

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 6. Cuidado Post paro cardiaco

Sean D. Smarick, VDM, DACVECC; Steve Haskins, DVM, DACVA, DACVECC; Manuel Boller, Dr. Med vet., MTR, DACVECC; Daniel J. Fletcher, PhD, DVM, DACVECC y los autores de las hojas de trabajo en Cuidado Post paro Cardiaco de RECOVER.

Resumen

Objetivo- Evaluar sistemáticamente la evidencia sobre las intervenciones después del retorno a la circulación espontánea (ROSC) en los resultados de la resucitación cardiopulmonar veterinaria y para determinar importantes lagunas del conocimiento.

Diseño – Estandarizar, evaluación sistemática de 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 el cuidado clínico post paro cardiaco.

Lugar – Academia, clínicas de referencia y clínicas generales.

Resultados- Quince preguntas clínicas estandarizadas de importancia para el cuidado post paro cardiaco fueron preguntadas y para su contestación se identificaron artículos relevantes a través de buscadores en bases de datos explícitas y bien estructuradas. La mayoría de estos artículos reportan investigaciones en especies diferentes a los perros o gatos o consistieron de trabajos experimentales practicados en modelos de paro cardiaco canino. Las medidas resultantes reportadas en estos estudios varían ampliamente y se extendieron desde la cuantificación de criterios de evaluación mecánicos tales como elaboración de especie reactiva de oxígeno hasta la supervivencia y evolución neurológica funcional.

Conclusiones- A pesar de la casi total ausencia de estudios clínicos veterinarios, el proceso permitió la formulación de declaraciones para diversos tratamientos post paro cardiaco de los cuales algunos resultaron estar apoyados tales como el uso de hipotermia terapéutica o la re oxigenación controlada o fueron neutrales tales como la administración de manitol o la profilaxis anticonvulsiva.

(j Vet Emerg Crit Care 2012;22(S1): 85-101) doi:10.1111/j.1476-4431.2012.00754.x

Palabras clave: paro cardiaco, gato, CPR, perro, evidencia, lineamientos

Abreviaturas

ALS	soporte de vida avanzado
BLS	soporte de vida básico
CPA	paro cardiopulmonar
CPP	presión de perfusión coronaria
CPR	resucitación cardiopulmonar
LOE	nivel de evidencia
MTH	hipotermia terapéutica leve
OHCA	paro cardiaco fuera de hospital

PCA	post paro cardiaco
PEA	actividad eléctrica sin pulso
PICO	población, intervención, grupo control, resultado
RECOVER	Campaña de Revaluación en Resucitación Veterinaria
ROS	especie reactiva de oxígeno
ROSC	retorno a la circulación espontánea
ScvO ₂	saturación venosa central de oxígeno
VF	fibrilación ventricular
VT	taquicardia ventricular

Introducción

El retorno a la circulación espontánea (ROSC) en un paciente que ha sufrido paro cardiopulmonar (CPA) es la primera, pero intermedia, meta de la resucitación. La mayoría de los pacientes con paro cardiaco que alcanzan de manera inicial ROSC no sobreviven a la salida del hospital. En humanos entre el 60% y el 70% de las víctimas de paro cardiaco repentino y el 70% de los pacientes que sufrieron paro cardiaco adentro del hospital no sobrevivirán a la salida del hospital a pesar de que hayan alcanzado ROSC de manera inicial.^{1,2} En medicina veterinaria, la supervivencia a la salida del hospital fluctúa entre un 2% a un 10% en perros y gatos, a pesar que la tasa de ROSC haya sido del 35-45%.^{3,4} Lo que se ve en estos pacientes es que sucumben a un letal síndrome post paro cardiaco (PCA) el cual se caracteriza por una falla multiorgánica, shock cardiogénico, daño por anoxia cerebral y secuelas de la enfermedad preexistente.⁵ La discrepancia entre las tasas de ROSC y las de salida del hospital han hecho ampliar el foco de atención y han incluido un periodo de post resucitación en un esfuerzo de optimizar las oportunidades de evoluciones exitosas.⁶ El grado de involucramiento de los pacientes en el síndrome PCA es altamente complejo y heterogéneo. Es probable que durante el tiempo entre una resucitación exitosa y la salida del hospital se requiera de una intervención quirúrgica multifacética.

De este modo, las preguntas clínicas relevantes abordadas en el área de cuidados PCA de RECOVER se enfocan en mitigar los efectos del síndrome PCA. También se investigó el papel de los fluidos IV, drogas cardiovasculares y el manejo de la presión sanguínea junto con las estrategias de optimización hemodinámica meta-dirigida con puntos finales que permitan al tratamiento adecuarse a las necesidades de cada paciente. También fueron atendidas preguntas sobre el valor del control de oxígeno y dióxido de carbono, hipotermia terapéutica leve y tasas de recalentamiento. Se examinaron además, el uso de corticosteroides, profilaxis anticonvulsiva, terapia hiperosmótica y protección metabólica. Por último, también se preguntó sobre la combinación de terapias para alcanzar efectos sinérgicos o aditivos y si el traslado del paciente PCA hacia un centro de referencia mejora el resultado.

Existe una escasez de evidencia de la cual puedan generarse recomendaciones específicas para el cuidado de PCA en perros y gatos. Sin embargo, basado en la poca literatura disponible, los conceptos clave en el cuidado en PCA que surgieron de la evaluación de la evidencia son los siguientes:

- Basado en los estudios en humanos, se sugiere que los protocolos de optimización hemodinámica durante la fase de PCA son clínicamente posibles y potencialmente útiles en perros y gatos hemodinámicamente inestables después del paro cardiaco; una estrategia de

optimización hemodinámica incluyendo terapia de fluidos ajustada de acuerdo a los criterios aplicables a los cuidados críticos y de emergencia veterinaria en pequeños animales.

- Existe buena evidencia en buscar la normoxemia en contra de hiperoxemia o hipoxemia en el periodo temprano PCA.
- La evidencia sugiere un beneficio neurológico utilizando una leve hipotermia (33+- 1 C) en el periodo temprano post resucitación y el recalentamiento rápido cuando la hipotermia inducida o inintencional pudiera ser dañina.
- No existe evidencia que apoye la administración rutinaria de corticosteroides, profilaxis anticonvulsiva, manitol o protectores metabólicos después del paro cardiaco.
- Debe considerarse el tratamiento con dosis bajas de corticosteroides en pacientes con hipotensión persistente que requieran apoyo simpaticomimético.
- La solución salina hipertónica (HS) puede ser considerada para animales en los cuales se sospecha de edema cerebral como se evidencia por el coma o la obnubilación después del paro cardiaco.
- La terapia agrupada incluyendo hipotermia, hipertensión y normocapnia (comparada con normotermia, normotensión y hipocapnia) y tiopental, metilprednisolona, fenitoína y probablemente antioxidantes pudieran tener un beneficio en el resultado.
- Una mayor comprensión acerca del cuidado de PCA en un centro especializado con acceso a equipo de monitoreo avanzado y cuidado intensivo pudiera mejorar el resultado.

Apoyo Cardiovascular

La disfunción cardiovascular después de la resucitación del CPA puede atribuirse a la enfermedad subyacente precipitante, así como a la hipovolemia o a la disfunción cardiaca o por el daño reperfusivo subsecuente. El aturdimiento cardiaco y un síndrome parecido a la sepsis con un aumento en la permeabilidad vascular y disfunción microvascular pueden ser el resultado de estos procesos. 7-10 Para establecer y mantener una perfusión adecuada hacia los órganos después de ROSC, el uso de fluidos IV y las drogas cardioactivas y vasopresoras son utilizadas con frecuencia para apoyar la circulación hacia determinados parámetros de resucitación. Esta sección examina la utilidad de una estrategia de optimización de la hemodinamia (PA02) llevada a través de un protocolo, el uso general de fluidos IV (PA01) y la evidencia con respecto al uso de vasopresores e inotrópicos (PA03 y PA04).

Terapia encaminada a metas (PA02)

Pregunta población, intervención, grupo control, resultado (PICO)

¿En perros y gatos con ROSC, después del paro cardiaco que tienen disfunción cardiovascular (hipotensión/hipoperfusión) (P), la optimización hemodinámica temprana (I) en oposición al cuidado estándar (C) mejora el resultado (O) (ej. supervivencia)?

Conclusión

Los estudios humanos sugieren que un protocolo de optimización hemodinámica aplicado durante la fase PCA es útil y accesible. Sin embargo, no pudo establecerse claramente un beneficio en la supervivencia en parte porque estos estudios se encuentran agrupados con otras intervenciones (ej hipotermia terapéutica (MHT)). Las intervenciones incluidas en estos protocolos fueron la administración de presión y de fluidos guiados por la saturación venosa central de oxígeno (ScvO2), lactato sérico y presión sanguínea arterial y venosa central. En este momento, la aplicación y el beneficio de la optimización hemodinámica temprana en perros y gatos específicamente, durante el periodo de resucitación, es desconocida.

Resumen de la evidencia

Dos estudios retrospectivos humanos (LOE 6, bueno y regular/apoyando) demostraron que la hipotensión arterial después de la resucitación del paro cardíaco fue asociada con una disminución de la supervivencia y evolución neurológica indicando la importancia de evitar la hipotensión en el periodo de PCA. 11,12 El aturdimiento miocárdico (un fenómeno que aparece un poco después de la isquemia global del miocardio en la cual la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y derecho disminuyen y la presión final diastólica aumenta de manera reversible) puede contribuir a la disfunción hemodinámica. En un modelo porcino (LOE 6, pobre/apoyando), el aturdimiento miocárdico fue identificado un poco después del CPA, fue responsivo a agentes inotrópicos y se resolvió a las 24-72 horas. 13,14 Adrie et al (LOE 6, regular/apoyando) describieron en personas después de CPA un perfil inmunológico similar a la sepsis y acuñaron el término “síndrome parecido a la sepsis” para describir la enfermedad PCA. 7

La optimización hemodinámica meta-dirigida (EGDHO), un algoritmo terapéutico dirigido a la pronta restauración del balance entre la entrega de oxígeno y la demanda, fue efectivo y mejoró de manera significativa las tasas de supervivencia en humanos con sepsis severa y shock séptico (LOE 6, bueno/apoyando)¹⁵. Un segundo estudio en humanos (LOE 6, pobre/neutral) examinó la factibilidad y el efecto de un paquete de cuidados incluyendo la optimización hemodinámica, antibióticos, control estricto de la glicemia, esteroides, proteína C activada y ventilación con protección pulmonar en adultos sépticos. Los investigadores reportaron una disminución relativa de la mortalidad del 31%; sin embargo, el cambio no fue significativo. 16 Un estudio diseñado de manera similar fue empleado para probar un algoritmo para tasar la terapia hemodinámica de PCA (LOE 6, regular/neutral) en humanos adultos. 17 El estudio identificó una tendencia hacia una mejor evolución en el grupo tratado, pero el estudio no tuvo la capacidad suficiente de demostrar el efecto del tratamiento. Otro estudio en humanos (LOE 6, bueno/neutral) examinó un paquete de cuidado de CPA estandarizado que incluyó EGDHO así como hipotermia terapéutica y revascularización temprana de oclusiones coronarias. 18 Aquellos tratados con la terapia combinada tuvieron mas probabilidad de sobrevivir que los controles históricos (razón de momios = 3.6, P= 0.001) Sin embargo, la EGDHO fue administrada junto con MTH así que el efecto de EGDHO de manera individual no pudo ser determinado.

