JM, Wright BD. Successful biphasic transthoracic defibrillation of a dog with prolonged, refractory ventricular fibrillation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2009; **19**(3):275–279. Direct Link: [AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(343K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 1

- 126 Morrison LJ, Dorian P, Long J, et al. Out-of-hospital cardiac arrest rectilinear biphasic to monophasic damped sine defibrillation waveforms with advanced life support intervention trial (ORBIT). *Resuscitation* 2005; **66**(2):149–157. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 47
- 127 Schneider T, Martens PR, Paschen H, et al. Multicenter, randomized, controlled trial of 150-J biphasic shocks compared with 200- to 360-J monophasic shocks in the resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest victims. Optimized response to cardiac arrest (ORCA) investigators. *Circulation* 2000; **102**(15):1780–1787. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 150
- 128 Koster RW, Walker RG, van Alem AP. Definition of successful defibrillation. *Crit Care Med* 2006; **34**(12 Suppl):S423–426. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 5
- 129 Alem A, Van Chapman F, Lank P, et al. A prospective, randomised and blinded comparison of first shock success of monophasic and biphasic waveforms in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2003; **58**(1):17–24. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 65
- 130 Walker R. Comparison of six clinically used external defibrillators in swine. *Resuscitation* 2003; **57**(1):73–83. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 14
- 131 Niemann JT, Burian D, Garner D, et al. Transthoracic monophasic and biphasic defibrillation in a swine model: a comparison of efficacy, ST segment changes, and postshock hemodynamics. *Resuscitation* 2000; **47**(1):51–18. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 11
- 132 Zhang Y, Clark CB, Davies LR, et al. Body weight is a predictor of biphasic shock success for low energy transthoracic defibrillation. *Resuscitation* 2002; **54**(3):281–287. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 8
- 133 Tang W, Weil MH, Sun S, et al. The effects of biphasic and conventional monophasic defibrillation on postresuscitation myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**(3):815–822. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 128
- 134 Tang W, Weil MH, Sun S, et al. A comparison of biphasic and monophasic waveform defibrillation after prolonged ventricular fibrillation. *Chest* 2001; **120**(3):948–954. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 28
- 135 Tang W, Snyder D, Wang J, et al. One-shock versus three-shock defibrillation protocol significantly improves outcome in a porcine model of prolonged ventricular fibrillation cardiac arrest. *Circulation* 2006; **113**(23):2683–2689. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 2
- 136 Bobrow B, Clark L, Ewy G. Minimally interrupted cardiac resuscitation by emergency medical services for out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 2008; **299**(10):1158–1165. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 146
- 137 Rea TD, Helbock M, Perry S, et al. Increasing use of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital ventricular fibrillation arrest: survival implications of guideline changes. *Circulation* 2006; **114**(25):2760–2765. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 110
- 138 Vilke GM, Chan TC, Dunford JV, et al. The three-phase model of cardiac arrest as applied to ventricular fibrillation in a large, urban emergency medical services system. *Resuscitation* 2005; **64**(3):341–346. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 14
- 139 Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest a 3-phase time-sensitive model. *J Am Med Assoc* 2002; **288**(23):3035–3038. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 207

- 140 Cobb L, Fahrenbruch C, Olsufka M, et al. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *J Am Heart Assoc* 2002; **288**(23):3008–3013. [PubMed](#), [Web of Science®](#) [imes Cited: 243](#)
- 141 Niemann JT, Cairns CB, Sharma J, et al. Treatment of prolonged ventricular fibrillation. Immediate countershock versus high-dose epinephrine and CPR preceding countershock. *Circulation* 1992; **85**(1):281–287. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 114](#)
- 142 Wang Y-L, Zhong J-Q, Tao W, et al. Initial defibrillation versus initial chest compression in a 4-minute ventricular fibrillation canine model of cardiac arrest. *Crit Care Med* 2009; **37**(7):2250–2252. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 3](#)
- 143 Yakaitis RW, Ewy GA, Otto CW, et al. Influence of time and therapy on ventricular defibrillation in dogs. *Crit Care Med* 1980; **8**(3):157–163. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 116](#)
- 144 Skogvoll E, Nordseth T. The early minutes of in-hospital cardiac arrest: shock or CPR? A population based prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2008; **16**(1):11. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 6](#)
- 145 Spearpoint KG, McLean CP, Zideman D A. Early defibrillation and the chain of survival in “in-hospital” adult cardiac arrest; minutes count. *Resuscitation* 2000; **44**(3):165–169. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 62](#)
- 146 Berg RA, Hilwig RW, Ewy GA, et al. Precountershock cardiopulmonary resuscitation improves initial response to defibrillation from prolonged ventricular fibrillation: a randomized, controlled swine study. *Crit Care Med* 2004; **32**(6):1352–1357. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 50](#)
- 147 Meier P, Baker P, Jost D, et al. Chest compressions before defibrillation for out-of-hospital cardiac arrest: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *BMC Med* 2010; 852.
- 148 Simpson PM, Goodger MS, Bendall JC. Delayed versus immediate defibrillation for out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Resuscitation* 2010; **81**(8):925–931. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 3](#)
- 149 Clark CB, Zhang Y, Davies LR, et al. Transthoracic biphasic waveform defibrillation at very high and very low energies: a comparison with monophasic waveforms in an animal model of ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2002; **54**(2):183–186. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 7](#)
- 150 Niemann JT. A model of ischemically induced ventricular fibrillation for comparison of fixed-dose and escalating-dose defibrillation strategies. *Acad Emerg Med* 2004; **11**(6):619–624. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 9](#)
- 151 Stiell IG, Walker RG, Nesbitt LP, et al. BIPHASIC Trial: a randomized comparison of fixed lower versus escalating higher energy levels for defibrillation in out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2007; **115**(12):1511–1517. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 25](#)
- 152 Flaker G, Schuder J, McDaniel W. The effect of multiple shocks on canine cardiac defibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; **13**(12 Pt 1):1580–1584. [Direct Link:AbstractPDF\(365K\)ReferencesWeb of Science®](#) [Times Cited: 6](#)
- 153 Walcott GP, Killingsworth CR, Smith WM, et al. Biphasic waveform external defibrillation thresholds for spontaneous ventricular fibrillation secondary to acute ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**(2):359–365. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) [Times Cited: 26](#)