Debido a que la entrega de oxígeno hacia los tejidos en relación a la demanda de oxígeno es un reflejo mas importante del estado hemodinámico que la presión sanguínea sola, el monitoreo de las medidas de perfusión global tales como ScvO₂ y lactato sanguíneo pudiera ser importante en el paciente post resucitado. En un estudio experimental canino (LOE 3, regular/apoyando), se demostró que las medidas de ScvO₂ se correlacionaron bien con una variedad de estados con baja perfusión. 19 Se ha reportado que el lactato está relacionado con baja supervivencia en perros sistémicamente enfermos con sepsis (LOE 5, pobre/apoyando).²⁰ Dos estudios humanos (LOE 6, regular/apoyando), demostraron que el nivel de lactato se asociaba de manera inversa con la probabilidad de supervivencia al CPA. 21,22

Lagunas del conocimiento

A pesar del beneficio y factibilidad del uso de un grupo de elementos de cuidado post resucitación se encuentra bien sustentado en humanos, no existe tal evidencia en medicina veterinaria. Las estrategias específicas de optimización hemodinámica tampoco han probado ser efectivas en medicina humana, ni se han probado en medicina veterinaria. No existen los suficientes datos disponibles para determinar las metas hemodinámicas óptimas que deban alcanzarse después del CPR y los valores recomendados actualmente (ej presión sanguínea arterial, ScvO₂, lactato) son extrapolaciones de otras enfermedades tales como sepsis. Es importante la validación de estos valores para su aplicación específica al cuidado de PCA.

Administración de fluidos intravenosos (PA01)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con ROSC después del paro cardiaco que presentan disfunción cardiovascular (hipotensión, hipoperfusión) (P) la administración de fluidos IV (I) comparado con no fluidos (C) mejora el resultado (O) (supervivencia a la salida del hospital, función neurológica)?

Conclusión

No se identificó ninguna investigación que evaluara de manera específica la administración de fluidos IV en contra de no administrarlos después de ROSC por lo que la pregunta PICO no pudo ser contestada. Sin embargo, existen datos observacionales en humanos y estudios experimentales apoyando que la necesidad de fluidos existe, inclusive después de un paro cardiaco primario y que el tipo de fluidos pudiera tener un impacto en la recuperación. En ausencia de datos clínicos disponibles para instruir acerca de una terapia de fluidos específica para la fase PCA en perros y gatos, parece razonable ajustar la terapia de fluidos de acuerdo al criterio acostumbrado en emergencia y cuidados críticos en pequeños animales.

Resumen de la evidencia

Dos estudios en humanos (LOE 6, regular/neutral) utilizaron fluidos en adición a hipotermia terapéutica como parte del protocolo estándar de cuidado en PCA. 18,23 Ningún estudio demostró ningún efecto dañino como resultado de estos protocolos, y uno 18 encontró una mejoría significativa en la tasa de supervivencia con una evolución neurológica favorable. Sin embargo, debido a que otras intervenciones fueron coadministradas, la contribución de los fluidos IV no pudo ser elucidada.

Varios estudios pequeños en personas con paros cardiacos fuera de hospital (OHCA) (LOE 6, regular o pobre/neutral) evaluaron las infusiones rápidas de grandes volúmenes (2-3 L) de fluidos casi helados un poco tiempo después de ROSC para la inducción de hipotermia terapéutica y encontraron que estos volúmenes fueron bien tolerados. 24-29 Jacobshagen et al (LOE 6, pobre/neutral) demostraron hipoxemia después de la resucitación de OHCA pero no se asoció con los elevados volúmenes de fluidos fríos. 30 Estos estudios en combinación demostraron la tolerancia a los fluidos en pacientes con paro cardiaco repentino, a pesar de que no fueron diseñados para identificar un beneficio de la administración de fluidos sino para demostrar la eficacia de la seguridad del enfriamiento. En un pequeño estudio observacional se identificó una hipovolemia en los PCA a pesar del balance positivo de fluidos en pacientes OHCA mediante ecocardiografía transtorácica. 29 Heradstveit et al (LOE 6, regular/neutral) identificaron filtración transvascular de fluidos, disminución de la presión osmótica coloidal y baja resistencia vascular sistémica en la fase post resucitación como razones para la administración de fluidos IV en pacientes PCA. 31 En estudios humanos utilizando protocolos de resucitación estándar (LOE 6, regular a pobre/neutral), grandes volúmenes de fluidos IV (3-13 L/persona) durante las primeras 24 horas después de ROSC fueron requeridos para alcanzar las metas hemodinámicas pre definidas. 17,18,31 Un estudio en humanos (LOE 6, regular/neutral) demostró que la combinación de un coloide con un hipertónico salino (HS) redujo el requerimiento total del volumen administrado durante las primeras 24 horas después de ROSC, pero los resultados no fueron examinados. 31 Tres estudios en cerdos (LOE 6, bueno a regular/neutral) utilizando un modelo de VF CPA (en donde VF es fibrilación ventricular), encontró que la administración de soluciones hipertónicas-hiperoncóticas un poco tiempo después de ROSC produjeron una protección cardiaca y neurológica comparada con la normal salina. 32-34

Dos estudios experimentales caninos (LOE 3, pobre/neutral) evaluaron la eficacia del bypass cardiopulmonar para la resucitación y recuperación neurológica y encontraron mejor supervivencia y mayor irrigación sanguínea cerebral en aquellos pacientes que tuvieron hemodilución y presiones sanguíneas mas elevadas, indicando que la administración de fluidos y las metas de resucitación

pueden impactar en el resultado. 35,36 Sin embargo, como se delineó en PA02 las metas de resucitación y las intervenciones óptimas para alcanzarlas no han sido claramente identificadas tanto en pacientes humanos como en veterinarios.

Lagunas del conocimiento

Debido a la heterogeneidad de la población de PCA en perros y gatos y la escasez de investigación en el balance de fluidos durante el periodo PCA, no pueden hacerse recomendaciones universales en la terapia de fluidos IV. En pacientes veterinarios PCA, se requieren de datos observacionales para entender de mejor manera los déficits y necesidades en esta población.

La utilidad de drogas cardioactivas y vasopresoras (PA03)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con ROSC que se encuentran hipotensos (P) el uso de una droga cardioactiva o vasopresora en particular (I) comparado con el cuidado estándar (C) produce un mejor resultado (O) (supervivencia a la salida del hospital/ funcionamiento neurológico)?

Conclusión

La evidencia para el uso de drogas cardioactivas/vasopresoras para tratar la hipotensión en PCA es neutral o apoya su uso para una mayor supervivencia y evolución neurológica; sin embargo, es insuficiente para hacer conclusiones definitivas.

Resumen de la evidencia

En cuatro estudios en humanos, ni el uso de drogas cardioactivas fue la única intervención 17, 18 ni tampoco los parámetros cardiovasculares fueron los únicos resultados investigados. 13,37 En el estudio de Sunde et al (LOE 6, regular/apoyando), el soporte inotrópico mejoró la supervivencia en un análisis de dos variantes pero no en uno de múltiples variantes. 18 En un pequeño estudio (n=18) por Gaieski et al (LOE 6, regular/neutral), el uso simultaneo de hipotermia y agentes vasoactivos demostraron un beneficio en los resultados (supervivencia del 78% en el grupo tratado; 50% en el grupo control histórico) pero la diferencia no fue significativa.17

Se encontraron 10 estudios experimentales utilizando modelos de CPA en ratas y cerdos (LOE 6, todos apoyando) que identificaron un efecto benéfico sobre la perfusión visceral y de la función miocárdica post ROSC con el uso de drogas cardioactivas y vasopresoras. 14, 38-44 Un estudio por Huang et al utilizando un modelo de VF en roedores con CPA (LOE 6, regular/apoyando) también demostraron un beneficio en la supervivencia con el uso de un inotropico que en el grupo control. 39

Tres estudios en humanos (LOE 6) resultaron neutrales a esta intervención. 13,17,37 no tuvieron suficiente información, 17 no tuvieron control, 37 ni fueron aleatorios. 13,37

Lagunas del conocimiento

No existe evidencia definitiva sobre un efecto benéfico con la terapia cardioactiva/vasopresora en la hipotensión PCA sobre la evolución, a pesar de su asociación con mejores resultados en algunos estudios. Esta pregunta no ha sido dirigida específicamente en perros y gatos.

Drogas cardioactivas/vasopresoras para inducir hipertensión ligera (PA04)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con ROSC (P) la institución de una leve hipertensión mediante el uso de alguna droga cardioactiva/vasopresora en particular (I) comparado con el cuidado estándar (C) mejora el resultado (O) (supervivencia a la salida del hospital, función neurológica)?

Conclusión

La evidencia sugiere que la hipertensión después de ROSC puede estar asociada con una mejor supervivencia y con un estado neurológico intacto; sin embargo, la naturaleza de esta asociación (casual versus causal) no es conocida.

Resumen de la evidencia

La evidencia de un estudio experimental en perros (LOE 3, buena/apoyando) 47 apoyada de manera indirecta por dos estudios experimentales adicionales en perros (LOE 3, regular/apoyando) 48,49 indicaron que después de un CPA prolongado sin tratar, la reperfusión hipertensiva con una presión arterial media (MAP) mayor a 150 mm Hg pudiera estar asociada con una mejor supervivencia y evolución neurológica.

Un estudio clínico en humanos (LOE 3, pobre/neutral) evaluó de manera retrospectiva la MAP en los primeros minutos después de ROSC dividiendo a los pacientes en pacientes con la MAP elevada (> 100 mm Hg) o MAP bajo (\leq a 100 mm Hg). 50 Interesantemente, lo que fue considerado como hipertensión en este estudio humano fue considerado normal en el control de los estudios caninos. No existió una diferencia estadísticamente significativa en la evolución neurológica de ambos grupos, pero 5 de los 6 pacientes que alcanzaron MAP de por lo menos 150 mm Hg sobrevivieron con un buen estado neurológico.

En un modelo de primates con isquemia cerebral global pero sin paro cardíaco (LOE 6, pobre/se opone) un incremento repentino inducido de MAP con norepinefrina hasta 150-190 mm Hg por un periodo de 3 a 5 minutos durante las primeras 48 horas post isquemia se asoció con una peor evolución neurológica. 51 Esto pudiera no favorecer la intervención, sin embargo, análisis posteriores revelaron que si la MAP es elevada rápidamente hacia niveles normales después de la reperfusión y luego mantenidos a niveles normales o ligeramente elevados, el resultado neurológico fue mejor que en los animales en los cuales MAP fue incrementada lentamente o se mantuvo baja por un periodo de tiempo prolongado después de la reperfusión.

En un modelo en cerdos de OHCA (LOE 6, pobre/se opone) examinando el efecto de la hipertensión inducida con norepinefrina sobre el uso de oxígeno del miocardio, 9 de 10 animales lograron un ataque de hipertensión espontánea inmediatamente después de ROSC. 52 La inducción de la hipertensión con norepinefrina durante 15 minutos (presión media aortica 95 mm Hg contra 73 mm Hg en el grupo control) aumentó de manera significativa el uso de oxígeno en el miocardio, aumentando el riesgo de hipoxia del miocardio.

Un aumento de la supervivencia fue observado en un modelo de ataque por asfixia en ratas (LOE 6, pobre/apoyando) cuando el cuidado PCA incluyó hipotermia leve combinada con hipertensión inducida comparada con los controles. 53 No hubo ningún beneficio en la recuperación ni en la función neurológica en los animales que sobrevivieron y los efectos de hipertensión o hipotermia no pudieron aislarse.

Lagunas del conocimiento

La validación de que la hipertensión en perros y gatos durante el periodo PCA es un efecto causativo en contra de ser un marcador de un resultado positivo puede dar lugar al establecimiento del momento en el tiempo, la duración y el nivel de hipertensión que debe alcanzarse.

Apoyo con Ventilación y Oxigenación

La rápida normalización del oxígeno sanguíneo, dióxido de carbono y pH y la reoxigenación del tejido isquémico es el objetivo primario del periodo PCA. La presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial (PaCO₂) tiene una influencia regulatoria de importancia en el flujo sanguíneo cerebral; la ventilación alveolar por minuto regula el PaCO₂ y controlarlo pudiera tener un beneficio en la supervivencia. En adición, la ventilación juega un papel importante en la homeostasis ácido-básica, teniendo un impacto en numerosos procesos celulares y subcelulares. La oxigenación arterial es un determinante de la entrega de oxígeno, y el aseguramiento de la normoxemia puede tener un beneficio para la supervivencia. El oxígeno es, sin embargo, una fuente de especie reactiva de oxígeno (ROS) cuya cantidad excesiva pudiera ser dañina. 54 En esta sección, las estrategias de la ventilación (PA06) y oxigenación (PA08) durante el periodo PCA son examinadas.

Ventilación en el periodo PCA (PA06)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con ROSC después del paro cardiaco (P) la normocapnia (\pm ventilación por presión positiva (PPV)) (I) comparada con la hiper o hipocapnia (C) resulta en una mejor evolución (O) (supervivencia a la salida del hospital y función neurológica)?

Conclusión

Existen pocos estudios que investiguen el efecto de la manipulación del dióxido de carbono después de ROSC y la evidencia disponible no apoya o rechaza el beneficio de la normo-, hipocapnia, o hipercapnia después de ROSC.

Resumen de la evidencia

Dos estudios sugieren un beneficio potencial de la hipocapnia después de ROSC. Un estudio en un modelo de paro cardiaco en gato con VF (LOE 3, regular/se opone) reporta mejorías en la sensibilidad del CO₂ cerebrovascular y la disminución de la presión intracraneal después de 3 horas de hiperventilación (PaCO₂ de 15-20 mm Hg) comparada con la normoventilación (40-45 mm Hg); sin embargo, los EEGs y el flujo sanguíneo cerebral no fueron diferentes entre los grupos y la función neurológica no fue examinada. 55 En un estudio en perros de paro cardiaco prolongado (LOE 3, pobre/se opone) el daño histopatológico neuronal después de ROSC fue disminuido manteniendo un PaCO₂ entre 15-20 mm Hg comparado con la normocapnia. 56

Un estudio en perros (LOE 3, pobre/apoyando) y uno en humanos (LOE 6, regular/apoyando) apoyan que la normocapnia mejora el flujo sanguíneo al CNS, función neurológica y daño histopatológico neuronal; sin embargo, estos estudios incluyen múltiples intervenciones simultáneas. 18,49

La incidencia de la mortalidad en pacientes bajo PPV después de CPA se ha descrito en un estudio en humanos (LOE 6, pobre/neutral) 57 y en un estudio retrospectivo en gatos (LOE 4, pobre/neutral), a pesar de que el diseño de estos estudios no permiten llegar a ninguna conclusión acerca del efecto del PPV en los resultados. 58 Estos estudios evaluaron una población de pacientes ventilados en los cuales un subgrupo fue PCA. En el estudio humano, 1.9% de los 15,757 casos fueron resucitados del CPA y tuvieron un aumento significativo del riesgo estadístico de mortalidad en ICU (razón de momios de 1.45) comparado con la población general. En el estudio felino, 1 de 9 gatos que fueron ventilados después del CPA sobrevivieron a la salida del hospital.

Lagunas del conocimiento

Se necesitan estudios adicionales para determinar si la manipulación de las concentraciones de dióxido de carbono tiene valor terapéutico en perros y gatos durante el periodo PCA.

Suplementación con oxígeno post-ROSC (PA08)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con ROSC después del paro cardiaco (P) la administración de oxígeno al 100% (I) comparado con la titulación hacia la normoxia (ej hacia SpO₂ > 94%) (C) mejora el resultado (O) (supervivencia a la salida del hospital o función neurológica)?

Conclusión

Existe tanto en calidad como en cantidad, buena evidencia de abogar por la normoxia/normoxemia en contra de la hiperoxia/hiperoxemia en el periodo temprano de PCA.

Resumen de la evidencia

En un pequeño estudio clínico incluyendo 28 personas exitosamente resucitadas de OHCA y aleatorizadas hacia la hiperoxia o la normoxia después de ROSC (LOE 6, regular/apoyando) se encontraron niveles significativamente elevados de enolasa específica, un marcador de daño neuronal, en los pacientes tratados con oxígeno al 100%.⁵⁹ En un estudio experimental en cerdos (LOE 6, regular/apoyando) los animales resucitados con bypass y controlados, una lenta reoxigenación desde la hipoxia hasta la normoxia en contra de la normoxia inmediata demostraron tasas de separación del bypass mas bajas pero tuvieron concentraciones mas bajas de ROS en la sangre del seno coronario. ⁶⁰ Un estudio en ratas (LOE 6, bueno/neutral) en las cuales la normoxia durante y después de CPR fue comparada con hiperoxia no demostró ningún efecto del grupo tratado en la muerte celular neuronal, supervivencia y evolución neurológica. ⁶¹ Zwemer et al condujeron un estudio en un modelo de CPA canino (LOE 3, bueno/neutral) en el cual dos diferentes niveles de resucitación hipóxica fueron comparados con normoxia.⁶² La hipoxia dio como resultado una peor función neurológica y una tasa de supervivencia menor, mientras que las concentraciones de ROS se mantuvieron elevadas en ambos grados en un nivel similar. En general, este estudio indica que la reperfusión normóxica es preferible a la estrategia hipóxica.

Varios estudios experimentales de buena calidad en perros (LOE 3, bueno/apoyando) proporcionan fuerte evidencia para apoyar la estrategia normoxica durante o inmediatamente después de la reperfusión comparado con la aproximación hiperoxica. ⁶³⁻⁶⁹ Además, los hallazgos en cuatro estudios clínicos en personas (LOE 6, bueno/apoyando o neutral) sugieren la superioridad de la normoxia sobre la reperfusión hiperoxica. ⁷⁰⁻⁷³ Estos estudios fueron colectivamente comprensivos con respecto a la examinación de las metas, logrando un fuerte argumento para preferir la normoxia inclusive en ausencia de estudios de LOE 1 o 2.

Lagunas del conocimiento

Los ensayos caninos y felinos son necesarios para reforzar la conclusión de que la hiperoxemia durante el periodo PCA es dañina. Ciertas medidas de resultado sustitutas, tales como la determinación de ROS, pueden ser medidas aceptables para dichos estudios.

Hipotermia después del paro cardiaco

El MTH, que es bajar la temperatura corporal del paciente a 32-34°C es ampliamente utilizado en pacientes humanos que se mantienen comatosos después de ROSC. La MTH es aplicada mundialmente como respuesta al uso exitoso de hipotermia terapéutica post paro en dos ensayos de referencia. ^{25,74} Dos preguntas PICO (PA10 y PA11) fueron evaluadas para examinar la evidencia sobre el manejo de la temperatura en el periodo post ROSC en perros y gatos.

Uso de hipotermia después del paro cardiaco (PA11)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos que se mantienen comatosos después de resucitarse de un paro cardíaco (P) un nivel, momento o duración específica de hipotermia terapéutica (I) comparado con la normotermia (C) mejora el resultado (O) (supervivencia neurológicamente intacta)?

Conclusión

La mayoría de la evidencia en los estudios clínicos humanos y experimentales caninos sugieren un efecto benéfico en la supervivencia neurológicamente intacta al aplicar una ligera hipotermia (temperatura corporal de $33 \pm 1^\circ\text{C}$) lo antes posible y mantenida por mas de 12 horas.

Resumen de la evidencia

Existe un gran número de estudios experimentales en perros que examinan el beneficio de la hipotermia terapéutica para otros desórdenes que no son cuidado por paro cardíaco, pero estos no fueron utilizados para contestar esta pregunta PICO. Dos estudios en un modelo canino de VF CPA (LOE 3, bueno y regular/apoyando), 75,76 un estudio en modelo de CPA por asfixia en ratas (LOE 6, bueno/apoyando), 77 y varios estudios en humanos (LOE 6, bueno/apoyando) 25,74,78-82 fueron evaluados, porque fueron lo mas cercano a la población en cuestión. Todos los estudios apoyaron la intervención considerando que los estudios, uno de perro 75 y otro en ratas 77 tuvieron una buena evidencia. Solamente un estudio retrospectivo en humanos (LOE 6, regular/neutral) no demostró ningún beneficio o daño en sujetos con MTH en los cuales su primer ritmo identificado fue asístole o PEA. 83

Lagunas del conocimiento

Se necesitan estudios dirigidos a la aplicación clínica de MTH en pacientes veterinarios. La seguridad, practicidad y eficacia de los métodos para alcanzar y mantener estas temperaturas deben ser evaluadas permitiendo validar el comienzo, nivel y duración de la hipotermia óptima en perros y gatos.

Tasa de recalentamiento después del paro cardíaco (PA10)

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con ROSC después del paro cardíaco (P) el recalentar a cierta tasa ($^\circ\text{C}/\text{hora}$) (I) comparado con el recalentamiento rápido a la temperatura normal (C) mejora el resultado (O) (supervivencia neurológicamente intacta)?

Conclusión

A pesar de la falta de evidencia con respecto a las tasas de recalentamiento después de una hipotermia terapéutica o accidental, las tasas de recalentamiento mas lentas parecen ser preferibles sobre las rápidas en un numero de poblaciones relacionadas y en las metas evaluadas.

Resumen de la evidencia

A pesar de que no hay estudios en perros durante el periodo PCA que comparen las tasas de recalentamiento, los hallazgos en tres estudios experimentales (LOE 3, bueno/apoyando) 84-86 y un caso reportado en un perro (LOE 5, pobre/apoyando) 87 sugieren que el recalentamiento lento está indicado. De manera adicional, estudios de recalentamiento en ratas (LOE 6, bueno/regular/apoyando) proporcionan evidencia sobre el beneficio de una tasa de recalentamiento

lenta.88,89 Hallazgos en modelos experimentales en perros (LOE 3, bueno/de regular a neutral) 49, 90-101 y en otras especies (LOE 6, bueno a pobre/neutral) 102-104 no proporcionaron evidencia sobre el beneficio del recalentamiento lento sobre el rápido; sin embargo, no se encontró ningún estudio que documentara algún daño asociado a una tasa lenta de recalentamiento.

Lagunas del conocimiento

Hacen falta estudios que comparen de manera directa las tasas de recalentamiento post ROSC y estas técnicas necesitan ser evaluadas en perros y gatos.

Estrategias neuroprotectoras, metabólicas y de soporte

Un número adicional de estrategias adicionales han sido empleadas en un intento para mejorar el resultado de CPA, incluyendo corticosteroides, anticonvulsivos, manitol y varios protectores metabólicos. Adicionalmente, en esta revisión, la combinación de terapias y el tema sobre instalaciones de cuidado especializado fueron evaluadas.

Uso de corticosteroides después de ROSC (PA13)

En 1964, R.C. Lillehei publicó un manuscrito que demostró la mejoría del shock hipovolémico y cardiogénico con el tratamiento de corticosteroides. 105 Antiguos ensayos veterinarios 106 y humanos 107, 108 reportaron una supervivencia mejorada en sepsis y shock séptico; sin embargo, los ensayos clínicos subsecuentes fallaron en comprobar esos hallazgos. 109-112 Debido al papel incierto de los esteroides en el manejo de enfermedades isquémicas generales, su uso durante el periodo PCA fue investigado.