- 154 Gelzer ARM, Moise NS, Koller ML. Defibrillation of German shepherds with inherited ventricular arrhythmias and sudden death. *J Vet Cardiol* 2005; **7**(2):97–107.[CrossRef](#),[PubMed](#)
- 155 Walcott G, Melnick S, Chapman F, et al. Relative efficacy of monophasic and biphasic waveforms for transthoracic defibrillation after short and long durations of ventricular fibrillation. *Circulation* 1998; **98**(20):2210–2215.[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 28
- 156 Murakawa Y, Gliner BE, Shankar B, et al. The effect of an unsuccessful subthreshold shock on the energy requirement for the subsequent defibrillation. *Am Heart J* 1989; **117**(5):1065–1069.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 7
- 157 Sanders AB, Kern KB, Ewy GA, et al. Improved resuscitation from cardiac arrest with open-chest massage. *Ann Emerg Med* 1984; **13**(9 Pt 1):672–675.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 52
- 158 Kern KB, Sanders AB, Badylak SF, et al. Long-term survival with open-chest cardiac massage after ineffective closed-chest compression in a canine preparation. *Circulation* 1987; **75**(2):498–503.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 52
- 159 DeBehnke DJ, Angelos MG, Leasure JE. Comparison of standard external CPR, open-chest CPR, and cardiopulmonary bypass in a canine myocardial infarct model. *Ann Emerg Med* 1991; **20**(7):754–760.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 18
- 160 Benson DM, O'Neil B, Kakish E, et al. Open-chest CPR improves survival and neurologic outcome following cardiac arrest. *Resuscitation* 2005; **64**(2):209–217.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 13
- 161 Hachimi-Idrissi S, Leeman J, Hubloue Y, et al. Open chest cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 1997; **35**(2):151–156.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 18
- 162 Badylak SF, Kern KB, Tacker WA, et al. The comparative pathology of open chest vs. mechanical closed chest cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Resuscitation* 1986; **13**(4):249–264.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 3
- 163 Chrissos DN, Antonatos PG, Mytas DZ, et al. The effect of open-chest cardiac resuscitation on mitral regurgitant flow: an on-line transesophageal echocardiographic study in dogs. *Hellenic J Cardiol* 2009; **50**(6):472–475.[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 1
- 164 Sheikh A, Brogan T. Outcome and cost of open- and closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pediatric cardiac arrests. *Pediatrics* 1994; **93**(3):392–398.[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 24
- 165 Niemann JT, Stratton SJ. Endotracheal versus intravenous epinephrine and atropine in out-of-hospital “primary” and postcountershock asystole. *Crit Care Med* 2000; **28**(6):1815–1819.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 14
- 166 Niemann JT, Stratton SJ, Cruz B, et al. Endotracheal drug administration during out-of-hospital resuscitation: where are the survivors? *Resuscitation* 2002; **53**(2):153–157.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 16
- 167 Barber C, Wycoff M. Use and efficacy of endotracheal versus intravenous epinephrine during neonatal cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. *Pediatrics* 2006; **118**(3):1028–1034.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 32

168 Efrati O, Barak A, Ben-Abraham R, et al. Hemodynamic effects of tracheal administration of vasopressin in dogs. *Resuscitation* 2001; **50**(2):227–232. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 5

169 Paret G, Mazkereth R, Sella R, et al. Atropine pharmacokinetics and pharmacodynamics following endotracheal versus endobronchial administration in dogs. *Resuscitation* 1999; **41**(1):57–62. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 3