Un uso de corticosteroides mas enfocado fue descrito para la insuficiencia adrenal relativa. En 1991, Rothwell reportó que los pacientes con insuficiencia adrenal y shock séptico evolucionaron muy pobremente. 113 La insuficiencia adrenal relativa ha sido identificada en pacientes PCA 114 y se ha asociado con malos resultados. 115 Estudios tempranos 116-119 sugieren que un tratamiento con dosis bajas de corticosteroides (hidrocortisona) permiten retirar los presores y mejorar la supervivencia de sepsis y aumentar las tasas de salidas de hospital, pero esto no se demostró en el último estudio. 120

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con ROSC después del paro cardiaco (P) la administración de corticosteroides (I) comparado con el cuidado estándar (C) tiene un mejor resultado (O) (supervivencia a la salida del hospital, evolución neurológica) ?

Conclusión

No existe evidencia suficiente para contestar esta pregunta y las recomendaciones específicas en relación con la administración de corticosteroides post ROSC no pueden hacerse en base a la información disponible.

Resumen de la evidencia

Una revisión comprensiva de la literatura no encontró estudios clínicos en perros y gatos que fueran relevantes para esta pregunta. Un estudio prospectivo de laboratorio canino (LOE 3, pobre/neutral) reportó que un grupo que recibió metilprednisolona (130 mg/kg) tuvo un mejor desempeño neurológico y menor daño histopatológico cerebral que los demás grupos que no recibieron metilprednisolona, pero este grupo recibió al mismo tiempo tiopental (30 mg/kg) y fenitoina (15 mg/kg) así que los efectos benéficos no pueden ser atribuibles específicamente a la metilprednisolona. 121

Un estudio prospectivo en ratas (LOE 6, regular/neutral) comparó dos grupos; el primero de pre paro cardiaco por asfixia utilizando placebo y metilprednisolona y el otro grupo de PCA utilizando placebo y metilprednisolona, en donde solamente el grupo de PCA metilprednisolona exhibieron retorno a la actividad EEG 20 minutos posteriores al ROSC, y no necesitaron norepinefrinao o apoyo para la presión sanguínea. A pesar de que los niveles medios de enzimas citosolíticas y lisosomales se mantuvieron bajos en el grupo post paro con metilprednisolona comparado con los demás grupos, la diferencia no alcanza una diferencia estadísticamente significativa. 122 Debido a que este no fue un estudio de supervivencia no se dirige de manera directa a los resultados medidos en esta pregunta PICO.

Dos estudios conjuntos, retrospectivos clínicos en humanos (LOE 6, regular/neutral) no reportaron ningún efecto benéfico con el tratamiento de corticosteroides. 123,124 Un estudio clínico prospectivo humano (LOE 6, bueno/neutral) reportó que el tratamiento con vasopresina y metilprednisolona se encuentra asociado con una mejoría significativa de ROSC; sin embargo, hubo una tendencia hacia una alta incidencia de shock PCA (definido como la necesidad de apoyo vasopresor/inotrópico) en el grupo tratado.125 Este estudio es confuso por el uso concurrente de vasopresina. En pacientes experimentando shock PCA, la infusión de una dosis baja de hidrocortisona dio como resultado una mejoría hemodinámica y en la saturación venosa central de oxígeno, mas días libres de fallas orgánicas y supervivencia mejorada a la salida del hospital. Mientras que este estudio exhibe temas confusos en relación a esta pregunta, se sugiere que los corticosteroides, como parte de una terapia en conjunto, durante la resucitación, pudiera mejorar el ROSC y una terapia con una dosis baja de hidrocortisona post ROSC pudiera mejorar la supervivencia.

Lagunas del conocimiento

No existen estudios clínicos en perros y gatos. Los estudios que se encuentran disponibles, relevantes a esta pregunta, se confunden por la terapia concurrente, variaciones en las dosis y variación en los diferentes tipos de corticosteroides administrados de tal manera que no es posible asegurar de manera certera si los corticosteroides solos producen una mejoría significativa en la evolución del paciente. Deben realizarse estudios a futuro dirigidos a esta pregunta de manera directa y desarrollar y validar un criterio para identificar aquellos pacientes que pudieran recibir un beneficio o un daño al recibir una terapia con corticosteroides.

Profilaxis anticonvulsiva post ROSC (PA14)

En humanos, las convulsiones y los mioclonos ocurren en el 5-15% de los pacientes adultos en el periodo de PCA y el 40% de los pacientes se mantienen comatosos después de ROSC. 5 En personas el estatus epiléptico mioclónico postanóxico se encuentra relacionado con una pobre evolución neurológica.

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con ROSC (P) la profilaxis convulsiva (I) comparada con el cuidado estándar (C) resulta en una mejor evolución (O) (disminución de la actividad convulsiva, supervivencia a la salida del hospital, función neurológica)?

Conclusión

No existen estudios clínicos en animales que documenten la incidencia de convulsiones post ROSC. Los efectos de los anticonvulsivos de manera experimental en modelos de interés son inconsistentes mientras que en humanos no han demostrado un beneficio a largo plazo.

Resumen de la evidencia

Existen dos estudios clínicos prospectivos en adultos humanos. La administración de tiopental en personas comatosas PCA (LOE 6, buena/neutral) fue asociada con una disminución de la actividad convulsiva, reducción de la presión intracraneal y formación de edema, reducción del metabolismo cerebral y daño cerebral, pero falló de manera significativa en mejorar la evolución neurológica a 1 año. 127 La administración de magnesio y/o diazepam (LOE 6 bueno/neutral) no cambió la función neurológica en personas normotensivas, comatosas y durante PCA. 128 Ni la incidencia, ni la reducción de la actividad convulsiva fueron evaluadas.

Una aproximación terapéutica (LOE 6, regular/apoyando) que agrupó control y prevención de convulsiones junto con otras intervenciones (hipotermia terapéutica, intervención coronaria percutánea (PCI), control de la hemodinamia, glucosa sanguínea y ventilación) fue asociada con un aumento de la tasa de salida del hospital, evolución neurológica y supervivencia de 1 año. 18

En asfixia severa perinatal en niños (LOE 6, bueno/apoyando) el tratamiento con fenobarbital (40 mg/kg) se asoció con una reducción del 27% de la incidencia en las convulsiones y una mejoría significativa en la evolución neurológica a los 3 años de edad. 129 En contraste, el tiopental (30 mg/kg) en otro estudio de asfixia perinatal (LOE 6, bueno/se opone) no se asoció con beneficio neurológico pero causó una hipotensión arterial significativa. 130 En un estudio de un modelo felino experimental de VF CPA (LOE 3; bueno/apoyando) la administración de tiopental (60 mg/kg) redujo de manera significativa la incidencia de explosiones repetitivas y rítmicas de alta frecuencia en la actividad encefalográfica (EEG) y mejoraron las tasas de supervivencia. 131 Sin embargo, entre los supervivientes, no hubo beneficio en la función neurológica (neutral).

Una aproximación terapéutica en un grupo que incluyó la profilaxis anticonvulsiva (tiopental, fenitoína, metilprednisolona) en un modelo experimental canino de paro cardiaco (LOE 3, regular/apoyando) fue asociada con un desempeño neurológico mejorado y con mejores marcas de daño histopatológico cerebral en comparación con otros grupos.121

Lagunas del conocimiento

La frecuencia de las convulsiones en perros y gatos post ROSC necesita establecerse, así como la eficacia de la profilaxis anticonvulsiva.

Manitol e hipertónica salina después del paro cardiaco (PA15)

El edema cerebral después del paro cardiaco ha sido descrito en personas y su aparición parece estar correlacionada con una pésima evolución. 132,133 El edema cerebral puede ocurrir con o sin hipertensión intracraneal. 132 Tanto el manitol como la HS han sido recomendados en perros y gatos si se sospecha de edema cerebral o de hipertensión intracraneal elevada. 134, 135

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con ROSC después del paro cardiaco (P) la administración de manitol o de HS (I) comparado con el cuidado estándar (C) resulta en una mejor evolución (O) (supervivencia a la salida del hospital; función neurológica)?

Conclusión

No pudieron identificarse ensayos clínicos o experimentales en ninguna especie sobre el uso de manitol después de CPR. Un estudio veterinario prospectivo observacional detectó una asociación entre la administración de manitol y una mejor evolución, cuando la droga fue administrada durante el CPR. No se pueden hacer recomendaciones específicas en contra o a favor del uso rutinario de ya sea manitol o de HS después de un paro cardiaco.

Resumen de la evidencia

Un estudio veterinario retrospectivo (LOE 4, regular/neutral) menciona el uso de manitol durante CPR en perros y gatos; sin embargo, el efecto en el resultado no fue reportado. 4 Un estudio veterinario prospectivo observacional (LOE 2, pobre/neutral) reportó que la administración de manitol durante el paro se asoció con una mejoría de la supervivencia; sin embargo, el estudio no fue diseñado para determinar una relación causal. 3 En un modelo porcino de paro cardíaco se reportó que la HS mejoró el flujo sanguíneo al miocardio y la presión de perfusión miocárdica (LOE 6, pobre/apoyando) 136,137 y aumentó el flujo sanguíneo cerebral (LOE 6, pobre/apoyando) 138. Un estudio simple piloto en personas sugiere que la combinación de HS y hidroxietil almidón puede mejorar la supervivencia a corto plazo (LOE 6, pobre/apoyando), 139 pero esto no fue confirmado en un ensayo aleatorio controlado subsecuente (LOE 6, bueno/neutral) 136. Un estudio en un modelo porcino de CPA reportó que la administración de HS atenuó el daño cerebral y miocárdico (LOE 6, regular/apoyando). 32

Lagunas del conocimiento

La experiencia clínica en pacientes individuales sugiere que el manitol puede ser eficaz en el manejo de un estado de deterioro neurológico, No han habido ensayos clínicos controlados o experimentales en ninguna especie con respecto a la eficacia de manitol durante el CPR. Tampoco existen estudios clínicos prospectivos en perros y gatos con respecto a HS; sin embargo, la evidencia experimental en otras especies sugiere un beneficio.

Protección metabólica y post ROSC (PA17)

La supervivencia o la muerte (apoptosis o necrosis) de los organelos, órganos y del individuo, dependen del balance entre la producción de energía y la utilización en particular, y entre todos, de las mitocondrias. Si el agotamiento de ATP es ligero, las células y los organelos son capaces de una recuperación total una vez que la circulación espontánea se haya restablecido. De manera progresiva se producen magnitudes mas severas de isquemia resultando en apoptosis o necrosis mitocondrial.

Las células y las mitocondrias son afectadas adversamente por la hipoxia del CPA y subsecuentemente por el daño de reperfusión. Durante el periodo de hipoxia, las mitocondrias secuestran grandes cantidades de calcio, activando el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP). La activación del mPTP ocurre temprano después de la reperfusión; sin embargo, su activación durante la isquemia es inhibida por la acidosis presente durante el CPA. Una membrana interna mitocondrial intacta e impermeable es vital para la regulación de la acumulación de iones de hidrógeno en el espacio intermembrana de la mitocondria (generado por la cadena de transporte de electrones). Es el hidrógeno y el gradiente eléctrico lo que conduce al ATP sintasa (complejo) fosforilación del ADP hacia ATP. La activación del mPTP conduce a un aumento del ROS. Estos radicales altamente inestables de oxígeno y nitrógeno causan lipoperoxidación de todos los organelos y de las membranas celulares, ocasionando la ruptura de las cadenas de DNA y también activa el mPTP.

El daño al DNA activa a la poli ADP ribosa polimerasa (PARP) una familia de enzimas reparadoras de DNA. Mientras es importante reparar el DNA, estas enzimas consumen una gran cantidad de energía en un tiempo en el cual la producción de energía se encuentra severamente comprometida por la falla mitocondrial. La meta de las estrategias terapéuticas metabólicas es el reducir algunos de los procesos dañinos recién mencionados que ocurren durante el proceso de reperfusión debido a un CPA prolongado.

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con ROSC después de un paro cardíaco (P) el uso de protectores metabólicos (etil piruvato, inhibidores de PARP, protectores mitocondriales, antioxidantes) (I) en opuesto al cuidado estándar (C), mejora el resultado (O)?

Conclusión

No existen estudios clínicos en perros y gatos en relación con esta pregunta PICO. Los estudios experimentales en perros, gatos, cerdos y roedores son de supervivencia a corto plazo y la terapia en la mayoría de los casos es administrada antes de ROSC. Los estudios no estuvieron dirigidos a la supervivencia a largo plazo de ninguna manera que pudiera equipararse a una "salida del hospital". Se estudió un grupo heterogéneo de estrategias terapéuticas por lo que no se puede obtener un simple mecanismo o una droga que destaque y que pueda considerarse para su uso en ensayos clínicos. No ha habido estudios clínicos en el uso de protectores metabólicos en humanos. La evidencia, a la fecha, solo puede describirse como sugerente o prometedora.

Resumen de la evidencia

Se ha reportado que la inhibición del intercambio Na^+/H^+ y de los canales de sodio de la membrana reduce la sobrecarga de calcio intracelular y mitocondrial (LOE 6, buena/neutral), 140 para disminuir el daño mitocondrial (LOE 6, bueno/neutral) 140 y neuronal y para mejorar la función mitocondrial (LOE 6, bueno/apoyando) 141,143 (LOE 6, bueno/neutral) 140 y neuronal que son secundarias a la isquemia-reperfusión y para mejorar ROSC (LOE 6, bueno/apoyando). 143 El mecanismo propuesto sobre el beneficio de limitar la acumulación de sodio intracelular es mediante limitar la acumulación de calcio intracelular. Acerca de esto, la inhibición de la liberación del neurotransmisor glutamato (LOE 6, regular/neutral) 144,145 o la inhibición del receptor neuronal de glutamato 145,146 también demostró disminuir la degeneración neuronal secundaria después de un daño cerebral traumático o por isquemia-reperfusión en algunos pero no en todos los estudios (LOE 3, regular/neutral) 147 Hubieron algunos pocos estudios que evaluaron los bloqueadores de los canales de calcio PCA 145; de los cuales uno (LOE 6, pobre/neutral) 148 reportó una reducción en la degeneración neuronal.

Han habido diversos antioxidantes administrados durante o después de la resucitación que se han evaluado para su efectividad en PCA: alfa-fenil t-butil-nitrona (PBN) (LOE 6, bueno/apoyando); 149 nitrito (LOE 6, bueno/apoyando); 150 aminoesteroides-21 (LOE 3, regular/apoyando); 69,151 azul de metileno (LOE 3, regular/neutral). 152 En general, los antioxidantes se encuentran asociados con una reducción de los marcadores de daño oxidativo (PBN, Nitrito) (LOE 6, bueno/apoyando), función cardiovascular mejorada (PBN, nitrito) (LOE 6, buena/apoyando), reducción del daño neurológico (PBN, nitrito, (LOE 6, bueno/apoyando) aminoesteroides-21 (LOE 3, regular/apoyando) azul de metileno (LOE 3, regular/apoyando)). Algunas terapias con antioxidantes no tuvieron un efecto demostrable sobre el beneficio de supervivencia post CPR (N-acetilcisteína, (LOE 3, regular/neutral), 153 dismutasa/catalasa de superóxido (LOE 3, regular/neutral). 154)

Se reportó que las terapias que bloquean el mPTP, tales como el sulfuro de hidrógeno 155 y la ciclosporina A, 156 mejoran la supervivencia y las funciones neurológicas y del miocardio (LOE 6, buena/apoyando) 157 Un estudio que combinó radicales libres PBN y ciclosporina bloqueadora de mPTP (LOE 6, bueno/apoyando) 158 dio como resultado un mas rápido ROSC y una mejoría en los puntajes neurológicos a las 24 horas en un modelo de paro cardíaco en cerdos. La búsqueda no encontró ningún artículo de relevancia relacionado con la inhibición de enzimas PARP durante PCA.

Unos pocos estudios evaluaron la preservación de la función mitocondrial proporcionando sustratos metabólicos tales como adenosina 159 o piruvato. 160 Estas terapias reportaron de manera general mejorar la supervivencia (adenosina) (LOE 6, regular/neutral) 159, mejorar la función del miocardio (piruvato) (LOE 3, regular/neutral), 160 y disminuir el daño neurológico (adenosina) (LOE 6,

regular/neutral). 159 Un estudio de etil piruvato no reportó ningún beneficio (LOE 6, regular/neutral). 161

Lagunas del conocimiento

Existe una necesidad para identificar si las intervenciones múltiples o individuales interfieren de manera efectiva con las patologías que conducen a la falla orgánica después del paro cardíaco. Se requieren ensayos clínicos subsecuentes para determinar si estas intervenciones prometedoras son efectivas y seguras en el tratamiento de la enfermedad clínica complicada que le sigue al paro cardíaco.

Terapia en paquete post-ROSC (PA19)

Es un reto el poder comprobar acerca del beneficio de una intervención individual sobre la evolución del estado de una enfermedad compleja con un bajo índice de supervivencia. Los estudios son criticados cuando incorporan intervenciones múltiples, incluso si el tratamiento ha demostrado ser eficaz, porque no se encuentra claro cual componente de la terapia combinada proporcionó tal beneficio. Y sin embargo, es muy posible que los tratamientos individuales sean inefectivos en tratar enfermedades complicadas y de que, de hecho, una terapia compleja (en paquete) sea necesaria. En suma, no existe una definición estándar de que comprende “un protocolo de cuidado comprensivo” y de que manera es diferente a un “cuidado estándar” y es en este contexto de este antecedente amorfo que hacemos esta pregunta PICO.

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con ROSC después del paro cardíaco (P) el uso de un protocolo de tratamiento comprensivo (I) en oposición al cuidado estándar (C) mejora el resultado (ej, supervivencia) (O)?

Conclusión

No existen estudios clínicos que evalúen esta pregunta PICO. Los estudios de laboratorio sugieren que la hipotermia, hipertensión y la normocapnia (comparado con la normotermia, normotensión y hipocapnia) mejoran el desarrollo neurológico en el periodo PCA, como ya se describió en esta revisión. La hemodilución pudiera o no contribuir a este efecto benéfico. La terapia combinada de tiopental, metilprednisolona y fenitoina y tal vez antioxidantes pudieran mejorar la recuperación neurológica del paro cardíaco.

Resumen de la evidencia

La hipotermia terapéutica leve (34.2° C comparado con 37.5 C), hemodilución (PCV 31% en contra de 41%) y normocapnia (36 mm Hg en contra de 30 mm Hg) se asociaron con un mejor desempeño general, disminución del déficit neurológico y mejores puntuaciones de daño histopatológico 96 horas después de ROSC en un modelo de CPA canino (LOE 3, bueno/apoyando). 162 En un estudio previo del mismo laboratorio (LOE 3, regular/apoyando) una hipertensión inducida con norepinefrina (inicialmente MAP > 100 mm Hg con una MAP sostenida > 140 mm Hg comparado con MAP de 100 mm Hg) mejoró de manera significativa el desempeño neurológico. 47 En un estudio de seguimiento (LOE 3, regular/neutral), se demostró nuevamente que la hipotermia mejoró la evolución neurológica. La evolución neurológica mejoró aún mas con la adición de tiopental y de tiopental/ metilprednisolona/ fenitoina, aunque solamente algunas de las mejorías fueron significativas. 121 En otro estudio de seguimiento (LOE 3, regular/neutral), la puntuación de desempeño general, pero no la puntuación del daño histopatológico ni los marcadores de daño oxidativo, fue mejorado con el antioxidante Tempol. 163 Los pacientes caninos en un estudio veterinario (LOE 2, pobre/apoyando) tuvieron mas probabilidad de sobrevivir si fueron tratados con manitol, lidocaína, dopamina, corticosteroides o vasopresina. 3

Un estudio humano de relevancia (LOE 6, regular/apoyando) demostró una fuerte tendencia hacia el beneficio con el tratamiento de la optimización hemodinámica junto con la hipotermia. 17 Algunos estudios humanos (LOE 6, regular/apoyando) demostraron que la falla en adherirse a los lineamientos de resucitación dan como resultado una disminución del número de supervivientes. 83,164,165

Lagunas del conocimiento

En relación con esta pregunta PICO, no existe un protocolo de tratamiento comprensivo establecido para PCA que haya demostrado ser superior. Se necesitan hacer estudios que combinen intervenciones que se crea sean de beneficio (seguidos por los que se pensaron pero no se probó que fueran efectivos) para encontrar tratamientos aditivos e inclusive sinérgicos.

Centros especializados y cuidado post-ROSC (PA20)

Existe cierta evidencia de que los ICU intensivistas humanos prometen mejores resultados (Silverman et al., 2011), y a pesar de que las evoluciones de los paros cardiacos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica mejoraron teniendo una enfermera principal con mayor experiencia, los resultados no mejoraron estadísticamente con la presencia del médico senior tratante de la unidad de cuidados intensivos (Gaies MG, 2011). Con respecto al cuidado de PCA, el especialista debe ser experto en cuidado cardiopulmonar-cerebral-renal-fluidos /metabólico-electrolítico; en otras palabras, un intensivista. Aunque tal vez implícita, un “centro especializado” no necesariamente es igual a tener los servicios de un intensivista (tal como la mayoría de los hospitales veterinarios en los Estados Unidos con esta designación no los tienen).

Pregunta PICO

¿En perros y gatos con ROSC después de un paro cardiaco (P), el cuidado post-CPR en un centro especializado (I), comparado con el cuidado post-CPR en un centro no especializado (C) proporciona mejores resultados (O) (ej, tasas de supervivencia o evolución neurológica)?

Conclusión

A pesar de que la idea de transferir pacientes post-ROSC a centros especializados para su cuidado parezca razonable, no existen estudios clínicos veterinarios que atiendan de manera específica esta pregunta. El único estudio veterinario a penas remotamente relevante a esta pregunta PICO reportó que los perros que sobrevivieron fueron aquellos que se trataron con varias drogas y con mas personas involucradas. 3 Los estudios humanos sugieren que los pacientes PCA pueden tener mejores resultados cuando son tratados en instalaciones especializadas con una mayor experiencia en el tratamiento de PCA.

Resumen de la evidencia

El único estudio veterinario que apenas es de remota relevancia para esta pregunta PICO (LOE 2, pobre/neutral) reportó que los perros que tuvieron mas probabilidades de sobrevivir fueron aquellos que se trataron con manitol, lidocaína, fluidos, dopamina, corticosteroides o vasopresina y que los gatos que tuvieron mas probabilidad de sobrevivir fueron aquellos que tuvieron mas personas participando en los esfuerzos de resucitación. 3 Varios estudios humanos adentro de hospital (LOE 6, bueno/apoyando), 166 (LOE 6, regular/apoyando) 23, 167 y OHCA (LOE 6, regular/se opone) 168,169 que fueron exitosamente resucitados sugieren que los centros con mayor

experiencia en cuidado post-ROSC y con tasas mas altas de cuidador-paciente fueron asociados a una mayor supervivencia.

Lagunas del conocimiento

No existen estudios clínicos veterinarios que evalúen si el referir a los pacientes a un centro especializado tiene un beneficio para el resultado.