170 Paret G, Vaknin Z, Ezra D, et al. Epinephrine pharmacokinetics and pharmacodynamics following endotracheal administration in dogs: the role of volume of diluent. *Resuscitation* 1997; **35**(1):77–82. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 22

171 Manisterski Y, Vaknin Z, Ben-Abraham R, et al. Endotracheal epinephrine: a call for larger doses. *Anesth Analg* 2002; **95**(4):1037–1041, table of contents. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 24

172 Kleinman ME, Oh W, Stonestreet BS. Comparison of intravenous and endotracheal epinephrine during cardiopulmonary resuscitation in newborn piglets. *Crit Care Med* 1999; **27**(12):2748–2754. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 18

173 Naganobu K, Hasebe Y, Uchiyama Y, et al. A comparison of distilled water and normal saline as diluents for endobronchial administration of epinephrine in the dog. *Anesth Analg* 2000; **91**(2):317–321. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 22

174 Lurie KG. Use of an inspiratory impedance valve improves neurologically intact survival in a porcine model of ventricular fibrillation. *Circulation* 2002; **105**(1):124–129. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 62

175 Plaisance P, Lurie K. Inspiratory impedance during active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation: a randomized evaluation in patients in cardiac arrest. *Circulation* 2000; 101989–101994.

176 Langhelle A, Strømme T, Sunde K, et al. Inspiratory impedance threshold valve during CPR. *Resuscitation* 2002; **52**(1):39–48. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 27

177 Yannopoulos D, Aufderheide TP, McKnite S, et al. Hemodynamic and respiratory effects of negative tracheal pressure during CPR in pigs. *Resuscitation* 2006; **69**(3):487–494. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 12

178 Aufderheide TP, Pirralo RG, Provo TA, et al. Clinical evaluation of an inspiratory impedance threshold device during standard cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2005; **33**(4):734–740. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 55

179 Thigpen K, Davis SP, Basol R, et al. Implementing the 2005 American Heart Association guidelines, including use of the impedance threshold device, improves hospital discharge rate after in-hospital cardiac arrest. *Respir Care* 2010; **55**(8):1014–1019. [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 5

180 Plaisance P, Lurie KG, Vicaut E, et al. Evaluation of an impedance threshold device in patients receiving active compression–decompression cardiopulmonary resuscitation for out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2004; **61**(3):265–271. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 50

- 181 Wolcke BB, Mauer DK, Schoefmann MF, et al. Comparison of standard cardiopulmonary resuscitation versus the combination of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation and an inspiratory impedance threshold device for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2003; **108**(18):2201–2205. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 73
- 182 Cabrini L, Beccaria P, Landoni G, et al. Impact of impedance threshold devices on cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2008; **36**(5):1625–1632. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 17
- 183 Aufderheide TP, Nichol G, Rea TD, et al. A trial of an impedance threshold device in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2011; **365**(9):798–806. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 9
- 184 Shih AC, Vigani A, Loring N, et al. Cardiopulmonary effects of a new inspiratory impedance threshold device in anesthetized hypotensive dogs. *Vet Anaesth Analg* 2010; **37**(3):215–221. [Direct Link: Abstract Full Article \(HTML\) PDF \(322K\) References Web of Science](#)® Times Cited: 3
- 185 Vigani A, Shih AC, Buckley GJ, et al. Cardiopulmonary effects of a new inspiratory impedance threshold device in acute hemorrhagic shock in dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2011; **21**(6):618–624. [Web of Science](#)® Times Cited: 1
- 186 Gobbo Braz L, Braz JRC, Módolo NSP, et al. Perioperative cardiac arrest and its mortality in children. A 9-year survey in a Brazilian tertiary teaching hospital. *Paediatr Anaesth* 2006; **16**(8):860–866. [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 23
- 187 Williams GD, Maan H, Ramamoorthy C, et al. Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing general anesthesia with ketamine. *Paediatr Anaesth* 2010; **20**(1):28–37. [Direct Link: Abstract Full Article \(HTML\) PDF \(204K\) References Web of Science](#)® Times Cited: 5
- 188 Zuercher M, Ummenhofer W. Cardiac arrest during anesthesia. *Curr Opin Crit Care* 2008; **14**(3):269–274. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 6
- 189 Litz RJ, Popp M, Stehr SN, et al. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006; **61**(8):800–801. [Direct Link: Abstract Full Article \(HTML\) PDF \(50K\) References Web of Science](#)® Times Cited: 134
- 190 Bushey BA, Auld VH, Volk JE, et al. Combined lipid emulsion and ACLS resuscitation following bupivacaine- and hypoxia-induced cardiovascular collapse in unanesthetized swine. *AANA J* 2011; **79**(2):129–138. [PubMed](#)
- 191 Harvey M, Cave G, Kazemi A. Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation after hypoxic cardiac arrest in rabbits. *Anesth Analg* 2009; **108**(4):1163–1168. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 18
- 192 Hoke RS, Heinroth K, Trappe H-J, et al. Is external defibrillation an electric threat for bystanders? *Resuscitation* 2009; **80**(4):395–401. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 12