Discusión

Existe una gran discrepancia entre el número de animales que alcanzan ROSC y el número de animales que actualmente salen del hospital, lo que sugiere que una mejoría de las estrategias terapéuticas de PCA pudiera mejorar tales resultados. 3,4 Dicha conclusión debe, sin embargo, temperarse por el hecho de que un gran número de paros cardiacos se encuentran asociados a procesos letales por enfermedades subyacentes.

Mas allá del análisis post-hoc de una serie de casos, no existen estudios veterinarios clínicos que evalúen intervenciones en el post-ROSC en el perro y el gato. Existen relativamente pocos estudios experimentales (LOE 3) en perros y gatos, y pocos estudios experimentales en otras especies tales como cerdos y ratas (LOE 6). Tomado en total, con el modesto número de estudios clínicos en personas (LOE 6), estos estudios proporcionan evidencia que puede ser utilizada para apoyar algunas recomendaciones veterinarias por el momento. Que incluyen:

La hipoxemia e hiperoxemia deben ser evitadas; la normoxemia es la meta. Una leve hipotermia tiene un efecto positivo en el resultado, pero no existe evidencia que sugiera que una tasa específica de recalentamiento mas allá de la noción de que el recalentamiento debe ocurrir lentamente (e.g., menos de 1 ° C/hora).

A pesar de que no existe evidencia que la administración de corticosteroides durante la resucitación tenga alguna ventaja en la supervivencia, existe la sugerencia de que un síndrome de insuficiencia adrenal aparece post-ROSC (en personas) y que en estos pacientes la terapia de reemplazo con corticosteroides puede mejorar la supervivencia.

Quizás sorprendentemente, no hay un consenso en el manejo del dióxido de carbono durante el periodo post resucitación. Algunos estudios apoyan el mantenimiento de la normocapnia mientras que otros apoyan la hipocapnia. La hipercapnia debe ser evitada.

Aunque intuitivamente ventajosa y un poco apoyada por la investigación en personas, no existe evidencia de que la optimización hemodinámica tenga un beneficio sobre la supervivencia en perros y gatos. También hace falta una definición para “optimización hemodinámica”. Será difícil el diseñar e interpretar tales estudios sin una meta clara. Claramente, el tema deberá definirse de manera mas precisa como “fluidos contra no fluidos” o “cristaloides contra coloides”. La presión sanguínea pudiera ser un punto de partida para la optimización hemodinámica; los estudios sugieren que la hipotensión y la hipertensión severa se encuentran asociadas con peores resultados y que las presiones normal y normal-alta pudieran estar asociadas a mejores resultados. Pero aún así la conclusión es problemática debido a que la definición de hipo-, en contra de normo., en contra de hipertensión fueron variados dentro de los estudios. A la mejor este concepto se encuentra mal dirigido porque una presión sanguínea “apropiada” está relacionada con la presión intracraneana, ya que la presión de perfusión cerebral (la diferencia entre la presión arterial media y la presión intracraneal) es el determinante primario de la perfusión cerebral. Los estudios que evalúan la presión sanguínea sin tener en cuenta tales relaciones pueden quedar condenados a demostrar “sin diferencias significativas”. Sin este fundamento, ni siquiera estamos cercanos a determinar si una droga es superior a la otra para el apoyo de la presión sanguínea o para la optimización hemodinámica.

No existe evidencia de que la profilaxis anticonvulsiva es eficaz en perros y gatos ni tan poco se ha establecido si las convulsiones PCA son un problema en estas especies. No existen estudios clínicos o experimentales en ninguna especie que evalúe algún beneficio en la supervivencia con cualquier protector metabólico.

La mayor parte de esta revisión se ha enfocado en la eficacia de las intervenciones individuales. Bien puede ser que las intervenciones individuales no son lo suficientemente fuertes para dominar los estragos de un CPA. Por lo tanto, la pregunta de la terapia en paquete, una aproximación como de balazo hacia todos los problemas sospechados, pueda ser lo que se necesite. Desde un punto de vista mecánico, es conveniente demostrar la eficacia de las terapias individuales, pero desde el punto de vista del paciente, la supervivencia con una buena función neurológica es lo único importante. Intuitivamente, un plan de resucitación en paquete y comprensivo puede tener un beneficio en el resultado pero hay poca evidencia para definir cual debería ser.

La última pregunta que hicimos fue si el referir a un centro especializado pudiera tener un mejor resultado para los pacientes con CPA, y otra vez se encontró un mínimo de literatura que apoyara tal recomendación. Los estudios experimentales en animales y los ensayos clínicos en humanos si sugieren que una terapia mas intensiva encaminada a metas ofrece un beneficio para la supervivencia, pero ningún estudio evaluó quienes sean los mejores para proporcionar dicho cuidado.

Esta investigación ha identificado lo que sabemos y lo que no sabemos acerca del cuidado de pacientes que han sufrido de CPA y ROSC. La escasez de información crea una gran oportunidad para la investigación clínica. Los estudios clínicos en CPR en medicina veterinaria para la comprobación de las hipótesis serán difíciles de lograr debido al pequeño número de animales con los que nos enfrentamos. Los estudios son probablemente ejecutables si los objetivos son claros y éticamente definidos y puedan organizarse esfuerzos de cooperación.

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 Drobotz, Experto ACVECC; William W. Muir, ACVECC y Experto ACVA; Erik Hofmeister, Experto ACVA. Finalmente quisiéramos agradecer 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 Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *J Am Med Assoc* 2008; **300**(12):1423–1431. [CrossRef, PubMed, CAS, Web of Science®](#) Times Cited: 307

2 Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003; **58**(3):297–308. [CrossRef, PubMed, Web of Science®](#) Times Cited: 309

- 3 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
- 4 Kass PH, Haskins SC. Survival following cardiopulmonary resuscitation in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care* 1992; **2**(2):57–65. [Direct Link:AbstractPDF\(778K\)References](#)
- 5 Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation. *Circulation* 2008; **118**(23):2452–2483. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 163
- 6 Boller M, Boller EM, Oodegard S, et al. Small animal cardiopulmonary resuscitation requires a continuum of care: proposal for a chain of survival for veterinary patients. *J Am Vet Med Assoc* 2012; **240**(5):540–554. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 2
- 7 Adrie C, Adib-Conquy M, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *J Am Heart Assoc* 2002; **106**(5):562–568. [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 185
- 8 Cerchiari EL, Safar P, Klein E, et al. Cardiovascular function and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The cardiovascular post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 1993; **25**(1):9–33. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 41
- 9 Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**(1):232–240. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 145
- 10 Zia A, Kern KB. Management of postcardiac arrest myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2011; **17**(3):241–246. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 2
- 11 Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B, et al. Hospital mortality after out-of-hospital cardiac arrest among patients found in ventricular fibrillation. *Resuscitation* 1995; **29**(1):11–21. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 26
- 12 Trzeciak S, Jones AE, Kilgannon JH, et al. Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 2009; **37**(11):2895–2903; quiz 2904. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 22
- 13 Laurent I, Monchi M, Chiche J-D, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**(12):2110–2116. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 152
- 14 Meyer RJ, Kern KB, Berg RA, et al. Post-resuscitation right ventricular dysfunction: delineation and treatment with dobutamine. *Resuscitation* 2002; **55**(2):187–191. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 26
- 15 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal directed therapy in the treatment of the severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; **345**(19):1368–1377. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 2629
- 16 Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; **34**(4):1025–1032. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 146

- 17 Gaijeski DF, Band RA, Abella BS, et al. Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009; **80**(4):418–424.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 47
- 18 Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardized treatment protocol for postresuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; **73**(1):29–39.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 240
- 19 Reinhart K, Rudolph T, Bredle D, et al. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest* 1989; **95**(6):1216–1221.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 102
- 20 Stevenson CK, Kidney BA, Duke T, et al. Serial blood lactate concentrations in systemically ill dogs. *Vet Clin Pathol* 2007;**36**(3):234–239.[Direct Link:AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(80K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 10
- 21 Kliegel A, Losert H, Sterz F, et al. Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine* 2004;**83**(5):274–279.[CrossRef](#),[PubMed](#),[CAS](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 25
- 22 Poeze M, Solberg BCJ, Greve JWM, et al. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: what is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med* 2005; **33**(11):2494–2500.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 27
- 23 Carr BG, Goyal M, Band RA, et al. A national analysis of the relationship between hospital factors and post-cardiac arrest mortality.*Intensive Care Med* 2009; **35**(3):505–511.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 27
- 24 Bernard S, Buist M, Monteiro O, et al. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003; **56**(1):9–13.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 230
- 25 Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia.*N Engl J Med* 2002; **346**(8):557–563.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 1468
- 26 Kim F, Olsufka M, Carlborn D, et al. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2005; **112**(5):715–719.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 105
- 27 Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 2007; **115**(24):3064–3070.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 146
- 28 Kliegel A, Losert H, Sterz F, et al. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest – a feasibility study. *Resuscitation* 2005; **64**(3):347–351.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 72
- 29 Nordmark J, Johansson J, Sandberg D, et al. Assessment of intravascular volume by transthoracic echocardiography during therapeutic hypothermia and rewarming in cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2009; **80**(11):1234–1239.[CrossRef](#),[PubMed](#),[Web of Science](#)® Times Cited: 9

- 30 Jacobshagen C, Pax A, Unsöld BW, et al. Effects of large volume, ice-cold intravenous fluid infusion on respiratory function in cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2009; **80**(11):1223–1228. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 18
- 31 Heradstveit BE, Guttormsen AB, Langørgen J, et al. Capillary leakage in post-cardiac arrest survivors during therapeutic hypothermia – a prospective, randomized study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010; **18**:29. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 3
- 32 Krieter H, Denz C, Janke C, et al. Hypertonic-hyperoncotic solutions reduce the release of cardiac troponin I and S-100 after successful cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Anesth Analg* 2002; **95**:1031–1036. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 16
- 33 Bertsch T, Denz C, Janke C, et al. Hypertonic-hyperoncotic solutions decrease cardiac troponin I concentrations in peripheral blood in a porcine ischemia-reperfusion model. *Exp Toxicol Pathol* 2001; **53**(2–3):153–156. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 4
- 34 Kaakinen T, Alaoja H, Heikkinen J, et al. Hypertonic saline dextran improves outcome after hypothermic circulatory arrest: a study in a surviving porcine model. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**(1):183–190. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 4
- 35 Capone A, Safar P, Radovsky A, et al. Complete recovery after normothermic hemorrhagic shock and profound hypothermic circulatory arrest of 60 minutes in dogs. *J Trauma* 1996; **40**(3):388–395. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 48
- 36 Leonov Y, Sterz F, Safar P, et al. Hypertension with hemodilution prevents multifocal cerebral hypoperfusion after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 1992; **23**(1):45–53. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 49
- 37 Mayr V, Luckner G, Jochberger S, et al. Arginine vasopressin in advanced cardiovascular failure during the postresuscitation phase after cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; **72**(1):35–44. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 16
- 38 Angelos MG, Murray HN, Waite MD, et al. Postischemic inotropic support of the dysfunctional heart. *Crit Care Med* 2002; **30**(2):410–416. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 9
- 39 Huang L, Weil MH, Sun S, et al. Levosimendan improves postresuscitation outcomes in a rat model of CPR. *J Lab Clin Med* 2005; **146**(5):256–261. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 25
- 40 Huang L, Weil MH, Tang W, et al. Comparison between dobutamine and levosimendan for management of postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2005; **33**(3):487–491. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 34
- 41 Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, et al. Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction. Treatment with dobutamine. *Circulation* 1997; **95**(12):2610–2613. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 78
- 42 Tennyson H, Kern KB, Hilwig RW, et al. Treatment of postresuscitation myocardial dysfunction: aortic counterpulsation versus dobutamine. *Resuscitation* 2002; **54**(1):69–75. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 17
- 43 Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, et al. Optimal dosing of dobutamine for treating postresuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation* 2004; **61**(2):199–207. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 45

- 44 Wang J, Weil MH, Tang W, et al. Levosimendan improves postresuscitation myocardial dysfunction after beta-adrenergic blockade. *J Lab Clin Med* 2005; **146**(3):179–183. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 5
- 45 Voelckel WG, Lindner KH, Wenzel V, et al. Effect of small-dose dopamine on mesenteric blood flow and renal function in a pig model of cardiopulmonary resuscitation with vasopressin. *Anesth Analg* 1999; **89**(6):1430–1436. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 4
- 46 Studer W, Wu X, Siegemund M, et al. Influence of dobutamine on the variables of systemic haemodynamics, metabolism, and intestinal perfusion after cardiopulmonary resuscitation in the rat. *Resuscitation* 2005; **64**(2):227–232. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 11
- 47 Sterz F, Leonov Y, Safar P, et al. Hypertension with or without hemodilution after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 1990; **21**(8):1178–1184. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 66
- 48 Safar P, Stezoski W, Nemoto EM. Amelioration of brain damage after 12 minutes' cardiac arrest in dogs. *Arch Neurol* 1976; **33**(2):91–95. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 153
- 49 Safar P, Xiao F, Radovsky A, et al. Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion. *Stroke* 1996; **27**(1):105–113. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 166
- 50 Müllner M, Sterz F, Binder M, et al. Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery. *Stroke* 1996; **27**(1):59–62. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 44
- 51 Bleyaert A, Safar P, Nemoto E, et al. Effect of postcirculatory-arrest life-support on neurological recovery in monkeys. *Crit Care Med* 1980; **8**(3):153–156. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 16
- 52 Angelos MG, Ward KR, Beckley PD. Norepinephrine-induced hypertension following cardiac arrest: effects on myocardial oxygen use in a swine model. *Ann Emerg Med* 1994; **24**(5):907–914. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 2
- 53 Hachimi-Idrissi S, Corne L, Huyghens L. The effect of mild hypothermia and induced hypertension on long term survival rate and neurological outcome after asphyxial cardiac arrest in rats. *Resuscitation* 2001; **49**(1):73–82. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 15
- 54 Neumar RW. Optimal oxygenation during and after cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2011; **17**(3):236–240. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 4
- 55 Todd MM, Tommasino CSH. Cerebrovascular effects of prolonged hypocarbia and hypercarbia after experimental global ischemia in cats. *Crit Care Med* 1985; **13**(9):720–723. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 13
- 56 Vanicky I, Marsala M, Murár J, et al. Prolonged postischemic hyperventilation reduces acute neuronal damage after 15 min of cardiac arrest in the dog. *Neurosci Lett* 1992; **135**(2):167–170. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 16
- 57 Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *J Am Med Assoc* 2002; **287**(3):345–355. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 443

58 Lee J, Drobatz K, Koch M, et al. Indications for and outcome of positive-pressure ventilation in cats: 53 cases (1993–2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005; **226**(6):924–931. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 10

59 Kuisma M, Boyd J, Voipio V, et al. Comparison of 30 and the 100% inspired oxygen concentrations during early postresuscitation period: a randomized controlled pilot study. *Resuscitation* 2006; **69**(2):199–206. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 20

60 Smith J, Roberts WH, Miller JD, et al. Controlled cardiac reoxygenation does not improve myocardial function following global myocardial ischemia. *Int J Surg* 2006; **4**(3):153–159. [CrossRef](#), [PubMed](#)

61 Lipinski CA, Hicks SD, Callaway CW. Normoxic ventilation during resuscitation and outcome from asphyxial cardiac arrest in rats. *Resuscitation* 1999; **42**(3):221–229. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 32

62 Zwemer CF, Whitesall SE, D'Alecy LG. Hypoxic cardiopulmonary-cerebral resuscitation fails to improve neurological outcome following cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 1995; **29**(3):225–236. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 20

63 Balan IS, Fiskum G, Hazelton J, et al. Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest. *Stroke* 2006; **37**(12):3008–3013. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 64

64 Liu Y, Rosenthal RE, Haywood Y, et al. Normoxic ventilation after cardiac arrest reduces oxidation of brain lipids and improves neurological outcome. *Editorial Comment Stroke* 1998; **29**(8):1679–1686. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 84

65 Marsala J, Marsala M, Vanicky I, et al. Postcardiac arrest hyperoxic resuscitation enhances neuronal vulnerability of the respiratory rhythm generator and some brainstem and spinal cord neuronal pools in the dog. *Neurosci Lett* 1992; **146**(2):121–124. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 22

66 Richards EM, Fiskum G, Rosenthal RE, et al. Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism. *Stroke* 2007; **38**(5):1578–1584. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 45

67 Richards EM, Rosenthal RE, Kristian T, et al. Postischemic hyperoxia reduces hippocampal pyruvate dehydrogenase activity. *Free Radic Biol Med* 2006; **40**(11):1960–1970. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 33

68 Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE, et al. Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; **26**(6):821–835. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 56

69 Zwemer CF, Whitesall SE, D'Alecy LG. Cardiopulmonary-cerebral resuscitation with 100% oxygen exacerbates neurological dysfunction following nine minutes of normothermic cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 1994; **27**(2):159–170. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 88

70 Abdel-Rahman U, Risteski P, Tizi K, et al. Hypoxic reoxygenation during initial reperfusion attenuates cardiac dysfunction and limits ischemia-reperfusion injury after cardioplegic arrest in a porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **137**(4):978–982. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 10

- 71 Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *J Am Med Assoc* 2010; **303**(21):2165–2171. [CrossRef](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 62
- 72 Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation* 2011; **123**(23):2717–2722. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 12
- 73 Mickel HS, Vaishnav YN, Kempinski O, et al. Breathing 100% oxygen after global brain ischemia in Mongolian Gerbils results in increased lipid peroxidation and increased mortality. *Stroke* 1987; **18**(2):426–430. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 111
- 74 The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; **346**(8):549–556. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 1461
- 75 Nozari A, Safar P, Stezoski SW, et al. Mild hypothermia during prolonged cardiopulmonary cerebral resuscitation increases conscious survival in dogs. *Crit Care Med* 2004; **32**(10):2110–2116. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 32
- 76 Nozari A, Safar P, Stezoski SW, et al. Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2006; **113**(23):2690–2696. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 67
- 77 Che D, Li L, Kopil CM, et al. Impact of therapeutic hypothermia onset and duration on survival, neurologic function, and neurodegeneration after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2011; **39**(6):1423–1430. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 3
- 78 Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, et al. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008; **71**(19):1535–1537. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 60
- 79 Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Horsted TI, et al. The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009; **80**(2):171–176. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 22
- 80 Cheung KW, Green RS, Magee KD. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in postcardiac arrest patients. *J Emerg Med* 2006; **8**(5):329–337. [PubMed](#)
- 81 Gillies M a, Pratt R, Whiteley C, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation* 2010; **81**(9):1117–1122. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times cited: 9
- 82 Vanston VJ, Lawhon-Triano M, Getts R, et al. Predictors of poor neurologic outcome in patients undergoing therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *South Med J* 2010; **103**(4):301–306. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 2
- 83 Oddo M, Rossetti AO. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2011; **17**(3):254–259. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 5
- 84 Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg* 1950; **132**(5):849–866. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 507

- 85 Wu X, Drabek T, Kochanek PM, et al. Induction of profound hypothermia for emergency preservation and resuscitation allows intact survival after cardiac arrest resulting from prolonged lethal hemorrhage and trauma in dogs. *Circulation* 2006; **113**(16):1974–1982. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 20
- 86 Wu X, Drabek T, Tisherman SA, et al. Emergency preservation and resuscitation with profound hypothermia, oxygen, and glucose allows reliable neurological recovery after 3 h of cardiac arrest from rapid exsanguination in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; **28**(2):302–311. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 11
- 87 Savvas I, Anagnostou T, Papazoglou LG, et al. Successful resuscitation from cardiac arrest associated with extradural lidocaine in a dog. *Vet Anaesth Analg* 2006; **33**(3):175–178. Direct Link: [AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(50K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 4
- 88 Eshel G, Reisler G, Berkovitch M, et al. Comparison of fast versus slow rewarming following acute moderate hypothermia in rats. *Paediatr Anaesth* 2002; **12**(3):235–242. Direct Link: [AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(107K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 4
- 89 Jo YH, Kim K, Rhee JE, et al. Therapeutic hypothermia attenuates acute lung injury in paraquat intoxication in rats. *Resuscitation* 2011; **82**(4):487–491. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)®
- 90 Behringer W, Prueckner S, Safar P, et al. Rapid induction of mild cerebral hypothermia by cold aortic flush achieves normal recovery in a dog outcome model with 20-minute exsanguination cardiac arrest. *Acad Emerg Med* 2000; **7**(12):1341–1348. Direct Link: [AbstractPDF\(101K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 30
- 91 Behringer W, Safar P, Wu X, et al. Survival without brain damage after clinical death of 60–120 mins in dogs using suspended animation by profound hypothermia. *Crit Care Med* 2003; **31**(5):1523–1531. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 53
- 92 Haughn C, Gallo U, Raimonde AJ, et al. Feasibility of a novel veno-veno circuit as a central rewarming method in a severely hypothermic canine model. *Curr Surg* 2003; **60**(4):442–448. [CrossRef](#), [PubMed](#)
- 93 Jeung KW, Min YI, Heo T. Rapidly induced selective cerebral hypothermia using a cold carotid arterial flush during cardiac arrest in a dog model. *Resuscitation* 2008; **77**(2):235–241. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 4
- 94 Kaplan MI, Lee Ja, Hovda LR, et al. Adverse effects associated with inadvertent intravenous penicillin G procaine-penicillin G benzathine administration in two dogs and a cat. *J Am Vet Med Assoc* 2011; **238**(4):507–510. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)®
- 95 Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, et al. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study *Crit Care Med* 1993; **21**(9):1348–1358. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 233
- 96 Leonov Y, Sterz F, Safar P, et al. Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; **10**(1):57–70. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 247
- 97 Morray JP PE. Oxygen delivery and consumption during hypothermia and rewarming in the dog. *Anesthesiology* 1990; **72**(3):510–516. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 23
- 98 Moss JF, Haklin M, Southwick HW RD. A model for the treatment of accidental severe hypothermia. *J Trauma* 1986; **26**(1):68–74. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 15

- 99 Mujsce DJ, Towfighi JVR. Physiologic and neuropathologic aspects of hypothermic circulatory arrest in newborn dogs. *Pediatr Res* 1990; **28**(4):354–360. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 15
- 100 Tanimoto H, Ichinose K, Okamoto T, et al. Rapidly induced hypothermia with extracorporeal lung and heart assist (ECLHA) improves the neurological outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 2007; **72**(1):128–136. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 6
- 101 Zhou Y, Wang D, Du M, et al. Lidocaine prolongs the safe duration of circulatory arrest during deep hypothermia in dogs. *Can J Anaesth* 1998; **45**(7):692–698. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 6
- 102 Pokela M, Heikkinen J, Biancari F, et al. Topical head cooling during rewarming after experimental hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*. 2003; 1899–1910. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 5
- 103 Silfvast T, Pettilä V. Outcome from severe accidental hypothermia in Southern Finland – a 10-year review. *Resuscitation* 2003; **59**(3):285–290. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 34
- 104 Tortorici MA, Mu Y, Kochanek PM, et al. Moderate hypothermia prevents cardiac arrest-mediated suppression of drug metabolism and induction of interleukin-6 in rats. *Crit Care Med* 2009; **37**(1):263–269. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 7
- 105 Lillehei RC, Longestbeam JK, Bloch JH, et al. The nature of irreversible shock: experimental and clinical observations. *Ann Surg* 1964; 160682–160710.
- 106 Wilson GL, White GS, Kosanke SD. Therapeutic effects of prednisolone sodium succinate vs dexamethasone in dogs subjected to *E. coli* septic shock. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; **18**:639–648.
- 107 Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; **184**(3):333–341. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 382
- 108 Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala S, et al. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 1984; **310**(2):82–88. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 178
- 109 Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1987; **317**(11):659–665. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 227
- 110 Lucas CE, Ledgerwood AM. The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock. *Arch Surg* 1984; **119**(5):537–541. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 44
- 111 Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; **317**(11):653–658. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 902
- 112 Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**(1):62–68. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 261
- 113 Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; **337**(8741):582–583. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 243

- 114 Miller JB, Donnino MW, Rogan M, et al. Relative adrenal insufficiency in postcardiac arrest shock is under-recognized. *Resuscitation* 2008; **76**(2):221–225. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 5
- 115 Pene F, Hyvernat H, Mallet V, et al. Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2005; **31**(5):627–633. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 17
- 116 Briegel J, Kellermann W, Forst H, et al. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. *Clin Investig* 1994; **72**(10):782–787. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 108
- 117 Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; **27**(4):723–732. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 427
- 118 Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; **26**(4):645–650. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 428
- 119 Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *J Am Med Assoc* 2002; **288**(7):862–871. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 1247
- 120 Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; **358**(2):111–124. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 480
- 121 Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A, et al. Thiopental combination treatments for cerebral resuscitation after prolonged cardiac arrest in dogs. Exploratory outcome study. *Resuscitation* 2000; **45**(2):119–131. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 17
- 122 Katz L, Vaagenes P, Safar P, et al. Brain enzyme changes as markers of brain damage in rat cardiac arrest model. Effects of cortico-steroid therapy. *Resuscitation* 1989; **17**(1):39–53. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 7
- 123 Jastremski M, Sutton-Tyrrell K, Vaagenes P, et al. Glucocorticoid treatment does not improve neurological recovery following cardiac arrest. *Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. J Am Med Assoc* 1989; **262**(24):3427–3430. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 2
- 124 Grafton ST, Longstreth WT. Steroids after cardiac arrest: a retrospective study with concurrent, nonrandomized controls. *Neurology* 1988; **38**(8):1315–1316. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 15
- 125 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
- 126 Hui ACF, Cheng C, Lam A, et al. Prognosis following postanoxic myoclonus status epilepticus. *Eur Neurol* 2005; **54**(1):10–13. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 14
- 127 Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. *N Engl J Med* 1986; **314**(7):397–403. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 182

- 128 Longstreth WT, Fahrenbruch CE, Olsufka M, et al. Randomized clinical trial of magnesium, diazepam, or both after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology* 2002; **59**(4):506–514. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 60
- 129 Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up. *J Pediatr* 1998; **132**(2):345–348. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 57
- 130 Goldberg RN, Moscoso P, Bauer CR, et al. Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 1986; **109**(5):851–856. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 41
- 131 Todd MM, Chadwick HS, Shapiro HM, et al. The neurologic effects of thiopental therapy following experimental cardiac arrest in cats. *Anesthesiology* 1982; **57**(2):76–86. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 87
- 132 Wright WL, Geocadin RG. Postresuscitative intensive care: neuroprotective strategies after cardiac arrest. *Semin Neurol* 2006; **26**(4):396–402. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 8
- 133 Metter RB, Rittenberger JC, Guyette FX, et al. Association between a quantitative CT scan measure of brain edema and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2011; **82**(9):1180–1185. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 2
- 134 Cole SG, Otto CM, Hughes D. Cardiopulmonary cerebral resuscitation in small animals – a clinical practice review. Part II. *J Vet Emerg Crit Care* 2003; **13**(1):13–23. Direct Link: [AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(287K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 18
- 135 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
- 136 Breil M, Krep H, Heister U, et al. Randomized study of hypertonic saline infusion during resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2012; **83**(3):347–352. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)®
- 137 Fischer M, Dahmen A, Standop J, et al. Effects of hypertonic saline on myocardial blood flow in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; **54**(3):269–280. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 23
- 138 Krep H, Breil M, Sinn D, et al. Effects of hypertonic versus isotonic infusion therapy on regional cerebral blood flow after experimental cardiac arrest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation* 2004; **63**(1):73–83. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 21
- 139 Bender R, Breil M, Heister U, et al. Hypertonic saline during CPR: feasibility and safety of a new protocol of fluid management during resuscitation. *Resuscitation* 2007; **72**(1):74–81. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 19
- 140 Ayoub IM, Kolarova J, Gazmuri RJ. Cariporide given during resuscitation promotes return of electrically stable and mechanically competent cardiac activity. *Resuscitation* 2010; **81**(1):106–110. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 4
- 141 Ayoub IM, Kolarova JD, Kantola RL, et al. Zoniporide preserves left ventricular compliance during ventricular fibrillation and minimizes postresuscitation myocardial dysfunction through benefits on energy metabolism. *Crit Care Med* 2007; **35**(10):2329–2336. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 11

- 142 Wang S, Radhakrishnan J, Ayoub IM, et al. Limiting sarcolemmal Na⁺ entry during resuscitation from ventricular fibrillation prevents excess mitochondrial Ca²⁺ accumulation and attenuates myocardial injury. *J Appl Physiol* 2007; **103**(1):55–65. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 13
- 143 Wann SR, Weil MH, Sun S, et al. Cariporide for pharmacologic defibrillation after prolonged cardiac arrest. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002; **7**(3):161–169. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#)
- 144 Crumrine RC, Bergstrand K, Cooper AT, et al. Lamotrigine protects hippocampal CA1 neurons from ischemic damage after cardiac arrest. *Stroke* 1997; **28**(11):2230–2236; discussion 2237. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 59
- 145 Schurr A. Neuroprotection against ischemic/hypoxic brain damage: blockers of ionotropic glutamate receptor and voltage sensitive calcium channels. *Curr Drug Targets* 2004; **5**(7):603–618. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 30
- 146 Siesjö BK, Memezawa H, Smith ML. Neurocytotoxicity: pharmacological implications. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; **5**(9):755–767. Direct Link: [AbstractPDF\(773K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 44
- 147 Fleischer JE, Tateishi A, Drummond JC, et al. MK-801, an excitatory amino acid antagonist, does not improve neurologic outcome following cardiac arrest in cats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; **9**(6):795–804. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 61
- 148 Valentino K, Newcomb R, Gadbois T, et al. A selective N-type calcium channel antagonist protects against neuronal loss after global cerebral ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**(16):7894–7897. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 196, [ADS](#)
- 149 Xu K, Puchowicz MA, Sun X, et al. Decreased brainstem function following cardiac arrest and resuscitation in aged rat. *Brain Res* 2010; 1328181–1328189.
- 150 Dezfulian C, Shiva S, Alekseyenko A, et al. Nitrite therapy after cardiac arrest reduces reactive oxygen species generation, improves cardiac and neurological function, and enhances survival via reversible inhibition of mitochondrial complex I. *Circulation* 2009; **120**(10):897–905. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 25
- 151 Natale JE, Schott RJ, Hall ED, et al. Effect of the aminosteroid U74006F after cardiopulmonary arrest in dogs. *Stroke* 1988; **19**(11):1371–1378. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 96
- 152 Sharma HS, Miculescu A, Wiklund L. Cardiac arrest-induced regional blood-brain barrier breakdown, edema formation and brain pathology: a light and electron microscopic study on a new model for neurodegeneration and neuroprotection in porcine brain. *J Neural Transm* 2011; **118**(1):87–114. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 10
- 153 Silbergleit R, Haywood Y, Fiskum G, et al. Lack of a neuroprotective effect from N-acetylcysteine after cardiac arrest and resuscitation in a canine model. *Resuscitation* **40**(3):181–186. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 4
- 154 Cerchiari EL, Sciabassi RJ, Safar P, et al. Effects of combined superoxide dismutase and deferoxamine on recovery of brainstem auditory evoked potentials and EEG after asphyxial cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 1990; **19**(1):25–40. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 13

- 155 Minamishima S, Bougaki M, Sips PY, et al. Hydrogen sulfide improves survival after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation via a nitric oxide synthase 3-dependent mechanism in mice. *Circulation* 2009; **120**(10):888–896. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 37
- 156 Cour M, Loufouat J, Paillard M, et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition to prevent the postcardiac arrest syndrome: a preclinical study. *Eur Heart J* 2011; **32**(2):226–235. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 5
- 157 Friberg H, Wieloch T. Mitochondrial permeability transition in acute neurodegeneration. *Biochimie* **84**(2–3):241–250. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 108
- 158 Liu XL, Nozari A, Basu S, et al. Neurological outcome after experimental cardiopulmonary resuscitation: a result of delayed and potentially treatable neuronal injury? *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; **46**(5):537–546. Direct Link: [AbstractFull Article \(HTML\)PDF\(306K\)ReferencesWeb of Science](#)® Times Cited: 18
- 159 Xu K, Puchowicz MA, Lust WD, et al. Adenosine treatment delays postischemic hippocampal CA1 loss after cardiac arrest and resuscitation in rats. *Brain Res* 2006; **1071**(1):208–217. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 11
- 160 Sharma AB, Knott EM, Bi J, et al. Pyruvate improves cardiac electromechanical and metabolic recovery from cardiopulmonary arrest and resuscitation. *Resuscitation* 2005; **66**(1):71–81. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 11
- 161 Suffoletto BP, Salcido DD, Logue ES, et al. Ethyl pyruvate enhances intra-resuscitation hemodynamics in prolonged ventricular fibrillation arrest. *Resuscitation* 2009; **80**(12):1411–1416. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 2
- 162 Safar P. On the history of modern resuscitation. *Crit Care Med* 1996; **24**(2 Suppl):S3–S11. [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 27
- 163 Behringer W, Safar P, Kentner R, et al. Antioxidant Tempol enhances hypothermic cerebral preservation during prolonged cardiac arrest in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; **22**(1):105–117. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 36
- 164 Kirves H, Skrifvars MB, Vähäkuopus M, et al. Adherence to resuscitation guidelines during prehospital care of cardiac arrest patients. *Eur J Emerg Med* 2007; **14**(2):75–81. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 14
- 165 Sunde K, Søreide E. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: where are we now? *Curr Opin Crit Care* 2011; **17**(3):247–253. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 6
- 166 Callaway CW, Schmicker R, Kampmeyer M, et al. Receiving hospital characteristics associated with survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2010; **81**(5):524–529. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 20
- 167 Carr BG, Kahn JM, Merchant RM, et al. Inter-hospital variability in post-cardiac arrest mortality. *Resuscitation* 2009; **80**(1):30–34. [CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 57
- 168 Engdahl J, Abrahamsson P, Bång a, et al. Is hospital care of major importance for outcome after out-of-hospital cardiac arrest? Experience acquired from patients with out-of-hospital cardiac arrest resuscitated by the same Emergency Medical Service and admitted to one of two hospitals over a 16-year period in the municipality of Göteborg. *Resuscitation* 2000; **43**(3):201–211. [CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science](#)® Times Cited: 54

169 Liu JM, Yang Q, Pirralo RG, et al. Hospital variability of out-of-hospital cardiac arrest survival. *Prehosp Emerg Care* 2008;**12**(3):339–346. CrossRef, PubMed, CAS, Web of Science® Times Cited: 23